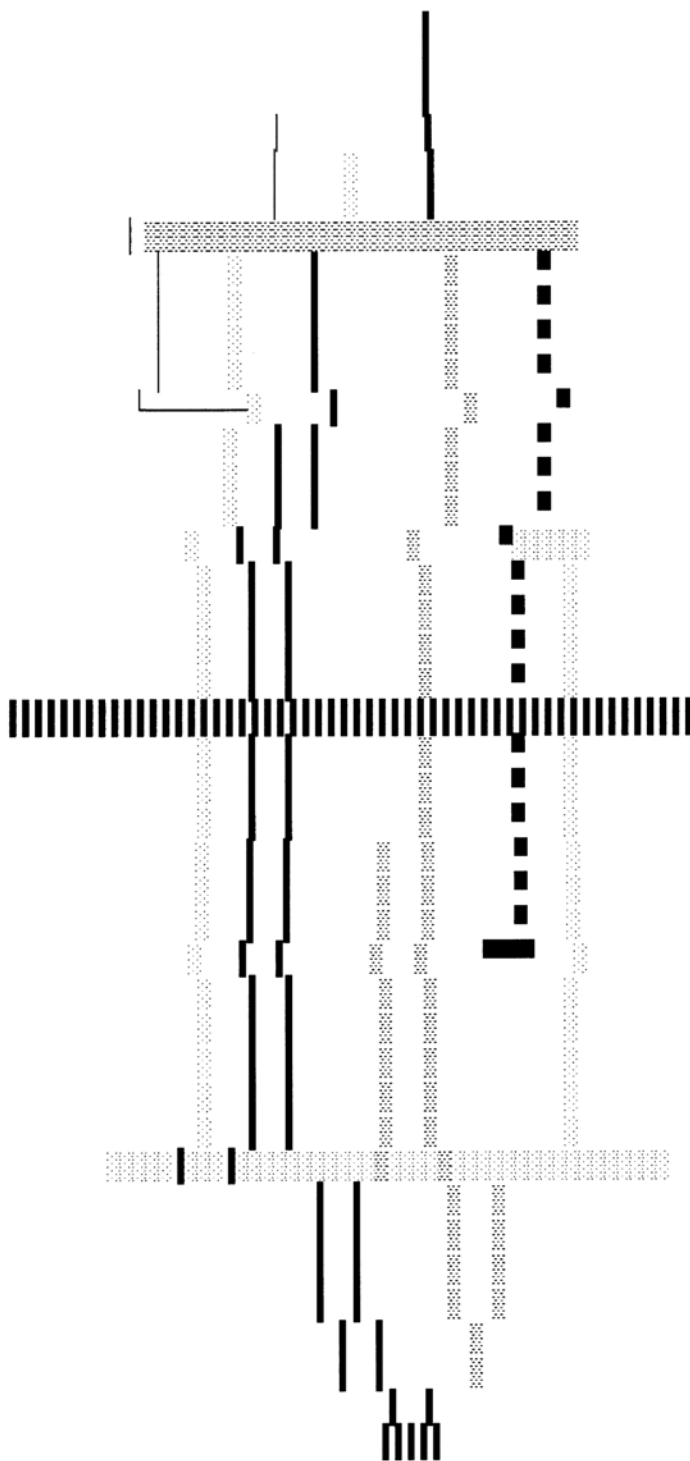


# Den Lille Onkolog



**Onkologisk afdeling  
Odense Universitetshospital**

**Januar 2003  
8. rev. udgave**

## INDHOLDSFORTEGNELSE

1. FORORD, 8. udgave, Januar 2003 .....	4
2. ONKOLOGISKE GRUNDBEGREBER .....	5
2.1 Tumorbiologi og cancerkemoterapi .....	5
2.2 Endokrin behandling .....	15
2.3 Radiofysiske grundbegreber .....	19
2.4 Radiobiologi .....	27
2.5 Knoglemarvstransplantation (KMT) .....	30
2.6 Cytokiner og vækstfaktorer .....	32
2.7 Information ved kliniske forsøg .....	35
2.8 Responskriterier .....	37
2.9 Performance Status .....	39
2.10 Evaluering af toksicitet .....	39
3. GENNEMGANG AF SYGDOMSGRUPPER .....	40
3.1 Hoved- og halscancer .....	40
3.1.1 Generelt om klassifikation og radioterapi af hoved- og halscancer .....	40
3.1.2 Cavum oris cancer .....	41
3.1.3 Cavum nasi og sinus paranasale cancer .....	43
3.1.4 Larynxcancer .....	44
3.1.5 Pharynxcancer .....	45
3.1.6 Spytkirtel cancer .....	47
3.1.7 Thyreoideae cancer .....	48
3.1.8 Øsophagus cancer .....	51
3.2 Hud .....	53
3.2.1 Hudcancer .....	53
3.2.2 Melanoma malignum .....	55
3.3 Sarkomer .....	61
3.3.1 Knoglesarkomer .....	61
3.3.2 Bløddelssarkomer .....	61
3.4 Lunge cancer .....	63
3.5 Mamma cancer .....	67
3.6 Mave-tarm kanalen .....	76
3.6.1 Ventrikelcancer .....	76
3.6.2 Pancreascancer .....	77
3.6.3 Coloncancer .....	77
3.6.4 Rectumcancer .....	79
3.6.5 Analcancer .....	80
3.6.6 Gastrointestinale Stromale Tumorer (GIST) .....	81
3.7 Uro-genitalt .....	82
3.7.1 Nyrecancer .....	82
3.7.2 Blærecancer .....	83
3.7.3 Prostatacancer .....	85
3.7.4 Testiscancer .....	87
3.7.5 Peniscancer .....	92

3.8 Gynækologisk Onkologi .....	93
3.8.1 Ovariecancer.....	93
3.8.2 Corpus utericancer .....	95
3.8.3 Cervix utericancer .....	96
3.8.4 Vaginalcancer.....	99
3.8.5 Vulvacancer.....	100
3.9 CNS-tumorer .....	100
3.10 Hæmatologi .....	104
3.10.1 Akut myeloid leukæmi (AML) .....	104
3.10.2 Myelodysplastiske syndromer (MDS) .....	107
3.10.3 Kronisk myeloid leukæmi (CML).....	108
3.10.4 Myelofibrose .....	109
3.10.5 Polycythaemia vera .....	110
3.10.6 Akut lymfatisk leukæmi (ALL).....	110
3.10.7 Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).....	111
3.10.8 Hodgkin's sygdom .....	114
3.10.9 Lymphoma malignum non-Hodgkin (NHL) .....	115
3.10.10 Myelomatose .....	118
3.11 Maligne sygdomme hos børn .....	120
3.12 Metastase fra ukendt primærtumor .....	121
4. BEHANDLING.....	124
4.1 Palliativ behandling.....	124
4.2 Strålebehandling.....	125
4.2.1 Standardfelter og standarddoser .....	125
4.2.2 Bivirkninger og komplikationer ved strålebehandling.....	132
4.2.3 Organspecifikke strålebivirkninger .....	135
4.3 Cytostatika.....	141
4.3.1 Alfabetisk gennemgang af de enkelte cytostatika .....	141
4.4 Understøttende behandling.....	165
4.4.1 Kvalme/opkastning.....	165
4.4.2 Smertebehandling ved cancersygdomme .....	169
4.4.3 Hormonel substitutionsbehandling.....	174
4.4.4 Parenteral ernæring .....	176
4.4.5 Behandling af infektioner hos patienter med granulocytopeni .....	176
eller anden sværere immundefekt .....	176
4.4.6 Antikoagulationsbehandling ved dyb venetrombose .....	180
4.4.7 Forholdsregler ved splenektomi.....	181
5. AKUTTE ONKOLOGISKE OG HÆMATOLOGISKE TILSTANDE .....	183
5.1 Hypercalcæmi ved maligne lidelser .....	183
5.2 Hyponatriæmi.....	184
5.3 Vena Cava Superior Syndrom.....	185
5.4 Perikardiel tamponade.....	185
5.5 Behandlingsinduceret hjerteinsufficiens (anthracykliner) .....	186
5.6 Hjernemetastaser .....	186
5.7 Meningeal karcinomatose .....	187
5.8 Medullært spinalt tværsnitssyndrom.....	188
5.9 Behandling af kramper .....	189

5.10 Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)	189
5.11 Trombocytopeni	190
5.12 Patologiske knoglefrakturer	191
5.13 Pleuraekssudat	192
5.14 Ascites	193
5.15 Paravenøs infusion af cytostatika	193
5.16 Anafylaktisk shock	194
5.17 Akut Tumorlyse Syndrom	195
5.18 Paraneoplastiske syndromer	195
<b>6. ONKOLOGISK SOCIALMEDICIN</b>	<b>198</b>
6.1 De socialmedicinske ydelser	198
6.2 Attestudstedelse	202
6.3 Før tidspension og cancer	203
6.4 Pension ved aktiv cancersygdom	203
6.5 Cancer og bistands- eller plejetillæg	204
6.6 Varige senfølger efter cancersygdom/behandling	204
6.7 Terminal pleje	205
6.8 Hospiceophold	207
6.9 Medicintilskud til voksne	207
6.10 Rekreation	210
<b>7. VAGTINSTRUKS</b>	<b>211</b>
7.1 Vagttype	211
7.2 Vagtens hovedpunkter	211
7.3 Praktiske forhold i vagten	212
7.4 Visitation	214
7.5 Akut stråle/kemobehandling	215
7.6 Overflyttelse til intensiv-afdeling (ANSA)	215
7.7 Presse	215
7.8 Uheld med ioniserende stråling	215
7.9 Dødsfald hos indlagte patienter	215
<b>8. STIKORDSREGISTER</b>	<b>217</b>

## **1. FORORD, 8. udgave, januar 2003**

*Den Lille Onkolog* foreligger hermed i sin 8. udgave. Siden 1. udgave i 1987 har bogen gennemgået væsentlige redaktionelle ændringer, men grundideen er fortsat den, at introducere læseren i basal onkologi og cancerbehandling på onkologisk afd. R, Odense Universitetshospital.

Denne udgave udmærker sig ved udover den faglige revision og et skift fra WordPerfect til Word at være sprogligt revideret ved stud. med. Helene Paarup, og det skulle forhåbentlig gøre den sprogligt lettere tilgængelig.

Udviklingen indenfor onkologien går stærkt. Vi har fortsat stor efterspørgsel af *Den Lille Onkolog* både hos hospitalsansatte læger, praktiserende læger og studenter, der har ønsket at holde sig a jour eller tilegne sig ny viden om cancer og cancerbehandling. Det er vores håb, at læserne vil tage godt imod denne udgave, ligesom de har gjort det ved tidligere udgaver og samtidig deltage aktivt i forbedringer af bogen gennem konstruktiv kritik.

Afsnittene vedrørende de hæmatologiske lidelser er primært med, fordi vi fortsat har fælles vagt med hæmatologisk afdeling X. Disse afsnit er fagligt revideret af overlægerne Bjarne Egelund Christensen, Ilse Christiansen, Kai Schmidt og Hans Brincker. Fra onkologisk afdeling har flg. yngre læger bidraget til revisionen af bogen: afdelingslægerne Ann Knoop, Helle Jensen, Janne Bække, Susanne Larsen og Anette Damkier, 1. res.læge Inger Højris og uddannelseslægerne Mette Møller Nielsen og Steinbjørn Hansen.

Socialrådgiver Lisbeth Langkilde har ydet skriftligt bidrag til bogen og hun takkes herfor.

Overlægerne ved onkologisk afd. R har godkendt bogen, som således dækker afdelingens behandlingsprincipper.

Lars Bastholt

Olfred Hansen

Per Pfeiffer

## **2. FORORD, 8. udgave, februar 2004**

Pga. et stigende ønske om at få adgang til *Den Lille Onkolog* via Internettet, har Onkologisk Afdelings ledergruppe besluttet, at *Den Lille Onkolog* fremover vil være tilgængelig på Internettet. Bogen vil kunne hentes i tre formater:

1. Et pdf-format til læsning på almindelige computere.
2. I to formater til håndholdte PC'er.
  - a. Med TomeRaider som læseprogram
  - b. Med Isilo som læseprogram

Indholdet i *Den Lille Onkolog* vil være gældende frem til 1. januar 2005. Herefter vil der være adgang til revideret udgave af *Den Lille Onkolog* i uændrede formater.

Lars Bastholt

Olfred Hansen

Per Pfeiffer

Troels Bergmann

## 2. ONKOLOGISKE GRUNDBEGREBER

### 2.1 Tumorbiologi og cancerkemoterapi

#### **Tumorbiologi**

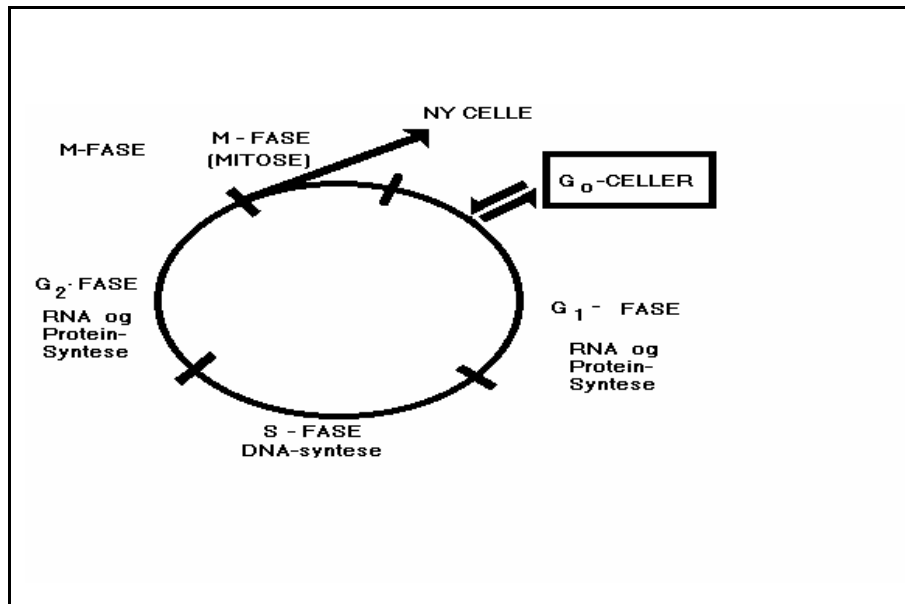
Vi kan bedre lægge en strategi for diagnostik, behandling, screening og prævention, når vi forstår patogenesen af en given cancer, og kendskab til tumorbiologien er derfor væsentlig. De 23 humane kromosompar er opbygget af en unik sekvens af DNA-basepar. Disse koder for aminosyresekvenser, som fører til dannelse af proteiner, der er ansvarlige for alle basale metaboliske processer, som fører til, at de enkelte celler lever og gennemfører deres funktion i det væv, de er opstået i. Ganske få ændringer i dette genetiske apparat kan føre til dannelsen af en malign tumor, hvis ændringerne rammer de normale cellulære mekanismer, som er ansvarlige for vækstkontrol, celledifferentiering, og celledød (apoptose). Antallet af celler i et væv afhænger af balancen mellem celleproliferation og celledød. Celleproliferationen holdes i balance af onkogener, der stimulerer væksten, og tumorsuppressorgener, som hæmmer væksten, og tilsvarende findes proapoptotiske gener, som er i en balance med antiapoptotiske gener. Ændring i et af disse gener fører til en forstyrrelse i cellens vækstkontrol og giver dermed mulighed for udvikling af en malign tumor. Eksempler på onkogener, som kan aktiveres er medlemmer af epidermal-growth-factor-familien, myc (en transskriptionsfaktor) og ras (et intercellulært signalstyringsprotein). Omvendt vil bortfald af tumorsuppressorgenernes funktion også kunne føre til en ukontrolleret celleproliferation. Eksempler på tumorsuppressorgener er p53, BRCA1 og BRCA2. Et øget antiapoptotisk signal vil ligeledes kunne føre til en ubalance og dannelsen af en tumor. Eksempel på dette er overekspression af BCL-2. Tumorsuppressorgenet P53 fungerer som en kontrolport for nyopståede DNA-skader. En defekt i dette gen vil medføre en annullering så der opstår DNA-skader og dermed øges risikoen for udvikling af cancer.

#### **Karcinogener**

Et utal af kemiske faktorer kan føre til mutationer i et af de ovennævnte områder og dermed føre til en ubalance. Eksempler på kemiske faktorer er cigaretrøg, asbest, anylinfarvestoffer, arsenik, aflatoxin og vinylklorider. Eksempler på fysiske faktorer, der kan føre til malignitet, er UV-stråler og ioniserende stråling. Også virale faktorer kan føre til udvikling af en malign tumor, det gælder fx Epstein-Barr-virus, humant papilomavirus og hepatitis B-virus. Der er også beviser for, at en defekt i immunforsvaret, specielt en defekt T-cellefunktion (AIDS), fører til et øget antal maligne tumorer. Også endokrine faktorer kan bevirke dannelse af en tumor. Mange celler har nemlig hormonreceptorer i deres kerne, og en overstimulation af enten endogene eller eksogene hormoner kan føre til en øget celleproliferation, oftest ledende til en benign hyperplasi, men i enkelte tilfælde også til en malign proliferation. Eksempler på disse hormoner er østrogener og TSH.

#### **Cellekinetik**

For at kendskabet til cytostatikas virkningsmekanismer kan udnyttes rationelt, må det sættes i relation til vor viden om cellekinetiske forhold. Cellerne i en tumor befinder sig enten i hvilefase ( $G_0$ -fasen) eller i en delingscyklus, i hvilken hvert gennemløb, der varer fra 1-5 dage, resulterer i 2 nye celler. Der er en ligevægt mellem  $G_0$ -celler og celler i delingsfasen. Cellerne i cyklus gennemløber 4 faser (se Figur 1).



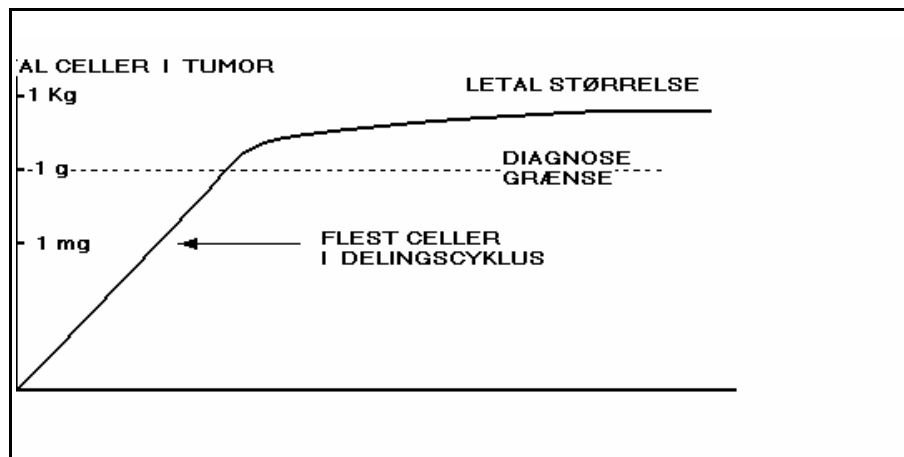
Figur 1:

I S-fasen { XE "S-fasen" } syntetiseres DNA, hvorved indholdet heraf fordobles med henblik på den efterfølgende celledeling. I G<sub>2</sub>-fasen foregår der syntese af RNA og protein. M-fasen repræsenterer den synlige mitose, hvor cellernes indhold fordeles i to nye celler. I den efterfølgende G<sub>1</sub>-fase foregår på ny syntese af RNA og protein. Forskelle i cyklustider beror først og fremmest på en forskel i varigheden af G<sub>1</sub>-fasen, og det kan derfor diskuteres, om ikke en celle med meget lang G<sub>1</sub>-fase i virkeligheden skal betragtes som en G<sub>0</sub>-celle.

Da alle celler indeholder DNA, hvad enten de er i cyklus eller ej, er det klart, at stoffer, der alkylere DNA eller binder sig til DNA, vil udvise en cyklus-u-specifik effekt. Alkylerende stoffer og antibiotika er derfor virksomme over for tumorceller, uanset hvor i cellecyklus de befinder sig. Omvendt er stoffer, der interfererer med DNA-syntesen eller med afviklingen af mitosen, cyklus-specifikke, og de har derfor ingen virkning over for celler i G<sub>0</sub>-fasen. Til disse stoffer hører antimitotika og antimetabolitter. Blandt de sidstnævnte er de fleste tilmed fase-specifikke, fordi de udelukkende virker i S-fasen i kraft af en DNA-syntesehæmning.

### Tumurvækst

Maligne tumorer er monoklonale og udviser såkaldt Gomperziansk vækst { XE "Gomperziansk vækst" }. Gomperziansk vækst vil sige en eksponentiel vækst, der efterhånden retarderes eksponentielt, idet en malign tumor hos mennesket "tilstræber" en endelig letal størrelse på omkring  $10^{12}$  celler, svarende til ca. 1 kg tumor (Figur 2). En tumor på  $10^9$  celler svarer til ca. 1 g tumorceller, hvilket i praksis repræsenterer diagnosegrænsen, både ved solide tumorer og ved leukæmier. Tumorer indeholdende mindre end  $10^9$  celler er subkliniske.  $10^9$  celler svarer til  $2^{30}$  tumorceller, hvilket indebærer 30 fordoblinger af den oprindelige tumorcelle. Da fordoblingstiden er konstant for den enkelte tumor på den initiale del af vækstkurven, kan man med kendskab til fordoblingstiden således give et skøn over tumors prædiagnostiske levetid. Denne varierer fra omkring ½ år for de hurtigst voksende tumorer til adskillige år for de mest almindelige solide tumorer.



Figur 2:

Den sidste del af vækstkurven flader ud, idet fordoblingstiden tiltager, fordi flere og flere tumorceller overgår fra delingscyklus til hvilefase. Tumors vækstfraktion er forholdet mellem antallet af celler i delingscyklus og alle cellerne i tumor. Små tumorer med en høj vækstfraktion vokser således hurtigt, mens store tumorer med en lav vækstfraktion vokser langsomt. Da celler i delingscyklus er følsomme for flere typer af cytostatika end celler i hvilefasen, er cytotoxisk behandling mest effektiv over for små tumorer. En konsekvens heraf kan være, at en reduktion af en tumors størrelse ved hjælp af kirurgi eller strålebehandling vil medføre, at cellerne i den resterende del af tumor vil overgå fra hvilefase til delingsfasen, og derved gøres tumor mere kemoterapifølsom. Dette rekrutteringsprincip forsøges udnyttet i den praktiske kemoterapi. Princippet om at små tumorer er mest kemoterapifølsomme udgør grundlaget for recidivprofylaktisk adjuverende kemoterapi.

### Alment om kemoterapi

Cytostatika er medikamenter, der hæmmer cellevækst ved at hæmme DNA-syntesen, DNA-replikationen eller proteinsyntesen. Da væksten hæmmes for såvel tumorceller som normale celler, medfører behandling med cytostatika uundgåeligt en række bivirkninger. Den ønskede effekt af behandlingen, drab af tumorceller, stiger med stigende cytostatikadosis, hvorfor dosis generelt ikke justeres efter den ønskede effekt, men efter bivirkningsniveauet, idet man tilstræber at give den maksimalt tolerable dosis. Da cytostatikas virkningsbredde er smal, og den individuelle tolerans tilmed varierer betydeligt, kræver en sikker gennemførelse af behandlingen en nøje monitorering af patienten og betydelig erfaring hos behandleren. Herudover kræver en rationel anvendelse af cytostatika kendskab til både cellekinetik og tumorbiologi og til de enkelte stoffers farmakodynamik.

### Cytostatikas virkningsmekanismer{ XE "Cytostatikas virkningsmekanismer" }

Cytostatika kan inddeles i 5 hovedgrupper efter deres virkningsmekanismer.

**1. Antimetabolitter{ XE "Antimetabolitter" }** hæmmer syntesen af puriner og pyrimidiner og/eller dannelsen eller funktionen af nukleotider og/eller polymerisationen af disse til DNA. Det sker enten via forskellige enzymatiske processer eller via kompetitivt hæmmende mekanismer, baseret på en strukturel lighed mellem antimetabolitter og puriner/pyrimidiner. Herved hæmmes i første række DNA-syntesen, hvorfor stoffernes hovedaktivitet er koncentreret til S-fasen i cellecyklus. Antimetabolitter, der kun hæmmer DNA, er rent S-fase-specifikke, mens antimetabolitter, der også hæmmer RNA-syntesen, er mere bredt cyklus-



specifikke.

**2. Antimitotika**{ XE "Antimitotika" } er plantealkaloider, der udøver deres mitosehæmmende virkning via det cytoplasmatiske protein tubulin, som de bindes til. Vinca-alkaloiderne forhindrer polymeriseringen af tubulin til mikrotubuli, og forhindrer dermed dannelsen af mitose-tenen. Efter behandling med podophyllotoxin-derivaterne ses præmitotisk blokade i cyklus tillige med DNA-strengbrud. Disse stoffer er fasespecifikke.

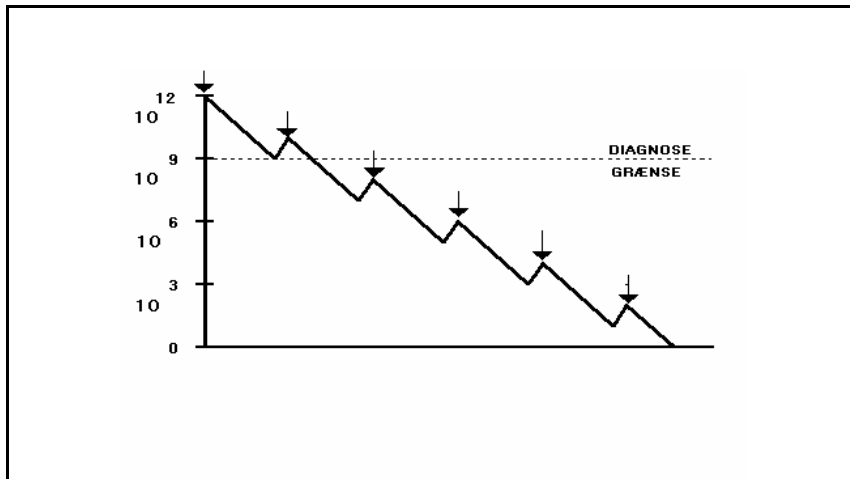
**3. Alkylerende stoffers**{ XE "Alkylerende stoffers" } virkning er baseret på kovalent binding af alkylgrupper til intracellulære molekyler, først og fremmest DNA. Resultatet er en etablering af tværforbindelser mellem DNA-strengene ("cross-linking"), brud på DNA-strengene og distorsion af DNA's sekundære og tertiære struktur. Herved fortabes DNA's matricefunktion og replikationsevne. De fleste alkylerende stoffer (de polyfunktionelle) har "cross-linking" som hovedvirkning, men enkelte stoffer (de monofunktionelle) fremkalder først og fremmest strengbrud. Disse strengbrud menes at være årsag til stoffernes karcinogene egenskaber.

**4. Antibiotika**{ XE "Antibiotika" } bindes til DNA ved at skydes ind mellem DNA-strengens basepar ("intercalation"). Også denne strukturelle ændring af DNA-molekylet kompromitterer DNA's matricefunktion ("frameshift"). De tumorhæmmende antibiotika er en heterogen gruppe, og næsten alle antibiotika giver også anledning til DNA-brud udover ovennævnte virkning. Dette gælder for bl.a. anthracyklinerne og bleomycin, men især for mitomycin C, der opfører sig som et monofunktionelt alkylerende stof.

**5. Modifikation af proteinsyntesen** ses efter indgift af steroidhormoner og L-asparaginase. Steroidhormoner virker via specifikke receptorer af proteinkarakter. Hormonreceptoren aktiveres af det relevante hormon, og komplekset translokeres til cellekernen. Dette vil via DNA medføre nedsat koncentration af m-RNA i cellens cytoplasma med deraf nedsat dannelse af specifikke proteiner. L-asparaginase er et enzym, der nedbryder asparaginsyre, som er en essentiel aminosyre for neoplastiske lymfoide celler, men ikke for normale lymfocytter. Når tumorcellerne depleteres for asparaginsyre, hæmmes deres proteinsyntese og vækst.

### **Log-Kill**{ XE "Log-Kill" } og kinetisk resistens

Ved gentagen indgift af den samme dosis af et cytostatikum dræbes færre og færre tumorceller pr. gang. Celledrabet foregår efter såkaldt første ordens kinetik, således at en gentagen dosis ikke dræber samme antal, men den samme procentdel af de tilbageværende tumorceller. Dette betegnes som Log-Kill fænomenet. I Figur 3 antages det, at en enkelt dosis cytostatikum medfører et tre dekaders celledrab, men på grund af den nødvendige restitutionsperiode mellem behandlingerne kræves der mere end 4 doser for at eliminere en tumor på  $10^{12}$  celler.

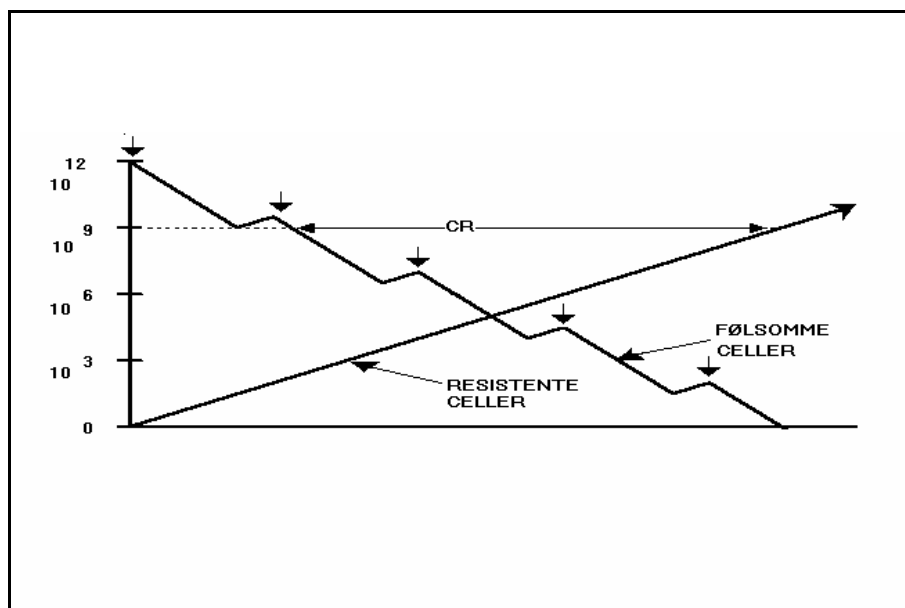


Figur 3:

I den kliniske situation, hvor et celledrab på en dekade er mere realistisk, indebærer dette, at en tilsigtet kurativ behandling af en tumor på  $10^{12}$  celler kræver mere end 12 behandlingsserier. En undtagelse fra denne regel er dog c. testis. Det ses også af Figur 3, at betingelsen for tumorsvind under behandlingen er, at tumor er følsom for cytostatika, og at den nødvendige behandlingspause inden næste dosis ikke er for lang. Begrebet "kinetisk resistens" betegner den situation, hvor en i øvrigt kemoterapifølsom tumor vokser frem til sin oprindelige størrelse i en behandlingspause. Dette fænomen ses især ved hurtigt voksende hæmatologiske neoplasmer som ALL og Burkitts lymfom.

### Resistens og polykemoterapi

Forudsætningen for cytostatikas letale effekt er, at stofferne når deres target i cellerne, evt. via en mellemliggende aktiveringsproces. Resistens er en følge af tumorcellers evne til at undgå den letale effekt af et eller flere cytostatika. I nogle tilfælde kan denne resistens være til stede i de fleste celler før behandlingen (primær resistens), mens den i andre tilfælde initialt kun optræder i enkelte celler eller udvikles under behandlingen. Disse enkelte celler opnår imidlertid hurtigt en proliferationsfordel over for de cytostatikafølsomme celler, således at tumor gradvis bliver helt resistent (sekundær resistens). Krydsresistens kan iagttages både mellem kemisk beslægtede og kemisk ubeslægtede stoffer. Tabel 1 viser de kendte resistensmekanismer.



Figur 4:

Figur 4 illustrerer et typisk behandlingsforløb ved en tumor, der indeholder  $10^{12}$  kemoterapi-følsomme celler og enkelte resistente celler. Efter to behandlingsserier er den synlige tumor forsvundet, og efter 5 serier er alle følsomme celler dræbt. I mellemtiden har de resistente celler prolifereret uhindret, og de manifesterer sig nu med fornyet, synlig tumorvækst, når deres antal passerer  $10^9$ . Klinisk iagttages det, at der indtræder en remission efter 2. serie, efterfulgt af et recidiv efter 5. behandlingsserie.

Sandsynligheden for optræden af resistente celler er en funktion af den spontane mutationsrate og antallet af tumorceller. Hvorvidt mutationsraten kan øges yderligere som følge af den mutagene virkning, som mange cytostatika besidder, er uvist. Ved en terapi, som kun omfatter et enkelt medikament antages det, at ca. 1 ud af hver  $10^6$  tumorceller vil vise sig resistent. Det betyder at klinisk manifesterede tumorer er inkurabile med cytostatisk monoterapi. Ved behandling med en kombination af cytostatika med forskellige angrebspunkter udviser færre celler resistens, og der opstår herved mulighed for at opnå en kurativ effekt selv ved klinisk erkendbare tumorer, der indeholder mere end  $10^9$  celler.

#### Tabel 1: Resistensmekanismer

1. Nedsat transport af stoffet ind i cellen eller øget ekskretion heraf.
2. Nedsat aktivering af stoffet.
3. Forøget inaktivering af stoffet.
4. Ændring af target-molekyler.
5. Øget produktion af target-molekyler (gen-amplifikation).
6. Alternativ metabolisk proces.
7. Udbedring af skaden.

En betragtning af tabel 1 giver indtryk af, at flere af de anførte resistensmekanismer (nr. 1, 3, 5, 6) kan brydes via en dosisøgning. Dette kan være ensbetydende med, at cytostatisk behandling vil være mere effektiv i intermitterende store doser end ved kontinuerlig daglig indgift. Det følger af det ovenstående, at såvel primær som sekundær resistens vil være mindst udtalt, når cytostatisk behandling gives som intermitterende polykemoterapi i maksimalt tolerable doser. Mange kliniske iagttagelser bekræfter rigtigheden af denne strate-

gi. I øvrigt opnås der ved en kombination af flere stoffer en vis spredning af bivirkningsmønstret i forhold til enkeltstofterapi i maksimalt tolerable doser.

Ved en kombination af to cytostatika, der begge er marvtoksiske, skal dosis af hvert stof sædvanligvis reduceres til 70 % af den fulde dosis af det enkelte stof. Hvor der anvendes 3 marvtoksiske stoffer, skal dosis af hvert stof reduceres til ca. 50 % af den fulde enkeltstofdosis. Vi nærmer os nu individuelle stofdoser, der bliver for små til at være effektive, hvorfor kombinationsregimer sjældent indeholder mere end 3 eller 4 forskellige stoffer. Hvis der anvendes tre marvtoksiske stoffer samtidigt, kan kombinationen dog tilsættes et eller to af de ikke-marvtoksiske stoffer i fulde doser, fx vincristin, cisplatin, bleomycin, prednisolon eller metotrexat/leucovorin.

### **Toksicitet**

Toksicitet af cytostatika kan inddeles i 2 hovedgrupper. De generelle bivirkninger kan fremkaldes i større eller mindre grad af alle cytostatika gennem stoffernes virkning på hæmatopoietiske, epitheliale og gonadale celler, samt på brækcentret via kemo-triggerzonen i bunden af IV. ventrikel. Denne form for toksicitet er dosisrelateret og kan oftest reduceres til et tolerabelt niveau ved dosisreduktion og suppleret med en passende understøttende behandling (se afsnittet om understøttende behandling senere i bogen).

De specielle bivirkninger fremkaldes af bestemte cytostatika (Tabel 2). Denne form for toksicitet er også dosisrelateret, men når disse bivirkninger optræder, vil det ofte være nødvendigt at stoppe behandlingen med det udløsende medikament enten permanent eller i længere tid, indtil restitution er indtrådt. Efter visse organskader indtræder der ikke restitution. Det gælder fx for cisplatin-induceret høretab og anthracyclin betinget cardiomyopati. Risikoen for udvikling af specielle bivirkninger nødvendiggør en omhyggelig monitorering af patienten og overholdelse af forskellige sikkerhedsregler ved administration af medikamenterne. Eksempelvis må en enkelt dosis på 2 mg ikke overskrides for Vincristin, og en kumuleret dosis på 450 mg/m<sup>2</sup> ikke overskrides for Adriamycin. Indgift af cisplatin kræver, at patienten gennemgår et bestemt hydreringsregime, og indgift af adriamycin eller andre antracycliner, hvor der er planlagt længerevarende behandling, kræver for nogle undersøgelser af hjertets uddrivningsfraktion.

Organ/funktion	Symptomer	Medikament	Restitution
Perifere nerver	Neuritis	vinca-alkaloider	(+)
		cisplatin	(+)
		toxaner	(+)
		Oxaliplatin	+
Cerebrum	Psykiske	prokarbazin	+
		ifosfamid	+
Cerebellum	Ataksi	high-dose cytosar	(+)
N. VIII	Høretab	cisplatin	-
Meninges	Arachnoiditis	intraspin. methotrexat	-
Cor	Myopati	antracykliner	-
		mitoxantrone	-
		high-dose cyclofosfamid	-
Pulmones	Pneumonitis	bleomycin	(-)
	Fibrose	busulfan	-
	Fibrose	CCNU	-
Renes	Tubulusskade	cisplatin	(+)
		high-dose methotrexat	(+)
Hepar	Levercelleskade	L-asparaginase	+
		methotrexat	+
		6-mercaptopurin	+
		kloramucil	+
		CCNU	+
			+
Tarm	Obstipation	Vinorelbine	+
	Diarrè	Campto	+
SIADH-syndrom	Væskeretention	cyclofosfamid	+
Tumor	Smerter	vinorelbine	+

**Tabel 2: Specielle toksiske symptomer{ XE "Specielle toksiske symptomer" }**

### Administrationsformer

Nogle alkylerende stoffer og antimetabolitter kan gives peroralt, men mange af de cytostatika, som almindeligvis anvendes, optages enten dårligt eller slet ikke efter oral indgift og må derfor gives parenteralt. Kun få cytostatika som fx bleomycin, cytosin-arabinosid og methotrexat er så lidt lokalirriterende, at de kan gives subkutant eller intramuskulært. Forskellige teknikker har også været anvendt for at opnå særligt høje koncentrationer lokalt, fx intraarteriel administration eller applikation i præformerede hulrum som pleura, peritoneum eller urinblæren.

CNS udgør i de tilfælde hvor blod-hjernebarrieren er intakt et farmakologisk reservat med

dårlig indtrængen af cytostatika indgivet peroralt eller intravenøst. Profylakse mod meningeal leukæmi ved ALL indebærer derfor administration af cytostatika intratekalt. Almindeligvis anvendes injektion intraspinalt, men injektion i subgalealt reservoir, hvorfra et kateter fører til hjerneventriklerne, anvendes af og til og giver en højere koncentration af cytostatika intrakranielt. Af eksempler på cytostatika, der kan gives intratekalt kan nævnes thiotepa, metotrexat, cytosin-arabinosid, hydrokortison og vepesid.

