



## Medicinsk behandling af kræftsygdomme

*Per Dombernowsky, Heine Høi Hansen,  
Mogens Hansen, Mogens Mørk Hansen,  
Niels Ebbe Hansen, Henning Mouridsen &  
Mikael Rørth*

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af  
Dansk Selskab for Intern Medicin 1996

## Indholdsfortegnelse

### Indledning 1

#### 1.0 Alment om kræftsygdomme 1

- 1.1 Epidemiologi 1
- 1.2 Tumorbiologi 2
- 1.3 Behandlingsstrategi 2
- 1.4 Højdosiskemoterapi og stamcelletransplantation 3
- 1.5 Genterapi 4
- 1.6 Alment om behandlingsindikation 4
- 1.7 Klinisk gennemprøvelse og resultatvurdering 5
- 1.8 Bivirkninger til behandling 5
- 1.9 Vækstfaktorer 6
- 1.10 Alternativ behandling 6
- 1.11 Understøttende behandling og pleje 7
- 1.12 Oversigt over samlet behandlingseffekt 7
- 1.13 Visitationsprincipper 7
- 1.14 Økonomiske omkostninger 7

#### 2.0 Speciel del 8

##### A. Solide tumorer 8

- 2.A.1 Gynækologisk cancer 8
- 2.A.2 Urologisk cancer 8
- 2.A.3 Luncancer og mesoteliom 9
- 2.A.4 Cancer i hoved-halsområdet 9
- 2.A.5 Gastrointestinal cancer 10
- 2.A.6 Brystcancer 10
- 2.A.7 Sarkomer i bløddel og knogler 11
- 2.A.8 Malignt melanom 11
- 2.A.9 Cancer i centralnervesystemet 11
- 2.A.10 Metastaser fra ukendt primærtumor 12

##### B. Hæmatologiske neoplasier 12

- 2.B.1 Akut myeloblastær leukæmi (AML) 12
- 2.B.2 Akut lymfoblastær leukæmi (ALL) 12
- 2.B.3 Kronisk myeloid leukæmi (CML) 13
- 2.B.4 Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) 13
- 2.B.5 Lymphogranulomatosis maligna  
Hodgkin 13
- 2.B.6 Non-Hodgkin-lymfomer 13
- 2.B.7 Myelomatose 14

### Litteratur 14

#### Indledning

Succeskriterierne for kræftbehandling er almindeligvis mere restriktive, end tilfældet er ved de fleste andre medicinske sygdomme. I den offentlige vurdering er der således en klar tendens til at »kræve helbredelse« for kræftsygdomme. I modsætning hertil er man i de andre medicinske grenspecialer vant til at arbejde med sygdomme, hvor behandlingens mål er palliation, som i mange tilfælde også fører til levetidsforlængelse, men ikke helbredelse. Det gælder fx behandlingen af suk-

kersyge, kronisk bronkitis, skrumpelever, kronisk nyreinsufficiens (dialysebehandling), åreforkalkningssygdomme, bindevævssygdomme, parkinsonisme, hjerteinsufficiens – og for den sags skyld forhøjet blodtryk! – Selv de såkaldte bypass-operationer er i de fleste tilfælde alene smertelindrende. Fravær af egentlig helbredelse giver ikke anledning til at sætte de store spørgsmålstegn ved behandlingen af disse lidelser.

Kræft kan i dag behandles med kirurgi, strålebehandling og medicin. Medicinsk behandling drejer sig indtil videre hovedsagelig om cytostatisk behandling (kemoterapi), men hertil kommer ofte behandling med hormoner, antihormoner, cytokiner, antibiotika, analgetika etc. Cytostatisk behandling tilbydes i dag kræftpatienter, hvor målet ofte er symptomlindring og/eller levetidsforlængelse, sjældnere egentlig helbredelse. Behandlingsstrategien må her lægges under hensyntagen til de, ofte betydelige bivirkninger, men det må erindres, at medicinsk kræftbehandling ud over symptomlindring eller levetidsforlængelse, medfører helbredelse hos et mindretal – især børn og yngre.

Valg af medicinsk behandling bør naturligvis ske på et rationelt grundlag, således som det er søgt fremstillet i denne klaringsrapport.

#### 1.0 Alment om kræftsygdomme

##### 1.1 Epidemiologi

Incidensen af kræftsygdomme, også efter alderskorrektion, har gennem årene været jævnt stigende. I Danmark blev der i 1992 registreret cirka 26.000 nye kræfttilfælde, hvoraf knap 5.000 var hudkræft (Tabel 1).

Inden for de forudgående ti år var der sket en stigning i antallet af nye kræfttilfælde på cirka 500 om året. Den største incidensstigning er set ved bryst- og lunge-

Tabel 1. Incidens og mortalitet i 1991 samt prævalens per 31. december 1991 af de hyppigste kræftformer i Danmark.

	Incidens*)	Mortalitet**)	Prævalens*)
Cancer cutis . . . . .	4.454	46	38.128
Cancer mammae <sup>1)</sup> . . . . .	3.159	1.326	26.568
Cancer pulmonis . . . . .	3.121	3.202	3.533
Cancer coli . . . . .	2.036	1.427	10.019
Cancer vesicae urinariae. . . . .	1.507	568	10.210
Cancer prostatae . . . . .	1.437	937	5.527
Cancer recti . . . . .	1.055	607	5.562
CNS-cancer . . . . .	763	310	4.454
Malignt melanom. . . . .	750	200	7.103
Cancer pancreatis . . . . .	657	760	310
Non-Hodgkin-lymfom . . . . .	642	370	2.764
Cancer renis . . . . .	609	319	2.914
Cancer corporis uteri. . . . .	605	193	7.504
Cancer ovarii . . . . .	603	447	2.904
Cancer ventriculi . . . . .	580	585	1.303
Leukæmi . . . . .	567	496	1.995
Cancer cervicis uteri . . . . .	513	237	7.579

1) Inklusive 24 tilfælde hos mænd.

\*) Kilde: Storm et al (1).

\*\*) Kilde: Dødsårsagerne 1991 (2).

kræft hos kvinder, malignt melanom og non-Hodgkin-lymfom, medens incidensen af cancer ventriculi og cancer cervicis uteri har været faldende.

Efter hjerte-kar-sygdomme er kræftsygdomme den hyppigste dødsårsag i Danmark, og 20-25% af alle dødsfald skyldes kræft.

De hyppigste kræfttilfælde (over 500 tilfælde per år) er vist i Tabel 1. Brystkræft og lungekræft tilsammen udgør cirka 26% af alle kræfttilfælde.

Dødeligheden har vist en mindre udtalt stigning end incidensen. I 1991 var antallet af kræftdødsfald cirka 15.000 med en fordeling på de hyppigste kræftformer som vist i Tabel 1. Forholdet mellem incidens og mortalitet afspejler den meget forskellige prognose for forskellige kræftformer. For alle kræftformer under ét vil 59% af mænd og 67% af kvinder være i live et år efter, at diagnosen er stillet, mens de tilsvarende tal efter fem år er henholdsvis 41 og 52%.

Den betydelige forskel i langtidsprognosen afspejler sig også i forholdet mellem incidens og prævalens. I 1991 var der i Danmark knap 157.000 prævalente tilfælde.

### 1.2 Tumorbologi

Maligne tumorer er primært monoklonale cellepopulationer (dvs. udgået fra én celle), der frembyder en række fænotypiske karakteristika. Disse karakteristika er oftest multiple og består af kvantitative forskelle mellem tumorceller og tilsvarende normalceller. De neoplastiske celler ligner således normalceller med hensyn til struktur og fysiologiske funktioner. De vigtigste fænotypiske karakteristika omfatter: 1) autonom vækst, 2) invasion, 3) angiogenese, 4) metastasering. Disse fænotypiske karakteristika skyldes genotypiske ændringer. De genotypiske ændringer har karakter af en progressiv serie af begivenheder, som finder sted i et begrænset antal specifikke gener.

#### A) Onkogener

Et onkogen er et gen, hvis produkter har væsentlig betydning for vækstregulering, dvs. produktion af vækstfaktorer og vækstfaktorreceptorer samt for DNA-transkription. Over 40 onkogener er i dag karakteriseret. Den normale vækst er reguleret ved en fin afstemning af de forskellige onkogens funktion. Den neoplastiske celledens vækst er karakteriseret ved en dysregulering eller ubalance mellem de forskellige onkogener, enten fordi der er for meget af et onkogen, eller fordi det pågældende onkogen har undergået kvalitative ændringer, således at genproduktet får en abnormt fremtrædende funktion.

#### B) Suppressorgener

I de senere år er der beskrevet et antal gener, hvis normale funktion er knyttet til regulering af cellecycelus og DNA-transskription. De mest kendte eksempler på sådanne gener er p53-genet, retinoblastomgenet samt gener knyttet til arvelige former for bryst- og coloncan-

cer. Suppressorgeners funktion er, i modsætning til onkogener, recessiv, dvs. at malign fænotype først fremkommer, når begge alleler er påvirket. Påvirkningen kan enten have karakter af fravær af suppressorgenet eller af kvalitative ændringer, som fører til nedsat funktion af suppressorgenets produkt.

#### C) Andre gener

Gener, der koder for komponenter i DNA-repair-systemet, har utvivlsomt stor betydning for cancerudvikling, men er endnu kun mangelfuldt beskrevet. Gener involveret i programmeret celledød eller apoptose og telomerasegener spiller sikkert en central rolle for udvikling af malignitet.

Det relativt detaljerede billede, der efterhånden tegner sig af den maligne proces' geno- og fænotype, har endnu kun haft få konsekvenser for den kliniske virkelighed. Der er imidlertid næppe tvivl om, at mere målrettet *profylakse* vil være mulig i takt med, at den molekylære karcinogenese beskrives.

Inden for det *diagnostiske* område har karakterisering af de involverede gener og ændringer af disse medført, at man i dag med fx PCR-teknik kan diagnosticere ganske små tumorer helt ned på enkeltcelleplan. Transduktion af tumorceller med markørgener gør det muligt at »følge« disse og at detektere *minimal residual disease* (MRD). I enkelte tilfælde kan udskilte produkter fra tumorceller karakteriseres og måles med så høj følsomhed, at det med biokemisk teknik kan påvises eller sandsynliggøres, at meget små mængder tumorevæv er til stede (tumormarkører).

