

NOTER I ONKOLOGI



Af Asma Bashir, stud med.

Københavns Universitet

P e n s u m :

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 22: Onkologi

Medicinsk Kompendium Kapitel 12: Neoplasi

Medicinsk Kompendium Kapitel 44: Blodsygdomme

Medicinsk Kompendium Kapitel 47: Medicinsk onkologi

Basal og Klinisk Farmakologi Kapitel 59: Cancerkemoterapi

Noter fra forelæsnings- og holdtimer

Gamle eksamensopgaver

www.asmabashir.com

Kræft: Den næsthyppigste dødsårsag

Incidensen: Nye tilfælde: 32,5-35.000/år. 1 ud af 3 får kræft. Incidensen stiger med alder for begge køn.

Dødsfald i Danmark: ca. 15-16.000 tilfælde/år. 1 ud af 4 dør af kræft

Levende med kræft: 205.000 heraf ca. 53.000 hudkræft

De hyppigste kræftformer hos mænd pr. år:

- Alm. hudkræft: 3200
- Prostatakræft: 2400
- Lungekræft: 2000
- Tyk- og endetarmskræft: 1900
- Urinblærekræft: 1300
- Modermærkekræft: 550
- Lymfeknude, non-Hodgkin: 460
- Hjerne/nervesystem: 430
- Nyrekræft: 400
- Blodkræft (leukæmi): 400
- Øvrige: 3500

De hyppigste kræftformer hos kvinder pr. år:

- Brystkræft: 4000
- Alm. hudkræft: 3500
- Tyk- og endetarmskræft: 1700
- Lungekræft: 1650
- Modermærkekræft: 700
- Livmoderkræft: 650
- Æggestokskræft: 550
- Hjerne/nervesystem: 500
- Urinblære: 425
- Livmoderhalskræft: 400
- Øvrige: 3500

Cancersygdommene er både betinget af levevilkårene som af genetiske forskelle, dvs. multifaktorielle:

- Alder
- Arv
- Biologiske carcinogener
- Seksuelle vaner
- Farmaka
- Kemiske carcinogener – tobak og alkohol, arbejdsmiljøet
- Livsstilsfaktorer – f.eks. diæt (indirekte påvist animalsk fedt, stegt kød og for mange kalorier)

www.asrabashir.com

- Ioniserende stråling - < 1 %
- Ultraviolet stråling – sol og solarier
- Ukendt

Danske patienter med kræftsygdomme:

- For meget tobak, alkohol, fed mad
- For lidt motion, frugt og grønt
- Patients delay – patienten kommer sent til lægen
- Doctors delay – lægen er for længe om at henvise patienten til udredning på specialafdeling
- Manglende kapacitet/logistik – ventetid på undersøgelser
- Ventetid på start af behandling
- Visse omkostningstunge, men potentielt virksomme behandlinger unddrages patienterne
- Mangel på en samlet strategi for håndteringen af kræftsygdomme

Hvordan forbedrer vi overlevelsen:

- Profylakse
- Holdningsændring
- Screening
- Øget kapacitet og optimering af logistik:
 - Ambulatorier
 - Billeddiagnostik
 - Vævsprøveundersøgelser
 - Koordinerede patientforløb
- Ajourføring af behandlingstilbud
 - Stråleterapi
 - Medicinsk kræftbehandling
 - Kirurgi (centralisering)

Undersøgelser – kliniske:

- Almindelig lægeundersøgelse
 - Subjektivt og objektivt
- Gynækologisk undersøgelse

Undersøgelser – parakliniske:

- Blodprøver:
 - Hæmatologi
 - Leverbiokemi
 - Nyrefunktion
 - Tumormarkører

www.asrabashir.com

- Histologiske prøver f.eks. biopsi eller kirurgisk tumorfjernelse
- Cytologiske undersøgelser f.eks. ekspektorat, pleuravæske eller finnålspunktur eller -biopsi
- Laboratorieprøver af urin og afføring
- Knoglemarvsundersøgelse:
 - *Morfologi* – undersøgelse af blod- og marvsudstryg. Antallet af blaster, og deres uddifferentiering og evt. myelodysplastiske forandringer
 - *Flowcytometri* - markørundersøgelse med monoclonale antistoffer for at finde specifikke antigener, som angives ved CD-numre og enzymer
 - *Cytogenetik* – balancerede og ubalancerede kromosomforandringer. Suppleres ofte med FISH og RT-PCR eller andre PCR-baserede undersøgelser.

Undersøgelser – minimalt invasive:

- Endoskopi – kikkertundersøgelse:
 - Gastroskopi
 - Koloskopi
 - Bronkoskopi
- Endoskopisk ultralydsundersøgelse
 - Laparoskopisk ultralydsundersøgelse (LUS)

Undersøgelser – Radiologi/Nuklearmedicin:

- Røntgen:
 - Thorax
 - Knoglestatus
 - Mammografi
- Ultralyd-scanning – levermetastaser, velegnet til biopsi
- CT-scanning (computer tomografi) – til vurdering af CNS, mediastinum, pleura og abdomen
- MR-scanning (magnetisk resonans) – f.eks. diagnostik af hjernemetastaser og intraspinale forandringer
- PET-scanning med radioaktivt fluordeoxyglukose (positronemissionstomografi) – primær undersøgelse for metastaser, melanom eller lymfom.
- CT/PET-scanning – til stadietdeling ved lymfom
- Skintigrafi

Hvad er kræft:

Kræft er en primær sygdom i DNA, hvor der sker ændringer i DNA-molekylet, det vil sige i det humane genom. Hver kræftsvulst er unik og heterogen.