Ved konventionel korttidsinfusion (bolusinjektion) af cyklus-specifikke stoffer er behandlingseffekten ikke optimal ved de stoffer, der elimineres så hurtigt, at en del af de potentielt følsomme celler først når til den fase hvor stoffet er aktivt, efter at stofkoncentrationen er faldet til et subterapeutisk niveau. Løsningen på dette problem kan være at indgive cyklus-specifikke stoffer flere gange dagligt, at give dem som kontinuerlig infusion over flere dage, eller at indgive dem i "mega-doser", hvis udskillelse tager så lang tid, at alle potentielt følsomme celler når frem til den relevante fase i cyklus, mens koncentrationen er høj. Sidstnævnte metode har den ekstra fordel, at en række resistensmekanismer kan brydes samtidig, jf. Tabel 1, men prisen herfor er selvfølgelig et højere toksicitetsniveau.

Cytosin-arabinosid og 5-fluorouracil er medikamenter med kort plasmahalveringstid, hvis terapeutiske effekt er blevet øget væsentligt ved hjælp af kontinuerlig infusion eller ved indgift i høje doser (high-dose-AraC), men på bekostning af højere toksicitet. Ved anvendelse af metotrexat foreligger der den specielle omstændighed, at der findes en antidot, leukovorin, der kan eliminere virkninger af medikamentet.

Medikament	Organ	Dosisreduktion
Metotrexat Hydroxy-urea Cisplatin Carboplatin	Nyrer	Proportionalt med reduktion af clearance
Cyclofosfamid	Nyrer	50 % reduktion v. clearance < 25 ml/min.
Bleomycin	Nyrer	50-75 % reduktion v. clearance < 25 ml/min.
Antracykliner vinca-alkaloider	Lever	50 % reduktion v. bilirubin > 20 mmol/l

**Tabel 3. Dosisreduktion ved nedsat nyre- eller leverfunktion.**

#### Udskillelse og dosismodifikationer

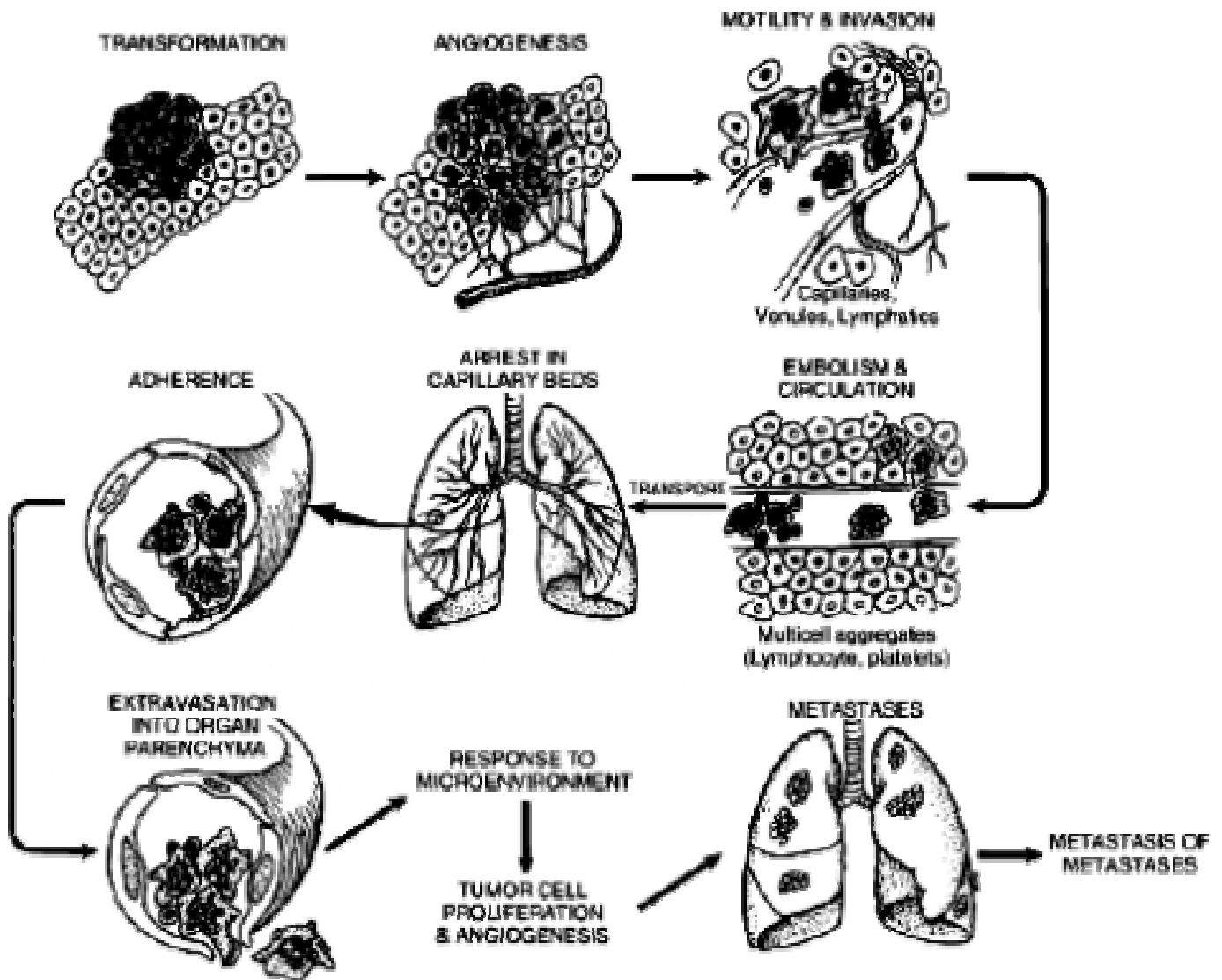
Elimination af cytostatika foregår via metabolisering og ved udskillelse hepatisk eller renalt. De enkelte stoffers farmakokinetik er yderst forskellig, og der kan derfor ikke generaliseres. I praksis kan man klare sig med relativt få og enkle regler vedrørende dosismodifikationer for visse stoffer, når der foreligger nedsat funktion af lever og nyrer, se tabel 3.

#### Styring af kemoterapi

Da den terapeutiske virkningsbredde for cytostatika er meget smal, tilstræber man en så nøjagtig dosering som muligt ved at anvende størrelsen af legemsoverfladen som doseringsgrundlag. Legemsoverfladen bestemmes ved hjælp af et nomogram på basis af patientens højde og vægt. Doserne af cytostatika tilpasses i princippet således, at der hele tiden gives den

maksimalt tolerable dosis. Denne justeres først og fremmest i henhold til den hæmatologiske toksicitet, men dosisreduktion kan også blive nødvendig ved udtalt kvalme/opkastning, stomatitis, eller tegn til organtoksicitet. Alt andet lige er varigheden af marvdepressionen længst efter behandling med cyklus-uspecifikke cytostatika, især de alkylende stoffer. Sædvanligvis nås laveste værdi (nadir) for leukocytter omkring 12 dage efter en enkelt større dosis af et eller flere stoffer, og der er som regel indtrådt fuld marvrestitution 3-4 uger efter indgiften.

## Den metastatiskeproces



Figur 5:

Man kan dele den metastatiske proces op i en række punkter. Den primære proliferation efter dannelse af den maligne klon sker ved ernæring lokalt via diffusion. Så snart tumorprocessen vokser ud over 1 mm's størrelse kræves der mere ernæring, og der starter en proces med nydannelse af kar, dvs. angiogenese. Ved den videre vækst sker der en nedregulering af adhærencemolekyler intercellulært, hvorved cellerne løsnes fra hinanden. Herefter begynder tumor at vokse invasivt lokalt og vokser derved også ind i lokale lymfe- og blodkar. Afhængig af koncentrationen af lymfekar og blodkar vil det føre til en lymfogen eller hæmatogen metastatering. Under denne lymfogene eller hæmatogene transport af tumorceller dør langt flertallet af tumorcellerne. Enkelte tumorceller, specielt i klumper, kan emboliseres i kapillærer i andre organer og starte en proliferation.

Forudsætning for proliferation i andre organer er, at vækstbetingelser i det pågældende organ favoriserer en vækst af tumor. De korrekte vækstfaktorer skal være til stede, for at tumor kan begynde at vokse som en metastase. Herefter kører processen forfra med invasion, angiogenese og til slut så dannelse af metastaser fra metastasen. Under denne proces vil den fænotypiske heterogenicitet, der er i en tumorproces, føre til en heterogenicitet også blandt de metastatiske processer. Det betyder, at celledannelsen i metastaser og primærtumor kan være forskellig, at celledannelsen i metastaser i forskellige organer vil være forskellige, men også at celledannelsen indenfor det samme organ kan være forskellig.

### **Tumorheterogenicitet**

En tumorproces er monoklonal, men under proliferationsprocessen fører en høj mutationsrate i tumor til en fænotypisk heterogenicitet, men også til en høj 'dødsrate' blandt tumorcellerne. Det betyder, at man trods en celledødsrate på 2-3 dage ofte kan se tumorfordoblingstider, der varierer fra 3-5 uger og helt op til 90-100 uger.

## **2.2 Endokrin behandling**

Grundlaget for endokrin behandling af solide tumorer er receptorer for steroid og polypeptidhormoner. Disse hormonreceptorer er påvist i både normale og neoplastiske væv. Aktuelt er det væsentligst receptorer for steroidhormoner, der har betydning for den hormonelle behandling af karcinomer. Endokrin behandling benyttes rutinemæssigt ved c.mammae, c.endometrii og c. prostatae. Glukokortikoider indgår som en væsentlig specifik behandling af lymfoproliferative sygdomme, men bruges i øvrigt i vid udstrækning i onkologien i palliativt øjemed. Den væsentligste indsigt i brugen af og forståelsen for de steroidhormoner ved maligne lidelser er opnået ved deres anvendelse i behandling af mammacancer.

Mellem 60-80 % af de primære mammakarcinomer klassificeres som østrogenreceptorpositive. Ekspressionen af østrogenreceptoren er en nødvendig betingelse for østrogenafhængig vækst af mammatumorceller, og hormonal behandling tager sigte på at hæmme de processer, der leder til østrogenbetiget stimulation af celleproliferationen. Når det gælder mammacancer, udvælges patienter til hormonal behandling sædvanligvis på basis af ekspression af østrogen- og/eller progesteronreceptoren i den primære tumor.

Østrogenreceptorer bestemmes i dag immunhistokemisk, hvilket sker på enten frisk frosset væv eller på paraffinindstøbt materiale ved hjælp af monoklonale antistoffer. I 1996 blev en ny østrogenreceptor opdaget. Denne nye østrogenreceptor kaldes ER $\beta$ , mens den originale



eller såkaldte klassiske receptor kaldes ER $\alpha$ . Aminosyresekvensen i de to receptorer udviser stor lighed svarende til de DNA- og de ligand-bindende domæner. Både ER $\alpha$  og ER $\beta$  binder østradiol med høj affinitet, og begge receptorer binder til det østrogenresponsive element på kromatinet. Aktuelt er behandlingen med antiøstroget Tamoxifen den vigtigste endokrine behandling hos patienter med mammacancer. ER $\alpha$  og ER $\beta$  synes at viderebringe forskellige signaler, når antiøstroget bindes til disse receptorer. Det vides i dag, at hovedparten af de østrogenreceptorer, der er til stede i humane mammatumorer, er ER $\alpha$ .

Aktivering af det østrogenresponsive gen er en overordentlig kompliceret proces. Den frie østrogenreceptor findes i tumorcellerne i en inaktiv form bundet til et ledsageprotein kaldet HSP90 (HeatShockProtein90). Når receptoren binder en ligand (fx østrogen eller antiøstroget) frigøres HSP-90, hvorefter der foregår en dimerisering af østrogenreceptoren{ XE "østrogenreceptoren" }. Denne østrogendimer binder til de østrogene responsive sekvenser på DNA, hvilket fører til aktivering af såkaldt steroidreceptor-coaktivatorer som coaktivator 1 (SCR-1). Aktivering af transskriptionen forekommer via interaktionen mellem østrogenreceptor komplekset, mediator-molekyler og en generel transskriptionsfaktor (GTF), inklusive RNA-polymerase 2. Det resulterende biologiske respons er således ikke blot afhængigt af bindingen mellem liganden og østrogenreceptormolekylet, men er også afhængigt af ekspresionen af adskillige co-regulatorer. Disse co-regulatorer kan fx potentiere antiøstrogeters effektivitet og dermed undertrykke østrogenernes aktivitet.

Antiøstroget virker ved at konkurrere med østradiol om bindingen til østrogenreceptoren. Østrogenreceptorer, der har bundet antiøstroget, har en anden konformation end de østrogenreceptorer, der har bundet østrogen. Antiøstrogetreceptorkomplekser aktiverer transskriptionen på en anden måde, end når østrogenreceptoren har bundet østrogen. Tamoxifen, der er det mest benyttede antiøstroget, virker antiøstroget i mammae, men har agonistiske aktiviteter i fx knogle og endometrium. Den øgede viden omkring strukturen af ER $\alpha$ , når den binder til forskellige ligander, og samspillet mellem ER $\alpha$  og forskellige co-regulatorer, antyder en vævsspecifik ekspresion. Denne viden har åbnet for design af såkaldte selektive østrogenreceptor-modulatorer{ XE "selektive østrogenreceptor-modulatorer" } (SERM). Endemålet for syntese af nye SERM-molekyler er at konstruere hormoner, der virker som østrogen i nogle væv, men virker antiøstroget i andre. Når det gælder behandling af mammacancer, vil en ideel SERM være et stof med ren antagonistisk effekt i brystet samt agonistiske effekter på knogler og det kardiovaskulære system.

I dag klassificeres antiøstrogeter som tilhørende en af to grupper. Den ene gruppe består af stoffer (SERM), som udviser både agonistiske og antagonistiske egenskaber. Den anden gruppe indeholder stoffer med rene antagonistiske egenskaber.

Både præ- og postmenopausale mammacancerpatienter har tilstrækkelige endogene østrogen-niveauer til at understøtte væksten af hormonafhængige mammatumorer. Østrogensyntesen forekommer via såkaldt aromatisering af androgenets precursorer i henholdsvis ovariet og perifere væv som fedt, lever, muskler og stromaceller, der omgiver mammatumorcellerne. Til at hæmme aromataseprocessen benyttes i dag to typer af såkaldt specifikke aromatasehæmmere. Type I aromatasehæmmere er steroider, der fungerer som substrat for aromatasecytokrom P450-enzymet. Type II-inhibitorer er non-steroide stoffer, som interfererer med reduktaseaktiviteten af cytokrom P450. Der er kliniske iagttagelser, der tyder på, at der ikke foreligger fuld krydsresistens mellem henholdsvis type I- og type II-aromatasehæmmere.

## Endokrine behandlingsformer

De klassiske og nyere endokrine behandlingsformer kan grupperes i følgende undergrupper:

1) Ablative 2) Additive 3) Inhibitive og 4) Kompetitive

**1) Ablativ endokrin behandling**{ XE "Ablativ endokrin behandling" }: Ooforektomi (oftest aktinisk), orkiektomi, adrenalektomi og hypofysektomi. Af disse indgreb betragtes i dag adrenalektomi og hypofysektomi som obsolete. Ved disse behandlinger fjernes den direkte kilde til hormonel stimulation af væksten af hormonaafhængige tumorer.

**2) Additiv endokrin behandling**{ XE "Additiv endokrin behandling" }: Den klassiske behandling ved fx prostatacancer med syntetiske østrogener (DES) supprimerer Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) fra hypothalamus og gonadotropin fra hypofysen, hvilket medfører en afbrudt androgen syntese. Herved ophører androgenstimulationen af tumorcellerne i prostata. Mekanismerne ved additiv behandling med farmakologiske doser af østrogener, gestagener, androgener og/eller glukokortikoider til behandling af mammacancer er uafklarede.

**3) Inhibitiv endokrin behandling**{ XE "Inhibitiv endokrin behandling" }: Behandlingen kan generelt inddeles i to hovedgrupper, nemlig stoffer, der regulerer produktionen af LHRH på hypothalamus/hypofyse niveau. Behandlingen med LHRH-agonister stimulerer initialt og undertrykker derefter LH-produktionen i hypofysen. Herved hæmmes androgen produktionen i testes samt østrogen produktionen i ovarierne. En anden inhibitiv endokrin behandling er behandling med aromatasehæmmere, der virker på den måde, at østrogen produceret primært ved omdannelse af androgen i perifert væv via et aromatase enzymkompleks reduceret til ikke aktivt østrogen hos postmenopausale kvinder til et niveau, der nærmer sig kastrationsniveau.

**4) Kompetitiv endokrin behandling**{ XE "Kompetitiv endokrin behandling" }: Kompetitiv hæmning af steroidreceptorernes binding af henholdsvis androgener og østrogener benyttes ved prostata- og mammacancer, hvor behandling med henholdsvis flutamid (antiandrogen) og antiøstrogener (tamoxifen og SERM) finder sted. Disse behandlingsformer udøver således en endokrin blokade på cellulært niveau og behøver i princippet ikke at forudgås af ablative indgreb.

Endokrin behandling benyttes enten adjuverende eller til behandling af metastaserende sygdom. Medens recidivbehandlingen ved de fleste karcinomer har karakter af palliativ behandling, er den adjuverende behandling i sit sigte kurativ ud fra den antagelse, at tumorbyrden er mindst på tidspunktet for primærbehandlingen. Under recidivbehandling af hormonfølsomme tumorer vil der i langt de fleste tilfælde opstå fornyet progression af sygdommen. Da de endokrine behandlingsformer er karakteriseret ved ikke at have fuld krydsresistens, vil man ofte med held kunne skifte til en anden endokrin behandling, som både anden linie, tredje linie og evt. fjerde linie pallierende behandling.

## Endokrin behandling af cancer mammae

### Adjuverende behandling:

Standardbehandling af alle postmenopausale, højrisko-patienter med receptorpositivitet, er fem års tamoxifenbehandling. Kastration af præmenopausale højrisko-patienter giver mindst den samme overlevelseseffekt som tamoxifenbehandling af de postmenopausale. Det er desuden vist, at kastration af præmenopausale patienter med receptorpositivitet, er ligeså

effektiv hvad angår mortalitetsreduktion som et halvt års behandling med CMF. Hos receptorpositive, præmenopausale patienter kan adjuverende tamoxifen i 5 år yderligere forbedre overlevelsen for kvinder, der har fået adjuverende kemoterapi eller strålebehandling.

#### Recidivbehandling:

Ablativ endokrin behandling: Aktinisk eller kirurgisk (laparoskopisk) kastration af præmenopausale, receptorpositive patienter med metastaserende mammacancer fører til remission hos ca. 1/3. Den mediane varighed af denne remission er 12-14 måneder. 1. linie endokrin behandling til kvinder med recidiv er ved postmenopausale kvinder letrozol og ved præmenopausale kvinder kastration plus letrozol.

Additiv endokrin behandling: Såvel østrogen- som androgenbehandling er i dag stort set forladt på grund af, at de sammenholdt med de øvrige medikamentelle behandlinger har relativt betydelige bivirkninger. Gestagenbehandling anvendes af og til hos postmenopausale patienter som 3. linie endokrin behandling (megace).

Kompetitiv endokrin behandling: Behandling med tamoxifen er 2. liniebehandling hos receptorpositive patienter med recidiv. (Tamoxifen har få og sjældne bivirkninger, herunder kvalme, hedeure, vaginalblødning, dermatit med hudklø samt enkeltstående tilfælde af trombocytopeni).

Inhibitiv endokrin behandling: Behandling af metastaserende mammacancer med aromatasehæmmere kræver ophør af ovariefunktionen. Behandlingen med aminoglutetimid (første generations aromatasehæmmer) er i dag afløst af behandling med tredje generations aromatasehæmmere som letrozol, anastrozol og exemestan. Disse specifikke aromatasehæmmere er i store, velgennemførte, kliniske undersøgelser vist mere effektive end tamoxifen-gestagener (megace) og aminoglutetimid. De betragtes således som førstevalgspræparater, når det gælder endokrin behandling af metastaserende mammacancer, og de er under afprøvning i den adjuverende situation i store prospektive undersøgelser, hvor de sammenlignes med tamoxifen (DBCG 99c, letrozol vs. tamoxifen).

### **Endokrin behandling af endometriecancer**

Der kan påvises receptorer for både østrogener og gestagener i endometriecancer celler. Adjuverende endokrin behandling har ingen plads i behandlingen af endometriecancer.

#### Additiv behandling:

Gestagenbehandling i form af megestrolacetat eller medroxyprogesteronacetat inducerer remission hos ca. 30 % af patienterne. Peroral administration er lige så effektiv og foretrækkes derfor frem for intramuskulær administration. Patienter med veldifferentierede adenokarcinomer og højt indhold af progesteronreceptorer har den bedste effekt af gestagenbehandling, som ud over en virkning via progesteronreceptorerne også inducerer dannelsen af 17 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase, der omdanner det mere potente østradiol til det mindre potente østron.

### **Endokrin behandling af cancer prostatae**

Ved denne cancerform søges testosteronniveauet reduceret ved kirurgisk eller medicinsk kastration, eller også søges androgenreceptoren blokeret på cellulært niveau med et antiandrogen helt parallelt til behandlingen af mammacancer.

#### Ablativ endokrin behandling:

Bilateral orkiektomi eliminerer 90 % af organismens endogene androgenproduktion, og knap 70 % af patienterne responderer på denne behandling, der som regel medfører hurtig smertepalliation.

#### Inhibitiv endokrin behandling:

Medicinsk kastration med LHRH-agonister er lige så effektiv som bilateral orkiektomi.

Denne behandling er den foretrukne i udlandet, men på grund af dens pris er den fortsat ikke hovedbehandlingen i Danmark.

#### Kompetitiv endokrin behandling:

Antiandrogen, som fx flutamid, udspiller deres effekt på prostatacancercellerne ved at hindre bindingen af dihydrotestosteron til androgenreceptoren. Flutamid har relativt få bivirkninger, hvoraf leverpåvirkningen er den mest udtalte. Kun i få tilfælde nødvendiggør bivirkningerne seponering af behandlingen.

#### Additiv endokrin behandling:

Af historiske grunde skal behandlingen med diætylstilbestrol (DES) nævnes. Den primære effekt af DES-behandlingen er at supprimere af dannelsen af LH fra hypofysen med efterfølgende hæmning af den endogene testosteronproduktion. Derudover påvirker DES steroidmetabolismen i prostatacancercellerne, ligesom de bevirker en øgning af koncentrationen af SHBG med efterfølgende sænkning af frit testosteron i blodet. DES-behandlingen medførte som regel gynækomasti, der blev imødegået med engangsbestråling mod corpus mammae.

Konceptet **total endokrin blokade**, hvorved man kombinerer kastration (kirurgisk eller medicinsk) med antiandrogen har været afprøvet og synes at give en signifikant, om end beskeden, overlevelseseffekt hos patienter med metastaserende prostatacancer.

## **2.3 Radiofysiske grundbegreber** { XE "Radiofysiske grundbegreber" }

### **Indledning**

Til strålebehandling anvendes ioniserende stråling. Ved ioniserende stråling forstås stråling, der er i stand til at løsrive elektroner fra atomer (atomerne ioniseres), og derved overføres der energi fra kilde til modtager. I levende celler ioniseres langt overvejende atomer i vandmolekyler, og der opstår høj-reaktive, iltende radikaler, der kan beskadige DNA-molekyler og medføre celledrab.

Der benyttes to stråletyper, 1) elektronstråling { XE "elektronstråling" } (= betastråling { XE "betastråling" }) og 2) røntgen { XE "røntgen" }- eller gammastråling { XE "gammastråling" }. Røntgen- og gammastråling er elektromagnetisk stråling som fx mikrobølger og synligt lys. Medens man ofte opfatter mikrobølger og synligt lys som bølger, er det ofte mest hensigtsmæssigt at opfatte røntgen- og gammastråling som partikelstråling. Partiklerne kaldes fotoner. En foton er masseløs, men har en energi.

Forskellen mellem røntgen- og gammastråling består alene i deres oprindelse. Virkningen på levende celler er den samme. Fotoner { XE "Fotoner" } ved røntgenstråling er menneskeskabte og dannes ved energirige elektroners vekselvirkning med stof (ofte Wolfram), medens gammastråling udsendes af radioaktive atomkerner. De energirige elektroner kan også benyttes direkte til behandling. Dette gøres ved at fjerne Wolframpladen, så elektronerne fortsætter uden opbremsning til patienten.

De enkelte elektroner og fotoners energi angives i enheden elektronvolt (eV)/volt (V), kiloelektronvolt (keV)/kilovolt (KV) eller megaelektronvolt (MeV)/megavolt (MV). 1 eV er per definition den kinetiske energi, der tildeles en elektron ved dens acceleration over en spænding på 1 V. Da ladningen af en elektron er  $1,6 \times 10^{-19}$  C bliver 1 eV lig med  $1,6 \times 10^{-19}$  Joule.

Moderne strålebehandlingsapparater til dybdeterapi kan give energier større end 1 MV og kaldes højvoltageapparater til forskel fra konventionelle røntgenapparater, hvor fotonenergien er lavere end ca. 300 kV.

Partiklernes energi kan bruges som et mål for deres gennemtrængningsevne, idet høj energi giver stor gennemtrængningsevne. For elektroner og fotoner med samme energi vil fotonerne have den største gennemtrængningsevne.

Strålings udbredelse sker med lysets hastighed og efter rette linier ud fra fokus i strålebehandlingsapparaterne. Strålingens intensitet (energi pr.  $m^2$  pr. sekund) vil være størst lige ved fokus og aftage med kvadratet på afstanden. Hvis en bestemt mængde fotoner i fx 1 meters afstand passerer et areal på  $10 \times 10$  cm, vil de samme fotoner i 2 meters afstand brede sig ud over et areal på  $20 \times 20$  cm. Derved er fotonantallet pr.  $cm^2$  nedsat med en faktor 4.

### **Strålingsabsorption i væv**

Som nævnt kan man behandle med elektroner eller fotoner. Elektronernes kinetiske energi afleveres i patienten som ioniseringer. Ved sammenstød med patientens atomer slås elektroner løs. Dette kræver energi, og den tages fra elektronernes bevægelsesenergi. Sammenstødene og ioniseringerne fortsætter, indtil elektronerne har mistet al deres energi. Elektronernes primære energi vil bestemme deres rækkevidde i vævet. Energien afgives med ca. 2 MeV pr. cm blødt væv.

Fotoner opfører sig helt anderledes. Afhængig af energien og vævets art (densitet, atomnummer) har hver en foton en bestemt sandsynlighed for at passere den næste cm af vævet. Med stigende absorberbarhed vil sandsynligheden for at nå "upåvirket" igennem naturligvis falde. Fotoner med høj energi har større sandsynlighed for at komme igennem, transmitteres, end fotoner med lav energi. Transmitterede fotoner har overhovedet ikke vekselvirket med vævet, og de har derfor ikke ioniseret et eneste atom.

Fotoner vekselvirker med vævets atomer ved en absorptionsproces. Der findes flere konkurrerende processer afhængig af fotonenergien og væv, men fælles for dem alle er, at der er tale om vekselvirkning mellem en enkelt foton og et enkelt atom, og at netto-resultatet er, at der fra det pågældende atom udsendes en eller flere elektroner. Disse elektroner vil være i besiddelse af en større eller mindre del af fotonens oprindelige energi, som straks afsættes i form af ioniseringer tæt på det sted i vævet, hvor elektronerne blev udsendt.

Ved absorptionsprocessen vil normalt kun en del af fotonens energi absorberes. Resten af energien vil da være at finde i en ny foton, der udsendes fra absorptionsstedet i en anden retning end primærfotonens. Disse fotoner kaldes spredt stråling { XE "spredt stråling" }, og de kan enten selv blive absorberet et andet sted i patienten eller slippe helt ud.

Den biologiske virkning af strålingen afhænger af den mængde energi, der absorberes i vævet. Ved ordination af en stråledosis menes absorberet dosis, der måles i Gray (Gy). { XE "Gray (Gy)." } Størrelsen er et udtryk for den energi, der via elektronerne er afsat som ioniseringer i vævet, defineret som  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$  (joule pr. kg).

### **Frembringelse af røntgenstråling**

Her beskrives det almindelige princip for et konventionelt røntgenapparat, der består af et røntgenrør og en højspændingsgenerator. I røret er der en katode og en anode, der er tilsluttet hhv. den negative og den positive pol på generatoren. Ved opvarmning af katoden, der er en glødetråd, udsendes elektroner fra dens overflade. Når højspændingen tilsluttes, accelereres elektronerne mod anoden, og når de rammer denne, udsendes røntgenstråling. Alle elektronerne har samme kinetiske energi, da de er accelereret over den samme spænding, men de udsendte røntgenfotoner har meget forskellig energi.

Når elektronerne bremser i anoden afgiver de deres kinetiske energi på to forskellige måder, nemlig dels ved processer, der medfører opvarmning og dels ved processer, der medfører udsendelse af fotoner. Den enkelte elektron vil normalt afgive energi på begge måder, og den vil i gennemsnit deltage i flere hundrede processer, før den er bremset helt op. Den kan afgive hele sin energi som varme, og den kan afgive den som en enkelt foton, men det er grænsetilfælde. Normalt vil der være en blanding af begge processer, og det medfører, at de udsendte fotoner vil have energier, der ligger mellem nul og elektronernes oprindelige kinetiske energi. Røntgenstrålings maksimale fotonenergi kan aldrig overskride elektronernes accelerationsenergi. Når der tales om fx 70 kV røntgenstråling er det underforstået, at der menes fotoner med alle energier mellem 0 og 70 keV.

For at frembringe stråling med høj energi (stor gennemtrængningsevne) anvender man elektron-acceleratorer. De hyppigst anvendte acceleratorer kaldes lineære acceleratorer{ XE "lineære acceleratorer" }, fordi accelerationen sker langs en ret linie. Acceleratoren består af et accelerationsrør (ca. 1 m langt) med en glødetråd, en "gun", i den ene ende og et "target" i den anden. Ved gun'en tilføres accelerationsrøret et meget kraftigt elektrisk vekselfelt, der vandrer ud ad røret mod target-enden med lyshastighed. Elektronerne fra gun'en indfanges af vekselfeltet, hver gang det har den rette polaritet, og de vil blive accelereret under hele turen inde i røret. De acceleratorer, der anvendes til medicinske formål, giver typisk energier i området 4 til 25 MeV.

Ved elektronernes opbremsning i target udsendes bremsestråling, røntgenstråling, som i et traditionelt røntgenrør.

Mange acceleratorer giver også mulighed for at sende elektronerne igennem et tyndt vindue direkte ned mod behandlingsområdet. I dette tilfælde omdannes elektronernes energi altså ikke til røntgenstråling.

### **Typer af strålebehandling{ XE "Typer af strålebehandling" }**

- Ekstern
- Intrakavitær
- Interstitiel
- Systemisk

Ved ekstern strålebehandling gives strålerne udefra ved hjælp af fx højvoltsapparater.

Intrakavitær behandling{ XE "Intrakavitær behandling" } foretages med radioaktive kilder, der er placeret i præformerede hulrum.

Ved automatisk afterloading placeres applikatorerne først (mens patienten er i generel anæstesi), og derefter føres de radioaktive kilder ind i applikatorerne ved hjælp af et apparat.

Der er findes tre former for dosishastigheder i disse apparater:

LDR: Low Dose Rate, der giver en lav kontinuert stråledosis (< 2 Gy/t)

HDR: High Dose Rate, der giver en høj kortvarige stråledosis (> 2 Gy/t)

PDR: Pulse Dose Rate, hvor behandlingen består af flere korte bestrålinger med pauser imellem. Har samme gennemsnitlige dosishastighed (< 2 Gy/t) som LDR.

Der er fordele og ulemper ved alle 3 former. Ved LDR skal patienten ligge isoleret i mange timer, men radiobiologisk tyder det på, at dette er den mest effektive behandling. Ved HDR skal patienten kun have behandling i få minutter. På grund af den høje dosishastighed ses der desværre flere komplikationer, ofte i form af fistler. PDR forsøger at efterligne LDR, så patienten skal ligge i mange timer, men da behandlingen gives som puls af minutters varighed hver time, kan patienten tilses af personale, uden der er strålingsrisiko.

Dosisfordelingen i det bestrålede område kan bestemmes ved at flytte kilden rundt i applikatorerne.

I en specialindrettet stue på afdeling R2 på OUHs onkologiske afdeling findes en MicroSelektron af typen Pulse Dose Rate (PDR) med 1 Ci Iridium-kilder.

Ved c. cervicis uteri gives total 10 Gy i punkt A (2 cm lateralt og 2 cm proximalt for applikator) ved behandling, der gives hver time, i alt 13 gange af 7-25 minutters varighed, dvs. liggetid bliver 13 timer. Dosisplanlægningen sker ved CT-scanning. Der anlægges rektal-målesonde hvorved dosis i rectum kan vurderes.

Interstitiel strålebehandling, fx iridiumnåle ved læbecancer, kan udføres her i Odense, men anvendes i øjeblikket sjældent.

Systemisk strålebehandling gives i form af radioiod-behandling med  $^{131}\text{I}$  ved thyreoidea-cancer.

I nær fremtid bliver det formentligt også muligt at smertebehandle knoglemetastaser med radioisotoper, fx Strontium-89, Samarium-153 eller Rhenium-184.

### **Strålings dybdevirkning { XE "Strålings dybdevirkning" }**

For at kunne planlægge en strålebehandling må de enkelte behandlingsfelters dybdevirkning kendes. I figurerne 5 og 6 vises eksempler på denne information, og her gennemgås nogle karakteristiske forhold vedrørende strålings dybdevirkning.

#### Først nogle begreber:

Isocenter:	Punkt i behandlingsfelt (ofte midt i tumor) hvori dosis kan specificeres.
Centralakse:	Symmetrilinien fra fokus gennem centrum af behandlingsfeltet.
Dybdedosiskurve:	Absorberet dosis langs centralaksen tegnet som funktion af dybden i vand for et nærmere specificeret felt. Normaliseret til 100 %.
Peakdosis:	Den største værdi på dybdedosiskurven, 100 % værdien.
Build-up zone:	Området fra dybden 0 til den dybde, hvor peakdosis er beliggende.

Dybdedosiskurven for et elektronfelt (Figur 5) viser en svag stigning fra dybden 0 ind til peakdosis. Det skyldes, at nogle elektroner ændrer retning ved sammenstødene, og at andre afleverer så megen energi til de frastødte elektroner, at antal ioniseringsspor vokser med dybden. Med stigende dybde aftager ioniseringstætheden stærkt, og kun de elektroner, der har beholdt den oprindelige retning, vil nå ind i en dybde svarende til rækkevidden for elektroner med den pågældende energi. Karakteristisk for elektronbehandling er, at der opnås en næsten konstant dosis fra hudoverfladen ind til en vis dybde, der bestemmes af den valgte energi, og at dosis derefter aftager meget hurtigt.

Fotonfelters dybdevirkning (Figur 6) er helt anderledes. På grund af fotonernes evne til at gennemtrænge større eller mindre vævstykker, før en eventuel absorption finder sted, vil absorberet dosis som funktion af dybden aftage meget langsomt.

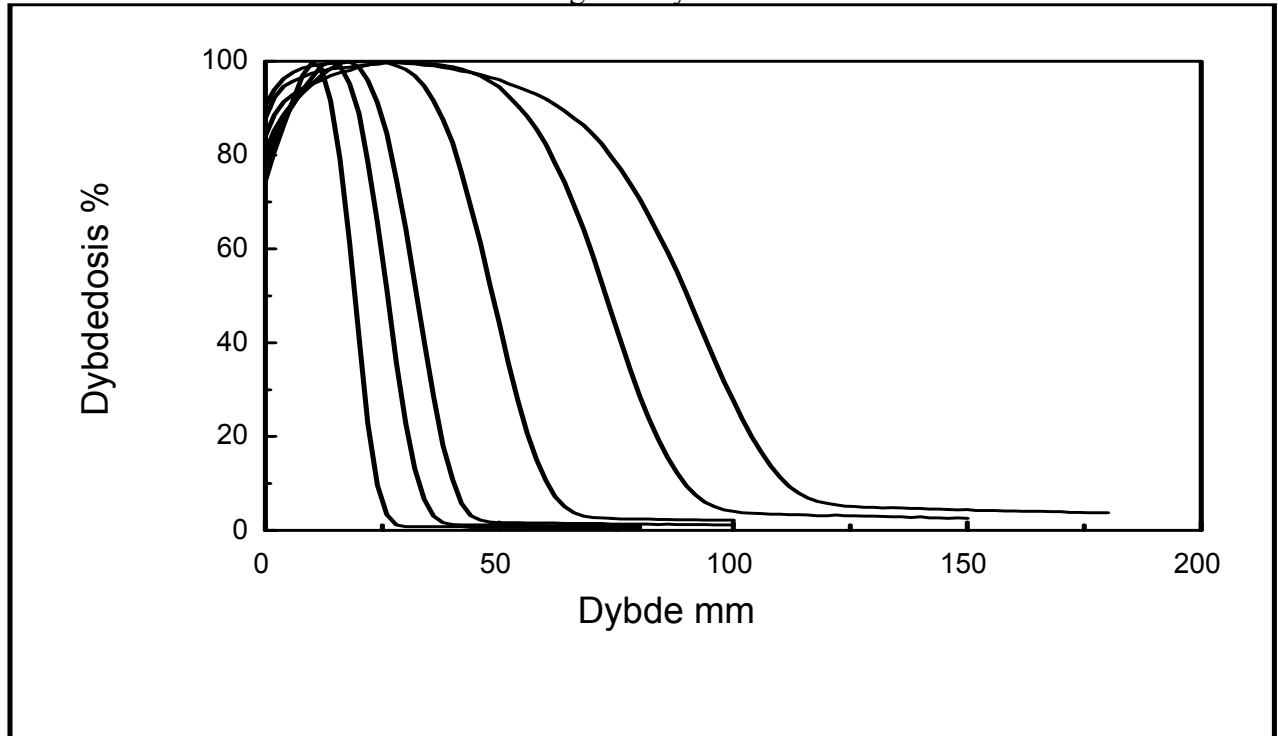
Hvor langsomt afhænger af flere forhold:

1. Fotonernes energi: Højere fotonenergi giver større dybdevirkning.  $25 \text{ MV} > 18 \text{ MV} > 14 \text{ MV}$  o.s.v.