En række af de beskrevne genotypiske ændringer har vist sig at have *prognostisk* betydning. Det drejer sig fx om N-myc-genet ved småcellet lungecancer, K-ras-genet ved ikkesmåcellet lungecancer samt påvisning af muteret suppressorgen p53 ved blærecancer.

Ved at identificere mutationer i bestemte suppressorgener kan man i dag finde frem til personer med stor risiko for udvikling af arvelige kræftformer, fx retinoblastom, brystcancer, ovariecancer og coloncancer (genetisk screening). Dette område udvikler sig så hurtigt, at det formentlig i den kliniske rutine vil være muligt at identificere risikoindivider for en lang række kræftsygdomme inden for de nærmeste årtier. Af særlig betydning med hensyn til terapieffekt og prognose er muligheden for at påvise resistensgener som fx det såkaldte *multiple drug resistance* (MDR)-gen samt gener for andre resistensmekanismer. Endelig har visse af de fænotypiske karakteristika en prognostisk betydning. Det gælder fx komponenter for plasminogenaktivatorsystemet og celleadhæsionsmolekyler.

### 1.3 Behandlingsstrategi

Den egentlige cytoreduktive behandling, som den anvendes i dag med *cytostatika* og *hormoner/antihormoner*, er udviklet på empirisk grundlag. Via primær massescreening og via resultater fra grundforskning har man identificeret cytostatika, som efterfølgende i visse

tilfælde har kunnet modificeres kemisk med forbedrede egenskaber. Ved undersøgelse på cellelinjer og transplanterede tumorer kan man identificere kemiske midler, som virker antiproliferativt og hæmmer tumorcellevækst med en vis selektivitet, det vil sige med en tolerabel og håndterbar toksicitet.

Virkningsmekanismer for cytostatika omfatter blandt andet alkylering af makromolekyler og binding til specifikke DNA-segmenter, blokering af RNA- og DNA-syntese, interferens med opbygning af cellens strukturelle skelet og mitosetenen samt blokering af syntese af andre essentielle cellulære produkter. Mange cytostatika har flere angrebepunkter, og for mange er den samlede virkningsmekanisme ikke ganske afklaret.

Grundlæggende for behandling med cytostatika er viden om en dosis-effektsammenhæng (stejlt forløb for visse cytostatika), tumorcelledrabskinetik (*log kill*-begreb: stigende doser ødelægger en stigende *fraktion* af tumorcellepopulation og ikke et stigende antal celler), molekylært og cellekinetisk virkningsspektrum, resistens- og krydsresistensforhold samt bivirkningsspektrum.

De fleste klinisk erkendbare tumorer indeholder over  $10^9$  celler (= cirka 1 g). Enkeltstofkemoterapi i tolerabel dosis vil ofte kun medføre nogle få dekaders celledrab, og kombinationskemoterapi med midler med forskelligt bivirkningsspektrum er næsten altid nødvendig for at reducere tumorcelleklonen til nul eller til et meget lille antal celler. En reduktion af et sådant omfang synes vurderet ud fra dyreeksperimentelle undersøgelser at være afgørende for at opnå helbredelse.

Visse tumorers vækst afhænger af tilstedeværelsen af endogent producerede hormoner. Dette udnyttes i den endokrine behandling, hvor effekten opnås via suppression af syntesen eller virkningen af endogene østrogener (cancer mammae, cancer endometrii) eller androgener (cancer prostatae).

De *ablative* endokrine behandlinger virker gennem en fjernelse af de hormonproducerende organer som ovarier eller testes.

Virkningsmekanismen ved den *additive* behandling med østrogen og gestagen er ikke helt afklaret, men en del af effekten synes at være medieret via en hæmning af syntesen af hypofysehormoner.

Behandling med antiøstrogen og antiandrogen virker gennem en *kompetitiv* binding af det specifikke antihormon til hormonreceptorer i tumorvævet.

De *inhibitive* behandlinger virker gennem hæmning af aktiviteten af de enzymer, som er ansvarlige for dannelsen af de respektive kønshormoner. Gonadotropinfrigørende (*releasing*)hormon-analoger virker indirekte gennem hæmning af hypofysehormoner. Aromataseinhibitorer hæmmer omdannelsen af androgener til østrogener i binyrerne og i de perifere væv.

Visse, især solide tumorer er primært *resistente* for den eksisterende medicinske antineoplastiske behandling. Desuden kan der i tilfælde af respons trods fortsat behandling ses tumorgenvækst, såkaldt sekundær resistens. Dette skyldes formentlig først og fremmest, at

tumorcellepopulationen er heterogen, idet der hele tiden på grund af genetisk instabilitet og deraf følgende øget mutationsrate opstår nye subkloner, som kan have ændret resistensmønster. Tumorgenvækst vil ofte være forårsaget af en sådan af behandling upåvirket resistent, primært tilstedeværende subklon eller subkloner.

Resistensmekanismer synes at være fælles for en række kemisk ikke særlig beslægtede cytostatika (MDR). Den empiriske behandlingsstrategi er derfor ofte baseret på anvendelse af flere cytostatika med forskellige virkningsmekanismer i alternerende, ikke-krydsresistente kombinationer.

I den systemiske antineoplastiske behandling er visse former for *cytoregulerende behandling* blevet en praktisk mulighed efter den øgede tilgængelighed af vækstfaktorer og lignende biologiske produkter. Således kan rekombinant alfa-interferon inducere remission hos patienter med kronisk myeloid leukæmi og hårceleukæmi.

#### 1.4 Højdosiskemoterapi og stamcelletransplantation

Ved såvel strålebehandling som cytostatisk behandling findes der en karakteristisk dosisresponskurve for den enkelte tumortype hos den enkelte patient. Jo stejlere kurven forløber, desto større er muligheden for at opnå en forbedret effekt ved dosiseskalering. I de fleste tilfælde sætter knoglemarvstoksicitet grænsen for muligheden for dosisøgning, men anden form for organtoksicitet kan også spille en rolle. Hvad knoglemarvstoksiciteten angår, er det specielt en meget langvarig og svær neutropeni, man frygter, idet såvel erythrocytopeni som trombocytopeni kan afhjælpes med transfusioner. Ved flere maligne sygdomme har erfaringen vist, at der fortsat er en dosis-responseeffekt ud over den vanlige dosis. Man kan da have glæde af at øge dosis af kemoterapi med stoffer, der især er knoglemarvstoksiske, og eventuelt kombinere behandlingen med granulocytstimulerende vækstfaktor.

En yderligere øgning af dosisintensiteten af cytostatika, hvor grænsen først og fremmest sættes af knoglemarvstoksicitet, kan opnås ved supplerende behandling med stamcelletransplantation, enten i form af allogen eller – oftere – autolog stamcelletransplantation.

Ved autolog stamcelletransplantation anvendes efterhånden næsten udelukkende stamceller høstet fra patientens perifere blod ved leukaferese forudgået af høj-dosis cyclophosphamidbehandling og/eller behandling med G-CSF (granulocyt-kolonistimulerende faktor) eller GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor). De høstede celler fryses ned i flydende kvælstof og kan opbevares, indtil transplantation skal finde sted. Hvis der ikke kan opnås et tilstrækkeligt antal stamceller ved leukaferese, anvender man i visse tilfælde høst af knoglemarvsceller i stedet. En dosiseskalering med letal knoglemarvstoksisk kemoterapi og efterfølgende infusion af disse stamceller, eventuelt yderligere suppleret med behandling med G-CSF eller GM-CSF, er herefter mulig.

Autolog stamcelletransplantation har dokumenteret effekt ved visse leukæmier, non-Hodgkin-lymfomer, mb. Hodgkin og myelomatose. Yderligere kontrollerede undersøgelser pågår ved disse sygdomme, ligesom behandlingsprincippet er under afprøvning som primærbehandling til højrisikopatienter med solide tumorer som testis- og mammacancer.

Med de aktuelle muligheder for understøttende behandling i øvrigt er aldersgrænsen for autolog transplantation rykket op mod 70 år.

Allogen stamcelletransplantation anvendes i onkologien kun ved akut og kronisk myeloid leukæmi. Ved allogen transplantation anvendes i reglen celler høstet fra vævstypeidentisk donors knoglemarv, men anvendelsen af stamceller høstet fra perifert blod er også mulig.

### 1.5 Genterapi

Den eksplosive vækst i molekylærbiologisk erkendelse af den maligne proces har hidtil kun fået meget begrænsede terapeutiske konsekvenser.

På baggrund af identifikation af de genetiske ændringer, muligheden for at syntetisere dele af eller hele gener samt de tekniske muligheder for at overføre genelementer til cancerceller og andre celler tegner der sig imidlertid en række muligheder for nye terapeutiske strategier («genterapi»). Foreløbig har disse haft karakter af in vitro-forsøg og dyreeksperimentelle undersøgelser. På baggrund af de multiple ændringer, den store heterogenicitet og den store variation fra individ til individ og inden for den enkelte tumor er en fuldstændig korrektion af den maligne genotype formentlig et helt urealistisk mål for den humane genterapi. Derimod kunne der være tale om at korrigere visse centrale elementer i den maligne genotype. En anden mulighed er, at man ved hjælp af de nye genteknologiske strategier kan raffinere det selektive celledrab. Dette kunne fx gøres ved vaccinationsstrategier og ved øgning af T-cellers tumordræbende egenskaber. En anden mulighed er at indføre gener i tumorcellerne, så de bliver følsomme for celledræbende behandling. Det detaljerede kendskab til tumorcellernes fænotype og den samlede tumorbiologiske proces giver principielt muligheder for at intervenere over for proteolyse, celleadhæsion, angiogenese og andre metastatiske faktorer.

### 1.6 Alment om behandlingsindikation

Medicinsk antineoplastisk behandling omfatter især behandling med cytostatika, men inkluderer også behandling med hormoner, herunder antihormoner samt forskellige biologiske produkter som fx interferon.