Kræftceller adskiller sig fra normale celler på nogle væsentlige punkter:

- Ukontrolleret vækst (proliferation)
 - Øget ekspresion af onkogener

www.asrabashir.com

- Nedsat ekspression af tumorsuppressorgener
- Defekt apoptose (øget ekspression af Bcl-2)
- Funktionstab pga. manglende evne til differentiering
- Uendeligt vækstpotentiale (telomerase)
- Potentiale til angiogenese
- Evne til invasiv vækst i omgivelserne
- Evne til metastasering – hyppigst går til knogler, lunger, lever og hjerne
- Genetisk instabilitet

Den genetiske instabilitet betyder, at der er en udtalt grad af heterogenitet indenfor den enkelte tumor. Udviklingen/patogenesen foregår i mange trin dvs. en fremskridende serie af genetiske begivenheder, der finder sted i en enkelt klon af celler pga. ændringer i et begrænset antal specifikke gener. Ændringer kan godt tage meget lang tid, dvs. der kan være prækliniske faser op til 20 år.

I den kliniske verden skelner man mellem:

- **Benigne tumorer** – neoplastisk vækst uden spredningstendens
- **In situ neoplasier** – vækst inden for et epitellag og/eller forstadier til egentlige cancere. Her medregnes også **dysplasi**.
- **Maligne neoplasier** – invasivitet og metastasering

Kræftcellernes fænotypiske karakteristika baserer sig på ændringer i de gener, der styrer:

- **Cellevækst** – kontrol af celleyklus, produktion af vækstfaktorer og disses receptorer
- **Invasivitet** – kontrol af mængde og funktion af især proteolytiske enzymer samt faktorer, der aktiverer ikke-neoplastiske celler til at deltage i den invasive proces
- **Metastasering** – ændret produktion af f.eks. celleadhæsions-molekyler og angiogenetiske faktorer mv.

Af **gener** drejer det sig om:

- **Onkogener** – essentielle gener for den normale celle, koder for vigtige funktioner associerede med cellevækst og differentiering.

Af eksemplarer er der ras, myc, abl, cis, myb, ski, erb. f.eks. K ras og N myc ved lungecancer.

Der findes virale onkogener og cellelære onkogener.

Der sker en mutation i onkogener, dvs. en malign transformation pga. en øget ekspression eller en kvalitativ ændring af et eller flere gener. Aktivering af onkogener gør ofte cellen bliver selvforsynende med vækstsignaler.

- **Tumorsuppressorgener** – en malign transformation kræver at begge suppressoralleler er ramt. Dette resulterer typisk i manglende følsomhed for anti-vækstsignaler. Inaktivering af TSG kan ske ved punktmutation, deletion, aneuploidi og metylering. Af dem er der:

www.asrabashir.com

- *Retinoblastomgenet* (kromosom 13) – en sjælden malign tumor i retina. Den forekommer spontant og familiært. Ved den familiære form er risikoen for at få sygdommen relativt høj, ved den spontane form er risikoen meget lav.
- *p53* (kromosom 17) – kontrollerer p21 (= hæmmer og virker på hele cellecyklussen) og apoptose (programmeret celledød). Ændring i suppressorgenet p53 ses f.eks. ved blærecancer og coloncancer
- *APC-genet* (gatekeepergener) – familiær colon-polypose
- *BRCA1/BCRA2* (caretakergener) – er involveret i opretholdelse af genetisk stabilitet og reparation af DNA-skader ved mammacancer og ovariacancer
- *MLH1, MSH2, MSH6 og PMS1* (caretakergener) – (mismatch repair, der læser korrektur, inaktivering øger mutationsrate x 1000) ved hereditær, non-polypøs colorectal cancer.
- *p15, p16, p19* – kontrolleret af p53
- *ARF*
- Bortfald af DNA-reparationsgener – disse gener holder mutationsraten nede.
- Bortfald af apoptosegener – apoptose er en fylogenetisk velbevaret selvmordsmekanisme der deltager i kontrollen af antallet af celler i et væv ved elimination af individuelle celler.

Ændringer i disse gener kan bestå af:

- Mutationer
- Deletioner
- Multiplikationer
- Translokationer

Årsager til disse genetiske ændringer kan forekomme ved:

- **Fysiske påvirkninger** f.eks. ioniserende stråling (atombombesprængninger, strålebehandling, røntgendiagnostik, radioaktivt arbejdsmiljø) eller ultraviolet stråling af hud
- **Kemiske påvirkninger** f.eks. karcinogener fra tobaksrøg, elementer fra kost, hormoner (f.eks. østrogen som øger risiko for endometrie- og mammacancer)
- **Virus** såsom papilomavirus 16 og 18 ved cervixcancer og hepatitis B og C ved udvikling af hepatocellulært karcinom

Det betyder som tidligere nævnt at kræftceller har erhvervet forskellige egenskaber for at overleve – **The Hallmarks of Cancer**

- Selvtiltrækkelighed mht. vækstsignaler
- Manglende følsomhed for antivækstsignaler
- Evne til at undgå apoptose
- Uendeligt delingspotentiale
- Angiogenese
- Invasion og metastasering

www.asrabashir.com

Tumormarkører kan sige noget om tumors størrelse og biologi. De er nogle komponenter i blodet, hvis koncentration kan relateres til en specifik tumor og denne progression. De er enten dannet af tumorceller selv eller af værtorganismen som svar på en voksende tumor. Klinisk kan de bruges til:

- Screening
- Bedømmelse af tumors stadium og udvikling
- Bedømmelse af patientens prognose
- Vejledning i terapivalg
- Bedømmelse af behandlingseffekt
- Recidiv-overvågning

Af tumormarkørerne er der:

- **Prostata specifikt antigen (PSA)**
 - Serin protease
 - Reducerer ejakulatets viskositet
 - Findes enten bundet (80 %) eller frit i plasma (20 %).
 - Interval < 4 µg/l
 - Sandsynligheden for prostacancer stiger med stigende PSA.
 - Den kan også være forhøjet ved urinvejs-obstruktion og infektion.
 - Diagnosen prostatacancer stilles ved måling af PSA og rektal eksploration. Biopsi tages ved transrektal UL-scanning (TRUS). > 20 µg/l tyder på malignitet og > 50 µg/l tyder på fremskreden cancer med metastaser.
- **Alfa-føtoprotein**
 - Plasmaprotein, der syntetiseres af blommesækken og leveren hos fosteret
 - Niveauet falder når albumin produceres i større mængder (sidst i fosterstadiet)
 - Reference interval: kvinder, mænd og børn: < 14 kU/l.
 - Bruges til screening for hepatom ved kendt cirrose, germinalcelle-tumorer (testikel, ovarie), gerne kombineret med hCG. Høje værdier ses også ved benigne tilstande: f.eks. kronisk hepatitis, cirrose, porfyri.
 - Efter operation falder AFP. Hvis der kommer stigning igen, er det tegn på recidiv
- **Humant Choriongonadotropin (hCG)**
 - Produceres af syncytiotrofoblaster, hvor funktionen er at bevare og stimulere corpus luteum.
 - Reference interval: kvinder og mænd: < 5 IU/L, kvinder efter menopause: < 10 IU/L, ved svangerskab: 50-200.000 IU/L.
 - Bruges ved diagnostisk af germinalcelle-tumorer (testikel/ovarie) sammen med AFP, trofoblast tumorer (placenta)
 - Ektopisk hCG-produktion kan ses ved: lunge-, ventrikel-, colon-, pankreas-, lever-, mamma-cancer, melanom og lymfom.
- **CA-125**
 - Produceres af endothel- og endometriumceller

www.asmabashir.com

- Reference interval: voksne < 35 kU/L, ved > 60-80 kU/L giver det mistanke om malignitet. Korreleret til tumorstørrelse
- Bruges til at risikovurdere for ovariecancer ved udfyldning i det lille bækken. Ved andre maligne tilstande: mamma-, endometrium-, lunge-, ventrikel-, colorektal- og pancreascancer. Ved benigne tilstande: endometriose, bækken-infektion, inflammation i serøse hinder f.eks. peritoneum, leversygdom.
- **Carcinoembryonalt antigen (CEA)**
 - Antigen mod visse cancerceller, findes også i embryonalt væv.
 - Reference interval: < 5 µg/l. Ved > 10 µg/l tegn på malignitet
 - Primært til monitorering af kolorektalcancer, ofte forhøjet ved levermetastaser. Kan også bruges til monitorering af lunge-, ventrikel- og pancreascancer. Ej egnet til screening
- **Calcitonin**
 - Hormon dannet i glandula thyroideas C-celler
 - Sænker calcium i serum ved at hæmme frigivelse fra knogler
 - Reference interval: < 43 pmol/l. Den stiger ved svangerskab og p-piller.
 - Kan bruges til screening ved arvelige former
 - Diagnostisk ved mistanke om medullært thyroideacarcinom
- **M-komponent**
 - Klonal overproduktion af et helt immunoglobulin (IgA, IgG eller IgM)
 - Bruges til at diagnosticere lymfoproliferative sygdomme, plasmacelleproliferation
 - Ses også hos raske stigende med alderen.
 - Korreleret med tumormængde (monitorering)

Ved sygdomsspredning anvendes **TNM-system**, hvor

- T står for tumorudbredning, dvs. primærtumors størrelse, invasionsdybde mv.
- N står for lymfeknudemetastaser og hvor mange lymfeknuder er involveret
- M står for fjerne metastaser og hvilke organer det drejer sig om.

Performance status efter WHO:

- 0: Ingen symptomer
- 1: Lette symptomer
- 2: Ambulatorisk, sengeliggende < 50 %
- 3: Sengeliggende > 50 %
- 4: Livstruende

Af **kliniske symptomer** er der

- **Feber** af non-infektøs karakter (cytokinfrigørelse f.eks. IL-1 og TNF)
- **Hævelse** og **smertes** på grund af direkte tryk fra tumoren

www.asrabashir.com

- **Afløbshindring** betinget af tryk f.eks. i urinveje, galdeveje og tarm
- **Metaboliske problemer** - akut tumorlyse syndrom efter cytostatika, hypercalcæmi, hypomagnesiæmi, hyponatriæmi, laktat acidose og dehydrering
- **Obstruktion** dvs. tumor medfører synkebesvær og vejrtrækningsproblemer med stridor samt gastrointestinale problemer med obstipation og ileus.
- **Medullært tværsnitssyndrom** - udgangspunkt i knogler, meninges og meget sjældent i selve medulla spinalis, hvor metastaser kan give anledning til tryk-symptomer på medulla spinalis. F.eks. ved myelomatose, maligne lymfomer, lungecancer, mammacancer og prostatacancer.

Symptomerne: hyppigst smerter lokaliseret til thorakalcolumna, senere i forløbet gangforstyrrelser samt vandladnings og afføringsbesvær.