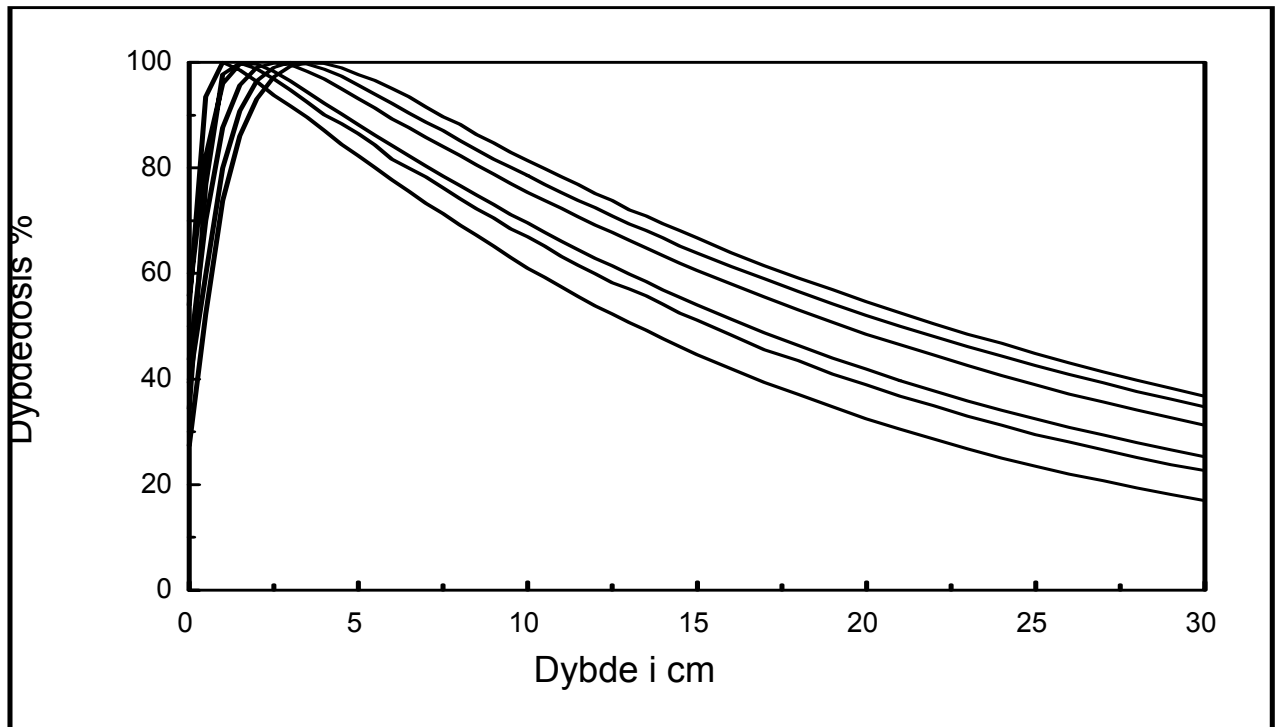
2. Fokus-hud-afstand (FHA) = Source-Skin-Distance (SSD): For en given stråle kvalitet og feltstørrelse øges dybdevirkningen med stigende FHA. Der er to ting, der bestemmer dosis i fx 10 cm's dybde i forhold til peakdosis. Det er dels absorptionen i de foranliggende 10 cm væv, og dels afstandskvadrat-loven.

Ved behandling i FHA 100 cm vil en unøjagtighed i afstands-indstilling på 1 cm bevirke en fejl i intensitet - og dermed i dosis - på 2 %.

3. Feltstørrelsen: Dybdevirkningen vokser med feltstørrelsen. Ved en lille feltstørrelse vil de fotoner, der absorberes i et givet punkt i en given dybde, næsten udelukkende være primære fotoner, dvs. de kommer direkte fra target. Ved voksende feltstørrelse vil der desuden afsættes energi fra spredte fotoner, der dannes ved primære fotoners absorption andre steder i det bestrålede volumen. De spredte fotoners bidrag til absorberet dosis i forhold til primærfotonernes vokser både med feltstørrelsen og med dybden.



Figur 5. Dybdedosiskurver for 4, 6, 8, 12, 18 og 22 MeV elektroner.



Figur 6. Dybdedosis for 4, 6, 8, 14, 18 og 22 MV røntgenstråling for  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  felt med  $FHA = 100 \text{ cm}$ .



Fotonfelter fra højvoltage maskiner har build-up effekt (hudskånende effekt), så peakdosis vil ligge under hudoverfladen. Hvor langt, afhænger af fotonenergien. For 4 MV er det 0,8 cm, og for henholdsvis 8, 14 og 16 MV er det ca. 2,0 cm, 2,5 cm og 3,0 cm. Effekten skyldes, at fotonerne ved absorption i vævet giver energi til elektroner, der fortrinsvis har samme retning som fotonerne havde. Derfor vil huden kun få ionisering fra de elektroner, der er udsendt derfra, mens dybere liggende lag vil få bidrag både fra de elektroner, der udsendes der, og fra de elektroner, der udsendes fra foran liggende lag. Der sker således en opbygning (build-up) af ioniseringstæthed fra hudoverfladen og ind til den dybde, der svarer til en gennemsnits-rækkevidde for de udsendte elektroner.

Hvis den hudskånende effekt er uønsket, kan den fjernes ved at placere en såkaldt bolus{ XE "bolus" } uden på huden. Bolus er vævsækvivalent materiale som plastik eller gummi. Fotonerne vil absorberes som i væv, og derved forskydes dybde-dosis-kurven udad svarende til tykkelsen af den anvendte bolus. For et 8 MV røntgenfelt vil 1 cm bolus forhøje huddosis fra ca. 35 % til ca. 95 % af peakdosisværdien.

Dosisfordelingen i et plan gennem et felt og symmetrisk om centralaksen/isocenteret fremstilles som isodosekurver. Herfra fås information om den relative dosis uden for centralaksen/isocenteret. Isodosekurver er nødvendige ved beregning af dosisfordeling i et plan gennem behandlingsområdet hos en patient. Kurverne kan enten være tegnet ud på papir, eller oplysningerne kan gemmes i en computer, hvor de kan anvendes til beregning af dosisfordeling.

### **Eksterne Behandlingsapparater i Odense**

**Overfladeterapiapparat RT 100{ XE "RT 100" }** er et røntgenapparat beregnet til bestråling af hudtumorer. Det kører med 30, 70 eller 100 kV, og afstanden fra anodens fokus til huden (fokus-hud afstand, FHA) er normalt 10 cm. Strålingens dybdevirkning er meget ringe og kan kun anvendes til hudtumorer på nogle få mm's tykkelse. Apparatet har udskiftelige cylindriske tubuser, der definerer feltstørrelsen. Diameteren af disse er 1,5 - 2,5 - 3,5 og 5 cm, og en enkelt tubus er kvadratisk 7 x 7 cm. Hvis ingen af disse feltstørrelser passer, klippes et passende hul i et stykke blyfolie, der så anbringes på huden, og nærmeste større tubus benyttes. Har man brug for større felter og/eller lidt større dybdevirkning, kan behandlingsafstanden øges til 30 cm.

**Accelerator{ XE "Accelerator" } 1 (Philips Linac 4)** er en lineær accelerator, der giver røntgenstråling med fotonenergier mellem 0 og 4 MeV, dvs. med en maksimal fotonenergi på 4 MV

Kilerne sidder inde i head. Hvis der skal bruges kiler i behandlingen, stopper strålingen mens kilerne placeres automatisk.

Accelerator 1 bruges primært til at behandle hoved-halscancer, da dens røntgenstråling har en energi, der er høj nok til de tykkelser, der er aktuelle, og ikke så høj, at hudnære lymfeknuder underbehandles. Desuden kan denne maskine med fordel anvendes til patienter, der skal behandles med store felter, fx ved kappefelter ved Hodgkins sygdom. Behandlingslejet kan køres så højt op, at man kan opnå FHA nedefra på 150 cm. Det er ikke muligt at give elektronbestråling med accelerator 1.

**Accelerator 2 og 6 (Siemens Acceleratorer)** er lineære accelerators, der både kan give røntgenstråling på 6 og 18 MV og elektronbestråling med energierne 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 15 og 21 MeV. De har begge multi-leaf-collimatorer, som muliggør en bedre tilpasning af felterne. Apparaterne har ingen kiler, i stedet bruges blænderne. Disse kan køres ud og ind under pågående strålebehandling.

**Accelerator 3 (Linac 20) og 5 (Linac 20)** er lineære accelerators, der både kan give røntgenstråling på 6 og 18 MV, og elektronstråling på 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 15 - 18 og 20 MeV.

Feltstørrelser: max. 40 x 40 cm ved røntgen (FHA 100 cm) og 25 x 25 cm ved elektroner.

**Accelerator 4 (Linac 25)** er en lineær accelerator som accelerator 3 og 5. Røntgenstrålingen kan gives med energier på 6 og 25 MV. Elektronbestråling kan gives med 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20 og 22 MeV.

Feltstørrelser: max. 40 x 40 cm ved røntgen (FHA 100) og 25 x 25 cm ved elektroner.

Accelerators til strålebehandling er lavet, så de kan rotere 360° om en vandret akse og derved muliggøre bestråling af patienten fra forskellige vinkler, uden at denne skal vendes eller ændre stilling. Ved den normale fokus-hudafstand (FHA), 100 cm, er den maksimale feltstørrelse typisk 40 x 40 cm, men feltstørrelsen kan øges ved at øge behandlingsafstanden.

Da både accelerator 2, 3, 4, 5 og 6 kan give røntgen- og elektronstråling med næsten samme energi, kan de overtage behandlingen af de fleste af de andre maskiners patienter i tilfælde af driftstop. Disse maskiner kan i øvrigt anvendes til alle felter på kroppen.

### **Forretningsgangen ved strålebehandling**

1. Lægerne træffer beslutning om strålebehandling, og der udarbejdes en kort plan indeholdende oplysning om behandlingsområdet, tumordosis, antal fraktioner. Henvissings-seddelen sendes.

2. Der bestilles tid ved en af de 2 simulatorer. I røntgen-simulatoren fastlægges behandlingsfelternes placering ved hjælp af røntgengennemlysning og røntgenfoto. Denne bruges ofte til "palliative felter".

I CT-simulatoren, som primært bruges til kurative behandlinger, fastlægges strålefeltet på basis af CT-scanning. Især ved komplicerede felter indgår CT-baseret dosisplanlægning som en uundværlig del af forberedelserne.

Behandlingen kan enten udføres i FHA = 100 cm, 150 cm eller som isocenter behandling. Ved FHA behandling forstås at feltet er defineret ved afstanden fra head til patientens hudoverflade, mens det ved isocenterteknik er afstanden til et defineret felt punkt inde i patienten.

Ved simuleringen fastlægges flere volumener der skal bestråles:

GTV (Gross Tumour Volume): Alt makroskopisk tumorvæv + eventuelle metastaser.

CTV (Clinical Target Volume): GTV + Subklinisk sygdom + evt. regionale lymfeknuder.

PTV (Planning Target Volume): Det volumen der skal bestråles for at sikre at den ordinerede dosis faktisk bliver givet i CTV. Dvs. CTV + margin der tager højde for en række variationer og usikkerheder såvel i patienten som teknisk.

IRV (Irradiated Volume): Det volumen, der modtager en stråledosis, der er af væsentlig betydning for normalt vævs stråletolerance.

Hvis patienten skal have lavet en behandlingsskal, bestilles denne i fikseringsrummet. En behandlingsskal tjener 2 formål: a) fiksering af patienten i den samme position ved hver behandling, og b) afmærkning af behandlingsfelterne, der tegnes på skallen, så patienten undgår

streger på huden. Der anvendes rutinemæssigt behandlingsskal ved hoved-halscancer. I tvivlstilfælde diskuteres behandlingsmåden først med fysikerne.

3. Patienten simuleres af radiograf under medvirken af læge og evt. fysiker. De nødvendige oplysninger for behandlingens tekniske gennemførelse registreres på behandlingsskemaet.

4. På grundlag af oplysninger om tumordosis, feltstørrelsen, behandlingsapparat m.m. udregnes peakdosis pr. behandlingsfelt, både den totale dosis og dosis pr. fraktion. Ligeledes udregnes, hvad behandlingsapparatets integrerende dosimeter skal forudindstilles på, for at det pågældende felt får den planlagte peakdosis.

5. Ved visse typer behandling, hvor der anvendes 2 eller flere felter mod samme område, skal der evt. fremstilles individuelle kompensationsfiltre til indsætning i strålegangen. Disse filtre er opbygget af aluminiumsklodser og har til formål at sikre en ensartet dosis indenfor behandlingsområdet uanset overfladekonturen. Filtrene er dog på vej ud af behandlingen, idet man nu i stedet bruger felter med og uden kiler, der så kan vægtes forskelligt. På den måde opnås næsten samme effekt.

6. Ved den første behandling på terapiapparatet er en fysiker og læge tilstede for at se, om alle nødvendige oplysninger er påført behandlingsskemaet, og om behandlingen rent teknisk kan gennemføres som planlagt. Terapiapparaterne betjenes af sygeplejersker.

Det her anførte må kun opfattes som principper, hvor detaljer hele tiden kan ændres.

### **Behandlingsteknik**

1. Den simpleste teknik er at behandle med et enkelt felt. Den absorberede dosis vil da variere med dybden under overfladen i henhold til dybdedosiskurven for det pågældende felt. Ved ordination af behandlingen skal der specificeres i hvilken dybde, den ønskede dosis skal gives, fx 30 Gy som maksimal dosis, 30 Gy i 5 cm's dybde eller 95 % i isocenteret.

2. Behandling med 2 opponerende felter er standard ved mange tumorlokalisationer. Ved passende valg af energien i forhold til patienttykkelsen kan man opnå en næsten homogen dosisfordeling i det bestrålede volumen. Dosisfaldet som funktion af dybden ved det ene felt modsvarer af det opponerende felt. Behandlingen ordineres typisk som centraldosis: 50 Gy centralt (i isocenteret). Ved hjælp af en dybdedosis tabel for de aktuelle felter kan peakdosis nemt beregnes.

3. Tre- eller firefeltsteknik anvendes, hvor det ikke ønskes at behandle "hele vejen igennem" patienten, eller hvor man ønsker at skåne naboorganer som det modsidige øje ved maxilbe-stråling, urinblæren ved rectumbestråling eller medulla ved fx lungecancer. For at opnå den ønskede homogenitet ved trefeltsteknik må de to opponerende felter forsynes med et kilefilter for at nedsætte dosis gradvist i den retning, hvorfra det tredje felt indstråles.

4. Irregulære felter er alt andet end kvadratiske og rektangulære felter. Ændringen af felters form foretages ved afdækning med støbte klodser af en legering, der hedder MCP-96. Legeringen indeholder bly, bismuth og tin. Smeltepunktet er 96° C. Afdækningernes tykkelse er ca. 8 cm, og da (som tommelfingerregel) 1 cm halverer intensiteten 1 gang ved højvoltage fotonstråling, skulle dosis bag klodserne være reduceret til under 3-4 % af dosis uden klods. Ved elektronfelter er 1 cm tilstrækkelig som afdækning ved elektronenergier under 18 MeV. Ved elektronenergier derover benyttes 2 cm.

Beregningen af dosisfordeling ved brug af flere felter sker nu ved brug af

computerprogrammet ADAC i forbindelse med CT-baseret dosisplanlægning.

## **2.4 Radiobiologi**

Virkningen af ioniserende stråling på levende celler skyldes en beskadigelse af DNA i kernen, hvilket kan resultere i sterilisation af cellen eller celledød. Sidstnævnte afhænger af antallet af dobbeltstrengsbrud i DNA, mens strålereaktioner i cytoplasma og cellemembran er uden større betydning for de metaboliske processer i cellen. Cellen vil således kunne opretholde en normal celle- og vævsfunktion, indtil den dør i mitose pga. de stråleinducerede DNA-defekter. Af og til vil 'dødsdømte' celler dog kunne dele sig endnu få gange, før de og dattercellerne opløses.

Tumorer er opbygget af karcinomceller, kar og støttevæv. De tumorceller, som er i besiddelse af evnen til fortsat vækst, betegnes **klonogene celler** og udgør kun få procent af en tumor, hvilket gør det vanskeligt med sikkerhed undervejs i behandlingen at vurdere, om strålebehandlingen i sidste ende vil medføre tumorkontrol (helbredelse). Det er dog alt andet lige et dårligt tegn, hvis der er klinisk tumurvæv tilbage ved en strålebehandlings afslutning. Et tydeligt tumorsvind fx i pauser i behandlingen kan på den anden side skjule en reel forøgelse af antallet af de klonogene celler. Store tumorer skal have en større dosis end mindre tumorer for at opnå samme sikkerhed for, at den sidste tumorcelle bliver uskadeliggjort, fordi den procentvise reduktion efter en bestemt dosis efterlader flere levende celler i den store tumor end i den lille.

Målet for strålebehandling er at slå alle de maligne celler ihjel. Imidlertid rammes både tumorceller og normale celler, og strålebehandlingens succes afhænger af forholdet mellem stråleskaderne på de to typer celler. Indenfor forskellige normalvæv og tumurvæv eksisterer der meget store forskelle i strålefølsomhed. Ved den eksakt samme stråledosis vil både tumorer og normale væv respondere vidt forskelligt på stråletraumet, ikke blot mellem forskellige histologiske typer, men også indenfor den samme histologiske type. Årsagerne til denne variation i cellernes **strålefølsomhed** { XE "**strålefølsomhed**" } er kun ufuldstændigt kendt men kan være betinget af forskelle i reparation af DNA-skader, og dette til trods for at det enkelte individ er opbygget af et identisk genetisk materiale i alle somatiske celler. Variationen i strålefølsomhed cellerne imellem skyldes til dels, at de enkelte celler under deres udvikling til karakteristiske væv udtrykker vævsspecifikke gener, som øjensynlig er af betydning for håndtering af de biologiske stråleprocesser.

Generelt er højtdifferentierede celler som muskel- og nerveceller langt mindre strålefølsomme end fx hæmopoietiske stamceller og karcinomceller. Normalvævet's strålereaktion kan deles op i **tidligt reagerende væv** { XE "**tidligt reagerende væv**" } og **sent reagerende væv** { XE "**sent reagerende væv**" }. Tidligt reagerende væv er kendetegnet ved hurtigt prolifererende celler, mens sent reagerende væv deler sig langsomt. Eksempler på tidligt reagerende væv er slimhinder, hud og knoglemarv. Her viser stråleskaden sig som en akut reaktion i løbet af et par uger og klinger af i løbet af få uger efter at behandlingen er afsluttet. Reaktionen er overvejende reversibel.

Sent reagerende væv udgøres af bl.a. bindevæv, muskler, medulla spinalis, nyrer og til dels lunger, og her viser stråleskaden sig først i løbet af måneder, tager år om at udvikle sig fuldt og er oftest irreversibel, hvis den først er kommet til udtryk. **Det er reaktionen i de sent reagerende væv, der i praksis er den dosisbegrænsende faktor i radioterapien.**

Graden af bivirkninger og sandsynligheden for tumorrespons er relateret til behandlingsintensiteten. Tumurvævet reagerer tidsmæssigt lige som det tidligt reagerende væv, og almindeligvis svarer tumorreaktionen til graden af de akutte strålereaktioner, mens omfanget

af de sene bivirkninger er uafhængig af såvel graden af de akutte bivirkninger som af tumorrespons.

### **Fraktioneret stråleterapi**

En række forskelle mellem tumurvævs og normalvævs strålerespons kan udnyttes i praksis i radioterapien. Maligne og normale celler varierer med hensyn til DNA-reparation, væksthastighed, iltningegrad og strålefølsomhed, og disse forskelle danner basis for den praksis, hvormed moderne radioterapi udføres, nemlig **fraktioneret** { XE "fraktioneret" } stråleterapi. Fraktioneret stråleterapi er, når behandlingen gives i små og flere fraktioner over mange dage. Centralt for forståelsen af rationalet for den fraktionerede behandling er de radiobiologiske begreber: De 4 R'er - som dækker over:

- 1) Reparation
- 2) Redistribution
- 3) Reoxygenering
- 4) Repopulation

### **Reparation (repair)** { XE "Reparation (repair)" }

De første 1-2 Gy af en enkelt stråledosis dræber relativt få celler. Det skyldes, at stråleinducerede DNA-skader ved denne relativt lave dosis i vid udstrækning bliver repareret af nukleære enzymesystemer. Dog induceres subletale skader { XE "subletale skader" } i de overlevende celler, som ved gentagne bestrålinger risikerer at ophobe så mange subletale skader, at den samlede biologiske effekt vil føre til celledød.

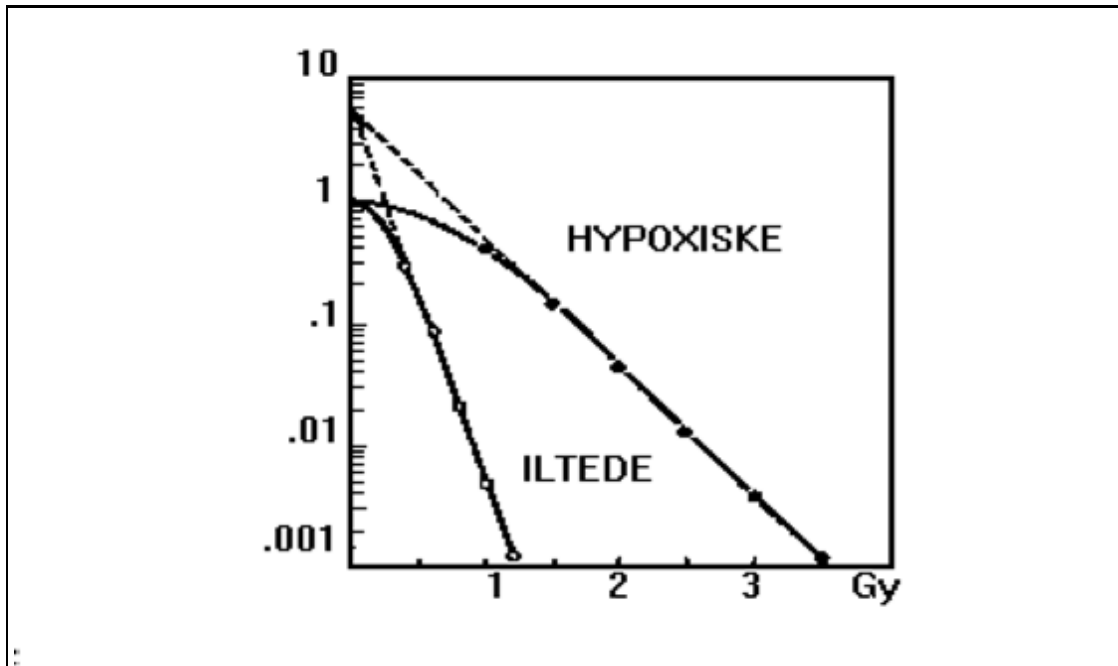
Subletale skader vil i de fleste normale celler repareres inden for 4-6 timer. Medulla er dog en markant undtagelse for denne regel. Her er den fulde reparation knapt tilendebragt inden for et døgn. Modsat opnår tumorceller kun en ringe grad af reparation selv efter flere dage. De normale celler vil således være stort set fuldt restituerede efter en strålefraktion, når den næste behandling gives, i modsætning til tumorcellerne som på tidspunktet for næste behandling stadig vil have DNA-læsioner og dermed også være mere sårbare. Ved at fraktionere strålebehandlingen opnår man således, at de normale celler når at reparere DNA-læsionerne, mens der vil forekomme et forholdsvis større celledrab på maligne celler. Dette fænomen er særlig relevant for de sent reagerende celler, som er meget følsomme for fraktioneringsændringer, så jo større dosis pr. fraktion, jo mere skade.

### **Redistribution** { XE "Redistribution" }

Et andet biologiske rationale for at fraktionere strålebehandlingen er, at nogle tumorceller i løbet af behandlingsforløbet vil gå fra relativt resistente faser i cellecyklus - typisk sidst i S-fasen og G<sub>0</sub> - til relativt følsomme faser, især G<sub>2</sub> og M-fase (mitose).

### **Reoxygenering** { XE "Reoxygenering" }

Effekten af ioniserende stråling er bl.a. afhængig af tilstedeværelse af ilt og dannelse af frie iltradikaler. Disse er afgørende for at fikse de stråleinducerede DNA-skader. En stor del af cellerne i maligne tumorer har dårlig iltforsyning, hvilket gør dem mindre strålefølsomme end veliltede celler, og i praksis er de nærmest stråleresistente (Figur 7). Jo større tumor er, jo større er andelen af hypoksiske celler, men selv små tumorer indeholder hypoksiske celler. I forløbet af en fraktioneret strålebehandling geniltes hypoksiske celler { XE "hypoksiske celler" } i en vis udstrækning pga. tumorreduktion og forbedret ilt diffusion, og de bliver dermed igen strålefølsomme.



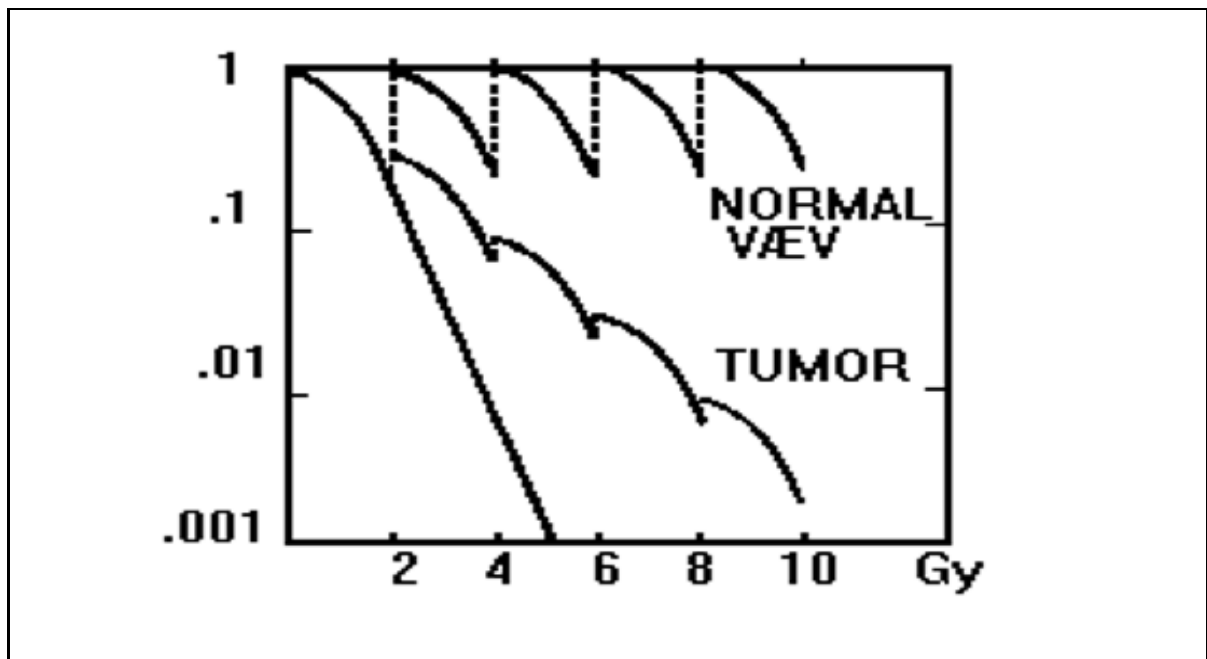
Figur 7. Overlevelseskurve for iltede og hypoxiske celler efter en strålefraktion

Igennem tiderne har man med forskellige tiltag forsøgt at påvirke de hypoxiske celler, fx med hyperbar ilt, blodtransfusion og/eller brug af de såkaldte hypoxiske strålesensitizer. Naxogin bruges rutinemæssigt som strålesensitizer ved de fleste hoved-halstumorer og gives ca. 1½ time før hver behandling.

### Repopulation { XE "Repopulation" }

Undervejs i en fraktioneret behandling vil de normale celler, der trods alt dræbes af strålebehandlingen i en vis udstrækning, erstattes af nye normale celler. Uden denne repopulation af normale celler ville helbredende strålebehandling af kræftsvulster slet ikke kunne gennemføres (Figur 8). Af og til, tvinges man til at pausere et par døgn under behandlingen, og der kan da opstå et problem med tumorkontrol. Tidligere kompenserede man ved at øge totaldosis med henblik på at kompensere for den repopulation af tumorceller, der finder sted i pausen. **Men begrebet pausekorrektion er nu udgået.**

Accelereret repopulation er kendt at finde sted ved tumorer med planocellulær histologi, men er ikke sandsynliggjort ved andre histologier. Man bør ikke kompensere pauser med forhøjet slutdosis, idet dette først og fremmest vil betyde øget risiko for senkomplikationer. Generelt, og især ved planocellulære karcinomer, bør man derimod tilstræbe at holde den planlagte behandlingstid, fx ved at dobbeltfraktionere en enkelt gang om ugen. Man skal i den forbindelse være opmærksom på, at patienten næppe kan tåle at få mere end 12-13 Gy pr. uge i forløb, der strækker sig ud over 2-3 uger.



Figur 8. Fraktioneret strålebehandling og repopulation af normalvæv

### Nyere former for fraktioneret stråleterapi

Kendskabet til fraktioneringsfølsomheden i forskellige væv har dannet baggrund for introduktionen af den såkaldte **hyperfraktionering**, dvs. behandling med reducerede enkeltfraktioner flere gange om dagen. Behandlingsformen tillader enten, at behandlingsperioden reduceres, eller at man kan øge totaldosis uden at øge senkomplikationerne væsentligt.

Mange centre rundt om i verden har, på baggrund af undersøgelser, i dag mindsket den samlede behandlingstid i form af accellererede behandlingsregimer. Nu behandles patienter med hoved-halscancer normalt én gang dagligt 4 dage om ugen + 2 gange 1 dag om ugen over 5-6 uger (dvs. 6 fraktioner ugentligt). Hos mange patienter benyttes en accelereret behandling, hvor der i en del af behandlingsforløbet 2 gange om dagen behandles en mindre del af feltet, som med sikkerhed vides at indeholde tumorvæv (concomittant boost). En ulempe er, at der skal være et tidsinterval på 6 timer og gerne mere mellem de enkelte behandlinger, for at sikre at normalvævet kan nå at reparere sig fuldt ud, og for medulla har 6 timer vist sig ikke at være tilstrækkeligt. Problemet synes at være løst ved at mindske den totale dosis over rygmarven.

## 2.5 Knoglemarvstransplantation (KMT)

Organtoksiciteten af kemo-og radioterapi begrænser både dosisstørrelse og behandlingsintensitet af de fleste maligne sygdomme. Den begrænsende faktor er ofte knoglemarvstoksicitet. Supraletal stråle- eller cytostatikabehandling kan dog administreres, såfremt der umiddelbart efter afsluttet behandling tilføres ('transplanteres') stamceller høstet enten fra patienten selv (autolog KMT{ XE "autolog KMT" }) eller fra en passende HLA-identisk donor (allogen KMT{ XE "allogen KMT" }). Ved den sidstnævnte type af KMT opnås udover maximering af behandlingsintensiteten desuden en 'graft-versus-tumour{ XE "graft-versus-tumour" }' (GvT) effekt. Det kurative potentiale af GvT explorerer i øjeblikket i en 'ny' type transplantation kaldet non-myeloablative allogen KMT, i daglig tale kaldet 'mini-

transplantation'. { XE "mini-transplantation'." }

Hvilken type transplantation, der kan være aktuell for den enkelte patient, er afhængig af diagnose, alder, remission på konventionel behandling samt donormulighed. KMT er således med få undtagelser (fx aplastisk anæmi og visse arvelige enzymdefekter) en adjuvant terapi med kurativt sigte.

I Danmark udføres allogen KMT kun på Rigshospitalet, mens autolog KMT udføres på 4 centre (Odense, Herlev, Århus og Rigshospitalet).

Indikationer/rekommandationer for KMT, såvel autologt som allogent, er udarbejdet af Dansk Hæmatologisk Selskabs transplantationsudvalg, som består af hæmatologer fra 6 centre (Odense, Ålborg, Århus, Vejle, Rigshospitalet og Herlev) samt af pædiatere med hæmatologisk-onkologisk interesse.

Rekommandationerne for KMT er alment tilgængelige på [www.dadlnet.dk](http://www.dadlnet.dk), hvorfor kun autolog transplantation med perifere stamceller belyses i det følgende.

### **Højdosis kemoterapi med efterfølgende transfusion af perifere stamceller (HK-PBSC-T { XE "HK-PBSC-T" })**

Perifere stamceller høstes fra perifert blod ved leukaferese efter mobilisering. Stamcellen er multipotent og regenererer derfor knoglemarvsfunktionen for alle blodets elementer.

Behandlingen er behæftet med lav mortalitet (under 1 %) og kan gennemføres med aldersgrænse op til 65-70 år.

#### **Indikationer**

En forudsætning for HK-PBSC-T er at stamcelleproduktet ikke er forurennet af maligne celler, hvilket almindeligtvis betyder, at kun patienter uden knoglemarvsengagement af sin maligne sygdom er aktuelle kandidater til HK-PBSC-T. Der pågår dog undersøgelser, hvor man forud for høst behandler patienten med monoklonalt antistof med henblik på at 'rense' marv/blod for maligne celler (in-vivo purging). 'Rensning' af stamcelleproduktet med en cocktail af antistoffer (in-vitro purging) leder til et dårligere udbytte af stamceller, det er meget kostbart og der mangler overbevisende data for, at resultatet af in-vitro purged stamcelletransplantation medfører forbedrede behandlingsresultater, så dette princip benyttes i øjeblikket ikke på OUH.

Hæmatologiske patienter:

**Recidiv af højmalignt lymfomer (NHL)**

**Recidiv af Mb. Hodgkin**

**Myelomatosis**

Onkologiske patienter: Behandlingen er eksperimentel.

Kemosensitivt recidiv af c. testis.

#### **Praktisk gennemførelse:**

HK-PBSC-T udføres på OUH ved henvendelse til visitationsgruppen på afdeling R1, som planlægger forløbet og udarbejder individuelle behandlingsskemaer.

#### Mobilisering af stamceller

Stamcellemængden i perifert blod er normalt næsten umålelig. Efter passende konditionering med G-CSF ± kemoterapi mobiliseres stamceller fra knoglemarv til perifert blod i tilstrækkelig mængde for høst. Dette sker ca. 4-5 dage efter ren G-CSF behandling og ca. 10-14 dage efter kemoterapi efterfulgt af daglige G-CSF injektioner (10 µg/kg kropsvægt).

#### Høst af stamceller fra perifert blod ved leukaferese

Der anlægges dobbeltløbet dialysekateter i v. subclavia eller v. femoralis. Når koncentrationen af stamceller i blodet er tilstrækkelig (måles af KIA som antal CD34positive



celler pr. µl blod) tilsluttes patienten via dialysekateteret til afereseapparatet. Dette foregår på stue 17, afd. R1, med specialtrænet sygeplejerske fra blodbanken. Der oprensnes ca. 10 l blod over 3-4 timer. Proceduren gentages evt. de følgende dage indtil der er stamceller nok til transplantation. Der stiles mod  $> 5 \times 10^6$  CD 34+ celler per kg. kropsvægt, idet denne mængde sikrer hurtig regeneration efter HK. (Ved dårlig mobilisering kan HK-PBSC-T dog gennemføres med min.  $2 \times 10^6$  CD34+/kg.). Stamcellerne nedfryses i flydende kvælstof på KIA.

Da blodets koagulation under afereseproceduren forhindres ved tilsætning af citrat, er en almindelig bivirkning ved stamcellehøst symptomer på hypocalcæmi, almindeligvis 'stik og prik' perioralt. Dette afhjælpes ved indgift af 10 ml calciumchlorid givet langsomt i.v.

#### Indgift af stamceller til patienten

1 til 2 døgn efter højdosis-kemoterapi afhentes de nedfrosne stamceller fra KIA i en termobeholder med flydende kvælstof. Stamcellerne optøs på afdeling R1 i medicinstuen i en beholder med vand opvarmet til 38° C. Efter optøning overføres stamcellerne fra fryseposen til store engangssprøjter og indsprøjtes derefter i.v. på patienten **hurtigst muligt**. Stamcellerne er kryopræservede ved tilsætning af dimethylsulfoxid (DMSO), som efter optøning er toksisk for cellerne. Af denne årsag optøs kun en pose ad gangen! DMSO afgiver en ubehagelig lugt, og for patienten en ubehagelig smagsfølelse. Flushing er ikke helt ualmindeligt men forebygges ved at give patienten en is forud for infusionen. Allergiske reaktioner (hypotension og ekstremt sjældent anafylaksi) kan forekomme. Blodtryksmåling forud for infusion og undervejs er derfor rutine.

#### Komplikationer til HK-PBSC-T

Akutte bivirkninger af højdosis-kemoterapi er stomatitis og slimhindeafløsning i tarmkanalen med brud på de fysiologiske barrierer og deraf følgende risiko for infektioner. Dette falder tidsmæssigt sammen med den cytopene periode som starter ca. 2-4 døgn efter HK og varer ca. 7-10 dage. Granulocytallet er da næsten nul, medførende risiko for akutte livstruende infektioner. Patienten monitoreres derfor på hæmatologisk afdeling, hvor retningslinierne for empirisk bredspektret antibiotisk behandling følges (der henvises til disse retningslinier!)

#### **Prognose**

Ved HK-PBSC-T opnås på de etablerede indikationer mellem 30 % og 50 % forbedring af de kurative muligheder sammenlignet med konventionel kemoterapi. Ved myelomatosis opnås dog ikke kurative resultater, men forbedret overlevelse samt forbedret livskvalitet. (Ved denne diagnose vil god sygdomskontrol desuden være en forudsætning for mini-KMT, som er en lovende eksperimentel behandling med kurativt potentiale.)

## **2.6 Cytokiner{ XE "Cytokiner" } og vækstfaktorer{ XE "vækstfaktorer" }- {TC \12 "Cytokiner og vækstfaktorer}**

Til denne gruppe hører en række stoffer, der på forskellig vis påvirker både hæmopoiesen og immunsystemet. Nogle af disse stoffer har en stimulerende effekt på hæmopoiesen og kaldes derfor hæmopoietiske vækstfaktorer. Andre, såsom interferoner og interleukin-2, er derimod mere aktive på immunologiske mekanismer og de dertil knyttede cellulære interaktioner. Fælles for alle disse stoffer er, at de (i lighed med hormoner) er naturligt forekommende molekyler, hvis biologiske virkningsmekanismer forsøges udnyttet i terapeutisk øjemed. Vækstfaktorer og cytokiner er glykoproteiner, der regulerer både proliferation og differentiering af de hæmopoietiske stamceller, samt en række funktioner af modne blodceller

(kemotaksi, fagocytose m.m.). Rekombinant DNA-teknologi har muliggjort oprensning, kloning og produktion af større mængder af disse vækstfaktorer, der således er tilgængelige for at blive introduceret i klinikken. Den først anvendte var interferon (IFN), som har vist en klar terapeutisk anvendelighed ved en række sygdomme, såsom hårcelleleukæmi og kronisk myeloid leukæmi. De næste var erythropoietin (Epo), granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) og interleukin-2 (IL-2). En lang række andre faktorer, såsom interleukin-3 og -6 og senest thrombopoietin er på vej ind i klinikken. Deres endelige placering i det hæmatologiske/onkologiske behandlingsspektrum er endnu svær at forudse, men det synes allerede klart, at der både kan være tale om en direkte antineoplastisk effekt (fx IFN eller IL-2), og om en understøttende effekt af organismens normale celler i retning af en øget regeneration efter den cytostatiske behandling (fx G-CSF, GM-CSF, IL-3, Thrombopoietin).