Anvendelse af antineoplastiske medikamina har i større omfang været anvendt siden 1960'erne til hæmatologiske kræftsygdomme og siden 1970'erne til solide tumorer. Der er siden sket mange små fremskridt, men kun et mindre antal markante forbedringer. Eksempler på sidstnævnte er medicinsk behandling af mb. Hodgkin, testikelkræft, børneleukæmi og solide svulster hos børn (Tabel 2).

Tabel 2. Neoplastiske sygdomme med god effekt af medicinsk antineoplastisk behandling.

Sygdom	% respons*)	% muligt helbredt
Koriokarcinom . . . . .	90-100	90
Cancer testis . . . . .	95-100	90-95
Wilms' tumor . . . . .	90	70
Andre børnetumorer . . . . .	60-90	40-70
Akut lymfoblastær leukæmi . . . . .	>90 (børn)	75 (børn)
	70 (voksne)	30 (voksne)
Hodgkins sygdom . . . . .	80-90	40-90
Non-Hodgkin-lymfom . . . . .	70-90	20-50
Akut myeloid leukæmi . . . . .	50-85	10-40
Kronisk myeloid leukæmi . . . . .	80-90	15-20

\*) Definition, se afsnit 1.7.

De neoplastiske sygdomme kan opdeles i tre grupper.

Den første gruppe (Tabel 2) omfatter kræftsygdomme, hvor langt de fleste af patienterne vil respondere på den systemiske antineoplastiske behandling, og hvor målet med behandling er helbredelse. Der er især tale om kræftsygdomme, der optræder hos børn og unge. En gunstig behandlingseffekt kan derfor resultere i mange vundne leveår, selvom antallet af patienter er lavt.

Den anden gruppe (Tabel 3) udgøres af kræftsygdomme, der er karakteriseret ved moderat klinisk effekt af cytostatisk behandling. Målet med behandlingen er her først og fremmest palliation og forlængelse af livet, mens helbredelse (sygdomsfri langtidsoverlevelse) kun opnås hos en mindre del af patienterne.

Den tredje gruppe (Tabel 4) består af kræftsygdomme med ringe eller ingen klinisk effekt af cytostatisk behandling. Karakteristisk vil man ved disse sygdomme kunne opnå respons af tumor hos mindre end halvdelen af patienterne, og varigheden af responset kan tælle i nogle få måneder, medens levetidsforlængelse ikke

Tabel 3. Neoplastiske sygdomme med moderat effekt af medicinsk antineoplastisk behandling.

Sygdom	% respons*)	Måneder median-overlevelse	% muligt helbredt
Småcellet lungecancer . . . . .	80-90	9-14	4-8
Cancer mammae . . . . .	60-70	24-36	stadieafhængig**)
Cancer ovarii . . . . .	60-70	24-36	stadieafhængig
Bløddelssarkomer . . . . .	30-40	6-12	0-5
Kronisk lymfatisk leukæmi***) . . . . .	80-90	36	0
Myelomatose . . . . .	50-60	30	0
Hoved-halscancer . . . . .	50-70	6-12	0
Cancer coli/recti . . . . .	30-40	6-12	stadieafhængig**)

\*) Definition, se afsnit 1.7.

\*\*) Ved adjuverende behandling opnås signifikant levetidsforbedring (se tekst).

\*\*\*) Patienter i Binet-stadium A har overlevelse som befolkningsgruppe i samme alder (se tekst).

Tabel 4. *Neoplastiske sygdomme med ringe effekt af medicinsk antineoplastisk behandling.*

Cancer pancreatis
Cancer prostatae
Cancer pulmonis (undtagen småcellet)
Cancer renis
Cancer uteri
Cancer ventriculi
Cancer vesicae urinariae
Hjernetumorer
Melanom
Mesoteliom

er dokumenteret. Patienter med kræftsygdomme i denne gruppe tilbydes ikke rutinemæssigt kemoterapi i Danmark.

Man kan således opstille følgende indikationer for medicinsk kræftbehandling:

- mulighed for kurativ behandling
- mulighed for levetidsforlængelse med en rimelig livskvalitet
- mulighed for god symptomatisk palliation i forhold til eventuelle bivirkninger.

Hertil kommer eksperimentel protokollert behandling, hvor der ikke er kendt aktiv behandling, eller hvor anden behandling, har slået fejl.

Mange patienter har et udtalt ønske om at prøve en behandling. Det drejer sig ikke mindst om patienter, som tidligere har fået kemoterapi med god effekt, og som efter recidiv er behandlingsresistente. Hvis der ikke er protokollerede behandlingstilbud, bør den lægelige indsats bestå i anden form for palliation frem for nyttesløs kemoterapi.

### 1.7 Klinisk gennemprøvnng og resultatvurdering

Medicinsk antineoplastisk behandling er et udviklingsområde, hvor de samlede behandlingsresultater ikke er tilfredsstillende. Det er derfor tvingende nødvendigt, at en stor del af det kliniske arbejde har karakter af fase 1-, 2- og 3-undersøgelser med afprøvning af nye lægemidler (cytostatika, endokrin behandling osv.).

Problemerne i disse forsøg er kendt fra andre lægemiddelundersøgelser og omfatter fx bias ved patientudvælgelse, randomiseringsprocedurer, diskvalifikationskriterier, stopperregler og resultatdefinitioner.

Kræftpatienters deltagelse i fase 1-3-forsøg frembyder betydelige etiske problemer. Medens stort set alle patienter tager imod tilbud om en ny behandling (fase 2), fravælger en stigende andel at deltage i randomiserede forsøg, specielt i sådanne som omhandler randomisering til en ubehandlet kontrolgruppe eller til regimer med væsentlige forskelle med hensyn til mulige bivirkninger.

Den etiske konflikt i relation til indgang i en randomiseret undersøgelse vedrører på den ene side hensynet til den enkelte patients integritet og selvbestemmelsesret og på den anden side hensynet til at bedre behandlingsmulighederne for fremtidige patienter. Den randomiserede undersøgelse er i de fleste situationer den

eneste brugbare metode til en videnskabelig vurdering af en ny behandling. Tiltag, som kan forbedre patienters accept af randomisering, må prioriteres højt.

Målet for den antineoplastiske behandling er længere og/eller bedre (»livskvalitet«) overlevelse. Som »surrogat«-variabel benyttes objektiv måling af tumorsvind udarbejdet af WHO. Respons defineres ved enten komplet remission (CR), dvs. totalt svind af målelige objektive tegn på tumor, eller partiel remission (PR), dvs. mere end 50% svind af objektive tumormål. Mål for respons er ofte behæftet med en vis usikkerhed, dels på grund af variation i anvendte diagnostiske metoder, dels på grund af en ofte betydelig intra- og interobservatorvariation i resultatvurderingen.

I den onkologiske litteratur kan man se langtidsforløbet beskrevet som gående fra diagnosetidspunkt, behandlingsbegyndelse, tidspunkt for CR eller PR eller ved behandlingsophør, og den afledte funktion kan være varighed af remission, sygdomsfri overlevelse, tilbagefaldsfri overlevelse og overlevelse med eller uden inklusion af død af andre årsager. Endvidere benyttes sammenligning af medianoverlevelse eller procent overlevende på et bestemt tidspunkt, fx fem år.

Spørgsmålet om, hvornår en patientgruppe er helbredt eller ej, er vanskeligt. Principielt må kræves, at overlevelseskurven for den helbredte patientpopulation svarer til en tilsvarende kurve for en »normalbefolkning« med samme køns- og alderskarakteristika.

### 1.8 Bivirkninger til behandling

Muligheden for forekomst af bivirkninger til medicinsk behandling i almindelighed er velkendt, men indtager en særlig plads ved medicinsk kræftbehandling.

Den manglende tumorcellespecificitet af cytostatika medfører, at værtsorganismens normale væv også rammes ved behandling med cytostatika. Særlig følsomme er organer eller organsystemer med høj grad af celleproliferation, som fx knoglemarv, gonader, mave-tarmepitel og hårfollikler. Den cytostatiske behandling tilsigter maksimal reduktion af tumormassen, og derfor anvendes mange cytostatika på en sådan måde, at dosis styres af registrerbare bivirkninger. Myelosuppressive midler anvendes fx i doser, der medfører en reduktion i antallet af leukocytter og trombocytter med en acceptabel risiko for infektion og blødning.

Anvendes cytostatisk behandling med kurativt sigte, accepteres i almindelighed de med den mere intensive behandling følgende kraftigere bivirkninger. Det vil her oftest dreje sig om en kortere periode, hvor man for at opnå den maksimale effekt af det kurative regime må acceptere og forsøge at behandle de svære bivirkninger såsom infektioner, blødning, diaré, kvalme og opkastninger. Har behandlingen alene palliativt sigte, må vurdering af bivirkningstolerabiliteten i højere grad indgå i den samlede behandlingsstrategi. Mange af de symptomer, patienten har, fx smerter, hidrører fra tryk forvoldt af tumor, ligesom almensymptomer (vægttab, svedtendens) kan være relateret til tumormassens størrelse.

Symptomatisk effekt opnås derfor som regel kun, hvis tumor kan bringes til at svinde.

I takt med den forlængede overlevelse som følge af den medicinske kræftbehandling er der i de senere år fokuseret på *kroniske skader*. Nogle af disse kan forudsiges og imødegås ved tæt monitorering, andre er sværere at forudsige. Risikoen for senskader som fx kardiomyopati, lungefibrose, neuropati og sekundær leukæmi kan reduceres væsentligt, hvis man holder sig under visse ret veldefinerede kumulative dosisstørrelser af de skadevoldende medikamenter.

Den alvorligste toksicitet er sekundær neoplasie, overvejende sekundær leukæmi, som ses hos nogle procent af de patienter, hos hvem der har været anvendt alkylende stoffer eller topoisomerasehæmmere. Risikoen for udvikling af andre sekundære neoplasier er formodentlig lav, baseret på de i dag foreliggende data. Da disse sekundære neoplasier kan optræde sent (10-20 år efter behandling) er de imidlertid først nu ved at blive erkendt. For eksempel medfører langvarig cyclophosphamidbehandling en øget risiko for sekundær blære cancer.