Behandling: akut inden for et døgn og består af:

- Høj dosis glucocorticoid
- Ortopædkirurgi – osteosyntese
- Neurokirurgi – laminectomi
- Strålebehandling

30-45 % af patienter med paraparese før behandling vil efterfølgende kunne gå. Der er kun få patienter hvor der ses total paralyse. Neurologisk restitution er omvendt proportional med omfanget af neurologisk deficit

- **Vena cava superior-syndrom** – tumor lokaliseret til mediastinum superius, kan føre til afklemning af vena cava superior og give hævelse af arme og ansigt, hæshed (recurrent laryngeal nerve) og respirationsbesvær (hoste og dyspnø) samt venestase.
- **Neurologiske symptomer** – metastaser viser sig ved kramper, hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme samt balanceforstyrrelser. De paraneoplastiske syndromer er cerebellar degeneration med ataksi, demens, subakut perifer neuropati, myastenisk syndrom (hyppigst ved lungecancer). Øget intrakranielt tryk pga. primært cerebral tumor, metastatisk processer.
- **B-symptomer** betinget af sekretion af aktive polypeptider (cytokiner f.eks. TNF) fra tumor. F.eks. appetitløshed, væggtab (anoreksi) førende til kakeksi, kvalme og udtalt svedtendens specielt om natten. Kombineret med den hyppigt påviste øgning af basalstofskiftet hos cancerpatienter er en forklaring på den negative kvælstofbalance og væggtabet.
- **Hæmatologi** – pancytopeni pga. marvfortrængning
- **Renale symptomer** – proteinuri, nefrotisk syndrom ofte forårsagede af membranøs glomerulonephritis på basis af immunkompleksaflejringer (tumorcelleantigener og antistoffer) i glomeruli.
- **Hypercalcæmi** – forbundet med knoglemetastaser, og ses hos patienter med cancer mammae, pladeepitelcellekarinom lokaliseret i lunge, oesophagus eller cervix og ikke sjældent hos patienter med myelomatose og hypernefrom. Kan også skyldes ektopisk hormonproduktion (fra tumor) i form af parathyreoidea lignende hormon, prostaglandiner eller polypeptider med osteoblast-aktiverende effekt.

Symptomer:

- CNS: depression, søvnløshed, konfusion, bevidsthedssvækkelse eller coma. Svaghed af muskler, dybe reflekser
- Kardiovaskulære: EKG viser forkortet QT-takker, brede T-takker, hjerteblok samt asystoli

www.asrabashir.com

- Gastrointestinale: anoreksi, kvalme, abdominalsmerter, opkastninger, obstipation
- Renale: dehydrering, polyuri, polydipsi

Behandling:

- Antineoplastisk
- Rehydrering med isotonisk NaCl
- Bisphosphonater
- Andet
 - Diuretika (plasma volumen skal være gendannet)
 - Kortikosteroider?
 - Oral fosfat?
 - Calcitonin (hypercalcæmisk krise)

Bifosfonater

Syntetiske pyrofosfat-analoger, som hæmmer osteoklasternes aktivitet og dermed knogleresorptionen og knogleremodellering. De anvendes i behandlingen af osteoporose, hypercalcæmi m.m.

Virkninger er følgende:

- Reducerer antallet af hypercalcæmiske episoder
- Reducerer antallet af patologiske frakturer
- Smertestillende effekt
- Reducerer behovet for radioterapi af knoglefoci
- Ingen forlængelse af overlevelse
- Brugen af adjuverende bifosfonater uafklaret

- **Hyponatriæmi, plasmahypoosmolalitet og hyperosmolær urin** - småcellet lungecancer, neuroendokrine tumorer, thymomer, karcinomer i duodenum og pancreas. Ses også ved behandling med cyklofosamid, vincristin, opiater, thiazider, carbamazepin.

Årsagen: sekretion af ADH-lignende peptider medfører til retinering af vand trods hypotonicitet i plasma, medførende hyponatriæmi, hypoosmolalitet og hyperosmolær urin (*inappropriate ADH syndrom (SIADH)*). Forårsaget af enten produktion af ADH af endokrint aktivt tumorvæv eller øget ADH produktion fra hypofysen via lokal stimulation f.eks. ved primære og sekundære CNS-tumorer.

Symptomer: mange er symptomløse. Ellers træthed, anoreksi, kvalme, muskelsmerter, hovedpine. Ved < 115 mmol/l ses neurologiske symptomer i form af konfusion, kramper, coma, psykiske symptomer. Andre årsager til hyponatriæmi: hjerte, lever eller nyrepåvirkning, tab fra nyre eller GI kanalen, binyrebark insufficiens, diuretika

Diagnosen stilles ved:

- Når andre årsager er udelukket
- $P\text{-Na}^+ < 135$ mmol/l
- \downarrow S-Osmolalitet < 280 mosmol/l
- \uparrow U-Natrium > 20 mmol/l
- \uparrow U-Osmolalitet > 200 mosmol/l

Behandlingen: væskerestriktion, antineoplastisk terapi, loop-diuretika

www.asrabashir.com

- **Ektopisk ACTH-produktion** – ses ved småcellet lungecancer. Hypokalæmisk baseose, hypertension, hyperglykæmi og undertiden hypernatriæmi er karakteristisk for syndrom. En sjælden gang har patienterne Cushing-symptomer (hyperadrenokorticisme)
- **Ascites** – hyppigst forekommende ved ovariecancer, coloncancer, brystcancer samt ventrikelcancer. Kan også være betinget af portal hypertension, benigne ovarietumor eller højresidig hjerteinsufficiens.
- **Pleurale eller perikardielle effusioner**

Ubehandlet: død i løbet af kortere eller længere tid.