### Klinisk mest anvendte vækstfaktorer

<b>Epo</b>	Erythropoietin{ XE "Erythropoietin" }. Hovedindikationen for Epo-behandling forbliver indtil videre slutstadiet af kronisk nyreinsufficiens i dialysebehandling. Epo har desuden dokumenteret effekt på transfusionsbehovet hos nogle patienter med myelomatose og refraktær anæmi (MAS). Der foregår udviklingsarbejder for at belyse Epo's rolle i behandling af anæmi hos patienter i cytostatisk behandling, og derudover foregår også randomiserede undersøgelser, der søger at belyse, om en stimulation af hæmoglobinproduktionen kan føre til en øget følsomhed for strålebehandling.
<b>G-CSF{ XE "G-CSF" }</b>	18-22 kd glykoprotein kodet af et gen beliggende på kromosom 17. Det primære "target" for G-CSF er de sene stadier af myelopoiesen (myeloblast/myelocyt stadier) med efterfølgende øgning af granulocytproduktionen. Det bruges rutinemæssigt til mobilisering af stamceller fra knoglemarv til blod.
<b>GM-CSF{ XE "GM-CSF" }</b>	14-32 kd protein syntetiseret fra et gen beliggende på den lange arm af kromosom 5. Har effekt på granulocyt-, monocyt-, eosinofil- og erythrocytproducerende forstadier. Stort set samme indikationsspektrum som G-CSF. Få bivirkninger.

Kliniske anvendelsesmuligheder for G-CSF og GM-CSF:

- mobilisering af stamceller fra knoglemarv til blod (se afsnit om knoglemarvstransplantation).
- cytopeni sekundær til kemoterapirelateret myelotoksicitet, med henblik på reduktion af varighed og grad af penien.
- cytopeni ved knoglemarvstransplantation.
- idiopatiske neutropenier (cyklisk neutropeni).
- accidental myelotoksicitet (kemisk påvirkning, ioniserende stråler).
- AIDS-induceret neutropeni og nedsat neutrofilfunktion.

### **Interferoner (IFN)**

IFN er en familie af beslægtede proteinstoffer, der ved en effekt på cellerne i værtsorganismen hæmmer replikationen af talrige vira. IFN har imidlertid også en antiproliferativ effekt på tumorceller, en evne til at revertere den maligne fænotype og en evne til at stimulere immunapparatet. En eller flere af disse egenskaber kan bidrage til at IFN ved visse maligne lidelser udøver en cytotoxisk effekt. Alfa-IFN, som kun administreres parenteralt, fremstilles via gensplejsningsteknik og doseres i megaenheder (MU). Bivirkningsprofilen adskiller sig markant fra gængse cytostatikas. Bivirkningerne er dosisrelaterede, de er dog ret moderate ved doser under 5 MU. Marvtoksicitet er beskedent, og hovedbivirkningen er influenza-lignende symptomer (feber, kulderystelser, utilpashed), i mindre grad nausea, somnolens, konfusion og hypotension. Alfa-IFN har først og fremmest vist effekt over for langsomt voksende, veldifferentierede hæmatologiske neoplasmer som 'hairy-cell'-leukæmi og kutane T-celle lymfomer, og i et vist omfang over for kronisk myeloid leukæmi, lavmaligne non-Hodgkin lymfomer og myelomatose. Desuden anvendes Alfa-IF i behandling af antigen aktive tumorformer, specielt malignt melanom og adenocarcinoma renis.

### **Interleukin-2 (IL-2) { XE "Interleukin-2 (IL-2)" }**

Interleukin-2 virker via en stimulation af natural killer cells (NK-celler). De bedste resultater er opnået ved behandling af patienter med metastaserende malignt melanom og metastaserende adenocarcinoma renis. Behandlingen har været karakteriseret af komplette responsrater på ca. 5 - 7 %, men den væsentligste faktor har været, at disse remissioner har været langvarige. Dette er bemærkelsesværdigt ved de to nævnte tumorformer, for hvilke man ikke tidligere har haft effektive medicinske behandlingstilbud. Bivirkninger er dosisrelaterede og består af feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, anoreksi og erytem. Capillary leak syndrome er et væsentligt problem i de kliniske undersøgelser med IL-2, hvor man giver behandling intravenøst. Ved at gå over til behandling med lavere doser givet subkutant, er fænomenet nu mindre udtalt. Der er dog fortsat risiko for væskeretention, og specielt i CNS kan dette give problemer og i enkelte tilfælde føre til inkarcation. Kardiologiske bivirkninger med hypotension ses også i væsentlig mindre udstrækning ved lavdosis subkutan behandling.

### **IL-3**

Kan stimulere trombopoiesen. Et specifikt trombopoietin er også under udvikling.

### Vækstfaktorer med potentielle kliniske anvendelsesområde

SCF	Stamcelle faktor, som stimulerer hæmopoietiske stamceller til prolifération, især i kombination med IL-6, IL-1 beta, IL-3 og G-CSF.
M-CSF	Specifik monocyt-makrofag vækstfaktor. Kun preliminaire kliniske data. Interessant rapport om gunstig effekt på patienter med invasive svampeinfektioner.
TNF	Ikke klinisk relevant på nuværende tidspunkt. Nylige studier viser at TNF i sin virkningsmekanisme ligner en klassisk inflammationsmediator.
IL-1	IL-1 er en stærk inducer af inflammatoriske processer. Begrænset klinisk erfaring. Kombinationsmulighed med GM-CSF og IL-2/LAK.
IL-3	IL-3 produceres af aktiverede T celler og inducerer hematopoiese.
IL-4	IL-4 er en vigtig co-faktor i B-lymfocyt-aktivering, specielt i forbindelse med IgE-produktion. Kombinationsmulighed med IL-2 (øget TIL prolifération med efterfølgende øget antitumor effekt).
IL-5	IL-5 inducerer produktion af de eosinofile under et immunrespons.
IL-6	IL-6 er en central inflammatorisk mediator produceret af mange celletyper. Synes at være en autokrin faktor i nogle lymfoide neoplasier, hvor anvendelsen af anti-IL-6 ser ud til at kunne påvirke/hæmme patogenetiske mekanismer.
IL-7	IL-7 produceres af stromaceller og er essentiel for T-celle-lymfopoiesen.
IL-8	IL-8 inducerer kemotaksi og aktivering af neutrofile granulocytter.
IL-9	IL-9 er relateret til IL-2, IL-4, IL-7 og IL-15, og der er visse overlappende effekter.
IL-10	IL-10 er en stærk hæmmer af det inflammatoriske og immune respons, delvist via en hæmning af visse makrofagfunktioner.
IL-11	IL-11 er et mesenkymalcelleprodukt, som har aktivitet over for det hæmatopoietiske system.
IL-12	IL-12 produceres af antigen-præsenterende celler. IL-12 promoverer Th1-cellers udvikling og IFN produktion.
IL-13	IL-13 er et T-celle produkt, der meget ligner IL-4.
IL-15	IL-15 ligner IL-2 i sine aktiviteter på T-cellen, og IL-15 deler visse receptorkomponenter med IL-2.
IL-16	IL-16 er et produkt af CD8 T-celler, som har aktivitet på CD4 celler, inklusive kemotaksi.
IL-17	IL-17 er et produkt af memory T-celler med inflammatoriske, immunologiske, og hæmatopoietiske aktiviteter.
IL-18	IL-18 blev opdaget, fordi det inducerede syntese af IFN-gamma.

### 2.7 Information ved kliniske forsøg

Klinisk kontrollerede forsøg{ XE "Klinisk kontrollerede forsøg" } er en vigtig og integreret del af arbejdet på onkologisk afdeling. Før patienter kan indgå i kliniske forsøg, skal der gives en fyldestgørende information, hvorefter patienten selv kan tage stilling og afgive et informeret samtykke. Dette informerede samtykke{ XE "informerede samtykke" } skal foreligge såvel mundtligt som skriftligt.

Det er den informerende læges ansvar, at information gives, og at patienten har forstået den, således at det afgivne samtykke er validt. De formelle regler for omfanget og formen af informationen er fastlagt i Sundhedsstyrelsens cirkulære om lægers informationsforpligtigelse og detaljeret i rekommandationerne fra de videnskabsetiske komiteer.

Informationsprocessen består af følgende dele:

1. Mundtlig information af patienten.

2. Udlevering af skriftlig information til patienten.
3. Tid til at patienten kan gennemlæse informationen og overveje problemstillingen.
4. Patientens beslutning, på baggrund af informationen, om samtykke eller ikke samtykke til forsøgsdeltagelse. Samtykke gives i form af underskrift på en specielt udformet blanket.

### **Mundtlig information**{ XE "Mundtlig information" }

Den mundtlige information skal indeholde følgende elementer:

1. Oplysninger om de forskellige behandlinger, der indgår i forsøget, herunder behandlingsvarighed og behandlingsform (fx kemoterapi eller tabletbehandling).
2. Hvilke alternativer patienten har til forsøgsdeltagelse, hvad der er afdelingens standardbehandling, og om der er andre behandlingsmuligheder.
3. Hvorledes patienten udvælges til forsøgsbehandling, oplysning om randomiseringsproces, stratificering eller lignende.
4. Gennemgang af bivirkninger ved alle de forskellige behandlinger, som indgår i forsøget samt bivirkninger ved standardbehandling.
5. Gennemgang af eventuelle ulemper ved forsøgsdeltagelse{ XE "forsøgsdeltagelse" }, fx ekstra ambulante kontroller, blodprøver eller lignende.
6. Oplysninger om at forsøgsdeltagelse altid er frivillig, og at hverken afvisning af deltagelse eller senere udtræden af forsøget får nogen negative konsekvenser for patienten. Endvidere at hvis man udtræder af forsøget, vil man blive tilbudt eventuel anden behandling.

Alle disse oplysninger skal gives til patienten, før vedkommende tager stilling til forsøgsdeltagelse. Det, at patienten undervejs i informationssamtalen siger "ja" til forsøgsdeltagelse, må ikke accepteres som et tilstrækkeligt samtykke, ligesom patientens underskrift ikke må afgives før informationen er givet, og patienten har haft lejlighed til at gennemlæse hele det skriftlige materiale.

Den mundtlige information bør gives i et sådan tempo og på en sådan måde, at man sikrer sig, at det foregår på patientens præmisser. Man kan efterfølgende ved brug af en checkliste sikre sig, at man har nået de relevante punkter. Det er derimod ikke hensigtsmæssigt at følge en slavisk rækkefølge for informationen, da patientens behov ofte afviger herfra.

Det vil være en god idé at gennemgå sygdomsforløbet, før informationen om selve forsøget gives, idet patienten ofte vil have en række konkrete spørgsmål til forløbet. Derved opnås, at patienten bedre kan koncentrere sig om informationen. Undervejs i informationen skal patienten sikres lejlighed til at stille afklarende spørgsmål, og lægen bør løbende checke, om patienten forstår de givne informationer. Informationen skal gives i et forståeligt sprog, og man skal undlade brug af værdiladede ord. Det skal huskes, at patienten skal informeres og ikke overtales!

Ved informationssamtalen bør det tilstræbes, at patienten kan have en ægtefælle eller anden pårørende med til at støtte sig og eventuelt hjælpe med at huske den givne information. Lægen skal opfordre patienten til dette. Når informationen er givet, bør patienten have mulighed for at overveje sin beslutning, gerne sammen med familien. Patienten skal have mulighed for at vende tilbage og stille yderligere spørgsmål, såvel før samtykket er givet som efterfølgende.

### **Skriftlig information**{ XE "Skriftlig information" }

Patienten skal ud over den mundtlige information have udleveret en detaljeret skriftlig information, som indeholder fuldstændig de samme elementer som den mundtlige

information. Inden samtykke gives, skal der være lejlighed til at gennemlæse den udleverede information grundigt og eventuelt diskutere denne med pårørende eller andre personer efter patientens ønske.

Den skriftlige information bør udformes struktureret, så den indeholder alle relevante oplysninger om forsøget.

Herudover er det vigtigt, at det af informationen klart fremgår, til hvilken gruppe af patienter den er rettet, og hvem der er ansvarlig for forsøget. Ligeledes bør det fremgå, hvor patienten kan få yderligere oplysninger. I informationsskrivelserne skal man undgå for lange sætninger, anvende danske ord i stedet for fagudtryk og endelig bør man bruge tiltaleformen "De".

Patienten skriver under på, at den givne information er modtaget, og at patienten er indstillet på at starte sin deltagelse i undersøgelsen, patienten har derimod ikke givet tilsagn om at gennemføre den totale projektdeltagelse. Dette skal ligeledes understreges overfor patienten, således at underskriften ikke opfattes som et bindende tilsagn om forsøgsdeltagelsen.

### **Husk**

Den informerende læge skal notere i journalen, at den mundtlige information er givet, og at den skriftlige information er udleveret. Ligeledes skal patientens beslutning om deltagelse eller ikke deltagelse i forsøget fremgå af journalen. Den af patienten underskrevne informationsbekræftelse skal vedlægges.

Den læge, der modtager samtykket, er forpligtet til at sørge for, at det skriftlige samtykke foreligger og bilægges journalen.

## **2.8 Responskriterier{ XE "Responskriterier" }**

### **CR, PR, NC, PD**

Til evaluering af effekten af kemoterapi anvendes et internationalt accepteret graderings-system, WHO's kriterier fra 1979.

CR = complete remission: Komplet remission defineres som et fuldstændigt svind af alle påviselige tumormanifestationer.

PR = partial remission: Partiel remission defineres som en reduktion i tumorstørrelsen på mere end 50 %, udtrykt som produktet af to på hinanden vinkelrette diametre. Således er en reduktion fra 5 x 5 cm til 3 x 3 cm en PR, mens en reduktion til 4 x 4 cm ikke er det.

NC = no change: Mindre end 50 % tumorsvind eller uændret status defineres som manglende respons.

PD = progressive disease: Progredierende sygdom defineres som en tilvækst i tumorstørrelse på mere end 25 %, målt som produktet af to diametre, eller som fremkomst af nye tumormanifestationer.

Et subjektivt respons, som fx svind af smerter, anses ikke for et objektive tegn på tumorsvind.

Responsraten for en given behandling i et projekt defineres som den procentdel af alle behandlede, der opnår CR og PR, men det er indlysende, at helbredelse eller langtidsoverlevelse efter kemoterapi kun ses efter behandlinger, der medfører CR.

### **RECIST-kriterierne{ XE "RECIST-kriterierne" }**

I nye protokoler vil anvendes de såkaldte RECIST-kriterier fra 1999.

#### Definitioner:

Målbar sygdom: Læsioner, hvor mindst én diameter (den længste) kan måles og er mindst 20 mm (eller 10 mm ved spiral-CT-scanning).

Ikke målbar sygdom: Alle andre læsioner.  
 Target læsioner: Op til 10 kun målbare læsioner, som repræsenterer forskellige organer.  
 Baseline sum LD: Den længste diameter af hver target læsion sættes sammen til et tal, som senere bruges til måling af respons.

Respons:

Komplet respons (CR): Al sygdom skal forsvinde  
 Partielt respons (PR): Mindst 30 % mindskning af summen af LD i forhold til baseline sum LD.  
 Progression (PD): Mindst 20 % øgning af summen af LD i forhold til baseline sum LD.  
 Stable disease (SD): Hverken PR eller PD.

**Best Overall Respons**

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall respons
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PR	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes/no	PD
Any	PD	Yes/no	PD
Any	Any	Yes	PD

## 2.9 Performance Status

Performance status{ XE "Performance status" } (PS) er et udtryk for patientens almene tilstand, og det er samtidig en af de vigtigste prognostiske faktorer ved cancersygdomme. Overlevelsen er for de fleste cancersygdommes vedkommende omvendt proportional med WHO's PS.

PS kan kvantiteres efter flere systemer. Her anføres de to mest anvendte, WHO og Karnofsky.

<b>Performance Status, WHO</b>		
<b>Beskrivelse</b>	<b>WHO</b>	<b>Sv.t. Karnofsky</b>
Fuldt aktiv, i stand til at udføre alle sædvanlige aktiviteter uden indskrænkninger og uden hjælp af smertestillende midler.	0	100-90
Indskrænket i anstrengende aktiviteter, men ambulat og i stand til at udføre let arbejde eller klare stillesiddende arbejder. Denne gruppe omfatter også patienter, som er fuldt aktive som i grad 0, men kun ved hjælp af smertestillende medicin	1	80-70
Ambulant og i stand til at klare alle fornødenheder, men ikke i stand til at arbejde. Er oppe mere end 50 % af normal vågen tilstand.	2	60-50
Kun i begrænset omfang i stand til at klare personlige fornødenheder, bundet til seng eller stol mere end 50 % af normal vågen tilstand.	3	40-30
Fuldstændig uarbejdsdygtig, ude af stand til at klare nogen personlige fornødenheder og fuldstændig bundet til seng eller stol.	4	20-10

<b>Performance Status, Karnofsky</b>	
<b>Karnofsky</b>	<b>Beskrivelse</b>
100	Normal, ingen klager
90	Normal aktivitet, lette sygdomstegn eller symptomer
80	Normal aktivitet, men med besvær
70	Selvhjulpen, nedsat aktivitet, kan ikke udføre arbejde
60	Oppegående, behøver nogen hjælp, men er stort set selvhjulpen
50	Behøver hjælp og pleje, begrænset selvhjulpen
40	Invalideret, plejekrævende
30	Invalideret, hospitalsindlæggelse indiceret
20	Svært syg, hospitalsindlæggelse nødvendig, kræver aktiv understøttende behandling
10	Moribund
0	Død

## 2.10 Evaluering af toksicitet

Common Toxicity Criteria{ XE "Common Toxicity Criteria" } (CTC) er et sæt toksicitetskriterier, der er godkendt og anvendes af flertallet af de internationale kooperative cancergrupper i verden. Detaljer i CTC-kriterier kan findes i KFE.



## **3. GENNEMGANG AF SYGDOMSGRUPPER**

### **3.1 Hoved- og halscancer**

#### **3.1.1 Generelt om klassifikation og radioterapi af hoved- og halscancer**

##### **Klassifikation og stadiinddeling**

Der findes selvstændig TNM-klassifikation for hver hoved- og hals region alt afhængigt af tumorens udgangspunkt.

N-klassifikationen (vedr. involverede lymfeknuder) er ens for alle cancere i hoved- og halsregionen på nær for c. rhinopharyngis:

- N1: ipsilateralt, 1 enkelt  $\leq 3$  cm.
- N2: N2a: ipsilateralt, 1 enkelt  $> 3$  cm og  $\leq 6$  cm.
- N2b: ipsilateralt, multiple  $\leq 6$  cm eller
- N2c: bilateralt eller kontrilateralt  $\leq 6$  cm.
- N3:  $> 6$  cm.

N-klassifikationen ved rhinopharynxkarcinomer er:

- N1: unilateral metastase i en eller flere lymfeknuder,  $\leq 6$  cm i største diameter og over Fossa supraclavicularis.
- N2: bilaterale lymfeknudemetastaser,  $\leq 6$  cm i største diameter og over fossa supraclavicularis.
- N3: N3a: lymfeknudemetastaser  $> 6$  cm i diameter.
- N3b: lymfeknudemetastaser med udbredning til fossa supraclavicularis.

##### **DAHANCA**

Standardbehandlingen til patienter med karcinomer i cavum oris, pharynx og larynx, som tilbydes kurativ strålebehandling, er 66-68 Gy/33-34 fraktioner med 6 fraktioner/uge + Naxogin.

##### **Naxogin{ XE "Naxogin" }/Nimorazole**

Miljøet omkring tumor og især tilstedeværelsen af ilt er af særdeles stor vigtighed for, hvor strålefølsom en tumorproces er. Hypoksiske celler er relativt stråleresistente. Nimorazole (Naxogin) er en hypoksiske strålesensitizer, dvs. et stof, der i hypoksiske væv virker som ilt og derfor gør tumorcellerne mere følsomme for strålebehandlingen.

##### **Generelt om strålebehandling ved hoved- og halscancer**

Den endelige tumordosis er afhængig af tumorstørrelsen. Makroskopisk tumorvæv skal behandles med 66-68 Gy for at blive slået ihjel, mens mikroskopisk sygdom (fx ikke-klinisk erkendte lymfeknudemetastaser) kan fjernes med 46 - 48 Gy. Det betyder, at man både behandler på store felter, der indeholder både makro- og mikroskopisk sygdom, og mindre felter, der kun omfatter makroskopisk sygdom, som så får fuld dosis. Behandlingen skal selvfølgelig også tilpasses, så stråledosis i kritisk normalvæv ikke bliver for høj.

##### **Nye protokoller undervejs:**

**DAHANCA 9:** Patienter med T1-3N0 karcinom i larynx, pharynx og cavum oris tilbydes randomisering mellem accelereret normofraktioneret strålebehandling (seks fraktioner ugentligt) og accelereret hyperfraktioneret strålebehandling (76 Gy fordelt på 56 fraktioner med 10 fraktioner/uge, 2 fraktioner dagligt). Alle patienter skal have Naxogin før hver

behandling.

**DAHANCA 10**{ XE "DAHANCA 10" }: Protokol for patienter med karcinomer i mundhule, pharynx eller larynx, som tilbydes kurativt anlagt strålebehandling. Patienterne randomiseres mellem strålebehandling på 66-68 Gy/33-34 fraktioner med 6 fraktioner/uge + Naxogin ± Erythropoietin{ XE "Erythropoietin" }.

**DAHANCA 11**{ XE "DAHANCA 11" }: Referenceprogram for behandling af patienter med lymfeknudemetastaser på halsen og ukendt primærtumor. Muligvis senere tilslutning til randomiseret EORTC-protokol.

**DAHANCA 12**{ XE "DAHANCA 12" }: Patienter med lateraliserede tumorer vil fremover blive behandlet med unilateral strålebehandling for at skåne modsidige spytkirtel.

**DAHANCA 13**{ XE "DAHANCA 13" }: PET-scanning: En vurdering af FDG-PETs rolle for individualisering af behandlingsstrategien for patienter med hoved-halscancer.

### **3.1.2 Cavum oris cancer**{ XE "Cavum oris cancer" }{ TC "Cavum oris cancer" \f T \l "3" }

#### **Naturhistorie**

Anatomisk lokalisation: Mundbund (50 %), tunge foran papillae vallatae (25 %), hårde gane (17 %), kind og gingivae (8 %). Tumors udbredning sker primært langs slimhinden, og først senere invaderer tumorprocessen underliggende muskulatur og periost. Det er meget sjældent og først sent i forløbet, at tumor invaderer selve knoglen. Undtagelsen er dog tumorprocesser, der ligger på selve processus alveolaris.

Metastasering: Metastaserer primært lymfogent. På diagnosetidspunktet har 1/3 af patienterne kliniske lymfeknudemetastaser, endnu 1/3 har subkliniske lymfeknudemetastaser, og 1/3 af patienterne er sandt node negative på diagnosetidspunktet. Hæmatogen metastasering ses meget sjældent primært.

#### **Epidemiologi**

200 nye tilfælde årligt i Danmark (er tredoblet siden 1975). Incidensen stiger med alderen. En anelse flere mænd end kvinder rammes. Den mediane alder på diagnosetidspunktet er 60 år, og 95 % af patienterne er over 40 år.

Risikofaktorer: tobak og spiritus.

#### **Histopatologi**

95 % af tumorerne er planocellulære karcinomer med et bredt spektrum fra in situ karcinomer til lavt differentierede karcinomer. Cancere i den hårde gane er dog hyppigt spytkirteltumorer (adenokarcinomer).

#### **Klinik**

Tungecancerer udgår hyppigst fra undersiden af tungen og fra tungeranden, hvor der oftest findes en affladet eller papillomatøs tumor, evt. med ulceration. Ved mundbundstumorer er det vigtigt, at man noterer sig den nøjagtige lokalisation, idet tumorer, jo tættere de kommer på midtlinien, giver risiko for lymfeknudemetastasering til modsatte side af halsen.

#### **Diagnostik**

Under anamnese er det vigtigt, at man spørger om alkohol- og tobaksforbrug, herunder også forbruget af skråtobak. Den diagnostiske udredning foregår under indlæggelse på Plastikkirurgisk afdeling Z, hvor patienterne undersøges i generel anæstesi. Der foretages omhyggelig palpation og evt. fornyet biopsi af tumor. Der skal foreligge ortopantomografi{ XE "ortopantomografi" } med henblik på, om der er knogleinvolvering, og evt. foretages CT- og

MR-scanning. Der skal laves ultralydsscanning af halsen, og ved fund af suspekter lymfeknuder bør der foretages finnålsbiopsi. Aktuelt på en videnskabelig undersøgelse af værdien af sentinel lymfeknudediagnostik. Røntgen af thorax gennemføres med henblik på vurdering af, om der er lungemetastaser.

Hos patienter, hvor der planlægges primær strålebehandling, skal der laves CT-scanning med henblik på CT-baseret dosisplanlægning.

Hvis det i forbindelse med undersøgelsen i generel anæstesi skønnes nødvendigt, kan man i samme seance anlægge gastrostomisonde, der sikrer en mere optimal ernæring under det efterfølgende behandlingsforløb.

### **Differentialdiagnoser**

Aftøs stomatit, lichen planus.

### **T-Klassifikation**

Tis: Carcinoma in situ

T1:  $\leq 2$  cm.

T2:  $> 2$  cm og  $\leq 4$  cm

T3:  $> 4$  cm

T4: Udbredning til tilstødende strukturer.

### **Behandling**

Behandling planlægges ved konference mellem Plastikkirurgisk og Onkologisk afdeling.

Tis - T1: Man tilstræber primær operation.

T2 - 4: Der planlægges primært operativt indgreb og samsidig funktionel halsglandeldissektion. Ved midtlinietumorer undlades glandeldissektion, i stedet planlægges primært, at der gives postoperativ strålebehandling. Ved strålebehandling mod mikroskopisk sygdom i opereret område skal der gives 62 Gy/31 fraktioner med 5 fraktioner/uge, mens dosis til mikroskopisk sygdom i et ikke-opereret område kan begrænses til 48 Gy/24 fraktioner med 5 fraktioner/uge.

Inoperable tilfælde strålebehandles primært, og der gives 66-68 Gy/33-34 fraktioner med 6 fraktioner/uge + Naxogin. Der skal laves CT-baseret dosisplanlægning.

### **Behov for postoperativ strålebehandling**

I følgende tilfælde bør der gives postoperativ strålebehandling:

- Tumor i eller tæt på resektionsranden.
- Indvækst i knogler, brusk eller hud.
- Perineural vækst.
- Hvis der er  $> 2$  lymfeknuder med metastaser, eller hvis der er en eller flere lymfeknuder med metastaser og gennemvækst af lymfeknudekapslen.

Desuden som alternativ til halsglandelektomi ved midtlinietumorer.

Lav differentieringsgrad udgør i sig selv ikke indikation for at give postoperativ strålebehandling.

### **Recidivbehandling**

Strålebehandling, såfremt denne ikke blev givet primært. Evt. operation hvis det er teknisk muligt. Ellers behandles patienter med recidiv af plancellulær hoved-/halscancer med kemoterapi. DAHANCA 96-R2, er behandling med kontinuerlig infusion af 5-FU 250 mg/m<sup>2</sup>/dag og Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> en gang ugentligt.

### **Prognose**

Væsentligste parameter for prognosen er tumorudbredning både i T- og N-position. Patienter med tungekræft har en 1-års overlevelse på 60 % og en 5-års overlevelse på 35 %.

med kræft i den øvrige del af mundhulen har en 1-års overlevelse på 65 % og en 5-års overlevelse på 40 %.

### **3.1.3 Cavum nasi og sinus paranasale cancer** { XE "Cavum nasi og sinus paranasale cancer" } { TC "Cavum nasi og sinus paranasale cancer" \f T \l "3" }

#### **Epidemiologi**

Ca. 50 nye tilfælde årligt. 2/3 af tumorerne opstår i cavum nasi og kun 1/3 i paranasale sini (heraf flest i sinus maxillaris). Der er en stigende incidens med alderen. 2/3 af patienterne er mænd.

Væsentligste risikofaktorer: træstøv og mel, specielt for udvikling af adenokarcinomer. Ved patienter med adenokarcinom, som har været eksponeret for træstøv eller mel, **skal** der foretages anmeldelse til Arbejdsskadestyrelsen.

#### **Histopatologi**

Flertallet af de maligne tumorer i cavum nasi og paranasale sini er planocellulære karcinomer. Spytkirteltumorer udgør 10-15 % (især adenoid cystisk karcinom), og maligne lymfomer 5 %. Esthesioneuroblastom { XE "Esthesioneuroblastom" } er en malign neurogen tumor, der udgår fra olfactoriusområdet.

#### **Klinik**

Det primære symptom ved cancer i cavum nasi er ofte recidiverende tilfælde af næseblødning. Sinustumorerne væsentlig mere tavse og debuterer oftest med symptomer fra indvækst i nabostrukturer (orbita med protrusion, fossa cranii anterior, hud, mundhule). Der er meget tit en stor tumor på diagnosetidspunktet. Relativt sjældent ses primær lymfeknudemetastasing (10-15 %).

#### **Diagnostik**

Inspektion af cavum oris, cavum nasi og rhinopharynx, evt. med fiberskop. Palpation af gane, processus alveolaris, kind, især margo infraorbitalis og mediale øjenkrog. Øjet undersøges med henblik på dislokation og bevægelsesindskrænkninger. CT-scanning er værdifuld i afgrænsningen af tumor samt til planlægning af strålebehandling. I forbindelse med undersøgelse af den kliniske tumorudbredning, en undersøgelse der ofte foretages i generel anæstesi, tages en stor biopsi fra tumor.

#### **Stadieinddeling**

Der er kun TNM-klassifikation for cancer i sinus maxillaris, men denne anvendes sjældent.

#### **Behandling**

Til de fleste patienter anvendes primær strålebehandling, som skal planlægges CT-baseret. Hyppigst anvendes 3-feltteknik, og man stiler mod at give 66-68 Gy/33-34 fraktioner med 5 fraktioner/uge. Ved klinisk resttumor vurderes 6-8 uger efter afsluttet strålebehandling, om et sekundært kirurgisk indgreb kan gennemføres. Strålebehandlingen har i disse tilfælde ført til, at man kan operere tumor med noget mindre margin og måske derfor operere en tumorproces, der ellers primært var vurderet som værende inoperabel. Ved lymfeknudemetastaser foretages halsglandeldissektion.

Maxilcancer kan behandles primært kirurgisk. Efter maksillektomi afgøres det, om der er behov for postoperativ strålebehandling. Ved involvering af hårde gane kan der opstå større proteseproblemer. Disse problemer behandles på Odontologisk afdeling i samarbejde med Øre-næse-hals-afdeling F.

## Prognose

Maxilcancer: 5-års overlevelsen er 20-35 %. Cavum nasi cancer: 5-års overlevelsen er ca. 50 %.

### 3.1.4 Larynxcancer{ XE "Larynx cancer" }{ TC "Larynx cancer" \f T \l "3" }

#### Epidemiologi

Der er ca. 260 ny tilfælde om året, heraf er knap 80 % hos mænd. Der ses stigende incidens med stigende alder, men incidensen som helhed har været konstant over de seneste år.

Sygdommen ses sjældent før det 45. år.

Væsentligste risikofaktorer for udvikling af karcinomer i området er tobak og alkohol.

#### Histopatologi

Næsten udelukkende planocellulære karcinomer og med et bredt spektrum af differentieringsgrader fra in situ karcinomer til lavt differentierede karcinomer. Der ses relativt hyppigt højt differentierede karcinomer på plica vocalis. Her ses desuden hyppigt dysplasi og carcinoma in situ.

#### Klinik

Klinikken afhængig af, i hvilken anatomiske region tumor er lokaliseret:

- 1) Ca. 1/3 findes i supraglottisregionen
- 2) Ca. 2/3 findes i glottisregionen.
- 3) subglottiscancerer er sjældne.

Supraglottis kan inddeles i øvre og nedre supraglottis. Følgende subsites beskrives for øvre supraglottis: Suprahyoide epiglottis (inkl. toppen, de linguale overflader og den laryngeale overflade), plica aryepiglottica og aryregionen. I nedre supraglottis beskrives: Infrahyoide epiglottis, plica ventricularis og ventriculus laryngis (sinus Morgagni).

Supraglottiscancerer giver sene symptomer: Stemmeændring med kartoffeltale, lettere synkebesvær, globulusfølelse og senere otalgi. Lymfeknudemetastaser på diagnositidspunktet ses hyppigt og kan være debutsymptomet.

For glottisregionen beskrives: Plica vocalis, commissura anterior og commissura posterior. Hæshed er et tidligt symptom ved glottiscancer, mens halsirritation og smerter er ret sene symptomer. Lymfeknudemetastaser ses først ved store tumorer.

#### Diagnostik

Der foretages direkte og indirekte laryngoskopi. Ved den indirekte laryngoskopi, der gennemføres uden anæstesi, kan man vurdere stemmebåndenes bevægelighed. Ved den direkte laryngoskopi, der gennemføres i generel anæstesi, tages biopsi fra tumor, og dens nøjagtige kliniske udbredning beskrives. Som supplerende undersøgelser til bestemmelse af sygdomsudbredningen, foretages ultralydsscanning af halsen og røntgen af thorax.

#### T-Klassifikation

##### Supraglottis

- T1: Ét subsite, normalt mobile stemmelæber.  
T2: Involverer flere subsites eller glottis, normalt mobile stemmelæber.  
T3: Begrænset til larynx, plica vocalis er fikseret eller der er invasion af area post-cricoidea, mediale væg af sinus piriformis eller det præepiglottiske rum.  
T4: Gennemvækst af cartilago thyreoidea eller udbredning ud over larynx, fx til oro-

pharynx eller bløddede på hals.

### Glottis

- T1: Begrænset til stemmelæber, normal mobilitet.  
T1a: Involverer plica vocalis i én side.  
T1b: Begge plicae.
- T2: Involverer sub-/supraglottis eller bevirker nedsat mobilitet af stemmelæber.  
Subglottiske region starter 5 mm under rima glottidis.
- T3: Begrænset til larynx, plica vocalis er fikseret.
- T4: Gennemvækst af cartilago thyreoidea eller udbredning ud over larynx, fx til oropharynx eller bløddede på hals.

### Subglottis

- T1: Begrænset til subglottis.
- T2: Inkluderer stemmelæberne, som har normal eller nedsat bevægelighed.
- T3: Begrænset til larynx, plica vocalis er fikseret.
- T4: Gennemvækst af cartilago thyreoidea eller udbredning ud over larynx, fx til oropharynx eller bløddede på hals.

## **Behandling**

### Neoplasma malignum supraglottica et glottica

Dysplasier kan laserbehandles. Det samme gælder for små carcinoma in situ tumorer. Carcinoma in situ kan dog behandles som en invasiv cancer med strålebehandling. Alle patienter tilbydes primær strålebehandling, som skal planlægges CT-baseret. Til alle patienter gives Naxogin (Nimorazole) forud for hver strålefraktion.

### Stråledoser:

Til tumorer  $\leq 4$  cm gives 66 Gy/33 fraktioner. Til tumorer  $> 4$  cm gives 68 Gy/34 fraktioner. Der gives 6 ugentlige fraktioner på 5 behandlingsdage med minimum 6 timers afstand mellem 2 fraktioner. Den 6. fraktion gives på et mindre behandlingsfelt (boostfelt). 6-8 uger efter afsluttet strålebehandling vurderes patienter i begge grupper for restsygdom med henblik på, om der skal foretages et rescue-kirurgisk indgreb. Ved recidiv, som ikke skønnes tilgængeligt for hverken kirurgi eller strålebehandling, eller ved dissemineret lidelse, behandles patienterne i henhold til recidiv-protokol (se under c. cavum oris).

## **Prognose**

80 % af patienterne med karcinomer i larynx helbredes. Ved glottiskarcinomer, hvor kun stemmelæberne er involverede, og hvor der er normal bevægelighed, er 5-års overlevelsen  $> 95$  %. Den samlede 5-års overlevelse for patienter med supra- og subglottiscancere er ca. 50 %.

Hos patienter, hvor der er regional metastasering falder 5-års overlevelsen til ca. det halve af disse tal.

## **3.1.5 Pharynxcancer** { XE "Pharynx cancer" } { TC "Pharynx cancer" \f T \l "3" }

### **Naturhistorie**

Anatomisk lokalisation: Ca. 25 % udgøres af rhinopharynxcancere { XE "rhinopharynxcancere" }, der fordeler sig på a) bagerste øvre væg, b) laterale væg, recessus pharyngis og c) forvæg og choana.

Ca. 50 % er oropharynxcancerer { XE "oropharynxcancerer" } fordelt på a) basis linguae (8 %), b) tonsilregionen (37 %), c) bagvæggen, og d) bløde gane og uvula.

Ca. 25 % er hypopharynxcancerer { XE "hypopharynxcancerer" } fordelt på områderne a) postericoid region, b) sinus piriformis, og c) bagvæggen.

### **Epidemiologi**

Der opdages ca. 190 nye tilfælde om året (1996). Incidensraterne er stigende. Mand/kvinde-ratioen er 3:1. Der er stigende incidens med alderen og kun 7-8 % af patienterne under 40 år. Væsentligste risikofaktorer knyttet til karcinomer i oro- og hypopharynx er tobak og alkohol.

### **Histopatologi**

Det drejer sig næsten udelukkende om planocellulære karcinomer. I rhinopharynx ses overvejende lavt differentierede karcinomer inkl. det såkaldte lymfoepiteliom, som er et lavt differentieret, planocellulært karcinom med lymfocytinfiltration. Ca. 2 % af tumorerne er maligne lymfomer.

### **Klinik**

2/3 af patienterne med pharynxcancerer har lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet.

#### Symptomer ved cancer i rhinopharynx:

Nasal obstruktion, tubaokklusion, serøs otitis media, hørenedsættelse, ørepine, halsirritation og smerter. Kranienerveudfald II-VI (via invasion i basis cranii til sinus cavernosus) eller IX-XII (via parafaryngeal indvækst).

#### Symptomer ved cancer i oropharynx og hypopharynx:

Dysfagi, halsirritation og smerter, trismus, refereret otalgi, stemmeændring (kartoffeltale), globulus, hæshed, dyspnø.

### **Diagnostik**

Direkte pharyngoskopi med visualisering af tumorprocessen er den afgørende og vigtigste undersøgelse i alle 3 regioner. Undersøgelsen foretages i generel anæstesi, således at man samtidig kan bioptere tumor. Røntgen af thorax tages for at se, om patienten har primære lungemetastaser. Der kan gennemføres en diagnostisk CT-scanning, men oftest vil man kombinere diagnostisk CT-scanning med CT-scanning med henblik på CT-baseret dosisplanlægning (se senere).