I Tabel 5 ses de hyppigste senbivirkninger efter behandling med cytostatika.

### 1.9 Vækstfaktorer

Af kommercielt tilgængelige vækstfaktorer findes for øjeblikket erythropoietin, G-CSF og GM-CSF.

Erythropoietin spiller ikke den store rolle ved behandlingen af kræftsygdomme, men der er dog i visse tilfælde demonstreret effekt på hæmoglobinkoncentrationen og dermed transfusionshyppigheden hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og myelomatose. Erythropoietin anvendes lejlighedsvis også ved myelodysplasi og da ofte i kombination med G-CSF eller GM-CSF. Endelig er erythropoietin anvendt ved platininduceret anæmi. Ved anvendelse af erythropoietin i onkologi/hæmatologi er dosis noget større end ved den gængse anvendelse ved nefrog anæmi.

G-CSF og GM-CSF har fundet en vis anvendelse ved intensiv myelosuppressiv kemoterapi til patienter med

maligne sygdomme. Undersøgelser har i sådanne tilfælde vist, at neutropeniperiodens længde kan afkortes betydeligt. En reduktion af neutropeniperiodens længde og de infektiøse komplikationer kan betyde, at flere patienter kan behandles med næste serie kemoterapi til tiden, samt at den planlagte dosis af cytostatika kan gives i hver serie. Behandlingsmortaliteten synes ikke ændret ved brugen af vækstfaktorer, ligesom der endnu ikke ved brug af vækstfaktorer i forbindelse med kemoterapi er dokumenteret levetidsforlængelse.

### 1.10 Alternativ behandling

Der har altid været »kloge mænd« og »kloge koner« samt en udbredt brug af »folkemedicin«. Alle undersøgelser tyder på, at et stigende antal danskere benytter alternativ behandling, og at der er en udbredt tro på, at såkaldte naturlæger kan yde hjælp i tilfælde, hvor naturvidenskabeligt uddannede læger ikke kan.

For nogle århundreder siden benyttede læger teoretiske tankegange til at opnå forskellige balancer imod sygdomme, hvilket medførte brug af brækmidler, lavede, åreladning og lignende. Med naturvidenskabens og eksperimentets indtog i lægearbejdet forsvandt disse mere spekulative balanceteorier i den lægelige behandling. I dag er der alternative behandlere, som dyrker disse og andre former for balancer med samme tvivlsomme dokumentation.

Betegnelsen »alternativ« behandling er egentlig sprogligt uheldig, da det kan forstås, som om der er tale om en ligeværdig valgmulighed – hvad der jo ikke er i almindelighed. Den angelsaksiske betegnelse: *unproven methods*, altså behandlinger uden dokumenteret effekt, er mere vejledende. Ved fornøden dokumentation – der som bekendt rækker ud over det kasuistiske – måtte det jo forventes, at det etablerede sundhedsvæsen og/eller medicinalindustrien tog metoderne op. En aflægger af den manglende dokumentation kan være, at den alternative behandling ikke kan skade. Men det er ikke nødvendigvis korrekt. Teoretisk kunne man godt tænke sig, at den lægelige behandling i visse tilfælde forringes, ligesom bivirkninger til naturmedicin også er beskrevet.

Den alternative behandling dækker over en række forskellige discipliner med vekslende popularitet. For år tilbage var healing, mineraler og en række planteprodukter meget populære, mens det nu er kinesologi og anvendelse af antioxidanter og hajfinnebrusk, der synes mest benyttet.

Man kan undre sig over, at en oplyst og veluddannet befolkning i så høj grad benytter sig af disse behandlingsformer. Der synes dog at være et bærende element, nemlig at mange patienter selv ønsker aktivt at medvirke i behandlingen. Her kommer den alternative behandler med sit tilbud. Ønske/håb om mirakuløse resultater kan også være motivet for at kaste sig ud i behandlinger uden dokumenteret effekt. Dertil kommer, at mange patienter nok oplever, at alternative behandlere giver sig bedre tid og har bedre forklaringer

Tabel 5. *Senbivirkninger.*

Senbivirkninger	Eksempler på stoffer
Infertilitet	Alkylende stoffer, cisplatin
Fremskyndet menopause	Især alkylende stoffer
Kardiomyopati	Antracykliner
Leverfibrose	6-mercaptopurin, methotrexat
Lungefibrose	Bleomycin og busulfan
Nefropati	Cisplatin, højdosis-methotrexat
Neuropati	Cisplatin, vincristin, taksaner
Ototoksicitet	Cisplatin
Sekundær leukæmi	Alkylende stoffer, topoisomerase II-hæmmere

på patientens symptomer og forståelse for patientens behov for årsagsforklaringer.

De alternative behandlingsmetoder er en udfordring for alle læger. Nogle få læger har fundet, at udfordringen skal klares med et samarbejde, andre med en markant afvisning. Enhver læge har dog pligt til at være nysgerrig, hvis der er tegn på relevant terapeutisk værdi af en alternativ metode.

Flertallet af læger oplever utvivlsomt alternativ behandling som nytteløs i kræftbehandlingen. De fleste respekterer patienternes behov for aktiv medvirken ved brug af alternative metoder. Samtidig kan man være bekymret for en økonomisk udnyttelse af et presset individ og risikoen for uhensigtsmæssige virkninger. I de tilfælde, hvor der er udført kontrollerede undersøgelser med naturprodukter hos kræftpatienter, har disse ikke kunnet demonstrere effekt på tumor eller patient.

### 1.11 Understøttende behandling og pleje

Kan defineres som den samlede medicinske, sygeplejemæssige og psykosociale hjælp, patienterne behøver ud over den specifikke kræftbehandling.

Der har i det sidste årti været en meget stor forskningsaktivitet på dette område, hvilket har ført til forbedrede muligheder for behandling af en lang række komplikationer til kræftsygdommene og bivirkninger udløst af behandlingen.

Et særlig klart eksempel er kvalme og opkastning, som af mange patienter anses for at være to af de værste bivirkninger til kemoterapi. Introduktion af serotoninantagonister kombineret med steroider og dopaminantagonister har medført, at akut kvalme og opkastning kun sjældent er en begrænsende bivirkning til behandling.

Andre bivirkninger som stomatit kan i et vist omfang behandles med svampemidler og antivirale stoffer. Endelig har udviklingen i den understøttende behandling med blodprodukter og antibiotika været et væsentligt element i de senere års anvendelse af højdosiskemoterapi.

Flere og flere læger og sygeplejersker interesserer sig for og medvirker i opbygning af livskvalitetsvurdering og psykosocial forskning. Området er i en tidlig udvikling med mange spændende aspekter. Hvad er livskvalitet, kan det måles og hvordan? Hvad betyder psykologiske aspekter for prognose og behandlingsresultat? På nuværende tidspunkt er det ikke muligt at give grundlæggende terapeutisk orienterede anbefalinger.

Den palliative behandling og især den terminale behandling og pleje har hidtil ikke været højt prioriteret i sundhedsvæsenet. Bedre smertebehandling, sygeplejefaglig omsorg og orlovsordninger har været væsentlige fremskridt. Der pågår nu en række nationale og lokale initiativer til forbedring af den palliative medicin og den terminale behandling, herunder etablering af hospices.

### 1.12 Oversigt over samlet behandlingseffekt

På diagnosetidspunktet har cirka 35% af alle kræftpa-

tienter (hudkræft undtaget) spredning af sygdommen, således at lokalbehandling i form af kirurgi og stråleterapi ikke indebærer mulighed for helbredelse. Hertil kommer, at af de 65% af kræftpatienterne, der behandles med henblik på helbredelse, vil omkring en tredjedel få tilbagefald af sygdommen. Samlet vil derfor over halvdelen af alle kræftpatienter (det vil i 1991-tal sige omkring 14.000), have dissemineret sygdom med potentielt behov for medicinsk behandling. Blandt disse er der imidlertid kun dokumenteret indikation for medicinsk behandling i form af kemoterapi og/eller endokrin behandling hos cirka en fjerdedel, dvs. 3.500 patienter. Egentlig *helbredelse* (dvs. femårsoverlevelse uden genvækst) ved medicinsk behandling taler man om hos noget mere end 600 patienter (svarende til 3% af alle kræftpatienter) årligt. Blandt disse indgår især de yngre aldersklasser, hvor man har opnået en sikker nedgang i kræftdødeligheden inden for de sidste årtier.

### 1.13 Visitationsprincipper

Medicinsk kræftbehandling tilbydes på onkologiske og hæmatologiske afdelinger, på visse intern-medicinske afdelinger i amterne samt på onkologiske afsnit og ambulatorier på visse centralsygehuse.

Den medicinske kræftbehandling bør betragtes som et udviklingsområde. Det er derfor vigtigt, at de onkologiske og hæmatologiske specialafdelinger, som påpeget i Sundhedsstyrelsens redegørelse (3), får mulighed for at initiere og gennemføre det nødvendige udviklingsarbejde. Det forudsætter blandt andet adgang til et tilstrækkeligt patientgrundlag, samt at visse patienter henvises til behandling på centrene (sjældnere sygdomme, teknologisk krævende behandlinger, fase 1- og fase 2-afprøvninger) og at centrene koordinerer behandlingen af større patientgrupper imellem flere amtsafdelinger, enten i form af klinisk kontrollerede undersøgelser i sen fase 2, fase 3 og 4, eller via behandlingsvejledninger for patientgrupper, hvor der ikke er protokollerede behandlingsmuligheder.

Ud over specialiseret medicinsk kræftbehandling deltager den intern-medicinske afdeling i arbejdet med kræftpatienter, dels i den diagnostiske udredning, dels i den palliative og terminale behandling. Den palliative behandling bør under hensyn til patientens behov ske så nær ved hjemmet som muligt, men patienten, som har haft et langvarigt behandlingsforløb på en højt specialiseret afdeling, bør ikke nægtes mulighed for afsluttende terminalt forløb på denne.