Mål for behandling

- Helbredelse
- Forlænget sygdomsfri overlevelse
- Minimering af symptomer til sygdommen
- Minimering af bivirkninger til behandlingen

Behandlingen kan bestå af:

- **Kirurgi** – fjernelse af en lokal tumor
- **Ekstern bestråling** – udføres fraktioneret
 - Elektronbestråling
 - Fotonbestråling

Lokal behandling anvendes i situationer, hvor bevaringen af struktur og funktion er vigtig eller hvor kirurgi er kontraindikeret pga. patientens dårlige almentilstand. Gives i mange fraktioner med kortere mellemrum. Anvendes i kurativt øjemed ved hovedhalscancer, hudcancer og visse former for blærecancer samt lymfomer

- **Intern bestråling** – anbringes helt tæt eller i tumoren og gives i meget høj stråledosis til behandling af f.eks. cancer colli uteri og analcancer
- **Palliativ bestråling** – til behandling af smerter f.eks. ved knoglemetastaser, blødning fra tumor (hæmostaserende behandling (hæmoptyse og hæmaturi), samt ved reduktion af tumor pga. tryk, kompression og afklemning.
- **Cytostatisk behandling** – påvirkning forskellige dele af cellecyklus eller strukturer f.eks. DNA, RNA, protein, cellemembran mv. og dræber eller standser væksten af maligne celler
- **Hormonbehandling** – brystcancer, prostatacancer og endometriecancer (hhv. aromatasehæmmere, androgenreceptor antagonist og gestagener)
- **Anden medicinsk behandling** med antineoplastiske effekter f.eks. tyrosinkinasehæmmere, interferoner og interleukiner
- **Understøttende behandling**
 - Væsketerapi
 - Smertestillende
 - Morfin

www.asmabashir.com

- Bifosfonater
- Elektrolytterapi
- Kvalmestillende
 - Antihistaminer
 - Antikolinergika
 - Dopaminantagonister
 - Serotoninantagonister – f.eks. ondansetron og granisetron, som anvendes i behandlingen af kvalme og opkastning i forbindelse med f.eks. anæstesi eller kemoterapi. Sumatriptan er en serotonin agonist, der bruges til akut behandling af migræne.
 - Neurokininantagonister
 - Andre

Kemoterapi og stråleterapi virker primært gennem induktion af apoptose. Manglende apoptose er en væsentlig årsag til behandlingsresistens. Tumorer, som allerede på diagnosetidspunktet har apoptoseinaktiverende forandringer, har dårligere prognose.

Bemærkning: Strålebehandling er billig! Behandling med kemoterapi er dyr. Undersøgelse fra Sverige viste at kun 5 % af de samlede udgifter til kræftbehandling gik til strålebehandling.

Bivirkninger ved stråleterapien kan enten være almindelige eller lokale. De almindelige bivirkninger er som træthed, appetitløshed, vægttab og kvalme, afhænger mht. sværhedsgrad af størrelsen af det bestrålede væv, den givne dagsdosis og den region, der behandles.

De lokale bivirkninger kan være huderytem, evt. væskende epidermitis eller nekrose. Slimhindebeskadigelse kan vise sig som epithelitis med rødme, ødem, smerter og evt. nekrose.

Stråling

Stråleinduceret apoptose er en p53 afhængig proces, og den hæmmes af bcl-2. Pauser i strålebehandling bør undgås, da specielt hurtigt voksende tumorer deler sig hurtigt i tiden mellem hver stråledosis.

Cytostatika er cellegifte, der hæmmer tumorcellers vækst ved at hæmme DNA-syntesen, DNA-replikationen eller proteinsyntesen.

Cytostatika kan inddeles efter deres virkning i relation til cellecyklus:

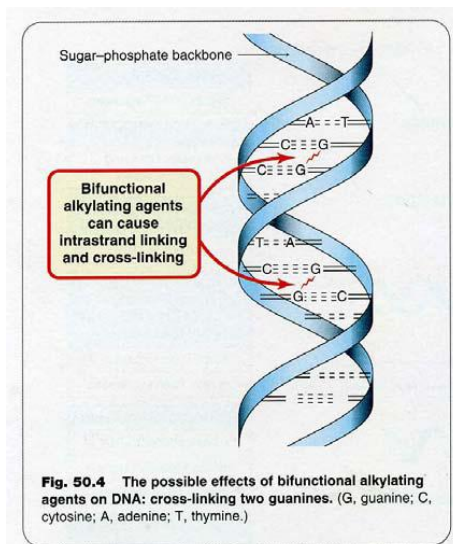
- **Fase-specifikke cytotatika** - aktivt mod celler i en bestemt fase af cellecyklus. Kræves langvarig eller gentagne administration, så de flest mulige celler rammes i den følsomme fase.
- **Cyklus-specifikke cytotatika** - aktive mod celler i aktiv cellecyklus.
- **Ikke-cyklus-specifikke cytotatika** - både mod celler i cellecyklus og mod celler i hvilefase.

Kombination af cytotatika er ofte mere effektive end enkeltstofbehandling. Medikamenter har forskellige angrebepunkter og forskellige toksicitet.

Resistens mod cytostatika: en tilstand, hvor et bestemt stof er ude af stand til at udrydde en bestemt tumor uden uacceptabel toksicitet. Kan være enten naturlig helt fra starten af eller erhvervet dvs. blevet ufølsom over den pågældende cytostatika. **Resistensmekanismer:**

- Nedsat transport af medikamentet ind i cellen (eller øget transport af medikamentet ud af cellen)
- Nedsat aktivering af medikamentet
- Forøget inaktivering af medikamentet
- Ændring af targetmolekylet
- Øget produktion af targetmolekylet
- Alternativ metabolisk proces
- Udbedring af beskadigelsen

Der er følgende **cytostatika grupper:**



Alkylerende stoffer – indeholder positive ladede grupper der reagerer med elektronrige grupper på molekylerne i cellerne, især DNA, hvor de danner kovalente bindinger. Der sker en cross-linking af dobbeltstrengene gennem guaninbaserne (N7) i DNA-dobbeltstrengen.

Essentielt er dannelse af carbonium ion (carbon atom med kun 6 elektroner i ydre skal). Carbonium ion reagerer med elektron-donor N7 i guanin-basen der er meget nukleofil og er formentlig det vigtigste target for alkylerende stoffer.