### **T-Klassifikation**

For hver af regionerne rhino-, oro- og hypopharynx findes en særskilt T-klassifikation:

#### Rhinopharynx:

- T1: Tumor begrænset til rhinopharynx
- T2: Tumor med udbredning til bløddele i oropharynx eller cavum nasi
  - T2a: Uden parafaryngeal udbredning
  - T2b: Med parafaryngeal udbredning
- T3: Invasion i knoglestrukturer og/eller paranasale sinus
- T4: Tumor med intrakraniell udbredning og/eller involvering af kranienerver, fossa infratemporalis, hypopharynx eller orbita.

#### Oropharynx:

T-klassifikationen for oropharynxcancerer svarer til den for cavum oris cancer (se denne).

### Hypopharynx:

- T1: Tumor begrænset til ét subsite af hypopharynx og 2 cm i største diameter  
T2: Tumor involverer mere end et subsite af hypopharynx eller måler mere end 2 cm i største diameter, eller tumor  $\leq 4$  cm i største diameter og der er ikke fikseret af hele larynx  
T3: Tumor måler mere end 4 cm i største diameter eller har fikseret hele larynx  
T4: Tumor invaderer omkringliggende strukturer, fx glandula thyreoidea, cartilago cricoidea, arteria carotis, halsens bløddeler, muskler, oesophagus.

### **Behandling**

Alle patienter tilbydes primær strålebehandling med CT-baseret dosisplanlægning, og alle patienter skal have Naxogin (Nimorazole) før strålebehandling i forbindelse med samtlige strålebehandlinger. Stråledoser:

Tumor  $\leq 4$  cm 66 Gy/33 fraktioner. Tumor  $> 4$  cm 68 Gy/34 fraktioner.

Dog gives alle rhinopharynxkarcinomer uanset størrelse 68 Gy/34 fraktioner.

Alle patienter behandles med 6 ugentlige fraktioner, og ugens 6. fraktion gives på et mindre behandlingsfelt (boostfelt).

6-8 uger efter afsluttet strålebehandling vurderes patienterne for restsygdom med henblik på, om der skal foretages et rescue-kirurgisk indgreb.

Recidiv eller restsygdom, som ikke er tilgængelig for stråleterapi eller operation, vurderes med henblik på behandling med kemoterapi (se under cavum oris).

### **Prognose**

5-års overlevelsen for patienter med karcinomer i rhinopharynx er på 30 % (ved lymfoepiteliomer dog 50 %), i oropharynx 40-50 % og i hypopharynx 15-20 %.

## **3.1.6 Spytkirtel cancer** { XE "Spytkirtel cancer" } { TC "Spytkirtel cancer" }

### **\f T \l "3" }**

### **Epidemiologi**

Spytkirteltumorer udgør ca. 3-4 % af alle hoved-/halstumorer. Kvinder og mænd er ligeligt repræsenteret, og incidensen er stigende med alderen. Der er ca. 250 benigne og ca. 60 maligne tilfælde pr. år fordelt som følgende:

#### Glandula parotis, 80 %

25 % maligne

75 % benigne (overvejende pleomorft adenom)

#### Glandula submandibularis, 10 %

50 % benigne

50 % maligne

#### Glandulae sublingualis et salivariae minores, 10 %

33 % benigne

66 % maligne.

### **Histopatologi**

Meget variabel. Følgende er rangeret efter tiltagende malignitet, og med 5-års overlevelse angivet i parentes:

Mukoepidermoidt karcinom, højt differentieret (80-95 %)



Acinic cell karcinom (>75 %)  
Adenokarcinom (75-85 %)  
Planocellulært karcinom (60-70 %)  
Malign mixed tumor (60-85 %)  
Adenoid cystisk karcinom{ XE "Adenoid cystisk karcinom" } (ACC) (50-90 %)  
Pleomorft karcinom (35-65 %)  
Mukoepidermoidt karcinom, lavt differentieret (30-50 %)

Maligne tumorer i små spytkirtler er oftest mukoepidermoide og ACC.

### **Klinik**

Hurtigt indsættende vækst i en ellers hidtil (fra måneder til års varighed) symptomløs tumor i en spytkirtel. Smerter og facialispåre{ XE "facialisparese" } indikerer malignitet, men i øvrigt er maligne tumorer oftest vanskelige at skelne fra benigne rent klinisk.

### **Diagnostik**

Inspektion, palpation, ultralydscanning med finnålspunktur, CT- eller MR-scanning.

### **Behandling**

Primærbehandlingen er kirurgisk. Ved lymfeknudemetastasering og højmalignt patologi vil man ofte foretage samsidig halsglandeldissektion.

Postoperativ strålebehandling er indiceret ved: De fleste højmalignt tumorer, lav differentieringsgrad, metastasering til lymfeknuder, nerve- og karindvækst, tumorkapselgennembrud, de fleste tilfælde af ACC, involvering af den dybe del af parotis, samt ved uradikal operation, inoperabilitet eller recidiv.

#### Stråledosis:

Anbefalet dosis er 62-68 Gy, ofte givet som kombination af foton- og elektronbestråling eller kilofelter. Der skal laves CT-baseret dosisplanlægning.

### **Prognose**

5-års overlevelsen er 15-90 % afhængig af den histologiske type (se ovenfor) samt lokalisation. Prognosen er relateret til tumorstørrelsen og differentieringsgraden, men er generelt bedst ved parotiscancer. Der bør være en lang opfølgingsperiode, da der ses sene recidiver ved de lavmalignt typer og ACC.

## **3.1.7 Thyreoideae cancer{ XE "Thyreoideae cancer" }{ TC "Thyreoideae cancer" \f T \l "3" }**

### **Epidemiologi**

I 1998 blev der registreret 113 nye tilfælde af thyreoideacancer i Den Danske Thyreoideacancerdatabase. Kvinde/mand-ratioen er 1,7:1, og medianalderen er ca. 50 år (aldersspændet er 10-90 år).

### **Patologi**

Papillifert thyreoideakarcinom{ XE "Papillifert thyreoideakarcinom" }:	62 %
Follikulært thyreoideakarcinom{ XE "Follikulært thyreoideakarcinom" }:	18 %
Anaplastisk thyreoideakarcinom{ XE "Anaplastisk thyreoideakarcinom" }:	10 %
Medullært thyreoideakarcinom{ XE "Medullært thyreoideakarcinom" }:	10 %

### **Klinik**

Indolent knude i glandula thyroidea. En tredjedel af patienterne har kliniske metastaser i

halslymfeknuderne på diagnosetidspunktet.

Det medullære karcinom producerer calcitonin og kan give anledning til tumor-associerede diareer. Sygdommen optræder familiært i 5-10 % af tilfældene (C-celle-hyperplasi), evt. som led i *Multiple Endocrine Neoplasia* { XE "*Multiple Endocrine Neoplasia*" } (MEN) type 2A eller 2B.

### T-klassifikation

T1:  $\leq 1$  cm og begrænset til glandula thyreoidea.

T2:  $> 1$  cm og  $\leq 4$  cm og begrænset til glandula thyreoidea.

T3:  $> 4$  cm og begrænset til glandula thyreoidea.

T4: er enhver tumor som gennemvokser thyreoideakapslen uafhængigt af tumorstørrelsen.

Alle tumorer kan underinddeles i a) solitære og b) multifokale.

### N-klassifikation

N1a: ipsilaterale, cervikale lymfeknudemetastaser

N1b: bilaterale, midtlinie-, kontralaterale eller mediastinale lymfeknudemetastaser

### Diagnostik og udredning

En knude i glandula thyreoidea. Udredningsprogrammet fastlægges på basis af anamnese, palpation, TSH, thyreoideascintigrafi og ultralydsundersøgelse. Ultralydsscanning med finnålsbiopsi er den centrale undersøgelse. Hvis finnålsbiopsien ikke er diagnostisk, gentages den, og hvis den heller ikke er diagnostisk anden gang, foretages åben biopsi.

Thyreoideascintigrafien kan vise kolde knuder, der ikke optager det radioaktive materiale, og kun få af disse knuder er maligne, hvorimod de varme knuder, der optager radioaktivt materiale, næsten altid er benigne. Den diagnostiske værdi af thyreoideascintigrafien er således ganske lille.

Ved malignitet eller mistænkt malignitet efter disse undersøgelser, fortsætter man direkte med kirurgisk intervention.

Thyreoglobulin { XE "Thyreoglobulin" } fungerer som markør for de differentierede karcinomer (papillifere og follikulære karcinomer), mens calcitonin { XE "calcitonin" } fungerer som tumormarkør for de medullære karcinomer.

Medullært karcinom: 80 % af disse karcinomer er sporadiske, og mindst 20 % er arvelige. I den arvelige type findes der dels et rent medullært karcinom, men den kan også være en del af et endokrint neoplasisyndrom (MEN-2A, MEN-2B). De arvelige former har specifikke mutationer i RET-protoonkogenet, som er beliggende på kromosom nummer 10. Denne mutation kan der testes for og dermed kan man afgøre, om et medullært karcinom er sporadisk eller arveligt, og man kan planlægge sin efterfølgende familieudredning i henhold til disse svar.

### Behandling

#### Follikulære og papillifere karcinomer:

Primært operativ behandling, idet der tilstræbes radikal operation, inkl. halsdissektion, hvis der er lymfeknudemetastaser.

Onkologisk behandling: Hos patienter med høj risiko for recidiv er der indikation for efterbehandling med  $^{131}\text{I}$ . Der kan udskilles en gruppe af patienter med meget lille risiko for recidiv. Der gælder følgende kriterier for definition af lavrisiko: alder  $< 45$  år, tumor  $< 4$  cm, ingen gennemvækst af thyreoideakapslen, ingen lymfeknudemetastaser, og tumor må ikke være multifokal. Hvis disse kriterier er opfyldt, er der ikke indikation for at give patienten postoperativ behandling med  $^{131}\text{I}$ . Bemærk: unge patienter har en bedre prognose end de ældre, da disse patienter ofte er behandlet med hemithyreodektomi. Alle øvrige patienter bør have efterbehandling med  $^{131}\text{I}$ .

Dosis af  $^{131}\text{I}$ : 3,7 GBq. Vi tilstræber at give første joddosis 4 uger efter operation, og man søger at undlade iværksættelse af substitution inden første jodbehandling. Anden jodbehandling gives ca. 3 måneder senere. Ved denne kan man detektere evt. jodoptagende metastaser og lægge den videre behandlingsplan. Man tilstræber at give mindst 1 serie  $^{131}\text{I}$  efter, at der er konstateret en scintigrafi uden sygdomsaktivitet og thyreoglobulin  $< 0,2$  ng/l.

Ekstern strålebehandling: Ved inoperable eller ikke radikalt opererede primærtumorer, der ikke er jodoptagende, kan ekstern strålebehandling være et behandlingsalternativ. Hvis der er store tumormasser i fx mediastinum, som ikke kan kontrolleres operativt eller med  $^{131}\text{I}$ , kan man ligeledes give ekstern strålebehandling. Herudover kan man i udvalgte tilfælde give palliativ strålebehandling i henhold til sædvanlige retningslinier. Doser ved kurativt anlagt strålebehandling er 66-70 Gy til makroskopisk sygdom, 50 Gy til mikroskopisk sygdom, der gives 5 fraktioner ugentligt med 1,8-2,0 Gy pr. fraktion.

Medullære karcinomer: Behandlingen er så vidt muligt operativ, også ved recidiv. Ved uradikal operation kan ekstern strålebehandling anvendes efter retningslinier som anført ovenfor.

### **Substitutions- og suppressionsbehandling**

Vækst af thyreoideaceller kontrolleres af TSH, og hæmning af TSH-sekretionen nedsætter risikoen for recidiv og øger overlevelsen. Substitutionsbehandling med levothyroxin (Eltroxin) eller liothyronin (Tertroxin) har derfor 2 formål, dels at substituere patienter efter total thyreoidektomi og dels at supprimere TSH. Suppressionsbehandling af TSH er kun indiceret hos patienter behandlet for follikulære og papillære thyreoideakarcinomer. Det er derfor vigtigt, at dosis af levothyroxin (Eltroxin) justeres til suppressionsniveau i henhold til de anførte retningslinier. Patienter med anaplastiske og medullære thyreoideakarcinomer behøver ikke suppression. Så længe patienter er i behandling med  $^{131}\text{I}$  anvendes liothyronin (Tertroxin) pga. den kortere halveringstid. Da halveringstiden er et døgn, og TSH først vil være i niveau efter 6 x halveringstiden, skal kontrol af blodprøver derfor tidligst foregå efter 1 uges behandling. Efter afsluttet behandling substitueres med levothyroxin (Eltroxin), og da halveringstiden er her 7 dage, er TSH og T4 derfor først i steady state efter 6 uger. Ved suppressionsbehandling tilstræbes at S-TSH ligger i intervallet 0,1-0,3 mU/l, dog kan thyreotoksiske symptomer som diarre, tremor m.fl. i enkelte tilfælde betyde, at man må acceptere et højere TSH-niveau. Ved TSH  $< 0,1$  mU/l skal dosis uafhængigt af de kliniske tegn reduceres pga. risikoen for øget afkalkning.

#### Suppressionsdosis (voksne):

Liothyronin { XE "Liothyronin" } (Tertroxin) gives i doser på 20  $\mu\text{g}$  3-4 gange dagligt.

Levothyroxin (Eltroxin) gives i en dosis på 1,8-2,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ .

S-TSH kontrolleres 3-4 uger efter dosisjustering. S-TSH skal ligge imellem 0,1-0,3 mU/l.

#### Substitutionsdosis (voksne):

Liothyronin (Tertroxin) gives i doser på 20  $\mu\text{g}$  3-4 gange dagligt.

Levothyroxin (Eltroxin) gives i en dosis på 1,5-2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ .

S-TSH skal ligge i intervallet 0,3-3 mU/l.

### **Thyreoglobulin { XE "Thyreoglobulin" }**

Thyreoglobulin er et glykoprotein, der produceres af både normale og neoplastiske follikulære thyreoideaceller. Thyreoglobulin kan ikke detekteres hos patienter, som har fået foretaget total thyreoidektomi, og tilstedeværelsen af thyreoglobulin hos sådanne patienter giver stærk mistanke om, at der er persisterende neoplastisk væv. 80 % af de patienter, som under substitutionsbehandling har thyreoglobulinkoncentrationer  $> 10$  ng/ml, får påvist aktive foci af neoplastisk væv, og koncentrationer  $> 10$  ng/ml indikerer derfor iværksættelse af

behandling med <sup>131</sup>I. Thyreoglobulin fungerer således som en fortrinlig markør under follow up hos patienter behandlet for follikulære og papillære thyreoideakarcinomer. Opmærksomheden henledes på, at patienter, der har fået foretaget hemithyreoidectomi, ikke på samme måde kan monitoreres med thyreoglobulin.

Da den gennemsnitlige halveringstid efter operation er 65 timer, når thyreoglobulin først ned på niveauer < 5 ng/ml ca. 25 dage efter det operative indgreb. Tolkning af thyreoglobulinværdier taget i forbindelse med første jodbehandling kan derfor være vanskelig.

Det er velkendt, at der kan dannes autoantistoffer imod thyreoglobulin, og der testes for tilstedeværelse af disse ved hver analyse. Hos patienter med autoantistoffer kan enkeltstående værdier være vanskelige at tolke, men konsekutive prøver, der viser en stigning, vil stadig ses som indikation på tilstedeværelse af restsygdom/recidiv.

### **Metastasemønster**

Loko-regionært: 60 %

Ved fjernmetastaser ses følgende fordeling

Knogler: 25 %

Lunger: 33 %

Lever: 6 %

Andre: 35 %

(hvor andre fjernmetastaser bl.a. omfatter CNS og hud).

### **Prognose**

Afhænger af histologi, stadium, køn og alder.

5-års korrigeret overlevelse for alle stadier.

Papillifert: 80 %. Follikulært: 60 %. Medullært: 60 %. Anaplastisk: 5-10 %.

For patienter med papillifert karcinom og lav risiko for recidiv (som defineret i teksten ovenfor), er 5-års overlevelsen 95-100 %.

## **3.1.8 Øsophagus cancer** { XE "Øsophagus cancer" } } TC "Øsophagus cancer" \f T \l "3" }

### **Epidemiologi**

Der ses ca. 300 nye tilfælde årligt, hvoraf 2/3 findes hos mænd. Incidensen er stigende med alderen. Sygdommen ses sjældent før det 50. år.

Risikofaktorer: Tobak, alkohol og ioniserende stråling.

### **Patologi**

80 % planocellulære, 20 % adenokarcinomer (sidstnævnte lokaliseret til nederste del af esophagus).

Esophagus inddeles i 3 lige store dele: Øverste 1/3 inkl. cervikale del som metastaserer til de cervikale lymfeknuder, midterste 1/3 hvorfra metastaseres til de intrathorakale lymfeknuder, og distale 1/3 inkl. den abdominale del som metastaserer til både de intrathorakale og de intraabdominale lymfeknuder. Ca. 10 % af cancerne udvikles i spiserørets øverste 1/3, mens resten er nogenlunde ligeligt fordelt mellem den nederste og den midterste 1/3. Traditionelt beskrives cancerudviklingen at foregå ved de tre snævre steder: 1) cartilago cricoidea, 2) trakealbifurkaturen og 3) diaphragma.



## Klinik

Dysfagi, vægttab.

## Diagnostik

Esofagoskopi med biopsi, suppleret med transesophageal ultralydsundersøgelse (EUS). Hypopharyngoskopi (ved tumor i øverste 1/3 af esophagus), bronco-mediastinoskopi (ved tumor i øverste 2/3) og CT-scanning af thorax og øvre abdomen.

## Behandling

Operation, om muligt evt. med coloninterposition eller direkte esophagus-ventrikelanastomose (ved små tumorer distalt). Operation er sjældent mulig i proksimale del på grund af relationen til trachea og hovedbronchier.

Ved lokalt avancerede tilfælde kan der i visse tilfælde tilbydes præoperativ kombinationsbehandling med kontinuerlig 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup> og strålebehandling 45 Gy/25 fraktioner, hvorpå operation gennemføres 2 uger efter afsluttet strålebehandling.

Inoperable tilfælde: Der gives pallierende strålebehandling 30 Gy/10 daglige fraktioner på opponerende felter, dette kan gives på indikationen synkestop, der ikke kan afhjælpes med sonde eller endoesophageal tube (stent).

## Prognose

5-års overlevelse er på 5 %, og dårligst ved de øvre thorakale cancere.

## 3.2 Hud

### 3.2.1 Hudcancer{ XE "Hud cancer" }{ TC "Hud cancer" \f T \l "3" }

#### Epidemiologi

I 1996 blev der registreret i alt 6.200 nye tilfælde af hudcancer{ XE "hudcancer" }. Der er formentlig en underrapportering af netop denne cancertype. Det reelle antal nye tilfælde er formentlig: ca. 13.000 tilfælde af basalcellekarcinom pr. år, og ca. 1.000 tilfælde af spinocellulært karcinom pr. år.

#### Histopatologi

De to hyppigste cancerformer i huden er basalcellekarcinom{ XE "basalcellekarcinom" } og planocellulært karcinom. Sved-, talg- og hårfollikeltumorer er væsentligt sjældnere. Endeligt ses få tilfælde af Merkelcellekarcinom

#### Klinik

Basalcellekarcinomet (BCC), som er den hyppigste hudtumor, findes oftest i de øverste 2/3 af ansigtet. I 'risikoområder' (på og omkring næse, om øjne og omkring ører) ses dels mere aggressiv vækst og dels hyppigere recidiver. BCC er lavmaligne, langsomt voksende og de metastaserer praktisk taget aldrig. Superficielt BCC ligner en langsomt progredierende eksem-plet. Nodulært BCC udvikles fra en kuplet, perlemorsskinnende og telangiektatisk tumor til en voldformet perifer vækst med central ulceration.

Det planocellulære hudkarcinom = spinocellulært karcinom (SCC) kan findes overalt på kroppen, hvor der er stratum spinosum i overfladecellerne. Det er hyppigt relateret til kronisk irritation og kan præsentere sig som en nodulær tumor, evt. ulcererende, men har sjældent voldformede rande, og væksten er hurtigere end for basalcellekarcinomet. Tumor kan metastasere til regionale lymfeknuder, hvorimod fjernmetastaser er sjældne. Mb. Bowen er planocellulært karcinom in situ. Det kendetegnes ved pigmentering og let eleverede, guirlan-

deformedede rande.

Merkelcelle karcinom { XE "Merkelcelle karcinom" } optræder hyppigst i solesponerede områder (hoved/hals og ekstremiteter). Det har en uspecifik fremtræden med en bred vifte af kliniske differentialdiagnoser, og histologisk er det vanskelig at differentiere fra lavt differentierede småcellede tumorer. Vækstformen er aggressiv med 1/3 lokalrecidiver, 2/3 regionær lymfeknudemetastasering og 1/3 fjerne metastasering.

### Stadieinddeling

Clark's levelinddeling (I-V) kan anvendes (se definition herfor under malignt melanom). TNM-klassifikation bruges sjældent.

### Behandling

Langt de fleste hudkarcinomer behandles af praktiserende speciallæger (i almen medicin, kirurgi, dermatologi, plastikkirurgi). Patienter med store karcinomer, karcinomer i risikoområderne eller recidiv efter curettage henvises til vurdering ved fælleskonference mellem onkologisk afdeling R og plastikkirurgisk afdeling Z.

I samråd mellem onkolog og plastikkirurg foretages der en vurdering af, om den primære behandling bør være kirurgisk (curettage/excision) eller aktinisk. Strålebehandling gives med 45 Gy/10 fraktioner (meget store tumorer behandles med 52 Gy/13 fraktioner) og med en sikkerhedsmargin omkring tumor på 7-10 mm. Stråleenergi og behandlingsafstand afhænger af tumors tykkelse:

Strålequalite t	Focus-hud afstand	Maksimal dybde*
70 KV	10 cm	3 mm
70 KV	30 cm	6 mm
100 KV	10 cm	4 mm
100 KV	30 cm	9 mm

\* Ved 85 % isodose.

Til dybt infiltrerende tumorer anvendes elektronbestråling, som regel med bolus.

### Behandling af cancer cutis med specielle lokalisationer

Labii (indenfor læberødt): Resektion.

Auriculae: Kileformet excision i 1 cm afstand.

Palpebrae: Ved strålebehandling i øjenomgivelserne kræves afdækning af bulbus. Dette foretages ved primært at bedøve øjet, hvorefter bulbusafdækning lægges på. Ved tegn på aktiv konjunktivit anvendes kloramfenikol øjensalve 1 % 1 gang dagligt i fire dage, pålagt umiddelbart efter bulbusafdækningen er fjernet.

Dorsum manus: Som hovedregel foretages excision i 1 cm afstand, udføres på plastikkirurgisk afdeling.

Merkelcellekarcinom: Behandles med en kombination af kirurgi (hvis mulig) og strålebehandling. Kirurgisk excideres tumor, og i tilfælde af N+ gøres endvidere regionær glandeleksairese. Postoperativt strålebehandles med 50 Gy/25 fraktioner mod subklinisk sygdom og med 60 Gy/30 fraktioner mod klinisk sygdom. Fjerne metastaser kan behandles med kemoterapi.

## Prognose

Basalcellekarcinomer har en helbredelsesprocent på 90-95 % med 100 % kurabilitet for små tumorer.

Spinocellulære karcinomer har en helbredelsesprocent på mellem 75 og 80 %.

Merkelcellekarcinom har en 3-års overlevelse på ca. 50 %.

Der henvises til *referenceprogram* for yderligere detaljer.

## **3.2.2 Melanoma malignum** { TC "Melanoma malignum" \f T \l "3" } { XE "Melanoma malignum" }

### Epidemiologi

Der konstateres ca. 900 nye tilfælde af malignt melanom i Danmark om året (1997).

Incidensen er stigende med en stigning på ca. 5 % årligt, dog har der ikke været nogen stigning i antal af nye tilfælde i perioden 1995-1997. Incidensen er også jævnt stigende med alderen, og sygdommen er sjælden før puberteten. Livstidsrisikoen er estimeret til 1:90 (år 2000). Mand/kvinde-ratioen er 0,8.

### Ætiologi

Ultraviolet stråling er den væsentligste ætiologiske faktor, og udsættelse for sollys er den vigtigste risikofaktor. Det er specielt udsættelse fra sollys i børneårene, der øger risikoen for udvikling af malignt melanom. Er man lys, har rødt hår og samtidig har mange fregner, er risikoen ekstra øget, og risikoen er ligeledes ekstra øget, hvis man har haft mange episoder med solskoldethed.

Flertallet af de nævi, vi har på kroppen, giver ikke nogen øget risiko for at udvikle malignt melanom, men individer med et meget højt antal nævi (flere end 100) har en øget risiko for at udvikle malignt melanom.

Cremer med solbeskyttelsesfaktor beskytter de øverste lag af huden, men melanocytterne ligger i den dybe del af epidermis, og hvis brugen af solbeskyttende cremer fører til, at man opholder længere i solen, kan der herved være en reel risiko for, at man faktisk øger sin risiko for at udvikle malignt melanom.

### Histopatologi

Tumor består af melanocytter, der vokser langs de superficielle lag i huden, og har primært en vækstfase, der er parallel med overfladen. Senere går over i en vertikal vækstfase og gennembryder basalmembranen, hvorved tumor trænger ned i de dybere lag af dermis. Cellerne farves karakteristisk for S-100 protein, et faktum der hænger sammen med, at cellerne er udviklet fra neuralrøret. Der kan ses lymfocytinfiltration omkring tumor, hvilket repræsenterer et lokalt, cellulært, immunologisk respons mod tumor.

Der er 4 forskellige typer af det maligne melanom:

Superficielt spredende malignt melanom { XE "Superficielt spredende malignt melanom" }:

Udgør 70 % af de maligne melanomer. Kan fremtræde meget forskelligartet både i farve og udseende. De udvikles ofte i et eksisterende nævus, enten som et stærkt pigmenteret område eller som områder med regression. Starter typisk som en flad læsion, der senere får en uregelmæssig og asymmetrisk overflade, som ofte er skinnende.

Nodulært malignt melanom { XE "Nodulært malignt melanom" }:

Udgør omkring 20 % af de maligne melanomer. De vokser primært vertikalt, har en blåsort kulør og er skarpt afgrænsede. 5 % af de nodulære maligne melanomer er amelanotiske og har et flæskeagtigt udseende. De vokser hurtigt og aggressivt. Ses hyppigere hos mænd end hos kvinder.



Lentigo maligna melanom{ XE "Lentigo maligna melanom" } : Udgør 5 % af de maligne melanomer. De vokser radiært og helt overfladisk og har varierende farver. De udvikles ofte over en længere årrække. De sidder næsten altid på hoved eller hals og findes overvejende hos ældre patienter.

Akralt malignt melanom{ XE "Akralt malignt melanom" } : Udgør kun få procent af de maligne melanomer, og findes overvejende på fodsåler og håndflader, evt. under en negl. Der er aggressiv vækst.

At de fleste melanomer primært har en horisontal vækstfase, gælder specielt for de superficielt spredende maligne melanomer. På et tidspunkt overgår melanomerne som nævnt til en vertikal vækstfase, hvor de invaderer dermis. De nodulære maligne melanomer har dog allerede fra starten en mere vertikal vækstfase.

### Klinik

Fordelingen på kroppen varierer hos mænd og kvinder. Fordelingen er som følgende:

Lokalisation	Kvinder	Mænd
Underekstremiteter:	56 %	25 %
Overekstremiteter:	17 %	17 %
Truncus:	13 %	35 %
Hoved-/halsregionen	14 %	23 %
Slimhindemelanomer:	meget sjældne	meget sjældne
Melanomer i øjet:	meget sjældne	meget sjældne

Der er ofte anamnesticke holdepunkter for udvikling af melanom i et tidligere benignt nævus. De første tegn på ændring i morfologien er vækst, kløe, ændring i farve eller tykkelse samt blødning. Husk ABCD{ XE "ABCD" }-reglen: A: asymmetri. B: border, altså uregelmæssig afgrænsning. C: colour, her specielt farvevariation og ændring i farve. D: diameter > 6 mm.

#### Metastasing:

Tumor kan via dermale lymfekar sprede sig til den omkringliggende hud eller til den regionale lymfeknudestation. Denne spredning er reelt lokoregional, hvilket betyder, at man ved operativ fjernelse af disse lymfeknude-recidiver kan opnå helbredelse. 50 % af patienterne vil være sygdomsfri 5 år efter en sådan operation.

Ved invasion i blodkarrene kan der komme hæmatogen metastasing. De organer, der hyppigst metastaseres til, er lunger, lever og hjerne, men også metastaser til knogler, knoglemarv og andre organer ses. Fremkomst af organmetastaser er ensbetydende med en meget dårlig prognose, og kun i få tilfælde kan det lykkes at helbrede patienter med fjernmetastaser. Primære okulære melanomer metastaserer hyppigst til leveren.

Et nævus med ulceration giver en meget høj grad af risiko for, at der er tale om et malignt melanom.

### Udredning

Pigmenterede hudlæsioner, som er suspekter for malignt melanom skal ekscideres til histologisk undersøgelse, og excisionen skal derfor omfatte alle hudlag. Det er vigtigt, at læsionen fjernes in toto. For alle melanomer som er tykkere end 1 mm foretages sentinel lymfeknudebiopsi. Den sentinelle lymfeknude lokaliseres med farvestof og radioaktiv isotop og udtages herefter til histologisk undersøgelse. Ved mistanke om dissemineret lidelse foretages udredning baseret på det kliniske billede, men der bør som minimum tages røntgen af thorax og foretages vurdering af leverenzzymer.

### Differentialdiagnoser

Masser af mere fredelige hudlæsioner kan ligne maligne melanomer. Det drejer sig om benigne nævi, seboroiske vorter, dermatofibromer og pigmenterede basalcelle karcinomer.

### Stadieinddeling

Maligne melanomer klassificeres patologisk. Tumors maksimale tykkelse målt under mikroskop, er den vigtigste prognostiske faktor. Tykkelsen er afgørende for valg af excisionsafstand. Clark's levelinddeling beskriver hvilke lag i huden tumor invaderer, men er dårligere end tumortykkelse som enkeltfaktor til at sige noget om patientens prognose.

### TNM-klassifikation for Malignt Melanom

T	Tykkelse	N	Antal lymfeknuder	M	Beskrivelse af metastasering
1	$\leq 1$ mm	1	1	1	Kutan eller subkutan metastasering, normal LDH
2	$1 < 2$ mm	2	2-3	2	Lungemetastaser, normal LDH
3	$2 < 4$ mm	3	$> 3$	3	Andre organmetastaser og/eller fjerne metastaser med forhøjet LDH
4	$> 4$ mm				

#### Vedrørende T-klassifikation

Tumor klassificeres som a eller b afhængig af, om der er ulceration. For T1 kvalificerer Clark's level IV eller V desuden til klassifikation som T1b.

#### Vedrørende N-klassifikation

Lymfeknuder klassificeres som a eller b afhængig af, om der er makroskopisk eller mikroskopisk tumurvækst. N2c klassificeres in-transit/satellit metastaser *uden* lymfeknudemetastaser. Kombination af disse to klassificeres som N3.

### Clark's level-inddeling

Clark's level I: Tumor når kun ned til lamina propria (in situ melanom).

Clark's level II: Tumor vokser ned i stratum papillare.

Clark's level III: Tumor når overgangen mellem stratum papillare og stratum reticulare.

Clark's level IV: Tumor vokser ned i stratum reticulare.

Clark's level V: { XE "Clark's level V\:" } Tumor vokser ned i subcutis.

### Behandling

#### Primær operation

Ved klinisk mistanke om melanom foretages, hvis det er muligt, excisionsbiopsi i 0,5 cm's afstand medtagende subcutis. Non-invasivt melanom excideres i 0,5 cm's afstand. Invasivt melanom med tumortykkelse  $< 1$  mm excideres i totalt 1 cm's afstand. Invasivt melanom med tumortykkelse 1- 2 mm excideres uanset lokalisation i 2 cm's afstand. Invasivt melanom med tumortykkelse  $> 2$  mm behandles alt afhængig af lokalisationen. Sidder det invasive melanom, over 2 mm tykt, på underarm, håndryg, håndflade, crus, fodryg, fodsål, hoved eller hals excideres i 2 cm's afstand. Øvrige tumorer med tumortykkelse  $> 2$  mm indgår i Nordisk projekt, hvor der randomiseres mellem excisionsafstand på 2 og 4 cm. For tumorer med specielle lokalisationer henvises til den kirurgiske protokol (DMG-2002). Operation med sentinel lymfeknude diagnostik udføres på alle  $\geq 1$  mm tykke maligne melanomer.



### Adjuverende behandling:

EORTC 18961: Ved tumortykkelse på 1-4 mm uden regionale lymfeknudemetastaser vurderes patienten med henblik på adjuverende vaccinationsbehandling (kontrol vs. vaccination med gangliosides).

DMG 3-97: Ved tumortykkelse > 4 mm og/eller regionale lymfeknudemetastaser vurderes patienten med henblik på adjuverende behandling med Interferon (kontrol vs. 1 års Interferon vs. 2 års Interferon).

### **Recidivbehandling**

1. Regionale lymfeknudemetastaser: Ved klinisk mistanke vurderet af onkolog og plastikkirurg henvises til plastikkirurgisk indgreb. Dette kan forudgås af ultralydsvejledt biopsi. Standardbehandlingen er eksairese af den pågældende lymfeknuderegion. Herefter vurderes patienten med henblik på adjuverende behandling (DMG 3-97).

2. Kutane metastaser ved recidiver: Primært operativ fjernelse. I tilfælde hvor der udelukkende er metastaser på en ekstremitet, og hvor radikal operation ikke kan gennemføres, vurderes patienten med henblik på hyperterm perfusionsbehandling { XE "hyperterm perfusionsbehandling" }. Denne kan gennemføres på Rigshospitalet for underekstremiteternes vedkommende, men patienten skal henvises til Göteborg i Sverige, hvis metastaserne er på overekstremiteterne. En forudsætning for henvisning er, at CT-scanning af thorax og abdomen ikke viser metastaser her.

3. Fjernmetastaserende sygdom: Disse patienter behandles i henhold til kliniske protokoller:

a: IL-2-baseret behandling.

b: C-CURE protokollen (kun for patienter med vævstype HLA-A2).

c: Thalidomid.

4. Palliativ behandling: Både strålebehandling og kirurgi kan anvendes i palliativt øjemed. Strålebehandling gives typisk hypofraktioneret med høje doser per fraktion, fx 40.00 Gy/8 fraktioner med 2 fraktioner pr. uge.

### **Prognose**

Tumortykkelse og ulceration er de vigtigste prognostiske faktorer for sygdom uden lymfeknudemetastaser. For helt tynde melanomer (< 1 mm) er Clark's level-inddeling også en vigtig prognostisk faktor. Den melanomspecifikke overlevelse for patienter uden lymfeknudemetastaser fremgår af nedenstående tabel. For patienter, der har eller udvikler lymfeknudemetastaser, er både 5- og 10-års overlevelsen afhængig af antallet af positive lymfeknuder (se skema).

#### Melanomspecifik overlevelse

Breslow tykkelse (mm)	5-års overlevelse	10-års overlevelse
< 1 mm	96 %	89 %
1-2 mm	90 %	80 %
2-4 mm	80 %	63 %
> 4 mm	68 %	54 %

#### Melanomspecifik overlevelse

Lymfeknuder m metastaser	5-års overlevelse	10-års overlevelse
1	55 %	45 %
2	45 %	38 %
3	38 %	30 %

$\geq 4$	26 %	20 %
----------	------	------

## 3.3 Sarkomer { XE "Sarkomer" }

### 3.3.1 Knoglesarkomer {tc " Knoglesarkomer " \l 3}

#### **Epidemiologi**

Knoglesarkomer { XE "Knoglesarkomer" } udgør ca. 0,5 % af alle cancere. Incidensen er ca. 0,5/100.000 pr. år. Mand/kvinde-ratioen er 1,5:1. Knoglesarkomer opstår hyppigst hos børn og unge i vækst.

#### **Histopatologi**

Tumor benævnes efter den mest differentierede komponent, der er i tumor. Såfremt det er knoglevæv, er der tale om et {xe "Osteosarkom"} osteosarkom, ved bruskvæv et {xe "Chondrosarkom"} chondrosarkom og ved fibrøst væv et {xe "Fibrosarkom"} fibrosarkom. Tilsammen kan man benævne disse typer for osteogene sarkomer, idet der indgår komponenter fra knogledannelsen. Her beskrives kun osteosarkome {xe "Osteosarkom"}t.

#### **Klinik**

De osteogene tumorer er ofte lokaliseret omkring knoglernes vækstzoner. 50 % er lokaliseret omkring knæet og 25 % i proksimale humerus. Det primære symptom er smerter.

#### **Diagnostik**

Røntgenundersøgelse og CT-scanning af det smertegivende område. MR-scanning siger mest om evt. udbredning til omkringliggende bløddele, fx i forbindelse med de flade knogler i bækkenet. Alkaliske fosfataser er ofte forhøjede ved osteogene sarkomer. Den endelige diagnose stilles ved åben biopsi, der skal tages meget omhyggeligt for ikke at få en falsk negativ diagnose. Udredning bør foregå på center.

#### **Stadieinddeling**

Stadie I: G1 (højt differentierede tumorer)  
Stadie II: G2 (lavt differentierede tumorer)  
Stadie III: G1 eller G2, + glandel- eller fjerne metastaser

#### **Behandling**

Standardbehandlingen har hidtil været amputation, men som følge af bedre diagnostik og bedre operative teknikker anvendes i dag mindre mutilerende indgreb hos udvalgte patienter. Flere protokoller vurderer såvel adjuverende kemoterapi som cytotoxisk behandling af metastaserende sygdom. De mest aktive cytostatika er Doxorubicin, Cisplatin og Methotrexat.

#### **Prognose**

Ved ren operativ behandling er 5-års-overlevelsen 20 %.

Stadium I: 90 % 5-års overlevelse  
Stadium II: 50 % 5-års overlevelse  
Stadium III: 30 % 5-års overlevelse

### 3.3.2 {xe "Bløddelssarkomer"}Bløddelssarkomer {tc "Bløddelssarkomer " \l 3}

#### **Epidemiologi**

{xe "Bløddelssarkom"}Bløddelssarkomer udgør 0,7 % af samtlige cancere, således godt 200 tilfælde årligt, hvoraf 70-80 er ekstraviscerale.

Øget risiko: Ved udsættelse for ioniserende stråling og immunosuppression. Benigne bindevævstumorer kan i sjældne tilfælde omdannes til maligne.

### Histopatologi

Tumor udgår fra bindevævsbestanddele. Desuden medregnes tumorer udgået fra de Schwannske celler, der er ektodermalt derivede, samt endotel- og mesotelderiverede tumorer.