### 1.14 Økonomiske omkostninger

I 1994 var bruttonationalproduktet i Danmark 933 mia. kr. Den offentlige sektors samlede udgifter var samme år 594 mia. kr., hvoraf hospitalsudgifterne androg 37 mia. kr. På basis af en undersøgelse i Vejle Amt skønnes det, at de samlede sygehusudgifter til pleje og behandling af kræftpatienter i Danmark på årsbasis andrager omkring 2,6 mia. kr. eller ca. 7% af de samlede sygehusudgifter. I ovennævnte redegørelse fra Sundhedsstyrel-

sen (3) skønnes det, at det drejer sig omkring 4 mia. kr. svarende til ca. 11%.

Det er vanskeligt at give et nøjagtigt tal for de totale medicinudgifter i kræftbehandlingen (inkluderende antibiotika, antiemetika, analgetika samt vækstfaktorer). Samlet udgør de dog kun en mindre del af de samlede udgifter til pleje og behandling af kræftpatienter.

I 1991 udgjorde udgifterne til cytostatika i Danmark 125 mio. kr., hormoner/antihormoner 19 mio. kr. og immunmodulerende stoffer 5 mio. kr., svarende til 2% af det totale medicinbudget, et beløb der fx kan relateres til et forbrug af diuretika på 210 mio. kr., af nervemedicin på 642 mio. kr. og laksativer på 55 mio. kr. årligt, ligeledes angivet i apoteksudsalgspriser (AUP) med moms.

## 2.0 Speciel del

### A. Solide tumorer

#### 2.A.1 Gynækologisk cancer

##### Cancer ovarii

Hyppigheden af cancer ovarii er forholdsvis konstant med cirka 600 nye tilfælde om året. Mere end 90% af ovariecancertilfældene er epiteliale. Sygdommen debuterer ofte i et fremskredent stadium, således at kurativ behandling med operation alene kun sjældent er mulig. Bortset fra patienter med ensidige og intrakapsulære tumorer vil der derfor for de fleste være indikation for supplerende kemoterapi. Anvendelse af især platinderivater, taksaner, alkylende cytostatika og antracykliner har sikker effekt ved cancer ovarii, dels som enkeltstofsbehandling, dels i kombinationer.

Frem til slutningen af 1970'erne anvendtes især alkylende midler som enkeltstof eller i kombination med fx doxorubicin. Den samlede medianoverlevelse for patienter med avanceret sygdom var da knap et år. I løbet af 1980'erne introduceredes cisplatin som initial behandling, og den samlede medianoverlevelse har herefter været cirka to år, og omkring 20% lever efter fem år. En nylig amerikansk undersøgelse viser, at paclitaxel (Taxol) + cisplatin som initial behandling bringer medianoverlevelsen op på godt tre år, formodentlig også med yderligere forbedring af langtidsoverlevelsen. Aktuelt bør patienter med dissemineret cancer ovarii derfor tilbydes kombinationskemoterapi af denne type. Værdien af adjuverende kemoterapi efter radikal operation er ikke definitivt belyst i kontrollerede undersøgelser.

Germinative tumorer i ovarierne er ret sjældne og forekommer især hos unge kvinder. De svarer histologisk og terapeutisk til germinative tumorer i testiklerne. Terapeutisk opnås således de samme gode resultater ved anvendelse af kemoterapi. Værdien af kemoterapi ved maligne tumorer udgået fra stroma og endokrine celler er usikker.

##### Koriokarcinom

Sygdommen er yderst sjælden og kan ofte kureres ved enkeltstofkemoterapi.

##### Cancer colli uteri

Cervixcancer er følsom for kemoterapi. Effekten af cisplatinbaseret kombinationskemoterapi er bedre end cisplatin eller carboplatin alene, når der ses på responsrate, men overlevelsesgevinst er ikke dokumenteret. Responsraterne varierer fra cirka 25% til cirka 60% og er blandt andet afhængige af, om der tidligere er givet strålebehandling. Det er for tiden under vurdering, om kemoterapi før operation eller strålebehandling eller adjuverende kemoterapi kan forbedre overlevelsen hos patienter med lokal avanceret sygdom.

##### Cancer corporis uteri (endometrie-cancer)

Nogle patienter med corpuscancer har en hormonfølsom endometrie-cancer. Både progesteron- og antiøstrogenbehandling har effekt, og der opnås respons hos 20-30% af patienterne. Cytostatisk behandling er fortsat kun på udviklingsstadiet.

#### 2.A.2 Urologisk cancer

##### Cancer testis

Incidensen af testiscancer er stigende og særlig høj i Danmark. Testiscancer består af to hovedtyper, seminom og non-seminom. For øjeblikket registreres ca. 280 tilfælde årligt. Omkring 125 af disse skal primært eller senere i forløbet behandles med kemoterapi. Testiscancer hører til de mest cytostatikafølsomme. For stadium I's vedkommende anvendes en overvågningsstrategi, dvs. kontrol efter orkiektomi, og der gives kun antineoplastisk behandling i forbindelse med påvist recidiv. Ved seminom i stadium II med diameter <5 cm anvendes primært strålebehandling. For alle øvrige stadium II- og III-patienter anvendes primært kemoterapi med cisplatin kombineret med etoposid og bleomycin. For lavrisikopatienter er helbredelse med kemoterapi mulig i over 95% af tilfældene. Ved mere udbredt sygdom ses lavere helbredelsesprocenter (60-70), og mere intensiv behandling afprøves her i udviklingsøjemed.

Prognose og behandlingseffekt er korreleret til tumorbyrde og tumormarkørforhøjelse, specielt humant choriogonadotropin (HCG) i serum.

Recidivbehandling inkluderer højdosisbehandling med autolog stamcelletilførsel. Cirka 25% af patienterne med recidiv kan opnå en længerevarende sygdomsfri overlevelse.

Ekstragonadale germinative tumorer ses især i retroperitoneum og mediastinum. De behandles som de gonadale tumorer, men repræsenterer ofte en række prognostiske dårlige karakteristika såsom store tumormasser og høje markørværdier.

##### Cancer vesicae urinariae

Af de cirka 1.500 nye tilfælde af blærecancer om året er cirka 500 invasive. Hovedbehandlingen er kirurgisk og aktinisk. Ved invasiv blærecancer er femårsoverlevelsen omkring 25%, hovedsagelig betinget af disseminering. Systemisk cytostatisk behandling er under udvikling og baserer sig på cisplatin. Responsprocenten er

omkring 40 med en varighed på 6-12 måneder. Overlevelsesgevinst er ikke påvist, og der er ikke rutinemæssig indikation for systemisk behandling.

Som intravesikal behandling ved overfladiske blære-cancerformer, hvor transuretral fjernelse er vanskelig eller umulig, er der anvendt cytostatika som fx thio-the-pa, doxorubicin og mitomycin-C. De anvendte regimer udviser en sikker effekt på antallet af recidiver, men ikke på længden af den recidivfri periode, ligesom der ikke er påvist en reduktion i overgang til invasiv cancer eller forbedret overlevelse.

#### Cancer prostatae

Denne sygdom rammer hovedsagelig den ældre aldersgruppe i et antal på ca. 1.400 tilfælde om året. Endokrin behandling, som sigter mod en reduktion af androgenkoncentrationen i blodet, har symptomatisk effekt i omkring to tredjedele af tilfældene. Det er fortsat uafklaret, hvilken endokrin behandling der er bedst. I de fleste lande anvendes orkiektomi, antiandrogenbehandling eller behandling med gonadotropinfrigørende (*releasing*)-hormon-analoger subsidiært en kombination af disse. Overlevelsesgevinsten ved endokrin behandling er tvivlsom og behandlingen anvendes alene til symptomatiske patienter. Cytostatisk behandling er ikke særlig effektiv og anvendes kun eksperimentelt.

#### Cancer renis

Der diagnosticeres omkring 600 tilfælde årligt. Hovedbehandlingen er kirurgi, og cytostatisk behandling er alene eksperimentel, idet ingen af de gængse cytostatika har vist sikker effekt.

Immunoterapi med LAK-celler (leukinaktiverede dræberceller) og interleukin samt interferoner har været anvendt og resulterer i respons hos omkring 15% af patienterne. Behandlingen har ret store bivirkninger, og overlevelsesgevinst er ikke demonstreret. Der er derfor fortsat tale om en eksperimentel behandling.

#### 2.A.3 Lungecancer og mesoteliom

Der diagnosticeres ca. 3.100 nye tilfælde af lungekræft om året. Lungekræft er i dag den hyppigste dødelige kræftform hos mænd, og lungekræft optræder med tiltagende hyppighed hos kvinder. Histopatologisk opdeles det bronkogene karcinom i henhold til WHO's klassifikation i fire hovedtyper:

- WHO I planocellulært karcinom (25%)
- WHO II småcellet karcinom (25%)
- WHO III adenokarcinom (30%)
- WHO IV storcellet anaplastisk karcinom (15%).

Ovennævnte fire histologiske typer udgør mere end 95% af alle maligne lungetumorer. De resterende 5% inkluderer mesoteliom, karcinoider, mukoepidermoide karcinomer etc.

#### Planocellulært, adeno- og storcellet karcinom

Den primære behandling med kurativt sigte er kirur-

gisk. Hovedparten af patienterne er enten uradikalt opererede eller inoperable på grund af lokal spredning.

Kemoterapi af planocellulær, adeno- og storcellet karcinom har givet skuffende resultater. Objektivt respons af tumor og/eller metastaser kan opnås hos op til 40%. Effekten i form af forbedring i middeloverlevelse og/eller livskvalitet er imidlertid så beskedent, at cytostatisk behandling må betragtes som eksperimentel.

#### Småcellet lungekarcinom

Småcellet lungekarcinom udgør en særlig sygdomsform med specifikke biologiske, kliniske og terapeutiske karakteristika. Ekstrapulmonale metastaser er hyppige; således har 50-55% af patienterne metastaser til knoglemarv og/eller lever på diagnosetidspunktet, ligesom 85-90% har involvering af de mediastinale lymfeknuder. CNS-metastaser i form af enten cerebrale metastaser, inklusive cerebellarmetastaser, og/eller meningeal karcinomatose er også hyppigt forekommende.