DNA duplikering og DNA's funktion som template ødelægges herved. Finder sted uafhængigt af, om cellerne er i hvilefase eller i aktiv cellecyklus. De er direkte karcinogene. Gruppen omfatter:

- *De klassiske alkylerende stoffer: Kvælstofsennepsgas derivater (cyclophosphamid).* Anvendes ved mammacancer, leukæmier, ovarier, myelomatose, lymfomer
- *Nyere alkylerende stoffer: platinholdige stoffer:*
 - *Cisplatin:* inde i cellen dissocieres Cl^- fra komplekset og efterlader to meget reaktive grupper. Dette medfører binding mellem (cross-linking) N7 og O6 af nærliggende guanin-baser. Cisplatin har revolutioneret behandling af testes og ovarietumorer.
 - *Carboplatin:* mindre nefro-, neuro- og ototoxicitet – færre GI-bivirkninger (kvalme og opkastning) – større myelotoxicitet.
 - *Dacarbazin, procarbazin:* anvendes i kombinationsregimer til behandling af Hodgkins lymfom
- *Alkyl sulfonater* reagerer fortrinsvis med thiolgrupper snarere end med nukleinsyrer
- *Nitrosoureaforbindelser* omdannes i vand til alkylerende stoffer. De udviser ikke krydsresistens med andre alkylerende stoffer

Antimetabolitter – virker ved at konkurrere med de naturlige substrater og blokere indbygning af puriner eller pyrimidiner i DNA/RNA, hvorved koden bliver forkert - kompetativ mekanisme. Dette fører til hæmning af DNA-syntesen og celledød. De rammer celler i aktiv cellecyklus. Gruppen omfatter:

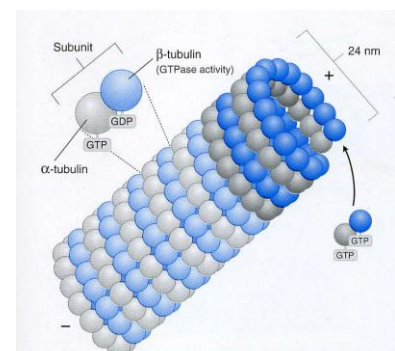
- *Folat antagonist* Methotrexate
- *Pyrimidin analoger* hæmmer enzymer i nukleinsyresyntesen og bliver indbygget i DNA og RNA (*cytarabine, 5-Fluorouracil (har effekt på hvilende celler)*)
- *Purin analoger* påvirker purinomsætningen og DNA- og RNA-syntesen (*Fludarabide, Mercaptopurine (Azathioprin)*)
- *Urinstofanaloger* hæmmer enzymet ribonukleotid reductase, så syntesen og reparation af DNA hæmmes. Anvendes ved neoplastiske sygdomme, samt immunsuppression og til behandling af virusfremkaldte hudvorter/kondylomer samt andre hudsygdomme (psoriasis).

Topoisomerasehæmmere – enzymer og kontrollerer/modificerer DNA's 3-dimensionale struktur. De binder til enzymet under kløvningen af DNA og forhindrer samlingen af molekylet igen. Derved fremkaldes permanente brud på DNA, hvilket fører til celledød. Der er to typer:

- *Topoisomerase I*: binder til enkeltstrenget DNA (enkelstrengsbrud) og nedsætter graden af positiv supercoiling. Få kemoterapeutika virker ved at hæmme Topoisomerase I
 - *Camptoteciner*:
 - *Irinotecan* – colorektal cancer
 - *Topotecan* – f.eks. metastaserende ovariecancer, småcellet lungecancer, samt cisplatin-resistent ovariecancer. Mange bivirkninger – begrænset brug. GI-bivirkninger, evt. livstruende diare.
- *Topoisomerase II*: Binder til begge DNA-strengene (dobbelstrengsbrud) – mere kompleks virkning. Mange kemoterapeutika virker ved at hæmme Topoisomerase 2:
 - *Antracykliner*:
 - Doxorubicin (fra bakterier - antibiotika) – mammacancer, sarkomer, hæmatologiske maligniteter
 - Epirubicin
 - *Epipodophyllatoksiner*: *Etoposid (VP 16)* – småcellet lungecancer, akut leukæmi, testikelcancer, malign lymfom
 - *Amsakriner*: *Amsakrin* – akutte leukæmier

Mitosehæmmere – binder til tubulin og hæmmer derved polymerisering såvel som depolymerisering af mikrotubuli. Virker især på de mikrotubuli, der indgår i mitosetenen. Virker i metafasen af celledeling. Gruppen omfatter:

- *Vincalkaloider* (plantederivat) virker ved at binde til tubulin og hæmme derved dannelsen af mikrotubulus (*Vinkristin, Vinblastin*). Anvendes ved mamma- og lungecancer, lymfomer og akut leukæmi.



www.asrabashir.com

- *Taxaner* (plantederivat) bindes til mikrotubuli, dermed forhindres depolymerisering (*Paclitaxel*, *Docetaxel*). Anvendes ved mamma- og lungecancer, ovarie- og prostatacancer.