{xe "Malignt fibrøst histiocytom"}Malignt fibrøst histiocytom{xe "Malignt fibrøst histiocytom"}:	35 %
{xe "Liposarkom"}{xe "Liposarkom"}Liposarkom:	18 %
{xe "Leiomyosarkom"}{xe "Fibrosarkom"}Fibrosarkom:	9 %
{xe "Leiomyosarkom"}Leiomyosarkom:	9 %
{xe "Neurofibrosarkom"}{xe "Neurofibrosarkom"}Neurofibrosarkom:	7 %
{xe "Fibrosarkom"}{xe "Synovialt sarkom"}Synovialt sarkom{xe "Synovialt sarkom"}:	
{xe "Rhabdomyosarkom"}{xe "Rhabdomyosarkom"}Rhabdomyosarkom:	3 %
{xe "Angiosarkom"}{xe "Angiosarkom"}Angiosarkom:	3 %
Uklassificerbar:	10 %

### Klinik

På grund af den store udbredning af bindevæv kan bløddelssarkomer opstå overalt på kroppen.

Fordeling: 45 % primært på underekstremiteterne, 35 % på truncus, 15 % på overekstremiteterne og 5 % på hoved-hals.

Tumor danner ofte pseudokapsel og bør ikke finnålsbiopteres. Metastasering er oftest hæmatogen.

### Diagnostik

*Bør udføres på specialafdeling.* Der tages: Biopsi, CT-scanning og oftest MR-scanning af tumorområdet, røntgen af thorax, CT-scanning af thorax.

### Stadieinddeling

TNM-klassifikation findes, men anvendes ikke i praksis.

Histologisk gradering:

G-1: veldifferentieret

G-2: moderat differentieret

G-3: udifferentieret.

### Behandlingsprincipper

Behandlingsplaner diskuteres (på OUH) ved tværfaglig Sarkom-konference.

Behandlingsmulighederne er operation, strålebehandling og kemoterapi. Den primære behandling er ofte kirurgisk, og der tilstræbes ekstremitetsbevarelse, der suppleres evt. med præ- eller postoperativ strålebehandling. G-1 tumorer kan oftest klares med vid excision, mens der ved G-2 og G-3 tumorer ofte gives kombinationsbehandling med operation og adjuverende strålebehandling. Kirurgisk foretages kompartmental excision og i de tilfælde hvor tumor invaderer vævet udenfor den givne muskelloge, må man ofte foretage amputation. Tumorer fjernet i tæt afstand bør evt. reopereres, evt. tilbydes adjuverende strålebehandling. Ved avanceret/metastaserende sygdom kan man evt. tilbyde kemoterapi. Kemoterapi medfører respons hos 30-40 % af patienterne. Primært anvendes {xe "EORTC 62901"}Adriamycin (75 mg/m<sup>2</sup>) og som 2. linje kemoterapi{xe "EORTC 62902"} Ifosfamid som 3-døgns-infusion (3 g/m<sup>2</sup>/d).

## Prognose

Grad I: 75 % 5-års overlevelse.

Grad II: 50 % 5-års overlevelse.

Grad III: 30 % 5-års overlevelse.

+ fjermetastaser: < 10 % 5-års overlevelse.

80 % af patienterne får lokalt recidiv efter konservativ kirurgi, og 25 % efter radikal operation.

## **3.4 Lunge cancer**

### Epidemiologi

Der er ca. 3.364 nye tilfælde pr. år i Danmark (1998-tal). Incidensen har været stærkt stigende for mænd indtil midt i 1980'erne og for kvinder indtil midt i 1990'erne. Næstefter almindelig hudkræft er lungekræft den hyppigste kræft form hos mænd og den næsthypigste hos kvinder. Mand/kvinde-ratioen er nu mindsket til 4:3. Der er stigende incidens med stigende alder, og kun ca. 5 % af patienterne med nydiagnosticeret lungecancer er under 50 år.

Risikofaktorer: Tobaksrygning er den vigtigste ætiologiske faktor for udvikling af lungekræft, men radon, industriel eksposition (bl.a. visse former for svejsning, asbest og uranminedrift) og passiv rygning giver øget risiko (ca. 30 %). Den relative risiko for udvikling af lungekræft ved rygning af 20 cigaretter dagligt er 5000 % sammenlignet med ikke-rygere. Ophør med rygning mindsker gradvist risikoen, men mere end 5 års ophør er nødvendig for at halvere den relative risiko.

### Patologi

Pga. af forskelle i biologi og behandlingsstrategi inddeles tumorerne i småcellet lungekarcinom (SCLC), som udgør ca. 25 %, og ikke-småcellet lungekarcinom (NSCLC), som består af de 3 øvrige hovedtyper: planocellulært karcinom (35 %), adenokarcinom (25 %) og storcellet karcinom (15 %).

Lokalisation: De planocellulære og småcellede karcinomer findes hyppigst tæt ved de store luftveje, mens adenokarcinomerne ofte er placeret perifert.

Metastasering: Alle typer lungekræft har stor tendens til at sprede sig: Regionalt til de mediastinale lymfeknuder, eller fjernt til modsatte lunge, lever, binyrer, knogler, knoglemarv og hjerne.

### Klinik

Tidlige symptomer: Ændrede luftvejssymptomer hos rygere så som ændret hostemønster, blodigt ophost, luftvejsinfektioner og pneumoni.

Senere symptomer: Dyspnø, thorakale smerter, vægttab, metastasesymptomer.

Der ses hyppigt ledgener og andre paraneoplastiske syndromer i forbindelse med lungecancer jf. nedenstående skema. Derudover kan alle histologiske typer give trombocytose og hyperkoagulation.

Histologi:	Syndrom (involveret hormon):
Planocellulært karcinom:	Hyperkalcæmi (PTH). Osteoartropi (GH).
Adenokarcinom:	Gynækomasti (HCG),
Storcellet karcinom:	Hyperkalcæmi (PTH).



Småcellet karcinom:	Hyponatriæmi{ XE "Hyponatriæmi" } = SIADH = Schwartz-Barrter (ADH), Cushing-lignende syndrom (ACTH) Myastenia{ XE "Myastenia" }-lignende syndrom Eaton-Lambert, Gynækomasti{ XE "Gynækomasti" } (HCG).
---------------------	---

## Diagnostik

For alle typer af lungecancer er det vigtigt, at diagnosen stilles hurtigt, hvis patienterne skal sikres bedste mulig prognose. Dette er specielt vigtigt for SCLC, hvor spredning af sygdommen sker meget hurtigt. Det er desværre ikke usædvanligt at patienter, der kunne behandles effektivt dør under udredningen, hvis den trækker ud.

Primært foretages: Røntgen af thorax, CT-scanning, bronkoskopi (fiber-), og oftest mediastinoskopi, begge med biopsi.

Sekundært foretages: Ultralydsundersøgelse af lever (evt. CT) og følgende blodprøver: levertal, hæmatologi, elektrolytter, samt knoglemarvsundersøgelse (ved SCLC).

## Stadieinddeling, småcellet lungecancer (SCLC) { XE "småcellet lungecancer (SCLC)" }

Lokaliseret sygdom = LD: Sygdommen er lokaliseret til samsidige thoraxhalvdel, mediastinum og evt. samsidige supraklavikulære lymfeknuder.

Udvidet sygdom = ED (Extensive disease): Øvrige manifestationer inkl. tilfælde med pleuraekssudat.

## Behandling

SCLC er oftest dissemineret på diagnose-tidspunktet, og aktuelt har kirurgi ingen plads i behandlingen. SCLC er meget følsom for kemoterapi. Ved anvendelse af kombinationskemoterapi suppleret med strålebehandling er sygdommen potentielt kurabel ved begrænset sygdom. Standardbehandlingen er 6 serier Carboplatin og Etoposid hver 3. uge, hvilket for LD patienters vedkommende kombineres med thorakal bestråling (45 Gy/25 fraktioner) og med profylaktisk kranial bestråling { XE "profylaktisk kranial bestråling" } (PCI) (25 Gy/11 fraktioner) til patienter med komplet eller næsten komplet sygdomssvind, så tidligt som det lader sig fastslå. Den thorakale strålebehandling gives sammen med kemoterapien.

Patienter med udvidet sygdom og følgende 3 fund: WHO's performance status 3+, LDH > 900 og alder > 65 år har en uhyre dårlig prognose trods behandling og tilbydes kun kemoterapi i særlige situationer.

Afdeling R deltager i DOLG-protokoller (fra 2000). For patienter, der behandles i henhold til disse protokoller, er behandlingen for patienter med LD: 6 serier Topotecan, Cisplatin, Vincristin alternerende med Carboplatin og Etoposid. Samtidigt med anden serie kemoterapi gives CT-planlagt, hyperfraktioneret thorakal strålebehandling på 45 Gy/30 fraktioner. Der gives profylaktisk kranial bestråling (25 Gy/10 fraktioner) til patienter i komplet remission efter 6. serie.

For patienter i med ED er behandlingen: 6 serier kemoterapi med Topotecan og Cisplatin.

## Prognose

Prognosen er afhængig af sygdomsudbredelsen, LDH og almentilstanden. 80-95 % opnår tumorsvind, og der er 40 % komplet remission hos patienter med LD og 20 % komplet remission hos patienter med ED. Med kombinationskemoterapi er den mediane overlevelse ved LD øget fra 3 måneder til 1,5 år med forventet 20-25 % langtidsoverlevelse ved protokolleret behandling. For ED øges overlevelsen fra 1,5 måned uden behandling til ca. 8 måneder med behandling, men kun få procent af patienterne overlever 5 år.

## Stadieinddeling, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Inddelingen sker efter TNM-klassifikationen fra 1997. For alle praktiske formål inddeles sygdommen som følgende:

Lokal sygdom: Stadium I-IIA:

Tumor i en lunge.

Loko-regional avanceret sygdom: Stadium IIB (T3-sygdom), IIIA (N2 sygdom):

Tumor uden for selve lungen (i omkringliggende strukturer/samsidig mediastinum).

Avanceret sygdom: Stadium IIIB, IV:

Massiv lymfeknudeinvolvering, fjerne metastaser

## **Behandling, NSCLC**

Lokal sygdom, stadium I-IIA:

Den primære behandling er operativ. Der er ofte andre tobaksrelaterede sygdomme, som vanskeliggør operation. Med lungefunktionsundersøgelse vurderes mulighed for operation og størrelse af resektion. Der anbefales rygeophør for at bedre lungefunktionen så meget som muligt. Hvis det er teknisk muligt, er overlevelsen efter lobektomi ligeså god som efter pneumonektomi, og desuden er den operative mortalitet og morbiditet mindre.

Medicinsk inoperable patienter i rimelig almentilstand (WHO's performance status 0-1) kan tilbydes kurativt anlagt strålebehandling mod tumor med 60-80 Gy/30-35 fraktioner afhængigt af lungefunktion og lokalisation af tumor. Der gives ikke elektiv lymfeknudebestråling.

Ved uradikal operation tilbydes strålebehandling på 60 Gy /30 fraktioner mod det uradikalt opererede sted.

Prognosen efter operation er 30-40 % langtidsoverlevende, dog bedre for patienter med helt små tumorer. Efter kurativt anlagt strålebehandling opnås 15 % langtidsoverlevende.

Patienter, som får lokalt recidiv efter operation, tilbydes strålebehandling på 60Gy/30 fraktioner mod tumorområdet.

Loko-regional avanceret sygdom, stadium IIB-III A:

Patienter i rimelig almentilstand kan tilbydes kurativt anlagt behandling:

Radikal operation er mulig ved nogle T3-tumorer og ved udvalgte N2-tumorer.

Onkologisk afdeling R, OUH, deltager i skandinaviske protokoller, hvor patienterne bl.a. tilbydes behandling med kemoterapi (taxol + carboplatin) og strålebehandling.

T3-sygdom: Randomiseret protokol: +/- kemoterapi før operation, og strålebehandling hvis uradikal operation.

Potentielt resektabel N2-sygdom: Kemoterapi +/- operation, strålebehandling 60 Gy/30 fraktioner.

Øvrig N2-sygdom: Kurativt anlagt strålebehandling 60 Gy/30 fraktioner, evt. forudgået af kemoterapi og evt. givet samtidig med kemoterapi i protokol (Oslo-protokol).

Prognose: 10-30 % opnår langtidsoverlevelse, dog afhængigt af sygdomsudbredelse, graden af forudgående vægttab og almentilstanden.

Avanceret sygdom, stadium IIIB-IV:

IIIB: Hvis tumor ikke er for stor, gives kurativt anlagt strålebehandling 60 Gy/30 fraktioner i protokol (Oslo) sammen med kemoterapi (taxotere) før og evt. under strålebehandlingen.

Hvis patienterne er i rimelig form og ikke kan tilbydes kurativt anlagt strålebehandling, tilbydes de kemoterapi i henhold til protokol.

Respons på kombinationskemoterapi ses i ca. 20-40 % af tilfældene. Den mediane overlevelse er ca. 8 måneder, og kun ca. 30 % overlever 1 år, og meget få 2 år eller mere. En meta-analyse fra 1995 og ligeledes senere randomiserede undersøgelser viser 10 % øget 1-års overlevelse for patienter, der får kemoterapi, og gruppen af behandlede har signifikant bedre livskvalitet, færre symptomer og bruger mindre medicin, også selv om de er symptomfattige ved behandlingsstart.

Patienter med tilbagefald tilbydes i særlige situationer 2. linie behandling.

Specielle situationer: Ved pancoast-tumorer{ XE "pancoast-tumorer" } gives strålebehandling 60 Gy/30 fraktioner. Vedrørende vena cava superior syndrom og tværsnitssyndrom henvises til afsnittet om Akutte Onkologiske Tilstande.

Palliativ strålebehandling: Ved smerter, hæmoptyser, striktur m.v. kan gives 10 Gy/1 fraktion. Ved patienter i god almentilstand kan evt. gives 30 Gy/10 fraktioner.

Bivirkninger ved strålebehandling af lungecancer: Da esophagus oftest medbestråles, ses esophagitis{ XE "esophagitis" } visende sig ved svien i spiserøret medførende spisebesvær de sidste uger af behandlingen og varende 2-3 uger efter afslutningen af strålebehandlingen. Sværhedsgraden er afhængig af strålefeltets størrelse. Behandlingen heraf er H2-blokkere eller syrepumpehæmmere. Desuden optræder af og til pneumonitis, visende sig ved tør hoste, febrilia, infiltrater på thoraxrøntgen og åndenød. Risikoen er også her afhængig af strålefeltets størrelse. Ved pneumonitis{ XE "pneumonitis" } behandles med antibiotika (da infektion sjældent kan udelukkes) og prednisolon, fx 50 mg dagligt, og derfra trappes langsomt ned over uger. Pneumonitis kan vare 1-2 måneder.

Profylaktisk kranial bestråling{ XE "Profylaktisk kranial bestråling" } giver beskedne bivirkninger, dog evt. forbigående hovedpine, kvalme og svimmelhed, der behandles med 50-100 mg prednisolon i få dage med efterfølgende aftrapning over et par uger.

### **3.5 Mamma cancer{ XE "Mamma cancer" }{ TC "Mamma cancer" }f T A** **"2" }**

#### **Epidemiologi**

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom hos kvinder. Incidensen har været jævnt stigende gennem de sidste mange år, og i Danmark der er nu hvert år 3.500 kvinder, som debuterer med brystkræft. Incidensen stiger i takt med alderen, dette med en relativ høj stigningstakt frem til menopausen. Efter menopausen ses en betydeligt lavere, men dog stadig stigende incidens med stigende alder. Den jævne incidensstigning på omkring 2 % årligt, der har været set gennem de sidste mange år, er kun set for brystkræft hos kvinder. Brystkræft hos mænd er fortsat en meget sjælden foreteelse med ca. 20 nye tilfælde årligt.

#### **Risikofaktorer**

Brystkræft hos førstegradsslægtninge er forbundet med en betydelig øget risiko, specielt hvis der har været debut i ung alder eller dobbeltsidig brystkræft. I forbindelse med kortlægningen af det humane genom er der inden for de sidste år karakteriseret to betydende brystkræftgener benævnt henholdsvis BRCA1 og BRCA2. Mutationer i disse tumorsupressor-gener er for BRCA1 forbundet med en stærkt øget livstidsrisiko for brystkræft og ovariecancer, og for BRCA2 med brystkræft både hos mænd og kvinder.

Ud over disse arvelige dispositioner er forskellige forhold vedrørende hormonel status af betydning. Således disponerer tidlig menarche, sen menopause, høj alder ved første barns fødsel, at føde få eller ingen børn alt sammen til øget risiko. Længerevarende hormonel substitutionsbehandling er forbundet med en let øget risiko for brystkræft. Kropsbygning beskrevet ved body mass index (BMI) er for postmenopausale kvinder forbundet med øget risiko for brystkræft for de kvinder, der hører til de højeste kvartiler af BMI. Med hensyn til en forklaring af, hvorfor brystkræft geografisk er så relativt hyppig i den vestlige del af verden, har man tidligere mistænkt kostens fedtindhold som ansvarlig for dette fænomen. Større kohorteundersøgelser har imidlertid afkræftet denne hypotese.

## **Profylakse**

De hormonelle forhold, som tidlig menarche og sen menopause som beskrevet ovenfor, er ikke tilgængelige for egentlig intervention. Angående postmenopausal overvægt er der gennemgående fundet, at dette er forbundet med øget risiko for brystkræft, og der er således endnu en grund til at advokere for, at kvinder, der passerer overgangsalderen, ikke øger deres vægt i større grad.

Et andet aspekt omkring mulig forebyggelse har været betydningen af fysisk aktivitet.

Undersøgelserne på dette område er ikke entydige, men en del studier har antydnet, at regelmæssig, krævende fysisk aktivitet af i alt flere timers varighed pr. uge synes at yde en vis beskyttelse mod brystkræft.

For særlige højrisikopatienter, fx kvinder med især arvelig disposition til brystkræft, foregår der i øjeblikket interventionsstudier med såkaldte østrogenreceptor-modulatorer. Resultaterne af disse undersøgelser er ikke entydige, og der er foreløbig ikke sikkert belæg for at kunne anvende disse præparater generelt. Forebyggende mastektomi yder en beskyttelse mod brystkræft på ca. 95 % og kan derfor overvejes for svært disponerede kvinder.

## **Histopatologi**

Op mod 3/4 af alle nye brystkræfttilfælde udgøres af duktale karcinomer. Disse kan på basis af tubulusdannelse, mitoseantal og kernepolymorfi malignitetsgraderes. Det vil sige, at man patoanatomisk kan placere læsionen med en henholdsvis lav (1), middelhøj (2) eller høj (3) malignitetsgrad. Denne opdeling har bl.a. betydning for allokering til adjuverende behandling, lige som malignitetsgrad er en prognostisk faktor (stigende malignitetsgrad er relateret til ugunstigere prognose). De resterende tumorer udgøres overvejende af lobulære karcinomer, sjældnere af medullære eller mucinøse karcinomer. Patoanatomisk karakteriseres mammakarcinomerne immunhistokemisk med hensyn til hormonreceptorer for henholdsvis østrogen og progesteron. Denne klassifikation har ligeledes betydning for allokering til adjuverende behandling samt prognose (receptor-negativitet forringer prognosen). Flere andre receptorer er etableret og synes at udsige noget om såvel prognose som udkomme af behandling. Det gælder både HER2/neu (hvor receptorpositivitet medfører forringet prognose, der er mulighed for herceptin-behandling) og p53 (hvor mutation er relateret til forringet prognose).

## **Klinik**

De fleste nyopdagede tilfælde af brystkræft debuterer som tilfældigt opdagede knuder i brystet. Evt. kan der være vedvarende forandringer i form af sekretion fra papillen eller hudindtrækning. Sjældnere ses direkte affektion af huden i form af egentlig ulcererende tumorer eller malign infiltration i cutis, som ligner en infektion, deraf navnet mastitis carcinomatosa. Begge disse manifestationer samt store tumorer (mere end 5 cm) klassificeres som primært inoperable (LABC, Locally Advanced Breast Cancer).

Mammografisk screening, som pt. kun forefindes i Fyns Amt og i København, diagnostiserer mange kvinder med helt asymptomatiske tumorer.

## **Metastasering**

Med hensyn til sygdommens naturhistorie vil den først og fremmest metastasere lymfogen til de regionale lymfeknuder aksillært, klavikulært og parasternalt. Hæmatogen spredning ses til knogler, lunger, lever og CNS. Ved primær operation af patienter med symptomgivende brystkræft er 40-50 % uden påviselige lymfeknudemetastaser, medens dette tal for kvinder med screeningsdetekterede cancer er omkring 70 %.

Op mod 10 % af patienterne debuterer med metastaserende brystkræft, hyppigst i form af smertegivende knoglemetastaser, frakturer, hypercalcæmi, pleurale efusioner, tværsnitssyndrom eller hjernemetastaser.

## Udredning

### Primært:

Mammatumorer kan være mammografiscreeningsdetekterede eller symptomatiske. I alle tilfælde søges præoperativt cytologisk baseret diagnose. Ved operationen tilstræbes fjernelse af mindst 10 lymfeknuder i aksillen svarende til niveau 1 og 2. I tilslutning til operationen foretages røntgen af thorax, blodprøver til belysning af hæmatologien samt levertal. Øvrige parakliniske undersøgelser foretages kun på indikation. Fyns Amt har siden efteråret 1993 foretaget mammografiscreening med et interval på to år af kvinder i alderen 50-69 år. Herved er der sket en øgning i fraktionen af tumorektomerede patienter samt en stigning i fraktionen af patienter, der ikke behøver adjuverende systemisk behandling.

### Recidiv:

Recidivdiagnosen skal såvidt muligt baseres på cytologisk verifikation. Det er i dag muligt at karakterisere det cytologiske materiale med hensyn til steroidreceptorer og HER2/neu. Patienterne gennemgås med fuld blodprøvestatus (hæmatologi, væske- og levertal inkl. ioniseret kalcium), røntgen af thorax og aksiale skelet (subsidiært knogleskintigrafi) samt i de fleste tilfælde ultralydsundersøgelse af lever.

## Stadieinddeling

I stedet for klassisk stadieinddeling efter TNM's principper klassificeres patienterne aktuelt efter DBCG's\* regelsæt for allokering til adjuverende behandling. Lavrisikogruppen udgøres således alene af patienter med tumorer  $\leq 20$  mm, uden lymfeknudeinvolvering, med histologisk lavrisiko (dvs. ikke ductuskarcinom eller for ductuskarcinomer malignitetsgrad 1), hormonreceptorpositivitet samt alder  $> 35$  år (se skema 1 C).

\*(Danish Breastcancer Cooperative Group)

## Behandling

### Kirurgisk behandling:

Primær behandling for kvinder, som ikke har lokalavanceret brystkræft (LABC), er kirurgisk behandling med tilstræbt radikal fjernelse af tumor. Afhængigt af tumors beliggenhed og størrelse og brystets form kan der være tale om brystbevarende operation (lumpektomi) eller fuldstændig fjernelse af brystet (mastektomi). I tilfælde af brystbevarende operation følges op med strålebehandling mod reciduale mamma. For kvinder under 50 år eller ved utilstrækkelig resektionsafstand ( $< 5$  mm) gives yderligere behandling mod det område i brystet, hvor tumor var lokaliseret (boost). Brystbevarende operation med efterfølgende strålebehandling efter disse principper og mastektomi er fuldstændig ligeværdige behandlinger. Både mastektomi og lumpektomi ledsages af eksplorativt indgreb i aksillen med fjernelse af lymfeknuder svarende til niveau I og II, hvilket tilsigter, at der fjernes mindst 10 aksillære lymfeknuder.

### Sentinel node{ XE "Sentinel node" }:

Det ovennævnte kirurgiske indgreb på aksillen og evt. efterfølgende strålebehandling mod de samme områder er forbundet med en vis morbiditet, som kan påvirke patientens funktion i armen på den afficerede side. Man har derfor med henblik på at reducere denne behandling indført en teknik, hvorved man i forbindelse med den primære operation for knuden i brystet med en markør opsøger den eller de lymfeknuder, som drænerer det område, hvor knuden sidder. Dette gøres ved indsprøjtning af sporstof omkring knuden, og den anvendte markør kan være en radioisotop eller et farvestof eller begge. Hvis man ved denne teknik åbenbarer, at den (de) relevante lymfeknude(r), benævnt sentinel node, ikke er sæde for metastasisk spredning af sygdommen, undlades yderligere kirurgisk indgreb på aksillen.

### Strålebehandling:

På basis af DBCG's egne randomiserede undersøgelser har adjuverende lokoregional strålebehandling mod thoraxvæggen og regionale lymfeknuder vist en overbevisende recidivforebyggende effekt både med hensyn til at forebygge lokoregionalt recidiv og med henblik på langtidsoverlevelse. I den sammenhæng inkluderer regionale lymfeknuder principielt de parasternale, periklavikulære og de aksillære lymfeknuder. Hvis der ved det aksillære indgreb er fjernet mere end 10 lymfeknuder, og der er radikalitet svarende til aksilindgrebet, skånes den mest laterale del af aksillen i strålebehandlingen. Den nærmere allokering til de enkelte strålebehandlingsprincipper er vist i skema 2. Hovedprincippet er, at kvinder under 70 år, som har haft enten afficerede lymfeknuder i aksillen og/eller tumorer større end 5 cm, tilbydes strålebehandling mod brystvæg og lymfeknudestationer. Hvis der alene har været tale om manglende radikalitet svarende til mastektomiens resektionsflader, gives strålebehandling svarende til, hvor brystet har siddet.

For kvinder, som har fået foretaget brystbevarende operation, tilbydes som nævnt altid opfølgende strålebehandling mod brystet. Medinddragelse af lymfeknudestationer bestemmes ud fra ovennævnte kriterier.

#### Adjuverende systemisk behandling:

Gives i princippet efter det landsdækkende DBCG 99-program. I dette program allokeres patienterne efter skema 1 punkt D.

Hovedprincippet for de præ- og perimenopausale kvinder, som tilbydes adjuverende systemisk behandling, er kemoterapi (ved hormonreceptorpositiv sygdom efterfulgt af tamoxifen i 5 år). For postmenopausale kvinder, som oftest har hormonreceptorpositive tumorer, vil behandlingstilbudet være et endokrint princip af 5 års varighed, mens postmenopausale kvinder med receptornegativ sygdom tilbydes kemoterapi.

Højddosis kemoterapi med støtte af perifere stamceller har hidtil ikke haft overbevisende effekt i randomiserede studier, og bør kun anvendes som led i klinisk kontrollerede undersøgelser.

#### **Lokalavanceret brystkræft{ XE "Lokalavanceret brystkræft" } (LABC)**

Mastitis carcinomatosa eller anden primært inoperabel brystkræft behandles p.t. efter det såkaldte LABC-program. Dette indebærer primært kemoterapi givet med henblik på at gøre patienten operabel, hvilket ofte opnås efter 3-6 måneders behandling. Der foretages en løbende onkologisk/kirurgisk evaluering med henblik på at instituere radikal kirurgi på det mest optimale tidspunkt. Efter radikal kirurgi følges op med lokoregional strålebehandling mod thoraxvæg og regionale lymfeknuder samt yderligere kemoterapi til et samlet behandlingsforløb af 9-12 måneders varighed. For kvinder med receptorpositiv sygdom følges også her op med tamoxifen i 5 år.

#### **Lokoregionalt recidiv**

Hvis udredning ikke giver tegn på anden manifestation af sygdommen, og der således alene er tale om lokoregionalt recidiv, tilstræbes om muligt radikal kirurgisk extirpation, som alt afhængigt af hvilken tidligere behandling, der er givet, følges op af lokoregional strålebehandling og/eller adjuverende systemisk behandling.

#### **Metastaserende mammacancer**

Der tilstræbes behandling i henhold til protokollerede undersøgelser. Alternativt vil hovedprincippet hos præ- og postmenopausale kvinder uden betydelig visceral sygdom og med primær receptorpositiv sygdom være endokrin manipulation. Kvinder med receptornegativ sygdom tilbydes antracyclin-holdig kemoterapi.

### Endokrin terapi:

Med hensyn til de endokrine behandlingsprincipper har tamoxifen, der betragtes som en østrogenreceptor-antagonist, hidtil været 1. liniebehandling (hos præmenopausale kvinder dog forudgået af kastration). Specifikke aromatasehæmmere har efterfølgende været 2. liniebehandling (letrozol, arimidex). Randomiserede studier viser nu, at letrozol bør være 1. liniebehandling (patienten bør før behandlingsstart være postmenopausal). For kvinder, som opnår et markant og længerevarende behandlingsrespons på en endokrin terapi, er der efterfølgende gode chancer for at opnå et fornyet behandlingsrespons med 2. linie endokrin behandling. Hvis en sådan behandling ligeledes har god effekt, vil nogle kvinder profitere af en evt. 3. linie endokrin behandling (fx exemestan eller megace).

### Kemoterapi:

For kvinder med primært receptornegativ sygdom eller for kvinder med manglende respons på endokrin behandling og/eller betydende visceral affektion, vil behandlingstilbuddet være kemoterapi. 1. liniebehandling vil primært inkludere antracyklinholdig kemoterapi, mens 2. liniebehandling til antracyklinresistente patienter vil være taxaner, subsidiært vinorelbine. For en lille undergruppe af kvinder med en kraftig overekspression af HER2/neu synes et specifikt antistof herimod (herceptin) at have effekt, især når det kombineres med taxaner. Der er tale om et nyt behandlingsprincip i form af et specifikt antistof rettet imod receptoren, som er overeksprimeret på tumorcellerne. Behandlingen er således ikke forbundet med de klassiske kemoterapibivirkninger, men er på flere måder meget ressourcekrævende, idet det p.t. gives som infusioner 1 gang ugentligt og er meget bekosteligt. Bisfosfonater i form af aredia benyttes til symptomatisk behandling af smertegivende knoglemetastaser samt ved hypercalcæmi.

### **Prognose**

Prognosen er generelt forbedret gennem de senere år, men man må stadig regne med, at ca. 45 % af patienterne på lang sigt vil dø af deres sygdom. Dårlige prognostika er store tumorer, høj grad af aksilinvolvering, høj malignitetsgrad, steroidreceptornegativitet samt HER2/neu positivitet. Adjuverende behandling i form af kemoterapi, endokrin behandling og strålebehandling kan hver for sig yde et bidrag til en forbedret absolut overlevelse i størrelsesordenen 5-10 %.

Metastatisk sygdom betragtes som en ikke kurativ lidelse med en median overlevelse på omkring 2 år. Der er imidlertid stor spredning fra hastigt progredierende fatale forløb over uger til måneder til patienter med gentagne og mange år varende remissioner.

Prognosen er bedst for kvinder med et langt recidivfrit interval siden primær sygdom samt med recidiv lokaliseret til bløddeler eller knogler.

### **Højrisikopersoner**

Kvinder som på grund af en svær arvelig disposition til brystkræft er bekymrede for deres egen risiko for at udvikle sygdommen, bør henvises til klinisk-genetisk rådgivning. Der vil man tage stilling til patientens reelle risikoprofil og deraf aflede tiltag, som kan indebære et nærmere forebyggende undersøgelsesforløb samt evt. overvejelse vedrørende profylaktisk operation (mastektomi/ooforektomi).

### Henvisningskriterier:

Førstegrads slægtninge (eller andenegrads slægtninge via en mand) til følgende: (den anførte alder er ved diagnose)

- 1 En person med mammacancer før 40 års alderen.
- 2 En person med både mamma- og ovariecancer.



- 3 To førstegrads slægtninge med mammacancer før 50 års alderen eller ovariecancer.
- 4 Tre førstegrads slægtninge med mammacancer, hvoraf mindst én er diagnosticeret før 50 år.
- 5 En mand med mammacancer.

**Førstegrads slægtninge:** forældre, børn, søskende.

**Andegrads slægtninge:** bedsteforældre, børnebørn, mostre, morbrødre, fastre, farbrødre, niecer, nevøer.

## Skema 1: Systemisk behandling

<input type="checkbox"/> Egnede til lumpektomi	<input type="checkbox"/> Kan ikke opereres ifølge DBCGs kirurgiske procedurer
<input type="checkbox"/> Alene egnede til mastektomi	

### B. MENOPAUSESTATUS

### C. DBCG GRUPPE

Menstruationsforhold	Menopausestatus	Tumorstørrelse	Positive lymfeknuder	Malignitetsgrad	Receptorstatus	DBCG gruppe
Menostasi < 2 mdr.	<input type="checkbox"/> Præ	≤ 20mm	0	Duktalt I uoplyst ikke duktalt	Pos./uoplyst	<input type="checkbox"/> I
Menostasi 2-12 mdr.	<input type="checkbox"/> Peri				Negativ	<input type="checkbox"/> II
Menostasi ≥ 12 mdr.	<input type="checkbox"/> Post			Duktalt II-III	<input type="checkbox"/> II	
Bilateral ooforektomi	<input type="checkbox"/> Post				<input type="checkbox"/> II	
Hysterektomi eller menstruation på cyklisk hormonbeh.	< 50 år	≥ 1	<input type="checkbox"/> II			
	50-54 år		<input type="checkbox"/> II			
	> 55 år		<input type="checkbox"/> II			
		> 20mm	<input type="checkbox"/> II			

### D. POSTOPERATIV BEHANDLINGSPROTOKOL

DBCG Gruppe	Menopause-Status	Receptorstatus	Protokol	Behandling	Randomisering Tlf. 35 38 65 30	
I			<input type="checkbox"/> 99-a	Ingen		
II	Præmenopausal	Positiv	<input type="checkbox"/> 99-b	*CEF → Tam	<input type="checkbox"/> Nej	
		Negativ/uoplyst	<input type="checkbox"/> 99-d	*CEF		
	Perimenopausal	Positiv/uoplyst	<input type="checkbox"/> 99-c	*CEF → Tam		
		Negativ	<input type="checkbox"/> 99-d	*CEF		
	Postmenopausal	Positiv	<input type="checkbox"/> 98-c	Tam/Fem	<input type="checkbox"/> Ja	
		Negativ	< 70 år	<input type="checkbox"/> 99-e	CMF	<input type="checkbox"/> Nej
			70-74 år	<input type="checkbox"/> 99-a	Ingen	
Uoplyst	<input type="checkbox"/> 99-c	Tam				

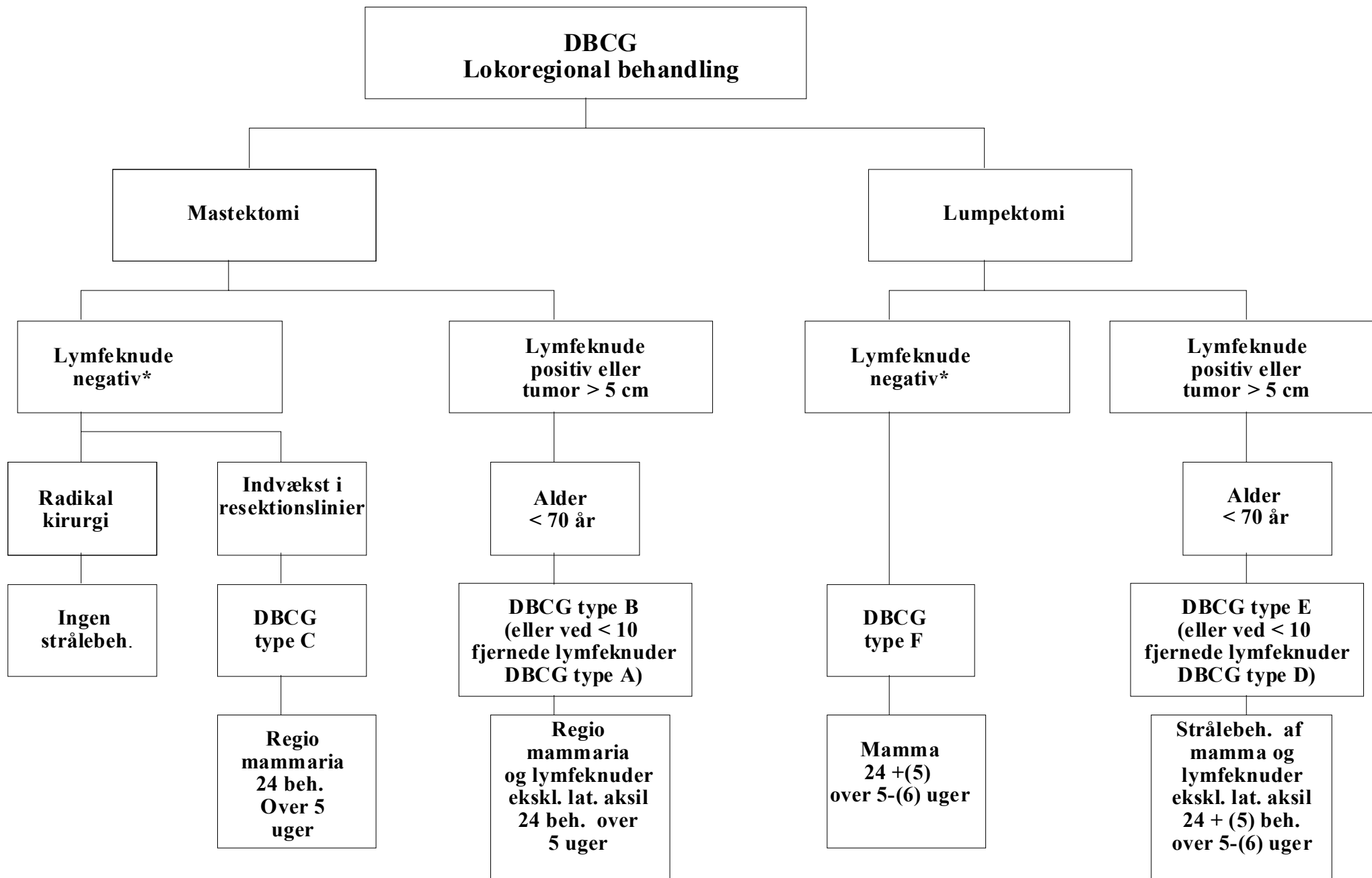
\* For kvinder med axilinvolverede lymfeknuder kan CEF-behandling gives individualiseret efter leukocyt påvirkning ved første behandlingsserie i et fælles nordisk projekt.

Følgende patientgrupper indgår ikke i DBG postoperative behandlingsprotokol, DBCG 89-a, b, c, d eller 98-c

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1. Alder ≥ 75 år  | <input type="checkbox"/> 5. Bilateral c. mammae                       | <input type="checkbox"/> 9. Inflammatorisk cancer                           |
| <input type="checkbox"/> 2. Fjernmetastaser  | <input type="checkbox"/> 6. In situ karcinom (DBCG 89-IS)             | <input type="checkbox"/> 10. Ikke opereret iflg. DBCGs kirurgiske procedure |
| <input type="checkbox"/> 3. Tidligere malign sygdom (undtagen c. cutis + c. colli uteri in situ) | <input type="checkbox"/> 7. Paget in situ (DBCG 89-PDN)               |   |
| <input type="checkbox"/> 4. Malign mammatumor anden end karcinom (DBCG 77-1d)                    | <input type="checkbox"/> 8. Kontraindikation for protokolbehandlingen | <input type="checkbox"/> 11. Andet _____                                    |

### F. ADJVERENDE STRÅLEBEHANDLING

Adjuverende strålebehandling skal gives, hvis et af følgende kriterier er opfyldt <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Lumpektomi</li> <li><input type="checkbox"/> Positive lymfeknuder eller tumor &gt; 5 cm</li> <li><input type="checkbox"/> Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt svarende til profunde resektionsflade</li> </ul>
--



\* 10+ lymfeknuder fjernet

## **3.6 Mave-tarm kanalen**

### **Epidemiologi**

Gastrointestinale cancer{xe "Gastrointestinal cancer"}e udgør ca. 25 % af alle nye cancertilfælde i Danmark, dvs. næsten 6.000 tilfælde pr. år. Der er stigende incidens med stigende alder.