På grund af den tidlige og massive metastasering og på grund af det småcellede karcinoms særlige følsomhed over for kemoterapi er den primære behandling kombinationskemoterapi. Ved anvendelse af mediastinal strålebehandling hos patienter med begrænset sygdom givet sammen med kombinationskemoterapi har to metaanalyser vist en 5% absolut øgning af henholdsvis to- og treårsoverlevelsen.

En række cytostatika er aktive. Kombinationskemoterapi med regimer inkluderende fx cisplatin, etoposid eller teniposid og vincristin, resulterer i respons hos 80-90% med en median varighed på 9-14 måneder, afhængigt af det primære sygdomsstadium. Ældre patienter tilbydes oftest en mere lempelig enkeltstofs kemoterapi. 4-8% af alle patienter følges i dag i sygdomsfri tilstand 5-10 år efter gennemført cytostatisk terapi.

#### Mesoteliom

Den ofte asbestrelaterede pleurasygdom mesoteliom, diagnosticeres årligt i omkring 50 tilfælde med stigende tendens. Sygdommen er i de fleste tilfælde inoperabel på diagnosetidspunktet. Systemisk behandling har hidtil været skuffende med responsprocenter under 10-20. Den systemiske behandling af mesoteliom er således eksperimentel.

#### 2.A.4 Cancer i hoved-halsområdet

Hoved-halscancer omfatter 550 nye tilfælde om året i øvre del af fordøjelseskanaalen (mundhule, svælg og spytkirtler). Hertil kommer 300 nye tilfælde i øvre luftveje (næse, bihuler, larynx). Tumorerne er hyppigst af planocellulær type.

På diagnosetidspunktet har langt de fleste patienter lokal sygdom, der er tilgængelig for kurativt intenderet strålebehandling og/eller kirurgi. Helbredelsesprocenten er høj, for små tumorer i larynx større end 90%, men den aftager med stigende tumorstørrelse og er for store tumorer i mundhule og svælg mindre end 20%.

Adjuverende kemoterapi i forbindelse med strålete-

rapi har ikke nogen sikker effekt sammenholdt med strålebehandling alene.

I de sidste år er kombinationskemoterapi med blandt andet 5-fluoruracil (5-FU) og platinforbindelser benyttet i stort omfang inden lokalbehandling. Der opnås herved delvis eller fuldstændigt tumorsvind hos 50-70% af patienter med udbredt sygdom. Der foreligger ikke undersøgelser, der viser, at overlevelsen forbedres med denne strategi sammenholdt med lokalbehandling alene.

Hos patienter, der tidligere har fået ekstensiv kirurgi og/eller stråleterapi, ses med de samme cytostatika respons hos omkring 30%. Responsvarigheden er kort, og kombinationskemoterapi er ikke bedre end enkeltstofs-kemoterapi. Samlet må kemoterapi til patienter med hoved-halscancer betragtes som værende eksperimentel.

#### Thyreoideacancer

Thyreoideacancer omfatter 100 nye tilfælde per år. Hovedbehandlingen er kirurgi, ved højt differentierede tumorer suppleret med radioaktivt jod. Radioaktivt jod anvendes også ved jodoptagende metastaserende thyreoideacancer. Hos patienter med metastaserende sygdom er kemoterapi blevet anvendt. Responsvarighed er få måneder, levetidsforlængelse er ikke påvist, og behandlingen er eksperimentel.

#### 2.A.5 Gastrointestinal cancer

Gastrointestinal cancer omfatter knap 25% af alle nye cancertilfælde. Hovedbehandlingen med kurativt sigte er operation. Cytostatisk behandling og stråleterapi har tidligere i det væsentlige alene haft en pallierende rolle. Det er i de sidste år vist, at adjuverende kemoterapi ved coloncancer og adjuverende stråleterapi og kemoterapi ved rektal cancer har dokumenteret effekt i form af levetidsforlængelse.

#### Cancer oesophagi

Der diagnosticeres ca. 200 nye tilfælde om året. Kombineret kemoterapi, strålebehandling og kirurgisk behandling anvendes i stigende omfang. Det er uafklaret, om kemoterapi forbedrer overlevelsen. Med cytostatisk behandling kan der ses tumorsvind hos 20-30%, som regel af kort varighed (2-4 måneder), og behandlingen er eksperimentel.

#### Cancer ventriculi

Incidensen af ventrikelcancer er faldende. For øjeblikket diagnosticeres omkring 600 nye tilfælde om året. Der er ingen sikker overlevelsesgevinst ved brug af adjuverende kemoterapi ved radikal operation. Ved inoperabel lokaliseret sygdom har kombination af stråleterapi og kemoterapi ikke med sikkerhed givet bedre resultater end kemoterapi alene.

Ventrikelcancer er moderat følsom for cytostatisk behandling. Med blandt andet 5-FU eller kombinationer heraf opnås tumorsvind hos 30-40% med en median responsvarighed på 4-5 måneder. Overlevelsesgevinst

er ikke dokumenteret, og samlet anses den systemiske behandling for at være eksperimentel.

#### Cancer coli og cancer recti

Incidensen af kolorektal cancer er stigende. I alt diagnosticeres ca. 3.200 nye tilfælde om året. Colorektal cancer er moderat følsom for kemoterapi. Anvendt er især 5-FU + folininsyre (Leucovorin) eller 5-FU + levamisol. Hos patienter med Dukes C-coloncancer, er der i en række undersøgelser vist signifikant længere recidivfri periode og overlevelse ved brug af adjuverende kemoterapi. Således er overlevelsen efter syv år øget fra cirka 40% til cirka 60% ved brug af adjuverende behandling med 5-FU + levamisol sammenholdt med patienter, der ikke blev efterbehandlet.

Ved radikalt opereret rectumcancer har postoperativ kemoterapi med 5-FU i kombination med stråleterapi hos patienter med stor risiko for genvækst vist en signifikant forlænget recidivfri periode og overlevelse sammenholdt med operation alene. Tilsvarende har præoperativ strålebehandling også markant forbedret overlevelsen sammenholdt med operation alene.

Mest anvendt ved dissemineret sygdom er 5-FU og folininsyre, som resulterer i respons hos 30-40% med en median varighed på 8-12 måneder. Hvor meget den samlede overlevelse forlænges, er uafklaret, men formodentlig drejer det sig kun om få måneder.

#### Cancer pancreatis

For øjeblikket diagnosticeres omkring 650 nye tilfælde om året. Effekt af adjuverende kemoterapi er ikke dokumenteret. Med kemoterapi opnås ved dissemineret sygdom med blandt andet 5-FU respons hos 10-20%, men sjældent af mere end 2-3 måneders varighed, og behandlingen må betragtes som eksperimentel.

Ved de sjældne endokrine pancreascancer (ø-celle-tumorer) ses et længerevarende klinisk og/eller biokemisk respons hos 50-60% af patienterne med kemoterapi.  $\alpha$ -interferon og somatostatinanaloger er ligeledes anvendt, men med en beskedent effekt.

#### Cancer i lever- og galdeveje

Der diagnosticeres godt 400 tilfælde årligt. Der er ikke nogen dokumenteret effekt af kemoterapi.

#### 2.A.6 Brystcancer

Den alderskorrigerede incidens af mammacancer er fortsat stigende, og årligt registreres nu cirka 3.100 nye tilfælde. Femårsoverlevelsen er 70%, og klinisk disseminering kan opstå op til 25 år efter primærdiagnosen.

Den *adjuverende systemiske* behandling blev for 20 år siden introduceret til højrisikopatienter. Med cytostatisk kombinationsbehandling opnås hos præmenopausale patienter en relativ reduktion i tiårsmortaliteten på cirka 25%. Tilsvarende opnås hos postmenopausale patienter ved endokrin behandling med antiøstrogen en reduktion på cirka 15%. Denne effekt er relateret til tilstedeværelsen af steroidhormonreceptorer i tumorvæ-

vet. Undersøgelser pågår for at belyse betydningen af tidspunktet for den adjuverende behandling (præ- og/eller peri/postoperativ), af sammensætningen og varigheden samt af intensiteten af behandlingen, herunder værdien af højdosisbehandling suppleret med vækststimulerende faktorer og/eller stamcelletransplantation.

Ved klinisk *dissemineret sygdom* er de væsentligste cytostatika cyclophosphamid, methotrexat, 5-FU samt antracyklinerne doxorubicin og epirubicin. Med kombinationsbehandling med 2-4 cytostatika opnås respons hos 50-70% med en median varighed på 10-16 måneder. Randomiserede undersøgelser har vist, at kombinationsbehandling, som omfatter antracykliner, er mere effektiv end kombinationsbehandling, som ikke omfatter antracykliner. Endvidere at overlevelsen forlænges ved anvendelse af kombinationsbehandling og enkeltstofs-antracyklinbehandling.

Inden for de seneste år er der introduceret nye stoffer med betydelig effekt ved cancer mammae. Det drejer sig om taksanerne paclitaxel (Taxol) og taxotere samt vincaalkaloidet vinorelbine. Stoffernes placering i behandlingen af brystkræft er endnu ikke endeligt defineret.

Endokrin behandling omfatter hos præmenopausale patienter ooforektomi, aktinisk eller kirurgisk. Foreløbige undersøgelser tyder på, at tilsvarende effekt kan opnås med antiøstrogen (tamoxifen) og med gonadotropinfrigørende (*releasing*) hormon-analoger. Hos postmenopausale patienter anvendes behandling med antiøstrogen, aromataseinhibitorer samt gestagen. På basis af randomiserede undersøgelser anvendes som første behandling tamoxifen. Ved recidiv hos patienter, der tidligere har responderet på antiøstrogen, anvendes en aromataseinhibitor eller gestagen. Ved avanceret sygdom opnås med endokrin behandling respons hos cirka 30% med en median varighed på omkring 12 måneder. Effekten er relateret til tumors steroidreceptorstatus, således at responsfrekvensen ved receptorpositive tumorer er omkring 50% mod under 10% ved receptornegative tumorer. Der er kun delvis krydsresistens mellem de endokrine behandlingsformer. Efter respons på en given endokrin behandling kan der senere opnås respons med en ny endokrin behandling hos cirka 40%. Hvis der derimod ikke er opnået respons på den første endokrine behandling, er sandsynligheden for at opnå fornyet respons på anden endokrine behandling under 10%.