Andre cytotatika:

- *DNA-fragmenterende stoffer: Bleomycin* virker ved at fremkalde enkeltstrengs- og dobbeltstrengsbrud i DNA ved en direkte binding til DNA-molekylet. Dette sker ved at binde jern (chelator) og oxygen - medførende oxidation af jern og dannelse af superoxid og/eller hydroxyl radikale. Anvendes ved testiscancer og Hodgkins lymfom)
- *Antineoplastiske antistoffer*
 - *Rettet mod CD52: Alemtuzumab* – CD52 monoklonalt antistof, der er rettet mod CD52, som udtrykkes på B-, T- og NK-celler, monocytter og makrofager. Binding til CD52 medvirker komplementmedieret cytolyse. Den er 1. valg ved T-celle polymfocytteleukæmi og ved kemoterapieresistent kronisk lymfatisk leukæmi. Depletering af normale celler efter behandling med Alemtuzumab er betydelig bredere end efter Rituximab, men er associeret med en svær kombineret humoral og cellulær immundefekt. Gives ved metastaserende colorektalcancer.
 - *Rettet mod VEGF (vascular endothelial growth factor): Bevacizumab* – Ved binding af antistoffer til VEGF nedsættes den biologiske funktion af VEGF. Nedsat vaskularisering af tumorer. Metastaserende colorektal cancer
 - *Rettet mod EGFR (Epidermal growth factor receptor): Cetuximab* – Ved binding til EGFR blokeres denne tyrosinkinase aktivitet, hvorved celleproliferation hæmmes og der sker en induktion af celledrab. Metastaserende colorektal cancer sammen med Iridotecan
 - *Rettet mod CD20: Rituximab* – (MabThera) et kimært monoklonalt antistof rettet mod CD20, som er udtrykt på modne B-lymfocytter, gives i kombination med cytotatika eller ved relaps eller kemoterapieresistent, der forlænger overlevelsen ved en række af non-Hodgkin B-celle lymfomer. Lovende behandlingsform ved CLL og andre småcellede B-celle lymfomer samt autoimmun hæmolytisk anæmi, idiopatisk trombocytopenisk purpura og trombotisk trombocytopenisk purpura. Er ikke kurativt.
Rituximab fører til depletering af cirkulerende B-lymfocytter op til måneder efter behandling og er ikke associeret med betydende toksicitet. Af bivirkninger er der smerter i de afficerede lymfekirtler, hjerteinsufficiens og angina pectoris samt anæmi, neuro- og trombocytopeni.
 - *Rettet mod HER-2 (extracellular part of epidermale vækstfaktor receptor): Trastuzumab* – antistof der er rettet mod den humane epidermale vækstfaktorreceptor HER-2, der er overpræsenteret hos 20-30 % af patienter med mammacancer. Graden af HER-2 ekspresion vises ved immunhistokemi. Trastuzumab binding hæmmer tumorelle proliferation og inducerer antistofafhængig cytotoxicitet. Bivirkninger er influenzalignende symptomer, hjerteinsufficiens, pleuraekssudat, knoglesmerter, leverpåvirkning, udslæt og alopeci.
- *Fotodynamisk terapi*
 - Porfyrinholdig stoffer der aktiveres ved lys.
 - Enten IV. eller påsmøring på huden.
- *Asparaginasehæmere*

www.asrabashir.com

- *Tyrosinkinasehæmmere* - katalyserer overførsel af en fosfatgruppe fra ATP til tyrosinkinase, der har betydning for signaltransduktion i celleproliferation, differentiering, overlevelse og funktion. Abnorm TK-aktivitet kan bidrage til carcinogenese, angiogenese, invasivitet, metastasering og resistans mod cytotoxisk behandling. TK-inhibitorer hæmmer den katalytiske aktivitet f.eks. Imatinib (Glivec) ved CML og har effekt ved GIST-tumorer (gastrointestinale stromale tumorer). EGF (epidermal growth factor)-receptorernes funktion kan hæmmes ved andre tyrosinkinasehæmmere som f.eks. sunitinib. Af bivirkninger er der gastrointestinalt ubehag, leverpåvirkning, myalgi, udslæt og væskeophobning samt knoglemarvsdepression.
- Proteasomhæmmere.

Targeteret behandling: Monoklonale antistoffer

Når et antistof bindes til et membranprotein på overfladen af en celle, vil det kunne aktivere komplement-proteiner via den klassiske kaskade (komplimentafhængig cellulær cytotoxicitet) og cytotoxiske celler (antistofafhængig cellulær cytotoxicitet). Også membranderiveret signaltransduktion kan inducere apoptose.

De injiceres alle intravenøst og kan give influenzalignende bivirkninger som feber og kulderystelser samt bronkospasmer, takykardi og i sjældne tilfælde anafylaktisk shock.

Der er flere forskellige antistoffer ved forskellige virkemekanismer: Basal Farmakologi 3. udgave s. 677

- *Endokrin terapi*
 - *Hormoner* – kræver at receptorerne er udtrykt i tumurvæv:
 - Gestagen: metastatisk endometrie- og mammacancer
 - Glukokortikoider: lymfatisk leukæmi, maligne lymfomer, myelomatose
 - Somatostatinanaloger (PUD, væksthormon- og gastroenteropankreatiske endokrine tumorer og GI-obstruktion)
 - *Antihormoner* – kræver at receptorerne er udtrykt i tumurvæv:
 - Antiøstrogener: tamoxifen (mammacancer)
 - Antiandrogener: lokalavanceret og metastaserende prostatacancer
 - *Enzymhæmmere* – hæmmer koncentration af cirkulerende østrogen hos postmenopausale kvinder. Hos præmenopausale kvinder skal behandling forudgås af medicinsk eller aktinisk kastraktion). Tilsvarende hos mænd skal orkidektomi og antiandrogener anvendes.
- *Selektive immunsuppressiva* (uden cytostatisk virkning):
 - *Hæmning af calcineurin* (T-celle funktion) (*ciclosporin* og *tacrolimus*)
 - *Anti-T-thymocytglobulin* (T-celle funktion)
 - *IL-2 receptor antagonist* (Th1 hæmning)
- *Andre immunsuppressiva* (cytostatisk virkning) – antimetabolitter: Azathioprin (Imurel), mercaptopurin (guanin-analog)
- *Biologiske cytoregulatorer*
 - *Interferoner α , β , γ* – dannes ved virusinfektioner, bakteriel infektioner, mitogener, allergener, hæmmer viral replikation og er immunmodulerende og antiproliferative, kun beskedne effekt på solide tumorer