Enkelte kendte cancer-sammenhænge: Der er korrelation mellem familiær polyposis coli og coloncancer{xe "Coloncancer"}. Patienter, der har fået thorotrast (et røntgenkontraststof) har øget risiko for udvikling af hepatomer (hepatocellulært karcinom).

<i>Organ for primærtumor</i>	<i>Antal tilfælde pr. år i Danmark</i>	<i>5-års overlevelse</i>
Ventrikel	500	10 %
Pancreas	675	1 %
Lever	350	1 %
Galdeveje	150	4 %
Colon	2200	38 %
Rectum	1150	37 %
Analkanal	50	65 %

### **Klinik**

Udover symptomer svarende til det afficerede organ ses anæmi, vægttab, påvirket almentilstand, ændret afføringsmønster, melæna, abdominalsmerter, og øvre dyspepsi. Metastasering sker først og fremmest til lever og lunger.

### **Diagnostik**

Udredning er foretaget på henvisende afdeling afhængig af diagnosen. Alle patienter skal have foretaget CT-skanning, som udgangspunkt for vurdering af den onkologiske behandling.

### **Behandling af patienter med øvre gastro-intestinal cancer{ XE "gastro-intestinal cancer" }**

Operation er primær behandling for hele gruppen. Indtil for få år siden var der i Danmark ingen onkologiske behandlingstilbud til denne gruppe patienter, men dette er nu ændret bl.a. gennem anbefalinger i Den Danske Kræftplan.

### **3.6.1 Ventrikelcancer{ XE "Ventrikel cancer" }{ TC "Ventrikel cancer" }{ T \l "3" }**

Adjuverende behandling: Operation er og vil i en årrække fortsat være den vigtigste og eneste kurative behandling til patienter med ventrikelcancer. Om end effekten af adjuverende kemoterapi er påvist i flere metaanalyser, er effekten dog usikker når europæiske undersøgelser vurderes for sig, og adjuverende behandling (kemoterapi eller radiokemoterapi) bør således fortsat gives som led i kontrollerede undersøgelser. Adjuverende behandling anvendes i øvrigt i enkelte udvalgte tilfælde efter aftale med afdelingens overlæger.

Behandling af recidiv og metastaser: Ventrikelcancer er en relativ kemofølsom sygdom. Flere

randomiserede undersøgelser har vist, at kombinationskemoterapi giver tumorsvind hos næsten 50 % af patienterne, forlænger overlevelsen fra 3-5 måneder til 7-9 måneder og desuden forbedrer livskvaliteten. Kemoterapi bør tilbydes til patienter med metastaserende ventrikelcancer, hvis deres almentilstand er god, men behandlingen bør samtidig foregå i klinisk kontrollerede undersøgelser. I mange lande betragtes kombinationen af Epirubicin, Cisplatin og 5-FU (ECF) som standardbehandling (identisk med LABC til patienter med brystkræft).

I januar 2003 opstartes en dansk fase I/II-undersøgelse (se evt. protokol), hvor patienter med non-resektabel ventrikelcancer tilbydes behandling med Epirubicin, Oxaliplatin og Xeloda (EXOX), som i modsætning til ECF kan gives ambulant. Uden for protokol vil behandlingstilbudet ofte være Oxaliplatin + Xeloda eller UFT + Mitomycin C.

Ved information af patienten skal der foreligge CT-scanning af thorax og abdomen samt blodprøver inkl. levertal.

### **3.6.2 Pancreascancer**{ XE "Pancreas cancer" } { TC "Pancreas cancer" } { T } { I "3" }

Prognosen for patienter med pancreascancer er fortsat meget dårlig med en 5-års overlevelse på 1 - 2 %, og de fleste patienter dør indenfor 1 år efter, diagnosen er stillet.

Gemcitabin er indregistreret til pallierende behandling af pancreascancer.

Før vurdering og information af patienten skal man sikre tilstrækkelige levertal (generelt: bilirubin < 1,25 x UNL og ASAT eller ALAT < 3-5 x UNL). Ved information af patienten skal der foreligge CT-scanning af thorax og abdomen.

Adjuverende behandling: Ganske som for ventrikelcancer er resultaterne lovende, men adjuverende behandling bør fortsat tilbydes som led i store kontrollerede undersøgelser.

Behandling af ikke-resektabel men lokaliseret sygdom: Præoperativ, kombineret strålebehandling og kemoterapi giver mulighed for opfølgende radikal operation. Efter vurdering på afdeling A (EUS) tilbydes i udvalgte tilfælde radiokemoterapi { XE "radiokemoterapi" } (50 Gy/27 fraktioner + UFT/Isovorin på alle strålebehandlingsdage). 4-6 uger efter afsluttet behandling henvises patienterne igen til afdeling A til evt. operation. Selv uden operation forlænges overlevelsen med behandling til 10-12 måneder.

Behandling af metastaser: Gemcitabin giver symptomlindring hos 30-40 % af patienterne men kun tumorsvind hos 10 %, og overlevelsen forlænges fra 4 måneder til næsten 6 måneder. Patienterne bør behandles i store randomiserede undersøgelser, som sammenligner Gemcitabin med kombinationsbehandling.

### **3.6.3 Coloncancer**{ XE "Colon cancer" } { TC "Colon cancer" } { T } { I "3" }

#### **Epidemiologi**

Der er ca. 2.200 tilfælde i Danmark pr. år, og der er stigende incidens med stigende alder.

#### **Patologi**

Hovedsageligt adenokarcinomer.

## **Klinik**

Vægttab, melæna, ændret afføringsmønster, smerter. Metastaserer først og fremmest til lever og lunger.

## **Diagnostik.**

Sigmoideoskopi, coloskopi, røntgen af colon samt ultralydsundersøgelse/CT-scanning af hepar.

## **Stadieinddeling**

Dukes A: Tumor lokaliseret til mucosa og submucosa, går ikke gennem muscularis propria.

Dukes B: Gennemvækst af muscularis propria.

Dukes C: Lymfeknudemetastaser.

Dukes D: Fjernmetastaser.

## **Behandling**

Primærbehandling er operativ.

Kemoterapi: Den vigtigste behandling, både adjuverende og pallierende, er Nordisk 5-FU/Lv { XE "Nordisk 5-FU/Lv" } givet som følger: 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> gives som i.v.-bolus (3 min.), og 30 minutter senere gives leucovorin 60 mg/m<sup>2</sup> som i.v.-bolus (3 min). Begge stoffer gives 2 dage i træk hver 14. dag.

Onkologisk afdeling R deltager så vidt muligt i kontrollerede undersøgelser.

Adjuverende behandling: 5-fluorouracil (5-FU) som kemoterapi forlænger overlevelsen med 10 procentpoint (fra 30 % til 40 %) for patienter med Dukes C-cancer. Standardbehandlingen er Nordisk 5-FU/Lv i 6 måneder. Behandlingen er billig, gives ambulant og har meget få bivirkninger.

Der er flere store, internationale, randomiserede undersøgelser med op til 2.500 patienter, hvor effekten af 5-FU/Lv sammenlignes med kombinationsbehandling (5-FU/Lv + Campto eller Oxaliplatin). Om end der er afsluttet for inklusion af patienter, må vi desværre vente – utålmodigt - på effektdata nogle år endnu. Det er i denne forbindelse væsentligt at nævne, at vi i Danmark bl.a. har deltaget i PETACC-3 (V-307), hvor over 2000 patienter er randomiseret til undersøgelse af behandling med De Gramont (kontinuerlig 5-FU) vs. De Gramont + Campto.

Behandling af recidiv og metastaser: Kemoterapi med 5-FU/Lv forlænger overlevelsen fra 6 til 12 måneder og forbedrer livskvaliteten for patienter med metastaserende colorektalcancer. Flere nye stoffer (fx Campto og Oxaliplatin), givet alene eller i kombination, har yderligere aktivitet både som 1. og 2. linie behandling, og Campto er da også godkendt som både 1. liniebehandling (i kombination med 5-FU) og 2. liniebehandling (efter 5-FU).

1. liniebehandling med 5-FU/Lv + Campto eller 5-FU/Lv + Oxaliplatin giver tumorsvind hos halvdelen af patienterne, og overlevelsen forlænges til 15-18 måneder, på baggrund heraf må man betragte metastaserende colorektalcancer som en kemofølsom tumor.

2. liniebehandling forlænger den mediane overlevelse fra 6 til 9 måneder og bedrer livskvaliteten.

1. linie behandling: Om muligt behandles patienterne i protokol. En fase II undersøgelse med Nordisk 5-FU/Lv og Campto blev afsluttet i foråret 2000, men undersøgelsen forsætter nu

som Nordic VI{ XE "Nordic VI" }, hvor patienterne (der er planlagt 450 patienter) randomiseres til det Nordiske regime hhv. et infusionsregime over 48 timer (de Gramont + Campto) (se evt. protokol)

5-FU kan også gives som peroral behandling (Xeloda eller UFT), men det er usikkert hvilket regime, der påvirker patienternes hverdag mindst. Fra efteråret år 2002 tilbydes patienter, der ikke kan eller vil deltage i Nordic VI, at deltage i en randomiseret undersøgelse mellem Nordisk 5-FU/Lv og Xeloda for at finde det regime, som patienterne foretrækker. Både patienter der får pallierende og adjuverende behandling kan indgå (se protokol for yderligere oplysninger).

2. linie behandling: Ved progression under behandling med 5-FU/Lv alene bør patienter i god almentilstand tilbydes yderligere behandling. Behandling med Campto eller Oxaliplatin (ofte i kombination med 5-FU/Lv) giver et tumorsvind hos 20-40 % af patienterne, og den mediane overlevelse forlænges til 8-11 måneder.

Der gives dog ofte en kombinationsbehandling med 5-FU/Lv + Campto som 1. linie behandling (ofte i Nordic VI), og ved progression er mange patienter stadig i meget god almentilstand, men der mangler endnu data på effekten af 2. (eller 3.) linie behandling givet efter kombinationsbehandling. Efteråret 2002 er opstartet en fase II undersøgelse med en kombination af Xeloda og Oxaliplatin (se evt. protokol).

Solitære metastaser: Patienter med solitære/få metastaser (især i lever, men også i lunge og CNS) bør vurderes af kirurg med henblik på radikal operation. Patienter der er radikalt opererede for levermetastaser tilbydes deltagelse i CPT-GMA 301, der er en europæisk randomiseret undersøgelse (planlagt 800 patienter), som sammenligner modificeret de Gramont med modificeret de Gramont + Campto (se evt. protokol).

Alle patienter med 'lokaliserede levermetastaser' (evt. efter kemoterapi) vurderes af kirurg, radiolog og onkolog med henblik på mulighed for lokalbehandling (kirurgi, RFA og/eller stereotaktisk strålebehandling).

### **Prognose**

Afhænger af tumorudbredning, differentieringsgrad og organlokalisering. 5-års overlevelsen, overall, er 35-40 %, fordelt på stadierne som følgende:

Dukes A: 80-90 %

Dukes B: 60 %

Dukes C: 30-40 %

Dukes D: <10 %

## **3.6.4 Rectumcancer{ XE "Rectum cancer" }{ TC "Rectum cancer" \f T \l "3" }**

### **Epidemiologi**

Der er ca. 1.100 nye tilfælde pr. år, og der ses stigende incidens med stigende alder.

### **Patologi**

Hovedsageligt adenocarcinomer.

### **Klinik**

Blødning, smerter, ændret afføringsmønster, vægttab. Metastaserer først og fremmest til lever og lunger.

### **Diagnostik**

Rektaleksploration, rektoskopi, ultralydsundersøgelse, CT-scanning, MR-scanning.

### **Stadieinddeling**

Som coloncancer (se ovenfor).

### **Behandling**

Primærbehandling er operativ. En forbedret kirurgisk procedure (Total Mesorectal Excision { XE "Total Mesorectal Excision" } = TME) nedsætter frekvensen af lokal-recidiver, fra 30 - 40 % og til under 20 %.

Adjuverende behandling: Næsten alle randomiserede undersøgelser er udført før indførelsen af TME. Svenske undersøgelser har vist, at kortvarig, præoperativ strålebehandling (5 Gy x 5) både nedsætter antallet af lokalrecidiver og øger overlevelsen fra 50 % til 60 %. En stor hollandsk undersøgelse bekræfter effekten på lokalrecidiver. Derfor er denne behandling indført her fra januar 2002.

Patienter med rectumcancer, Dukes B eller C, i de nederste 10 cm af rectum tilbydes præoperativ strålebehandling med 5 Gy x 5 (ofte mandag til fredag) og operation i starten af den følgende uge.

For at vurdere tumors udbredelse og udelukke levermetastaser udredes patienterne med MR-scanning af bækkenet og ultralydsundersøgelse, CT-scanning eller MR-scanning af hepar.

Postoperativ strålebehandling (50 Gy/27 fraktioner) og samtidig 5-FU-baseret kemoterapi (peroral UFT + isovorin) forlænger overlevelsen med 10 % hos højrisiko patienter, hvis der ikke er udført sufficient TME, og ikke er givet præoperativ strålebehandling. Højrisiko er her tvivlsom radikalitet, lymfeknudemetastaser, lavtsiddende tumorer, og/eller lavt differentierede tumorer).

Fikserede tumorer: Præoperativ radiokemoterapi (60 Gy/30 fraktioner, 5 felts-teknik og samtidig UFT/Lv i protokol) mod ellers non-resektable tumorer kan gøre 75 % resektable. Ved afslutning af strålebehandlingen bestilles CT-scanning af abdomen på patientens lokalsygehus 4 uger senere, og patienten henvises tilbage til kirurgisk afdeling med henblik på mulighed for radikal operation efter 6 uger.

Behandling af metastaser: Se under coloncancer.

Prognose: Som coloncancer

## **3.6.5 Analcancer { XE "Anal cancer" } { TC "Anal cancer" \f T \l "3" }**

### **Epidemiologi**

Der opdages 30-50 nye tilfælde af analcancer pr. år. Sygdommen optræder hyppigst hos kvinder og udgør 1-2 % af alle colorektalcancere. Medianalderen er 60 år, men sygdommen ses i stigende grad hos yngre.



### **Patologi**

90 % er planocellulære karcinomer, som oftest er lavt differentierede. Tumor infiltrerer sphincterapparatet, og der sker metastasering til pelvine og inguinale lymfeknuder.

### **Klinik**

Irritation, kløe, defækationssmerter og blødning fra anus.

### **Diagnostik**

Der foretages inspektion, palpation, ano-rektoskopi i generel anæstesi og MR-scanning af bækken (og abdomen).

### **Stadieinddeling**

Stadieinddeling sker efter TNM-klassifikationen

T1: < 2 cm.

T2: 2-5 cm.

T3: > 5 cm.

T4: indvækst i naboorganer.

### **Behandling**

Hvert enkelt tilfælde bør vurderes af kirurg og onkolog i fællesskab. Primær behandling er strålebehandling evt. i kombination med kemoterapi. Lokal, kirurgisk excision kan komme på tale ved små perianale T1N0-tumorer, såfremt dette ikke medfører tab af sphincterfunktionen. Patienten behandles og følges i henhold til fælles nordisk protokol NOAC (se evt. protokol). CT-baseret strålebehandling til patienter med T3-T4-sygdom bør startes en mandag eller tirsdag pga. samtidig kemoterapi over 4 dage. Patienterne følges månedligt efter afsluttet strålebehandling indtil komplet tumorsvind. Husk muligheden for salvage operation.

T1N0: Radioterapi: 64 Gy/32 fraktioner, 3-felts teknik mod tumor + 2 cm.

T2N0: Radioterapi: 64 Gy/32 fraktioner, 4-felts teknik mod bækkenet inkl. lymfeknuder i lysken.

T3-4 eller N+: Neoadjuvant kemoterapi: 2 serier Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> dag 1) og 5-FU (kontinuerlig infusion 1000 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5) hver 3. uge. 3. serie kemoterapi gives i let reduceret dosis (Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5), men samtidig med opstart af strålebehandling (60 Gy/30 fraktioner).

### **Prognose**

5-års overlevelse for hele gruppen er 65 %.

## **3.6.6 Gastrointestinale Stromale Tumorer (GIST) } XE "Gastrointestinale Stromale Tumorer (GIST)" }**

### **Epidemiologi**

Gastrointestinale stromale tumorer udgør en lille (1-2 %) men meget væsentlig del af de maligne tumorer i gastrointestinalkanalene. Det er den mest almindelige af de non-epitheliale

tumorer i denne region. Tumor udgår fra de stromale celler i organets væg. 60 % sidder i ventrikelvæggen, 30 % i ileum og 10 % i colon.

### **Histopatologi**

Udgår muligvis fra de interstitielle Cajal-celler, der med pacemaker funktion styrer tarmens muskulære aktiviteter. Dette netværk kræver et fungerende Kit-system. Flertallet af GIST har en mutation i Kit-genet. Tumor er positiv for stamcellefaktor c-Kit (CD117) ved immunohistokemisk analyse, som udtryk for en overekspression af dette gen. Er ofte også positiv for CD-34 og Vimentin.

### **Klinik**

Det kliniske billede er meget forskelligartet, spændende fra en fredelig abdominal tumor til multiple tumorer og levermetastaser.

### **Behandling**

Standardkemoterapi har ingen effekt på GIST. STI571 (Glivec) er en tyrosinkinase-hæmmer, der har vist sig at have markant aktivitet overfor denne tumortype, hvis tumor er c-Kit positiv. Dette er et eksempel på en meget effektiv målrettet terapiform (targeted therapy). Der er ganske få bivirkninger forbundet med behandlingen, herunder let væskeretention, milde gastrointestinale gener (diaré, kvalme), mildt hududslæt og træthed.

## **3.7 Uro-genitalt**

### **3.7.1 Nyrecancer** { XE "Nyre cancer" } { TC "Nyre cancer" \f T \l "3" }

#### **Epidemiologi**

Der diagnosticeres 600-700 nye tilfælde af nyrecancer { XE "nyrecancer" } (renalcellecancer samt urotelcancer) i Danmark om året, svarende til 2-3 % af alle kræfttilfælde.

Renalcellekarcinom er 1,5-2 gange så hyppigt hos mænd som hos kvinder. Sygdommen er sjælden før 40-års alderen. Incidensen stiger jævnt med alderen, og de fleste patienter er i 70-erne, når diagnosen stilles.

#### **Histopatologi**

Der er to hovedtyper: Renalt adenokarcinom, også kaldet renalcellekarcinom, der udgår fra selve nyreparenkymet, og pelviskarcinom, der er et transitiocellulært karcinom { XE "transitiocellulært karcinom" } lokaliseret i nyrepelvis.

#### **Klinik**

Renalcellekarcinomer giver relativt sene og ofte vage og uspecifikke symptomer som træthed, vægttab og påvirket almentilstand. Hos mere end halvdelen af patienterne forekommer hæmaturi, og et andet hyppigt symptom er smerter i nyrelogen. Desuden ses kraftigt forhøjet SR eller CRP, hypertension, anæmi, forhøjede leverenzymmer og hypercalcæmi. Ca. 10 % af patienterne debuterer med symptomer fra metastaser, og 30 % af patienterne har metastaser på diagnosetidspunktet. De hyppigste metastaselokalisationer er lunger, lymfeknuder, knogler, lever, CNS, binyrer og kontralaterale nyre.

## Diagnostik

Billeddiagnostisk anvendes ultralydsundersøgelse, CT-scanning og/eller MR-scanning. Diagnosen stilles ved biopsi eller ekstirpation af primær tumor eller metastase. Undersøgel- sesprogrammet kan suppleres med i.v.-urografi eller den efterhånden sjældnere arteriografi. Den enkelte nyres funktion vurderes ved renografi.

## Stadieinddeling

Klassifikationen er klinisk TNM og baseres på objektive undersøgelser og billeddiagnostik, evt. suppleret med patoanatomiske undersøgelser (pTNM).

- T 1: Tumor  $\leq$  7 cm og begrænset til nyren.
- T 2: Tumor  $>$  7 cm og begrænset til nyren.
- T 3: Tumorindvækst i større renal vene eller indvækst i binyren eller det perirenale fedtvæv.
- T 4: Tumorstørrelse perifert for fascia renalis.
- N1: Metastase i en enkelt lymfeknude.
- N2: Metastaser til mere end en regional lymfeknude.
- M1: Fjernmetastaser.

## Behandling

Den eneste effektive behandling af renalcellekarcinom er operation, der udføres som radikal nefrektomi. For patienter med høj operativ risiko er renal embolisering et alternativ. Patienter med en solitær metastase bør om muligt tilbydes radikal fjernelse af denne.

Strålebehandling har generelt ikke nogen plads i behandlingen af patienter med nyrecancer, idet renalcellekarcinomet er en lidet strålefølsom tumor, men strålebehandling anvendes som palliation ved smertegivende knoglemetastaser.

Effekten af kemoterapi har gennemgående været skuffende med meget lave responsrater og uden opnåelse af komplet remission.

Ved immunterapi { XE "immunterapi" } med anvendelse af interleukin-2 { XE "interleukin-2" } og alfainterferon er der opnået responsrater på 15-20 % og komplet remission hos 5-10 % af patienterne, hvoraf hovedparten er i live efter mere end 5 år. Denne behandling er dog stadig eksperimentel og foregår aktuelt i protokollert undersøgelse på Århus Kommunehospitals onkologiske afdeling.

## Prognose

Den totale 5-års overlevelse ved renalcellekarcinom { XE "renalcellekarcinom" } er ca. 50 %. Patienter med tumor lokaliseret til nyren har en 5-års overlevelse på 90-95 %. Hos patienter med indvækst i fedtkapslen ligger 5-års overlevelsen på 45-70 %, mens veneindvækst og/eller lymfeknudemetastaser giver en 5-års overlevelse på 15-35 %. For patienter med fjernmetastaser er 5-års overlevelsen 0-13 %.

### 3.7.2 Blærecancer { XE "Blære cancer" } { TC "Blære cancer" \f T \l "3" }

## Epidemiologi

Der diagnosticeres ca. 1.600 nye tilfælde af benigne og maligne blæretumorer om året i Danmark. Sygdommen forekommer sjældent hos personer under 50-års alderen, og ca. 75 % af tilfældene diagnosticeres i aldersgruppen 60-84 år med maximum i aldersgruppen 70-74 år. Mand/kvinde-ratioen er 3:1.

Risikofaktorer: Udvikling af blærecancer{ XE "blærecancer" } er i 50 % af tilfældene associeret til tobaksrygning og i ca. 10 % til påvirkning af aromatiske aminer.

### **Histopatologi**

95 % af blæretumorerne er transitiocellulære (transitiocellulært karcinom{ XE "transitiocellulært karcinom" }), mens de resterende 5 % er planocellulære og adenokarcinomer{ XE "adenokarcinomer" }. Transitiocellulære karcinomer graderes fra 0-IV. Grad 0 og I tumorer vokser sjældent eller aldrig invasivt, mens grad II tumorer i ca. 20 % af tilfældene vokser invasivt. Grad III og IV tumorer vokser i reglen invasivt.

### **Klinik**

Blæretumorer viser sig i 80-90 % af tilfældene ved makroskopisk eller mikroskopisk hæmaturi. De resterende 10-20 % viser sig alene ved irritative blæresymptomer. Almene symptomer som væggtab, træthed og anæmi er sjældnere debutsymptomer.

### **Diagnostik**

Diagnosen stilles ved cystoskopi med biopsi og evt. samtidig transuretral resektion og bimanuel palpation. Patienterne udredes for dissemineret sygdom med CT- eller MR-scanning af abdomen og bækken samt CT-scanning eller røntgen af thorax. I.v.-urografi anvendes til undersøgelse for tumor eller afløbshindring i de øvre urinveje.

### **Klassifikation**

Blæretumor klassificeres efter TNM systemet.

- Ta: Papillifert, non-invasivt karcinom (benigt).
- T1: Tumor invaderer bindevævsgrundstok og/eller stroma.
- T2: Tumor invaderer muskulaturen.
- T3: Tumor er invasiv perivesicalt, enten mikroskopisk (T3a) eller makroskopisk (T3b).
- T4: T4a: Indvækst i naboorganer, T4b: Tumor strækker sig til bækkenvæggen.
- N0: Ingen lymfeknudemetastaser.
- N1: Metastase i en enkelt lymfeknude, mindre end eller max 2 cm.
- N2: Metastase i en enkelt lymfeknude større end 2 cm og max 5 cm, eller flere lymfeknuder alle max 5 cm.
- N3: Metastase i lymfknode større end 5 cm.
- M0: Ingen fjerne metastaser.
- M1: Fjerne metastaser.

### **Behandling**

Transuretral resektion anvendes ved non-invasive blæretumorer (Ta) samt ved nogle patienter med T1 tumorer. Som pallierende behandling anvendes transuretral resektion, hvor tilstanden ikke tillader radikal behandling.

Intravesical instillationsbehandling med BCG{ XE "BCG" } (Bacille, Calmette, Guerin) kan anvendes ved carcinoma in situ eller forebyggende mod recidiver efter resektion af overfladiske tumorer.

Radikal cystektomi{ XE "cystektomi" } tilbydes til patienter med tumorer (dyb invasion, ledsagende carcinoma in situ) og muskelinvaderende blærecancer (T2), hvis der ikke er påviselige lymfeknudemetastaser (N2, N3) eller fjerne metastaser, og hvis patientens almene tilstand i øvrigt tillader det. Cystektomi medfører urinafledning.

Kurativt intenderet strålebehandling kan anvendes til patienter med T1-T4a tumorer med enten ukendt N-status eller med N0-N1, og som er uden fjerne metastaser. Derudover skal

patienterne have en acceptabel almen tilstand (dvs. performancestatus 0-2).

Strålebehandlingen gives med 3-felts teknik forudgået af terapiscanning. Der behandles med 60 Gy/30 fraktioner med feltindskrænkning efter 46 Gy. I Danmark er der generelt enighed om, at cystektomi er første valg, men at strålebehandling er et godt alternativ til cystektomi specielt ved T3/T4a tumorer og hos patienter, som ikke er egnede til cystektomi.

Pallierende strålebehandling gives med enkelte store fraktioner, fortrinsvis 30 Gy/10 fraktioner på involved field.

Kemoterapi tilbydes til patienter med T4b tumorer, N2-N3 sygdom og/eller M1 sygdom. Der er protokollerede behandlinger undervejs, men som standardbehandling og behandling til patienter uden for protokol anvendes kombinationsbehandling med cisplatin givet på behandlingens dag 1 og gemcitabin dag 1 og 8. Denne behandling gives med 3-ugers intervaller. Kemoterapi tilbydes kun patienter i god almen tilstand (performancestatus 0-2).

### **Prognose**

I Danmark er 5-års overlevelsen ca. som her anført:

T1: 80 %

T2: 60 %

T3: 40 %

T4a: 25 %

For patienter med lymfeknudemetastaser er 5-års overlevelsen højst 20 %, mens medianoverlevelsen ved forekomst af M+ sygdom er 3-5 måneder (ubehandlede).

Ved metastaserende sygdom øges median overlevelsen til 14 måneder med kemoterapi.

### **3.7.3 Prostatacancer** { XE "Prostata cancer" } { TC "Prostata cancer" \f T \l "3" }

#### **Epidemiologi**

Der konstateres ca. 1.500 nye tilfælde af prostatacancer { XE "prostatacancer" } om året i Danmark. Årligt dør ca. 900 danske mænd af sygdommen. Forekomsten af prostatacancer stiger stærkt med stigende alder, således at klinisk prostatacancer er sjælden før 50-års alderen. I autopsistudier kan histologisk cancer dog påvises allerede hos mænd i trediveerne.

#### **Ætiologi**

Der er kun begrænset viden om ætiologien til prostatacancer. Incidensen er højest i Nordamerika og i det nordvestlige Europa og lavest i Asien. Både incidens og mortalitet stiger blandt mænd, som flytter fra lavincidensområder til højincidensområder, hvilket tyder på, at udviklingen af klinisk manifest sygdom afhænger af exogene faktorer. Arvelige faktorer spiller en rolle, og formentlig især hos de mænd, der får sygdommen i en relativt tidlig alder. Risikofaktorer som rygning, alkohol, motionsvaner, erhverv, hormonelle og seksuelle forhold har været undersøgt, men resultaterne af disse undersøgelser er ikke konklusive. Enkelte undersøgelser har påvist øget risiko for udvikling af prostatacancer hos patienter med benign prostatahyperplasi, og hos patienter, som tidligere har fået foretaget vasktomi, men fundene har ikke kunnet bekræftes i andre undersøgelser.

#### **Histopatologi**

Langt den hyppigste histologiske form er adenocarcinom { XE "adenocarcinom" }, som udgår fra prostatas sekretoriske epitel eller udførselsgangene. Tumors vækstmønster graderes

histologisk efter Gleason's system. Den udregnede Gleason's score{ XE "Gleason's score" } er koreleret til prognosen.

Prostatacancer vokser langsomt sammenlignet med de fleste andre cancerformer. Tumor opstår hyppigst i den posteriore del af prostata, den vokser almindeligvis lokalt og spredes senere til regionale lymfeknuder, og kan endelig give anledning til fjerne metastaser.

Lymfogen spredning sker til lymfeknuder i fossa obturatoria og langs iliacakarrene. Risikoen for lymfeknudemetastaser øges dels med stigende tumorumfang og dels med lav histologisk differentiering.

Fjerne metastaser findes i langt overvejende grad i form af knoglemetastaser{ XE "knoglemetastaser" }, primært lokaliseret i lumbalcolumna, bækken og costae.

Bløddelsmetastaser er mindre hyppige, men forekommer oftest i form af lungemetastaser.

### **Klinik**

Lokaliseret prostatacancer er ofte symptomløs. Når tumor tiltager i størrelse, kan den give anledning til vandladningssymptomer, ligesom hæmaturi, hæmospermi og nedsat ejakulat volumen kan være debutsymptomer. Lokalt avanceret prostatacancer, som vokser udenfor prostatas kapsel, kan give anledning til ukarakteristiske smerter, eventuelt impotens. Ved afklemning af ureteres kan hydronefrose/uræmi være debutsymptomer. Almene symptomer som anæmi, træthed og vægttab optræder i forbindelse med metastaserende sygdom. Det hyppigste metastasesymptom er knoglesmerter, som ofte er lokaliseret til lumbalcolumna evt. med udstråling herfra. Prostatacancer kan debutere med tværsnitssyndrom{ XE "tværsnitssyndrom" }.

### **Diagnostik**

Ved rektaleksploration findes den maligne prostata ofte hård, men denne undersøgelse har lav specificitet og lav sensitivitet. Som tumormarkør anvendes Prostata Specifikt Antigen (PSA). PSA{ XE "PSA" } er organspecifikt, men ikke cancerspecifikt, og der er et vist overlap af PSA-værdier mellem patienter med hhv. lokaliseret prostatacancer og benign prostatahyperplasi.

Diagnosen prostatacancer bør altid verificeres histologisk, primært ved transperineal eller transrektal biopsi. Screening for prostatacancer er omdiskuteret, og foretages ikke i Danmark. Udredning for metastaser med henblik på radikal behandling omfatter knoglescintigrafi, CT eller røntgen af thorax, CT af abdomen og evt. MR scanning af det lille bækken med henblik på indtegnning af tumor på terapiscanningen. Regionale lymfeknuder undersøges ved staging-operation.

Diagnostik af knoglemetastaser med henblik på strålebehandling heraf kræver relevante røntgenoptagelser og ved behov suppleres med knoglescintigrafi, som er en mere sensitiv undersøgelse.

### **Stadieinddeling**

Den kliniske stadietinddeling følger TNM-systemet og baseres på palpationsfundet.

T<sub>0</sub>: Ingen bevis på primær tumor.

T<sub>1</sub>: Tumor som tilfældigt fundet ved histologisk undersøgelse.

T<sub>2</sub>: Tumormasse som klinisk og makroskopisk er begrænset til prostata.

T<sub>3</sub>: Tumor voksende infiltrativt i apex, igennem kapslen, og/eller vesicula seminalis.

T<sub>4</sub>: Tumor fikseret til bækkenvæggen eller med indvækst i andre organer end T<sub>3</sub>.

Ca. halvdelen af patienterne vil på diagnosetidspunktet have lymfeknude- eller fjernmetastaser og således være uden for kurativ rækkevidde.

## Behandling

Behandlingen af prostatacancer afhænger af sygdommens udbredelse og deles således op i behandling af prostatacancer, som er 1) lokaliseret, 2) lokalt avanceret, 3) sygdom med fjernmetastaser.

Patienter med lokaliseret prostatacancer stadium T<sub>1-2</sub> er principielt kurable. Behandlingen er radikal prostatektomi, som overvejes hos patienter med en forventet overlevelse på mere end 10-15 år. Interstitiel strålebehandling (brachyterapi{ XE "brachyterapi" }) med implantation af radioaktive seeds er et alternativ til radikal prostatektomi{ XE "prostatektomi" } og udføres på Herlev Sygehus.

Patienter med T<sup>1</sup>-T<sub>3</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>-sygdom kan indgå i den skandinaviske prostataprotokol SPCG-7. Her gives først total androgenblokade med leuprorelin-depot + flutamid i 3 måneder efterfulgt af flutamid ± strålebehandling (min. 70Gy/35 fraktioner).

Patienter med fjernmetastaser behandles palliativt, primært med endokrin behandling{ XE "endokrin behandling" }. Det er her muligt at behandle med LHRH-agonist{ XE "LHRH-agonist" }. Ved manglende effekt kan antiandrogen-behandlingen forsøges i anden linje. Ved svigt af denne behandling tilbydes nogle patienter kirurgisk kastration{ XE "kastration" }. Pallierende strålebehandling har ofte en god effekt på smertegivende knoglemetastaser{ XE "knoglemetastaser" }. Der behandles fortrinsvis med 8 Gy/1 fraktion, men på større felter må en blidere fraktionering overvejes. Ved udbredte knoglemetastaser kan gives halvkrops strålebehandling.

Prostatacancer er en hyppig årsag til metastatisk spinalt tværsnitssyndrom{ XE "tværsnitssyndrom" }. Patienter, hos hvem der er mistanke om tværsnitssyndrom, udredes med akut MR-scanning, og alle patienter konfereres med neurokirurgisk afdeling, idet operativ behandling (laminektomi) foretrækkes, såfremt det er teknisk muligt. Alternativet er pallierende strålebehandling med 30 Gy/10 fraktioner. Såfremt patienten debuterer med tværsnitssyndrom, er den primære behandling dog hormonmanipulation.

## Prognose

Prognosen afhænger af sygdommens udbredelse på diagnosetidspunktet. Samlet set er 5-års overlevelsen 35-50 %.

### **3.7.4 Testiscancer{ XE "Testes cancer" }{ TC "Testes cancer" \f T \l "3" }**

## Epidemiologi

Der er ca. 300 nye tilfælde pr. år i Danmark. Incidensen er let stigende (ca. 3-4 % pr. år). Seminomer ses yderst sjældent hos patienter under 20 år, og medianalderen er 40 år. For non-seminomer{ XE "non-seminomer" } er ca. 8 % af patienterne under 20 år, og medianalderen er 30 år.

## Histopatologi

Germinalcelletumorer (ca. 97 % af testiscancere):

Opdeles i seminomer (ca. 50 %) og non-seminomer (ca. 50 %).

1/3 af non-seminomerne er tumorer dannet af én germinalcellekomponent, mens de resterende 2/3 er blandinger af 2-5 celletyper.

Non-seminomer	Rene (1/3)	Blandinger (2/3)
Embryonalt karcinom{	75 %	90 %

XE "Embryonalt karcinom" }		
Endodermal sinus tumor{ XE "Endodermal sinus tumor" }	2 %	30 %
Teratom{ XE "Teratom" }	22 %	70 %
Choriokarcinom{ XE "Choriokarcinom" }	1 %	20 %
Seminom{ XE "Seminom" }	-	40 %

Non-germinalcelletumorer (ca. 3 % af testiscancer):  
Sertoli-celle og Leydig-celle tumorer.

### Klinik

Det primære symptom er ofte en tumor i testis. Debutsymptomet kan dog også være gynækomasti, og unge mænd over 20 år med dette symptom bør altid udredes for hormonproducerende tumor.

Sygdommen kan også debutere med primære metastasesymptomer, i så fald ofte som 'ondt i ryggen' pga. retroperitoneale metastaser eller lungemetastaser. Sygdommen er i disse tilfælde ofte hastigt progredierende, og behandlingen skal startes akut, da der er gode helbredelsesmuligheder.

Sæddeponering: Da kemoterapi kan give sterilitet, skal der inden opstart af behandlingen tilbydes sæddeponering{ XE "sæddeponering" }. De fleste patienter bliver fertile igen. Strålebehandling (SOK-felt{ XE "SOK-felt" }) kan kortvarigt påvirke sædkvaliteten, så sæddeponering skal også tilbydes før strålebehandling.

### Udredning

Orkiektomi{ XE "Orkiektomi" } med histologisk undersøgelse bør gennemføres, også selv om patienten præsenterer sig primært med fjernmetastaser. Der tages biopsi fra modsidige testis.

Endvidere tages der røntgen af thorax, CT-scanning af abdomen og thorax, ultralydsscanning af abdomen og ved seminomer også af supraclavikulære regioner. Blodprøvestatus suppleres med HCG{ XE "HCG" }, AFP{ XE "AFP" } og LD-1{ XE "LD-1" }.

Før kemoterapi: Kreatininclearance, audiometri, evt. sæddeponering.

Før strålebehandling: Ultralydsscanning af fossa supraclavicularis, evt. sæddeponering. Strålebehandlingen forudgås af CT-terapiskanning.

### Stadieinddeling

Der findes TNM-system, men i det daglige, kliniske arbejde anvendes et mere simpelt system:

- Stadie I: Tumor er begrænset til testiklen. Ingen gennemvækst af tunica albuginea.
- Stadie II: Abdominale lymfeknudemetastaser. Uradikal funnikelresektionsrande.
- Stadie III A: Supradiafragmatiske lymfeknudemetastaser.
- Stadie III B: Ekstranodale metastaser (fjernmetastaser til andre organer).



## **Behandling**

### Seminomer

- Stadie I: Primærtumor < 6 cm: Observation  
Primærtumor  $\geq$  6 cm: Strålebehandling på SOK-felt, 25 Gy/14 fraktioner.
- Stadie II: Strålebehandling, SOK-felt, 25 Gy/14 fraktioner + boost 10-14 Gy/5-7 fraktioner, 3 serier kemoterapi med BEP{ XE "BEP" }.  
I tilfælde af retroperitoneale metastaser > 5 cm eller HCG > 100 IE/l: Kemoterapi som ved stadium III.
- Stadium III: Kemoterapi, 3-4 serier BEP. Ved resttumor herefter: Operation/biopsi.