Ved at kombinere endokrin og cytostatisk behandling kan man opnå en højere responsrate, men næppe en forlængelse af overlevelsen. Det er endvidere vist, at den kumulerede responsrate og overlevelsesgevinst er uafhængig af, i hvilken rækkefølge de to behandlingsformer anvendes.

Som følge af ovenstående vil hormonreceptorstatus i primær eller metastatisk tumorevæv som regel være afgørende for valg af behandling. Patienter med receptornegativ tumor tilbydes kemoterapi. Patienter med

receptorpositiv tumor tilbydes endokrin behandling. Ved manglende respons på endokrin behandling tilbydes sekundært kemoterapi. Hvis patienten derimod responderer på endokrin behandling, tilbydes ved senere progression en anden form for endokrin behandling.

Det er ikke muligt sikkert at fastslå, hvor meget prognosen forbedres ved anvendelse af medicinsk behandling ved metastaserende sygdom. Dels findes der ingen systematisk registrering af anvendelsen af disse behandlingsformer, dels mangler der kontrollerede undersøgelser til belysning af overlevelsesgevinst. Der er dog ud fra sammenligning med historiske data sandsynliggjort, at anvendelse af kemoterapi ved metastaserende sygdom forlænger overlevelsen med median cirka ni måneder.

Overlevelsestiden ved cancer mammae er næsten dobbelt så lang hos patienter, som fik påvist sygdommen i perioden 1978-1987, sammenlignet med perioden 1948-1957, selvom de væsentligste prognostiske karakteristika var uændret i de to tidsperioder. Den væsentligste forbedring af prognosen indtraf efter 1978, ligesom prognosen efter samme tidspunkt blev ens i hele landet. Begge dele er sammenfaldende med introduktionen af Danish Breast Cancer Cooperative Group's program, og det er derfor nærliggende at antage, at den landsdækkende behandlingsindsats og kvalitetsforbedring har et væsentligt ansvar for prognoseforbedringen.

#### 2.A.7 Sarkomer i bløddele og knogler

Årligt registreres der cirka 250 bløddelssarkomer og 40 knoglesarkomer. Femårsoverlevelsen er 40-50%. Ved bløddelssarkom har adjuverende kemoterapi givet til højrisikopatienter ikke forbedret overlevelsen. Ved dissemineret sygdom kan der med kemoterapi opnås respons hos 30-50% af patienterne med en median varighed på 8-16 måneder. De mest effektive stoffer er doxorubicin og ifosfamid. Det er uafklaret, om kombinationsbehandling fører til bedre langtidsresultater end sekventiel behandling med de enkelte cytostatika.

Blandt knoglesarkomer tegner det osteogene sarkom sig for cirka halvdelen af tilfældene. Intensiv cytostatisk kombinationsbehandling, givet præ- eller postoperativt, anvendes hyppigt og medfører en relativ reduktion af dødeligheden på cirka 50%.

#### 2.A.8 Malignt melanom

Inden for de sidste 40 år er incidensen af malignt melanom mere end firedoblet, og der registreres nu cirka 750 nye tilfælde om året. Femårsoverlevelsen er cirka 75%. Adjuverende kemoterapi har været anvendt til højrisikopatienter uden at forbedre overlevelsen. Ved dissemineret sygdom har der også været anvendt cytostatika, enkeltvis eller i kombination, generelt med respons hos under 20% og af få måneders varighed. Endokrin behandling har vist sig værdiløs. Immunologisk behandling med interleukin og interferon har ligesom den cytostatiske behandling eksperimentel karakter.

### 2.A.9 Cancer i centralnervesystemet

Ved primære CNS-tumorer, som forekommer i et antal på godt 700 nye tilfælde om året, er hovedbehandlingen kirurgi. Ved visse tumorlokalisationer anvendes strålebehandling. Der er ikke fundet nogen entydig gavnlig effekt af supplerende kemoterapi. Cytostatisk behandling er anvendt ved recidiverende eller inoperable maligne gliomer. Effekt er kun set med stoffer fra nitrosoureagruppen, virkningen er af få måneders varighed, og behandlingen anses for eksperimentel.

### 2.A.10 Metastaser fra ukendt primærtumor

Cirka 5% af alle kræfttilfælde påvises først i form af en metastase. Såfremt man ud fra anamnese, objektiv undersøgelse samt rutineanalyser som røntgenundersøgelse af lunger samt undersøgelse af urin for blod ikke får mistanke om primærtumors lokalisation, bør man i almindelighed ikke foretage »tumorjagt« blot for at søge en primær lokalisation afklaret. Dels finder man kun primærtumor i et mindretal af tilfældene, mens patienten er i live, dels er »metastasemønster« forskelligt i forhold til de kræftsygdomme, hvor primærtumor diagnosticeres først, og endelig er der i princippet tale om en systemisk sygdom. Hovedindsatsen bør derfor samle sig om at påvise de sygdomme, hvor systemisk behandling eller strålebehandling har dokumenteret effekt.

Det må med denne patientgruppe tilrådes, at der tages kontakt til et onkologisk center eller en amsafdeling med specialiseret onkologisk funktion.

De grundlæggende principper for udredning, som i høj grad baserer sig på histologisk undersøgelse, vil være:

#### 1. Planocellulær histologi

Ved lokalisation på halsen bør man undersøge for hoved-halscancer, herunder cancer laryngis. Ved lokalisation midt på eller højt på halsen bør patienten henvises til onkologisk centerafdeling, selvom primærtumor ikke findes, idet det alligevel kan dreje sig om hoved-halscancer, som kan helbredes med strålebehandling. Ved lokalisation længere nede på kroppen, herunder lyskere-regionen, bør analcancer og cervixcancer mistænkes, idet der også ved disse sygdomme er mulighed for kurativ strålebehandling.

#### 2. Adenokarcinom

Disse udgør cirka 60% af gruppen ukendt primærtumor. Systemisk behandling er blandt andet mulig hos kvinder med cancer mammae, cancer ovarii, cancer corporis uteri og hos mænd ved cancer prostatae og cancer mammae.

Udredningsprogrammet bør derfor hos mænd omfatte rektaleksploration og palpation af mammae, medens kvinder også skal udredes med mammografi, gynækologisk undersøgelse, ultralyd af lille bækken samt abrasio.

Afhængigt af lokalisation og histologiske beskrivelse bør man i tilfælde af palpabel struma overveje cancer thyreoidea (mulighed for radikal jodbehandling).

#### 3. Lavt differentierede tumorer

Denne histologiske beskrivelse kan række over behandlingsresistente tumorer (fx malignt melanom uden pigment) til tumortyper, hvor helbredelse er mulig. Det er derfor specielt i denne gruppe nødvendigt med et nært samarbejde med patolog og onkologisk specialafdeling, især hvis der er tale om lidt yngre patienter.

## B. Hæmatologiske neoplasier

### 2.B.1 Akut myeloblastær leukæmi (AML)

(= akut non-lymfocytær leukæmi)

Cirka 200 nye patienter diagnosticeres årligt med AML, og incidensen er stigende med alderen. På basis af morfologisk og delvis cytokemisk undersøgelse af blod og knoglemarv inddeles AML i syv undergrupper efter den såkaldte FAB-klassifikation. Den terapeutiske betydning af denne inddeling alene er ikke stor, men prognostisk og behandlingsmæssigt relevante subklasser fremkommer ved anvendelse af immunologiske og især cytogenetiske fund.

Behandlingsstrategien bygger på viden om, at langtidsoverlevelse forudsætter intensiv cytostatisk behandling med induktion af aplasi af den leukæmiske knoglemarv. Ved anvendelse af flerstofskemoterapi opnås komplet remission i 50-85% af tilfældene (aftagende med alderen). Dette resulterer i en median levetid efter diagnosen på cirka 12 måneder for patienter under 65 år. 10-40% opnår sygdomsfri langtidsoverlevelse/helbredelse? (> fem år), afhængigt af alder og cytogenetiske fund. Behandling af ældre patienter (> 65-70 år) er vanskelig, da kemoterapien generelt tales dårligere af disse. Resultater med allogene og autologe stamcelletransplantation til selekterede yngre patienter (< 55 år) i første remission viser en langtidsoverlevelse på omkring 50%.

### 2.B.2 Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)

Akut lymfoblastær leukæmi er den typiske børneleukæmi, men findes også hos voksne i et lignende antal på cirka 40 per år. Morfologisk inddeles i tre undergrupper efter FAB-klassifikationen, mens man på immunologisk basis (med monoklonale antistoffer) kan differentiere mellem flere forskellige undertyper. Typeinddelingen har prognostiske og terapeutiske implikationer, hvilket også gælder de cytogenetiske undersøgelser. Differentialdiagnosen over for AML kan være vanskelig alene på morfologisk basis, men er vigtig fordi behandlingsstrategien ved de to akutte leukæmiformer er forskellig. Profylaktisk behandling mod CNS-leukæmi, enten ved en kombination af intraspinal cytotostatikinjektioner og strålebehandling af cerebrum eller ved højdosiscytostatika alene, er et nødvendigt led i behandlingen. Det er vist, at vedligeholdelsesbehandling i 2-3 år er af betydning for prognosen. Over for højrisikogrupper er behandlingsregimerne inden for de senere år intensiveret med yderligere forbedring af prognosen til følge. Hos børn opnås CR i næsten 100% af tilfældene, og en sygdomsfri langtidsoverlevelse (> fem år) på omkring 75% er dokumenteret. Prognosen hos voksne er dårligere;

cirka 70% kan bringes i CR, og langtidsoverlevelse opnås hos 30%, afhængigt af alder, leukæmitype og cytogenetiske fund. Knoglemarvstransplantation indgår i behandlingen af recidiv og hos højrisikopatienter i første remission. Allogen og autolog stamcelletransplantation til yngre patienter (<55 år) i første remission medfører langtidsoverlevelse hos omkring 40%.