www.asrabashir.com

- *Interferon α* : hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, lymfomer, myelomatose, malign melanom, carcinoid tumor
- *Interferon β* : multipel sclerose
- *Interferon γ* : kronisk granulomatøs sygdom
- *Interleukiner (IL-2)* – cytokiner: renal cellekarcinom
- *Tumornekrose faktor (TNF)*
- *Hæmopoietiske vækstfaktorer*: virker på de forskellige stamceller:
 - *Erythropoitin*: erythroid vækstfaktor
 - *Granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF)*: myeloid vækstfaktor
 - *Granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF)*: myeloid vækstfaktor
- *BCG Bacillus Calmette Guerin (TB vaccine)* – blæreskylning, regression af urotelcellekarcinom - øger tid til recidiv

Bivirkninger kan være alvorlige og endog livstruende:

- Mangel på røde blodlegemer, **anæmi**, der giver træthed og dermed nedsat livskvalitet
- Mangel af hvide blodlegemer, **leukopeni**, øget risiko for infektioner
 - Neutropeni: bakterie-, svampe-infektion
 - Lymfopeni: herpes zoster, atypisk pneumoni
- Mangel på trombocytter, **trombocytopeni**, øget tendens til blødning
- **Hårtab** – hårtab, ses især ved cyklofosamid, anthracykliner, podofyllotoksin-derivater
- **Gastrointestinale symptomer** i form af kvalme og opkastninger
- **Slimhindepåvirkning** i mundhule og svælg, og giver mucositas, nedsat appetit, vægttab, diare

Sene bivirkninger er der af følgende:

- **Kardiotoksicitet** – iskæmisk hjertesygdom, perikardieekssudat, akut hjerteinsufficiens, ved behandling med antracykliner (Doxorubicin, Epirubicin), daunomycin (> 550 mg/m² legemsoverflade), 5-FU, taxaner eller cyklofosamid
- **Lungetoksicitet** - ved behandling med bleomycin (ved overskridelse af en kumuleret dosis på ca. 300 mg). Lungefibrose også efter behandling med alkylende stoffer, methotrexat eller nitrosoureaforbindelser
- **Nyretoksicitet** - ved behandling med cisplatin, methotrexat og nitrosoureaforbindelser
- **Neurotoksicitet** - ved behandling med vincalkaloider, cisplatin, etoposid, teniposid og taxaner. Der drejer sig om perifer neuropati, kan også medføre kognitive problemer med hukommelses- og koncentrationsbesvær, paræstesier stigende til pareser. Cisplatin kan også give hørenedsættelse.
- **Hæmatologisk toksicitet** - ved behandling med alkylende stoffer. Langvarig immunsuppression efter behandling med fludarabin, cladribin og pentostatin
- **Infertilitet** - sterilitet hos mange mænd med alkylende stoffer, pigerne mindre påvirkede.
- **Sekundær leukæmi og myelodysplastisk syndrom** - ved behandling med alkylende stoffer og topoisomerasehæmmere

www.asrabashir.com

- **Sekundære leukæmier:**
 - Alkylerende stoffer
 - Topoisomerase II hæmmere
 - Strålebehandling (efter 15-20 år)
- **Solide tumorer:**
 - Alkylerende stoffer (blærecancer)
 - Strålebehandling

Stamcelletransplantationer:

- **Autolog stamcelletransplantation** - synonym med højdosiskemoterapi med stamcellestøtte.

Indikation er:

- Myelomatose
- Relaps akut myeloid leukæmi
- Blastkrise kronisk myeloid leukæmi
- Hodgkins lymfom
- Non-Hodgkins lymfom (relaps højt malignt diffust storcellet B-lymfom).

Behandlingen som led i konsolidering i 1. remission er standard ved mantle celle lymfom.

- **Allogen stamcelletransplantation** – til behandling af:
 - Akutte leukæmier efterfulgt af kronisk myeloid leukæmi
 - Svære immundefekter
 - MDS – GVL-effekt
 - Svære tilfælde af thalassæmia major
 - Aplastisk anæmi – uden GVL-effekt
 - Lymfomer – GVL-effekt

Ved akut graft-versus-host sygdom (GVHD) ses varierende grader af hudexantern, enteritis og hepatitis, der ubehandlet kan udvikle sig fatalt. Som forebyggelse af sygdom gives immunsupprimerende behandling i form af ciclosporin eller tacrolimus fra transplantationsdagen og ca. 6 måneder frem eller længere hvis der er kronisk GVHD. Ved akut sygdom suppleres med store doser glukokortikosteroid.

Søskende er de hyppigste stamcelledonorer og benyttes i 60-70 % af behandlingerne i 5 % bruges et andet familiemedlem. De resterende transplantationer udføres med en beslægtet, HLA-match donor hentet blandt de ca. 10 millioner donorer, der er tilmeldt registre verden over.

Konditioneringen er typisk højdosis cyklofosamid 120 mg/kg kombineret med helkropsbestråling 4 Gy x 3 eller højdosis Busulfan 16 mg/kg efterfulgt af infusionen af stamceller.

- **Mini transplantation** – indikationer er:
 - 50-70 år (eller < 50 år med organdysfunktion)
 - Forventet stabil sygdom i flere måneder
 - CML (imatinibresistens, 2. kroniske fase)
 - AML/ALL < 5 % blaster
 - MDS < 5 % blaster
 - Diffust storcellet B-celle lymfom (relaps efter autolog transplantation)
 - Lavmalignt NHL (remissionsvarighed < 6 måneder efter kemoterapi)
 - CLL (recidiv efter 2 typer behandling)
 - Hodgkins sygdom (recidiv)