### 2.B.3 Kronisk myeloid leukæmi (CML)

Cirka 80 nye tilfælde årligt. Cytogenetisk karakteriseret ved Philadelphia-kromosom (translokation mellem kromosom 9 og 22)-positivitet. Behandling i den kroniske fase af CML består i anvendelse af hydroxyurea, eventuelt busulfan. Herved kan leukocyttallet normaliseres og symptomerne svinde, men behandlingen er ikke i stand til at udskyde den letalt forløbende blastkrise, der i gennemsnit indtræder efter 3-4 års forløb. Rekombinant alfa-interferon kan i nogle tilfælde reducere den Philadelphia-kromosompositive klon væsentligt og synes at forlænge overlevelsestiden, men helbredelse er dog næppe mulig. Hos yngre patienter (<55 år) tilrådes tidlig allogen knoglemarvstransplantation, idet knoglemarvstransplantation giver de bedste resultater, når den iværksættes inden for et år efter diagnosen. Langtidsoverlevelse (> fem år) på omkring 60% opnås hos de transplanterede patienter i første kroniske fase med familiedonor, og hos omkring 40% hvis vævstypidentisk fremmed donor anvendes. Undersøgelser af effekten af flere intensive kemoterapiregimer afsluttet med autolog stamcelletransplantation pågår.

### 2.B.4 Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Der er omkring 250 nye tilfælde årligt med stigende incidens med alderen. Det er vigtigt at udskille de sjældne undergrupper prolymfocyt-leukæmi og hårcelleleukæmi, hvilket kan finde sted på morfologisk, cytokemisk og immunologisk grundlag. Afgørende for prognosen og for valget af behandling er især den kliniske stadienddeling, som er baseret på tumorbyrden.

Den bedste prognostiske gruppe (Binet-stadium A) udgør cirka 55% af alle patienterne og har ubehandlet en overlevelse, der næsten svarer til en befolkningsgruppe i samme alder. Patienter i stadium B og C har en median overlevelse på omkring tre år. Behandlingen er differentieret. Patienter i den bedste prognostiske gruppe bør i reglen ikke behandles, men kontrolleres. Intensiv kemoterapi (chlorambucil ± prednisolon, CHOP [cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin (Oncovin), prednisol], fludarabin) sigtende mod den størst mulige remission synes at forbedre prognosen for i hvert fald patienter i stadium C. Allogen og autolog stamcelletransplantation er at betragte som eksperimentel behandling.

Patienter med prolymfocyt-leukæmi har en dårlig prognose, men intensiv kemoterapi har undertiden effekt.

Patienter med hårcelleleukæmi udgør en helt separat undergruppe, hvor der kan opnås komplet og ofte lang-

varig remission hos mere end 90% med 2-chlorodeoxyadenosin eller alfa-interferon.

### 2.B.5 Lymphogranulomatosis maligna Hodgkin

Omkring 125 nye tilfælde i Danmark årligt. Incidensen har været uændret i mange år. Incidenskurven er topkulet med en tidlig top omkring 20-årsalderen og en senere top efter 45-årsalderen. Ud over sygdomsstadium og tumorbyrde afhænger prognosen af alder og i mindre grad af histologisk undertype. Patienter i stadium I/II behandles med højvoltsbestråling, ofte suppleret med flerstofskemoterapi. Stadium III- og IV-patienter behandles med flerstofskemoterapi, eventuelt suppleret med højvoltbestråling mod tumorområder. På grund af risiko for udvikling af sekundære maligne tumorer, især AML, er den tidligere mest anvendte MOPP-behandling (mustargen, vincristin [Onkovin], procarbazine, prednisolon) i vidt omfang erstattet af ABVD-behandling (doxorubicin, bleomycin, vinblastin og dacarbazine). Behandlingsforløbet strækker sig over cirka et halvt år. Kortvarende intensive kemoterapiregimer er under afprøvning. Ved manglende CR efter primær behandling eller ved recidiv inden for det første år anbefales højdosiskemoterapi efterfulgt af autolog stamcelletransplantation. Ved recidiv senere end et år efter primærbehandling anvendes oftest fornyet flerstofskemoterapi, eventuelt suppleret med autolog stamcelletransplantation som også anvendes ved senere recidiver, såfremt sygdommen fortsat reagerer på cytostatisk behandling. Prognosen er generelt god, idet cirka 75% er langtidsoverlevende med op til 30 års observationstid.

### 2.B.6 Non-Hodgkin-lymfomer

Omkring 650 nye tilfælde om året. Incidensen stiger med alderen i hele den vestlige verden, uden at man har nogen sikker forklaring herpå. Der er øget forekomst af non-Hodgkin-lymfom hos immundefekte patienter, fx ved kongenit immundefektsygdom, ved immunsupprimerede patienter efter nyre- og hjertetransplantationer samt patienter med AIDS. Relationen til disse tilstande kan dog ikke alene forklare incidensstigningen.

Betegnelsen non-Hodgkin-lymfom dækker en række kliniske distinkte sygdomme med forskellig biologi, behandlingrespons og prognose. Non-Hodgkin-lymfomer inddeles histopatologisk (lymfeknudebiopsi). Der findes talrige klassifikationssystemer. Mest anvendt er Kieler-klassifikationen og *Working Formulation*. I 1995 blev der introduceret nyt klassifikationssystem, det såkaldte REAL-system (*Revised European American Lymphoma Classification*), som formentlig har en god mulighed for at opnå generel accept. Den histologiske inddeling baseres dels på klassifikation i B- (langt de hyppigste) og T-cellelymfomer, dels på cellernes størrelse (store celler histologisk mere maligne end små celler) og arkitekturen af lymfomet (diffus struktur mere malign end nodulær). Den histologiske opdeling i såkaldte højmaligne/lavmaligne lymfomer er dog ikke altid korreleret til det kliniske forløb. Non-Hodgkin-lym-

fomer spænder over et vidt spektrum af klinisk aggressivitet fra tumorer med meget stor væksthastighed (fordoblingstid på 24 timer) i nogle tilfælde af Burkitt-lymfom til lymfomer med en meget langsom vækst (fordoblingstid på flere år).

Behandlingen baseres på den histologiske klassifikation, tumors udbredelse, klinisk aggressivitet og patientens alder.

Lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer er oftest primært dissemineret, blandt andet til knoglemarv, og er karakteriseret af langsom udvikling og stor behandlingsfølsomhed fx over for alkylende stoffer (chlorambucil). I nogle tilfælde er der ikke på diagnosetidspunktet behandlingsindikation. Ved tiltagende lymfombyrde og/eller almensymptomer anvendes lempelig behandling med chlorambucil, eventuelt kombineret med prednisolon. I forløbet ses tit udvikling til mere aggressivt forløb, resistens mod cytostatika og eventuel konversion til en histologisk mere malign type og derefter kort overlevelse. Gennemsnitlig levetid fra diagnosen er 7-10 år, og med den hidtil anvendte terapi er patienterne kun sjældent kurable. Højdosiskemoterapi med autolog knoglemarvstransplantation ved lavmaligne lymfomer er eksperimentel.

Lymfomer i den såkaldte højmaligne gruppe kan primært være lokaliserede og er da ofte kurable med kombineret strålebehandling og kombinationskemoterapi. I primært mere disseminerede tilfælde er cirka 30% af patienterne under 65 år kurable ved intensiv kombinationskemoterapi. Sædvanligvis behandles med CHOP. I flere kontrollerede undersøgelser har mere intensive regimer ikke demonstreret bedre resultater. Ved relaps har autolog stamcelletransplantation i en enkelt kontrolleret undersøgelse vist bedre overlevelse end ikke myeloablative kemoterapi. Autolog stamcelletransplantation må dog endnu anses for eksperimentel og anbefales kun til patientgrupper, som fortsat responderer på kemoterapi («kemosensitive»).

### 2.B.7 Myelomatose

Omkring 250 nye tilfælde årligt i Danmark. Sygdommen er sjælden før 40-årsalderen, derefter stigende incidens med alderen. Behandlingsindikationen stilles på basis af omfanget af myelomceller i knoglemarven, eventuel knoglemarvsinsufficiens (anæmi, trombocytopeni, leuko-

cytopeni), nyrefunktionsnedsættelse, hyperkalcæmi og osteolytiske processer i skelettet. Standardbehandlingen er serier af melphalan og prednisolon med 4-6 ugers intervaller. Herpå ses respons hos 50-60% af patienterne, og næsten alle opnår god pallierende effekt. Mere intensive cytostatikaregimer har ikke i kontrollerede undersøgelser vist bedre resultater. Opnås en stabil fase med lav sygdomsaktivitet, kan der efter cirka et år forsøges behandlingspause. Ved fornyede symptomer genoptages behandlingen. Ved progression trods behandling kan der forsøges mere intensiv behandling (fx højdosis-melphalan og højdosis-prednisolon), som ofte har god pallierende effekt. Hidtil har ingen behandling være kurativ, og den gennemsnitlige levetid fra diagnosetidspunktet er cirka tre år.

Autolog stamcelletransplantation tidligt i forløbet hos patienter under 65 år har i en kontrolleret undersøgelse vist forlænget levetid i forhold til konventionel behandling. Allogen knoglemarvstransplantation hos yngre patienter med forligelig familiedonor er eksperimentel.

### Litteratur

1. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. Clinical oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995.
2. Sundhedsstyrelsen. Dødsårsagerne 1991. København: Sundhedsstyrelsen, 1993.
3. Handin RI, Lux SE, Stossel TP. Blood. Principles & practice of hematology. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1995.
4. Haskell CM. Cancer treatment. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995.
5. Jønsson V, Christensen BE. Hæmatologi. 2. udg. København: FADL's forlag, 1994.
6. Sundhedsstyrelsen. Kræftbehandling i Danmark. Tilrettelæggelse af diagnostik, behandling og kontrol. Redegørelse fra Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende den fremtidige tilrettelæggelse af den onkologiske virksomhed. København: Sundhedsstyrelsen, 1995.
7. Lee RG, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe's clinical hematology. 9th ed. Philadelphia: Lea & Fibiger, 1993.
8. Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U. Oxford textbook of oncology. Oxford: Oxford University Press, 1995.
9. Storm HH, Manders T, Lecher S. Cancer incidence in Denmark 1991. Copenhagen: Danish Cancer Society, 1994.
10. DeVita V, Hellmann S, Rosenberg S. Cancer. Principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1993.