### Non-seminomer

- Stadie I: Observation.
- Stadie II og III: Kemoterapi, 3-4 serier BEP.  
Ved resttumor > 1-2 cm og normale tumormarkører: Kirurgisk fjernelse, er dette ikke muligt foretages biopsi. Ved histologisk verificeret vitalt tumornæv gives yderligere 2 serier Etoposid + Cisplatin eller Carboplatin.

### **BEP**

- Bleomycin: 15.000 IE dag 1-5  
Etoposid (VP-16): 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5  
Platinol (cisplatin): 20 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5

**JEB**

Carboplatin (JM-8): 5 x (GFR + 25) mg dag 1  
Etoposid: 120 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3  
Bleomycin: 15.000 IE dag 1-3

Ved neurotoksisitet/ototoksisitet kan BEP erstattes af JEB.

**Recidivbehandling**

Ved recidiv efter BEP forsøges primært højdosis kemoterapi med CEIM{ XE "CEIM" } (Carboplatin, Etoposid, Ifosfamid, Mesna) med perifer stamcelletransplantation.

**Prognose**

Internationalt klassificeres patienterne i 3 prognosegrupper: god prognose, intermediaær prognose, dårlig prognose. Følgende kriterier anvendes (PFS = Progression Free Survival, AFP: 1 IU = 1,21 ng):

<b>God Prognose</b>	
<i>Non-seminom</i>	<i>Seminom</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- testis/retroperitoneal primær <u>og</u></li> <li>- ingen non-pulmonale viscerale metastaser <u>og</u></li> <li>- AFP &lt; 1.000 ng/ml (826 IU/ml)</li> <li>- HCG &lt; 5.000 IU/l</li> <li>- LDH &lt; 1,5 x N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alle primære lokalisationer <u>og</u></li> <li>- enhver tumormarkør <u>og</u></li> <li>- ingen non-pulmonale metastaser</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 56 % af non-seminomer</li> <li>- 5-års PFS 89 %</li> <li>- 5-års overlevelse 92 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90 % af seminomer</li> <li>- 5-års PFS 82 %</li> <li>- 5-års overlevelse 86 %</li> </ul>

<b>Intermediær Prognose</b>	
<i>Non-seminom</i>	<i>Seminom</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- testis/retroperitoneal primær <u>og</u></li> <li>- ingen non-pulmonale viscerale metastaser <u>og</u></li> <li>- AFP 1.000–10.000 ng/ml (826–8.264 IU/ml)</li> <li>- HCG 5.000-50.000 IU/l</li> <li>- LDH 1,5-10 x N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alle primære lokalisationer <u>og</u></li> <li>- enhver tumormarkør <u>og</u></li> <li>- non-pulmonale metastaser til stede</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 % af non-seminomer</li> <li>- 5 års PFS 75 %</li> <li>- 5 års overlevelse 80 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 % af seminomer</li> <li>- 5-års PFS 68 %</li> <li>- 5-års overlevelse 73 %</li> </ul>

<b>Dårlig Prognose</b>
<i>Kun non-seminomer</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- primærtumor i mediastinum eller</li> <li>- non-pulmonale viscerale metastaser eller</li> <li>- AFP &gt; 10.000 ng/ml (&gt; 8.264 IU/ml) eller</li> <li>- HCG &gt; 50.000 IU/l eller</li> <li>- LDH &gt; 10 x N</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>16 % af non-seminomer</li> <li>5 års PFS 41 %</li> <li>5-års overlevelse 47 %</li> </ul>

### **Nye behandlingsprotokoller**

#### Seminom, stadie I

Patienter med primære, store seminomer  $\geq 6$  cm i diameter har stor risiko for recidiv. Standardbehandling er her 25 Gy/14 fraktioner på et subfelt. I en ny EORTC { XE "EORTC" }-protokol randomiseres mellem strålebehandling med 24 Gy/12 fraktioner vs. carboplatin med AUC=7.

#### Intermediær prognose

Standardbehandlingen har her været 4 serier BEP. I ny EORTC-protokol randomiseres mellem 4 serier BEP og 4 serier BEP + taxol.

### Dårlig prognose

Standardbehandling er her 4 serier BEP. I ny EORTC-protokol randomiseres mellem 4 serier BEP i konventionel dosering vs. 4 serier kemoterapi med cisplatin, ifosfamid og etoposid i konventionel dosering + 3 serier kemoterapi med cisplatin i konventionel dosering og ifosfamid og etoposid i højdosis. I de sidste 3 serier skal der være stamcellesupport i form af stamcelletransplantation.

## **3.7.5 Peniscancer{ XE "Penis cancer" }{ TC "Penis cancer" \f T \l "3" }**

### **Epidemiologi**

Der er årligt ca. 50 nye tilfælde af cancer penis{ XE "cancer penis" } i Danmark. Medianalderen ved diagnosetidspunktet er ca. 65 år

### **Patologi**

Ætiologien er ukendt. Histologisk er der oftest tale om planocellulært karcinom{ XE "planocellulært karcinom" }. Spredning sker primært til inguinale lymfeknuder, men ved invasion af corpora cavernosa ses spredning til dybe pelvine lymfeknuder.

### **Klinik**

Ulcererende tumor, blødning, phimosis. De fleste tilfælde er lokaliseret til glans penis og præputium, og der er hyppigt lymfadenitis. Spredning primært til inguinale lymfeglandler (15-30 %) og sekundært til pelvine glandler.

### **Stadieinddeling**

Stadieinddeling efter TNM (klinisk topografisk).

### **Diagnostik**

Patienten vurderes af onkolog (på RO) sammen med plastikkirurg. Følgende vurderes: Tumorstørrelse, grad af indvækst, involvering af inguinale lymfeknuder. Der foretages ultralyds- eller CT-scanning og røntgen af thorax. Ved forstørrede inguinale lymfeknuder foretages altid finnålsaspiration, der kan bestilles i forbindelse med ultralydscanningen.

### **Behandling**

Kirurgi (ekscision, partiel/total penisamputation) og strålebehandling er ligeværdige ved små tumorer. Strålebehandling er organbevarende med hensyn til vandladningsfunktion, og seksualfunktionen kan måske bevares.

Hud (corpus): Strålebehandling som ved anden hudcancer.

Præputium: Circumcisio, evt. lokal resektion. +/- strålebehandling.

Glans: Circumcisio. Strålebehandling på elektronfelt med 50 Gy/25 fraktioner mod hele penis efterfulgt af boost på 16 Gy/8 fraktioner mod tumor.

Ved inguinale metastaser foretages lymfeknudeeksrese.

### **Prognose**

Ved strålebehandling opnås komplet remission hos 80 %, og der er en 5-års overlevelse på 90 %.

## 3.8 Gynækologisk Onkologi

### 3.8.1 Ovariecancer{ XE "Ovarie cancer" }{ TC "Ovarie cancer" \f T \l "3"

}

#### **Epidemiologi og ætiologi**

Der er ca. 600 nye tilfælde af ovariecancer{ XE "ovariecancer" } pr. år i Danmark. Incidensen er stigende med alderen og har været stabil i de sidste 20 år. 5 % af patienterne er under 40 år på diagnosetidspunktet. De fleste tilfælde diagnosticeres efter menopause, og flertallet diagnosticeres i avancerede stadier (III og IV).

I de fleste tilfælde er det ikke muligt at pege på årsagen til canceren. Epidemiologiske studier finder høj risiko for ovariecancer hos kvinder, som ikke har født. Arvelige anlæg er årsagen i ca. 5 - 10 % af tilfældene. P-piller beskytter mod ovariecancer.

#### **Histopatologi**

Tumorer fra overfladeepitelet (90 %)

1. serøst adenokarcinom
2. mucinøst adenokarcinom
3. endometrioidt adenokarcinom
4. clearcelle karcinom
5. blandet karcinom
6. udifferentieret karcinom

Tumorer fra germinalepitelet (ca. 10 %)

1. dysgerminom
2. teratom
3. embryonalt karcinom

Tumorer fra støttevæv (granulosacelle-tumorer) og hormonproducerende væv er meget sjældne.

#### **Diagnostik**

Tidlig diagnose er svær pga. manglende symptomer i de tidlige stadier. Hos de fleste af de patienter, som bliver diagnosticeret i stadie I (5 - 10 % af hele gruppen), bliver sygdommen opdaget ved en tilfældighed i forbindelse med, at patienten skal undersøges af anden årsag. Hos de fleste er det første symptom af ovariecancer et øget abdominalomfang (pga. ascitesdannelse og/eller tumorspredning i abdomen). På det tidspunkt er patienten mindst i stadie III.

Andre abdominale/pelvine symptomer pga. tryk er sjældnere.

Man undersøger i øjeblikket i Europa muligheden for at diagnosticere ovariecancer i et tidligt stadie ved hjælp af et komplekst undersøgelsesprogram: En sammensætning af en blodprøve (CA 125), efterfølgende gynækologisk undersøgelse og transvaginal ultralydsscanning. Ved fortsat mistanke foretages laparoskopi.

#### **Stadieinddeling**

Endelig stadietinddeling kan kun foretages efter den optimale kirurgi samt mikroskopi.

## FIGO-klassifikation

### Stadie I: Begrænset til ovarierne:

- I a: Ét ovarie, hverken ascites, kapselruptur eller gennemvækst.
- I b: Begge ovarier, hverken ascites, kapselruptur eller gennemvækst.
- I c: Et eller to ovarier samt ascites og/eller skyllevæske med tumorceller og/eller kapselruptur og/eller gennemvækst.

### Stadie II: Udbredelse i det lille bækken.

- II a: Uterus og/eller tubae involveret, ingen ascites, kapselruptur eller gennemvækst.
- II b: Andre pelvine organer involveret, ingen ascites, kapselruptur eller gennemvækst.
- II c: Spredning til det lille bækken samt ascites, skyllevæske med tumorceller, kapselruptur eller gennemvækst.

### Stadie III: Spredning uden for det lille bækken, intraabdominalt.

- III a: Mikroskopisk spredning
- III b: Makroskopisk spredning, største abdominale tumor  $\leq 2$  cm.
- III c: Makroskopisk spredning med abdominal tumor  $> 2$  cm.

### Stadie IV: Fjernmetastaser (pleuraekssudat skal have positiv cytologi).

## Behandling af tumorer udgået fra overfladeepitelet

Kirurgi er den eneste behandlingsmetode, som kan kurere patienter for ovariecancer. Jo længere tid man går med symptomer, inden man bliver opereret, jo højere er risikoen for, at sygdommen vil brede sig yderligere. Det kan føre til, at kurativ intenderet kirurgi ikke længere er muligt. Det er derfor meget vigtigt straks at henvise patienten til gynækologerne med henblik på operation.

Den optimale kirurgi er: Laparotomi, fjernelse af al tumorvæv, bilateral salpingooforektomi, total abdominal hysterektomi, omentektomi, appendektomi, ascites/skyllevæske til cytologi. Eventuelt tages biopsi af retroperitoneale lymfeknuder.

Alt mindre end ovennævnte er ikke optimal kirurgi for ovariecancer.

Behandling af forskellige stadier (jf. FIGOs stadieinddeling):

- I a + I b lavmaligne tumorer: Kirurgi alene.
- Andre stadie I + II a patienter: Adjuverende kemoterapi efter optimal kirurgi øger overlevelsen. Patienten tilbydes derfor postoperativt 6 serier kemoterapi med Carboplatin som enkeltstof.
- II b - IV: Patienten skal primært henvises til optimal kirurgi og skal herefter tilbydes kemoterapi. Det er bevist, at man ved efterfølgende kemoterapi kurerer flere patienter end ved kirurgi alene. Den mest anvendte kombination i øjeblikket er Carboplatin og Taxol.

## Recidivbehandling

Ved progression af sygdom under eller kort efter primær kemoterapi: Behandling med andre aktive kemoterapiregimer har tvivlsom effekt. Der undersøges i øjeblikket, om behandling med Tamoxifen (endokrin behandling med de mindste bivirkninger) kan være lige så god

som behandling med toksiske kemoterapiregimer hos disse patienter. Ved progression efter et længere behandlingsfrit interval kan man overveje at anvende de tidligere brugte stoffer. Tumormarkør CA 125 bruges tit til at vurdere patienternes respons af behandlingen og senere i follow-up perioden med henblik på at opdage evt. recidiv.

### **Prognose**

Ca. 400 af de årligt 600 nydiagnosticerede ovariecancerpatienter i Danmark vil dø af deres sygdom.

Stadie I: 70 % 5-års overlevelse (crude).

Stadie II: 45 % 5-års overlevelse.

Stadie III og IV: 20 % 5-års overlevelse.

## **3.8.2 Corpus utericancer{ XE "Corpus uteri cancer" }{ TC "Corpus uteri cancer" \f T \l "3" }**

### **Epidemiologi**

Der er ca. 550 nye tilfælde af livmoderkræft{ XE "livmoderkræft" } pr. år i Danmark, og der er en let stigende tendens med ca. 2 % stigning pr. år. Der er incidensmaksimum i aldersintervallet fra 65-75 år. 6 % af patienterne er under 50 år.

Risikofaktorer: østrogener.

### **Histopatologi**

Adenokarcinomer: Endometrioid, mucinøse, serøse, udifferentierede og clearcelle karcinomer. De underinddeles i G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> (højt, middel eller lavt differentierede) og efter invasionsdybde, idet dette influerer på behandlingen.

### **Klinik**

Postmenopausal blødning, adipositas, diabetes mellitus.

### **Diagnostik**

Gynækologisk undersøgelse og cystoskopi i generel anæstesi.  
Fraktioneret abrasio (kun i forbindelse med primære udredning).

### **Stadieinddeling**

Baseres på kirurgi og mikroskopi.

### **p-klassifikation ad modum DEMCA, anvendes ved alle operable patienter**

p I: Karcinom begrænset til corporis uteri

Følgende 2 underinddelinger anvendes:

G<sub>1</sub> = højt differentieret

G<sub>2</sub> = middel differentieret

G<sub>3</sub> = lavt differentieret

I a = Begrænset til endometriet

I b = < 50 % myometrie-invasion

I c = 50 % myometrie-invasion

p II: Tumor udbredt til cervix

II a = Kun til endocervikale kirtler

II b = Stromainvasion

p III: Karcinom udenfor uterus, men ikke udenfor pelvis minor ej heller indvækst i blære og/eller rectum.

p IV: Karcinom udenfor pelvis minor eller indvækst i blære og/eller rectum

### **Behandling**

Den primære behandling er hysterektomi og bilateral salpingooforektomi. Efterbehandling i henhold til NSGO-EC-9501.

1. p I (lavrisiko: alle Ia, Ib som er G<sub>1-2</sub>) og p I (mellemrisiko: Ib som er G<sub>3</sub> eller Ic som er G<sub>1-2</sub>): Ingen efterbehandling.
2. p I (højrisiko: alle serøse, clearcelle eller udifferentierede adenokarcinomer samt endometrioidt adenokarcinom Ic - G<sub>3</sub>): Strålebehandling efterfølgende 4 serier kemoterapi med Carboplatin og Epirubicin (NSGO-EC-9501).
3. p II og p III radikalt opererede: Postoperativ strålebehandling med 50 Gy/27 fraktioner mod pelvis, evt. supplerende kemoterapi (platin og antracyclin).
4. p III og p IV inoperable: Individuel behandling.

Patienter med avanceret eller recidiverende målbar sygdom kan behandles med hormonbehandling, fx Megace 160 mg daglig (Se endvidere bogens afsnit om Endokrin Behandling).

### **Kemoterapi**

Der foreligger ikke undersøgelser, der med sikkerhed viser at kemoterapi forlænger overlevelsen. Anvendes i udvalgte tilfælde.

### **Prognose**

Total:	75 % 5-års overlevelse.
Stadium I:	> 80 % 5-års overlevelse.
Stadium II:	50 % 5-års overlevelse.
Stadium III:	25 % 5-års overlevelse.
Stadium IV:	10 % 5-års overlevelse.

## **3.8.3 Cervix utericancer** { XE "Cervix uteri cancer" } { TC "Cervix uteri cancer" \f T \l "3" }

### **Epidemiologi**

Der konstateres ca. 400 nye tilfælde af livmoderhalskræft om året i Danmark. Incidensen er faldende med ca. 2-3 % pr. år. 20 % af patienterne er under 40 år.

### **Histopatologi**



Ca. 80 % af cervixcancertilfældene er planocellulære karcinomer, og resten udgøres af adenokarcinomer. Men der kan også være nogle sjældne former for cervixcancer, fx småcellede karcinomer.

### **Ætiologien**

Smitte med human papilloma virus (HPV) er den vigtigste årsag til cervixcancer. Der er (ved DNA-sekvensering) kategoriseret ca. 45 forskellige typer af HPV-virus. Nogle af disse subtyper er ansvarlige for benigne forandringer i cervix (fx er type 6 og 11 ansvarlige for benigne kondylomer), men HPV type 16 og 18 er associeret med svære dysplasier samt karcinomer.

Man bliver smittet af HPV ved seksuel kontakt, derfor er risikoen højere ved flere partnere, eller hvis ens partner er smittet med HPV{ XE "HPV" }.

### **Screening**

Cervixcancer{ XE "Cervixcancer" } er den eneste kræftform, hvor det er muligt at screene forstadier til cancer og derved forebygge den. Dette sker ved en smearundersøgelse (i Danmark begynder man smearundersøgelse ved 23-årige, og derefter fortsætter man hvert 3. år). Introduktionen af smearundersøgelse i Danmark har nedsat incidensen af cervixcancer fra over 1000 patienter pr. år midt i 1970'erne til de nu ca. 400 patienter pr. år, og incidensen er stadig faldende.

Det er muligt at diagnosticere HPV ved hjælp af molekylære teknikker, men dette er en ressourcekrævende metode og derfor ikke egnet til screening.

### **Diagnostik**

Intraepiteliale neoplasier samt tidlige invasive karcinomer af cervix uteri er normalt asymptomatiske og kan kun opdages ved en rutine-screeningsundersøgelse. Hvis man har mistanke om forstadier eller tidlige invasionkarcinomer ved smearundersøgelsen, skal man foretage kolposkopi og biopsi med henblik på diagnose og behandling.

De mest almindelige symptomer er kontaktblødning (blødning efter samleje), postmenopauseblødning eller irregulære blødninger. Når tumoren vokser i størrelsen, klager patienten over vaginalt udflod. I mere avancerede tilfælde kan man have pelvine smerter eller urinvejssymptomer.

Der skal foretages gynækologisk undersøgelse og cystoskopi i generel anæstesi med biopsi (samt abrasio). Den endelige stadiebestemmelse afgøres af en onkolog og en gynækolog i fællesskab. Radiologiske undersøgelser samt CT-scanning/MR-scanning kan foretages for at vurdere parametrial invasion og udbredning af sygdommen.

### **Stadieinddeling**

Er rent klinisk og må ikke ændres efter kirurgi.

### **FIGO**

Stadie 0: Carcinoma in situ.

Stadie I: Begrænset til uterus.

Stadie Ia: Mikroinvasiv.

Stadie Ia1: Minimal, mikroskopisk stromainvasion.

Stadie Ia2: Invasiv komponent  $\leq 5$  mm i dybden fra basis af epitel,  $\leq 7$  mm i horisontal udbredning.

Stadie Ib: Større end Ia2.

Stadie II: Udbredning udenfor uterus, men ikke til nederste 1/3 af vagina eller bækkenvæggen.

Stadie IIa: Ingen udbredning til parametriet.

Stadie IIb: Udbredning til parametriet.

Stadie III: Udbredning når til nederste 1/3 af vagina og/eller til bækkenvæggen og/eller giver anledning til hydronefrose.

Stadie IIIa: Tumor når nederste 1/3 af vagina.

Stadie IIIb: Tumor når til bækkenvæggen eller giver hydronefrose.

Stadie IV:

Stadie IVa: Tumor invaderer mucosa i blære og/eller rectum og/eller uden for det lille bækken.

Stadie IVb: Udbredning til fjerne organer.

### **Behandling**

Både kirurgi og strålebehandling kan kurere de fleste patienter i tidligt stadium af cervixcancer, men pga. flere bivirkninger ved strålebehandling er kirurgi første valg i de tidlige stadier (Indtil stadie IIa).

I de højere stadier er strålebehandling med samtidig kemoterapi det eneste, som kan kurere patienten.

Behandling af karcinomer in situ samt mikroinvasion (tumor stadie Ia1) er i de fleste tilfælde konisation.

Stadie Ia2-patienter med et stort ønske om at få børn kan behandles med konisering. I disse tilfælde skal der derefter ske follow-up. I alle andre tilfælde anbefales radikal operation.

#### FIGO Ib og IIa

Hysterektomi ad modum Okabayashi eller anden radikal hysterektomi er anbefalet. Såfremt der ved operationen påvises metastaser i pelvine lymfeknuder, eller der er andre risikofaktorer, eller hvis der er tvivl om radikaliteten af operationen, skal patienterne tilbydes postoperativ strålebehandling med samtidig kemoterapi.

#### FIGO IIb, IIIa, IIIb og IVa

Pga. sygdommens store lokale udbredning har kirurgi ført til dårlige resultater.

Behandlingen for disse patienter er strålebehandling med samtidig kemoterapi. Da cervixcancer kun er moderat følsom for strålebehandling, er man nødt til at tilbyde høj dosis (ca. 80 Gy) mod tumor. En dosis som 80 Gy kan ikke tåles af nærtliggende organer, fx endetarm og blære, og derfor gives behandlingen som kombination af ekstern og intrakavitær behandling.

I ekstern strålebehandling inddrager man hele det lille bækken for at behandle også de eventuelle mikrometastaser.

I flere udenlandske randomiserede undersøgelser er det påvist, at strålebehandling med samtidig Cisplatin kemoterapi giver 8-16 % bedre resultater i forhold til strålebehandling alene. Strålebehandling med samtidig ugentlig kemoterapi med Cisplatin er standard behandling.

#### FIGO IVb samt recidiv

Palliativ kemoterapi med cisplatin eller strålebehandling med palliativt sigte er det eneste, man kan tilbyde disse patienter. Disse patienter kan ikke helbredes, og derfor er det vigtigt at sørge for symptomlindring og muligvis livsforlængelse.

## Prognose

Prognosen for cervixcancer er blevet meget bedre i løbet af de sidste 20 år, men i udviklingslandene dør de fleste patienter med cervixcancer desværre af sygdommen.

5-års overlevelse i Danmark:

FIGO I:	90 %.
FIGO II B:	60 %.
FIGO III A:	56 %.
FIGO III B:	44 %.
FIGO IV A:	5 %.

### 3.8.4 Vaginalcancer { XE "Vaginal cancer" } { TC "Vaginal cancer" \f T \l "3" }

#### Epidemiologi

Der er i Danmark ca. 15 nye tilfælde af cancer vaginae pr. år. 5 % af patienterne er på diagnosetidspunktet yngre end 40 år.

NB! Kun tilfælde med primærtumor lokaliseret i vagina medregnes til denne gruppe. Andre genitale eller extragenitale cancere må udelukkes

#### Diagnostik

Gynækologisk undersøgelse i generel anæstesi. Individuelle undersøgelser afhænger af tumors histologi og udbredning.

#### Stadieinddeling

##### FIGO

Stadie I:	Tumor begrænset til vaginalvæg.
Stadie II:	Involvering af subvaginale væv, men uden ekstension til pelvis.
Stadie III:	Udbredning til det lille bækken.
Stadie IV:	Involvering af blæremucosa og/eller rectum og/eller udbredning uden for det lille bækken.

#### Behandling

Små lokaliserede overfladiske tumorer behandles kirurgisk. Ved carcinoma in situ evt. med laserbehandling.

Store tumorer behandles individuelt, ofte med kombination af ekstern strålebehandling, intrakavitær isotop og kirurgisk behandling.

#### Prognose

Overall:	50 % 5-års overlevelse (crude).
Stadie I:	95 % 5-års overlevelse.
Stadie II-III:	50 % 5-års overlevelse.
Stadie IV:	30 % 3-års overlevelse, < 10 % 5-års overlevelse.

### **3.8.5 Vulvacancer{ XE "Vulva cancer" }{ TC "Vulva cancer" \f T \l "3" }**

Cancer vulvae{ XE "Cancer vulvae" } er en speciel lokalisation af cancer cutis.

#### **Epidemiologi**

Der er i Danmark ca. 60 nye tilfælde af vulvacancer pr. år. Sygdommen ses næsten aldrig hos kvinder før 40-års alderen.

#### **Diagnostik**

Gynækologisk undersøgelse, biopsi og cystoskopi.

#### **Stadieinddeling**

##### **FIGO**

- I: Lokaliseret til vulva, tumor  $\leq$  2 cm.
- II: Lokaliseret til vulva, tumor  $>$  2 cm.
- III: Udbredelse til nedre del af urethra og/eller vagina, perineum eller anal-åbningen.
- IV A: Udbredning til øvre urethra og/eller blæremucosa eller rectum eller fikseret til bækkenvæggen.
- IV B: Fjernmetastaser.

#### **Behandling**

Hovedregel: Vulvektomi og dobbeltsidig ingvinal evt. ingvinoiliacal lymfonodektomi. Muligheden for sentinel node lokalisation og dermed bedre kirurgi er under udredning. Carcinoma in situ og stadiet I: Individuel behandling, evt. med laser. Strålebehandling er individuel.

#### **Prognose**

- Stadie I + II: 85 % 5-års overlevelse (crude).
- Stadie III: 55 % 5-års overlevelse.
- Stadie IV:  $<$  10 % 5 års overlevelse.

### **3.9 CNS-tumorer{ XE "CNS-tumorer" }**

#### **Epidemiologi**

Der er årligt ca. 750 nye tilfælde af tumorer i centralnerve-systemet, hvilket svarer til ca. 2,5 % af alle tumorer. Tallet er dog stigende. 80 % af disse tumorer er lokaliseret til cerebrum, 20 % til medulla, og 20-40 % er metastatiske tumorer.

Der er noget forskel på, hvilke tumorer, der ses hos voksne hhv. hos børn:

##### CNS tumorer hos voksne:

Gliom{ XE "Gliom" }:	50 % (50 % glioblastomer)
Hypofysetumor{ XE "Hypofysetumor" }:	15 %
Meningeom{ XE "Meningeom" }:	15 %
Andre:	20 %

##### CNS tumorer hos børn:

Primitive neuroektodermale tumorer{ XE "Primitive neuroektodermale tumorer" }

(PNET){ XE "PNET" }	30 %
Astrocytom:{ XE "Astrocytom\" }	30 %
Ependymom:{ XE "Ependymom\" }	15 %
Craniopharyngeom:{ XE "Craniopharyngeom\" }	5 %
Andre:	20 %

## Histopatologi

Gliomer udgår fra neuroglia (astrocytom{ XE "astrocytom" }, oligodendrogliom{ XE "oligodendrogliom" }).

Gliomer inddeles histopatologisk i 4 grader (Kernohan), hvor grad I og II almindeligvis anses for at være lavmaligne tumorer, mens gliomer grad III og IV er højmalignt. Grad IV-gliomer benævnes glioblastomer. Der findes overgangsformer af intermediær malignitet under grad II og III.

PNET forekommer næsten udelukkende hos børn og unge, og udgår fra neuroglia og er oftest lokaliseret i midtlinien af cerebellum og loftet af 4. ventrikel.

Ependymomer udgår fra ependymet, og er derfor altid i relation til ventrikelsystemet (forhøjet intrakranielt tryk).

Meningeomer er oftest benigne tumorer men med ekspansiv vækst. De udgår fra pia mater eller arachnoidea (falx cerebri, tentorium cerebelli, basis cranii (især kilebensvingen)).

Andre tumorer er hypofyseadenomer, hængangiomer og metastatiske tumorer (hvor metastaser fra lungecancer og mammacancer er de hyppigste).

## Klinik

Symptomer samles i 3 hovedgrupper:

- 1) Fokale udfald (pareser og lignende, Jacksons kramper).
- 2) Forhøjet intrakranielt tryk.
- 3) Irritation (epilepsi).

Typisk er der en sygehistorie med ubønhørligt fremadskridende symptomer, dog ofte med stationære perioder. Aldrig helt rask. Har psykisk ændret karakter. Hovedpine, kramper, synsforstyrrelser, kraftnedsættelse, paræstesier.

## Diagnostik

- 1) Neurologisk undersøgelse
- 2) CT-scanning, MR-scanning
- 3) Øjenundersøgelse
- 4) Angiografi

## Behandling

Behandlingsmulighederne er kirurgi, strålebehandling hhv. kemoterapi.

### Gliomer.

Den primære behandling er rent operativ, men ved svært tilgængelige tumorer tages evt. kun biopsi.

Indikation for strålebehandling vurderes i det individuelle tilfælde i samråd mellem onkolog og neurokirurg.

### Strålebehandling af voksne patienter med cerebrale gliomer

Definitioner:

CTV: Primær tumor volumen (GTV) + evt. ødem

CTV<sub>1</sub>: Præoperativ tumor volumen (GTV) + evt. ødem

CTV<sub>2</sub>: Postoperativ tumor volumen (GTV) + evt. ødem

### Strålebehandling af astrocytomer grad I-II

Strålebehandling tilbydes til patienter med

- symptomgivende resttumor eller recidiv.
- asymptomatisk men progredierende recidiv.
- asymptomatisk tumor enhancement, behandles som anaplastisk astrocytom.
- Performance status  $\leq 2$ .

Behandling foregår udfra CT-baseret dosisplanlægning.

Feltstørrelse: CTV + 1 cm skal have mindst 90 % af dosis.

Stråledosis: 45 Gy/25 fraktioner med 5 fraktioner/uge.

### Strålebehandling af astrocytomer grad III og IV og glioblastomer

Der gives kurativt intenderet strålebehandling:

Resttumor  $\leq 6$  cm.

Performance status  $\leq 2$ .

Behandling foregår udfra CT-baseret dosisplanlægning.

Feltstørrelse: CTV<sub>1</sub> + 2 cm = 90 % dosis, 45 Gy/25 fraktioner.

CTV<sub>2</sub> + 1 cm = 90 % dosis, 14,4 Gy/8 fraktioner.

Ved palliativ intenderet strålebehandling må der vurderes i det individuelle tilfælde. Der kan behandles med CTV + 2 cm, min. 90 % dosis.

Stråledosis: 30 Gy/6 fraktioner med 2 fraktioner pr. uge

### Kemoterapi til maligne oligodendrogliomer

Maligne oligodendrogliomer responderer godt på pallierende kemoterapi. Der er høje responsrater på op til 60 %, og der kan ses langvarigt respons på op til flere år.

Som kemoterapi gives PVC-kur:

(P) Procarbazin (Natulan), 60 mg/m<sup>2</sup> dag 8-21

(V) Vincristin, 1,4 mg/m<sup>2</sup> dag 8 + 29 (maximalt 2 mg)

(C) CCNU (Lomustin), 110 mg/m<sup>2</sup> dag 1

Kuren gentages hver 6. uge, og der gives maksimalt 6 serier.

Der kan også gives temozolomid (Temodal), 150 - 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 hver 6. uge og maksimalt 6 serier.

### Palliativ kemoterapi for astrocytomer grad III

Patienter, der progredierer efter kirurgi og strålebehandling, og som biologisk er under 65 år og har en performance status  $\leq 2$  kan tilbydes kemoterapi med:

CCNU (Lomustin), 110 mg/m<sup>2</sup> hver 6. uge, maksimalt 6 serier

eller evt. kemoterapi med temozolomid (Temodal), 150 - 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 hver 4. uge, maksimalt 6 serier.

### Behandling af ependymomer

Hos alle patienter skal der foretages MR-scanning af den totale cranio-spinale akse og laves cytologisk undersøgelse af cerebrospinalvæsken.

Behandlingsvalget afhænger af svarerne på disse undersøgelser:

#### Low-grade uden seeding:

Radikal kirurgi (såfremt muligt), og i så fald ingen efterbehandling.

Ved ikke-radikal kirurgi skal der gives strålebehandling:

45 Gy/25 fraktioner til CTV<sub>1</sub> + 2 cm, min. 90 % dosis

9 Gy/5 fraktioner til CTV<sub>2</sub> + 1 cm, min. 90 % dosis

#### High-grade uden seeding:

Postoperativ involved field irradiation:

45 Gy/25 fraktioner til CTV<sub>1</sub> + 2 cm, min. 90 % dosis

9 Gy/5 fraktioner til CTV<sub>2</sub> + 1 cm, min. 90 % dosis

#### Low- og high-grade med seeding:

Postoperativ strålebehandling af den cranio-spinale akse:

35 Gy/21 fraktioner med boost på 20 Gy/12 fraktioner mod primær tumor og seeding.

Dosis til seeding afhænger af udbredning og doseres derfor individuelt.

### Strålebehandling af PNET

Strålebehandling mod cerebrum og medulla spinalis med 35 Gy/20 fraktioner. Der gives boost mod tumorlejet på 10-20 Gy/5-10 fraktioner.

### Strålebehandling af gliomer i hjernestammen

Der gives strålebehandling mod tumorområdet med en stråledosis på 30-54 Gy med dosisvariation efter alder.

### **Kontrol efter strålebehandling**

Børn: Kontrolleres på pædiatrisk afdeling H2, OUH.

Voksne: Kontrolleres på neurokirurgisk, neurologisk eller medicinsk afdeling og hos egen læge.

### **Prognose**

Gliomer, grad I-II: 50-60 % 5-års overlevelse

Gliomer, grad III: 10-20 % 5-års overlevelse

Gliomer, grad IV: 0 % 5-års overlevelse

Gliomer hos børn har en bedre prognose end de tilsvarende tumorer hos voksne.

PNET: 40 % 5-års overlevelse

Ependymomer, Lavmaligne: 40 % 5-års overlevelse

Ependymomer, Højmaligne: 15 % 5-års overlevelse

## **3.10 Hæmatologi**

### **3.10.1 Akut myeloid leukæmi (AML)**

#### **Epidemiologi**

Der er ca. 250 nye tilfælde om året i Danmark. Incidensen er let stigende med alderen blandt 15-40 årige og herefter kraftigt stigende. Medianalderen er 68 år.

#### **Klinik**

De primære symptomer skyldes svigt af den normale hæmatopoiese, idet knoglemarven er fortrængt af leukæmiceller. Hertil kommer at der ofte er defekter i blodcellernes funktion. De væsentligste symptomer er infektionstendens, træthed samt blødningstendens og herudover almen sygdomsfornemmelse. Enkelte patienter har splenomegali eller lymfeknudeforstørrelse på diagnosetidspunktet, hvorimod hepatomegali er sjælden. Myeloide sarkomer i huden ses også kun sjældent. Cerebrale symptomer giver mistanke om intrakraniell blødning, som er en kendt og frygtet komplikation, især ved promyelocyt-leukæmi.

#### **Diagnostik**

Diagnosen hviler på knoglemarvsundersøgelse: morfologi, immunhistokemi, flowcytometrisk fænotypebestemmelse, kromosomundersøgelse (ca. 60 % har abnorm karyotype) og molekylærgenetiske undersøgelser (i udvalgte tilfælde).

#### **Klassifikation**

Som følge af et øget kendskab til de genetiske abnormiteter, der spiller en rolle for leukæmiudvikling, og et øget kendskab til prognostisk betydningsfulde morfologiske, immunfænotypiske og cytogenetiske egenskaber hos leukæmicellerne, har vi siden 1. januar 2002, (udover den såkaldte FAB-klassifikation) rubriceret AML-tilfælde efter de af WHO i 2001 publicerede retningslinier. Som noget nyt bliver RAEB-T { XE "RAEB-T" } (refraktær anæmi med excès af blaster i transformation), som tidligere blev klassificeret som myelodysplasi { XE "myelodysplasi" }, nu klassificeret som AML { XE "AML" }. Det vil sige, at det diagnostiske AML-kriterium "mindst 30 % blaster i marven" nu er udvidet til "mindst 20 % blaster".

#### AML med velkarakteriserede genetiske abnormiteter

AML med t(8;21)

AML med inv(16)

AML med 11q23-abnormiteter

Akut promyelocyt-leukæmi med t(15;17) (tidligere FAB M3).

#### AML med multilineær dysplasi

Med eller uden et forudgående myelodysplastisk eller myeloproliferativt syndrom.

#### Terapirelateret AML

Efter behandling med alkylerende stoffer, andre cytostatika eller stråler.

#### Andre typer af AML

Minimalt differentieret AML (~ stamcelleleukæmi = FAB M0)

AML uden udmodning af blaster (~ FAB M1)



AML med udmodning af blaster (~ FAB M2)  
Akut myelomonocytær leukæmi (~ FAB M4)  
Akut monoblastisk eller monocytær leukæmi (~ hhv. FAB M5a og FAB M5b)  
Akut erytroid leukæmi (~ FAB M6)  
Akut megakaryoblastleukæmi (~ FAB M7).

Hyppigheden af de forskellige AML-undertyper er aldersafhængig. Efter FAB-klassifikationen er typerne M1 og M2 hyppigst (udgør hver især ca. 30 %).

### **Behandling**

Patienter med høje leukocyttal ( $> 50-100 \times 10^9/l$ ) bør starte behandling samme dag, som de henvises. Initialt kan evt. gives hydroxyurea. Promyelocytleukæmi, som oftest er ledsaget af DIC eller primær hyperfibrinolyse, kræver også hurtigt indsat behandling. Generelt gælder det herudover, at behandlingens art og intensitet især vil afhænge af patientens alder og almentilstand samt af leukæmisygdommens prognostiske profil.

Som risikofaktorer betragtes højt leukocyttal ( $> 50 \times 10^9/l$ ), multilineær dysplasi (herunder tilfælde med et forudgående myelodysplastisk eller myeloproliferativt syndrom), terapirelateret AML, ekstramedullær sygdom, FAB-typerne M0, M5, M6 og M7, samt (tungtvejende) kromosomabnormiteter bortset fra t(8;21), inv(16) og t(15;17).

Hvis der er tid til det, bør evt. sværere infektioner saneres først.

Initial behandling med vitamin A-syre (all-trans retinoic acid = ATRA{ XE "ATRA" }) påbegyndes sideløbende med kemoterapi ved promyelocytleukæmi{ XE

"promyelocytleukæmi" } med et leukocyttal  $< 10 \times 10^9/l$  (og skal i øvrigt under alle omstændigheder inddrages i behandlingen af denne relativt sjældne AML-type). For behandling udover dette fremgår behandlingsstrategien pr. 1. oktober 2002 af den nedenfor viste algoritme. Bemærk, at doserne angives i absolutte værdier og ikke pr.  $m^2$ .

#### A. "Standardrisiko"-AML:

##### Patienter $< 60-65$ år

Gentagne serier Mitoxantrone (60 mg over 3 dage) og AraC (20 g over 5 dage).

Antallet af kemoterapiserier afhænger især af respons, cytopenivarighed og komplikationsmønster. Oftest gives 2 serier efter opnåelse af komplet remission.

##### Patienter $> 60-65$ år

FLEGMA, Mitoxantrone og AraC som ovenfor suppleret med Fludarabin (200 mg over 5 dage), VP-16 (1200 mg over 2 dage) og daglig G-CSF fra dag 1 til sufficient marvregeneration.

Hos patienter  $> 65-70$  år mindskes cytostatikadoserne evt. en smule.

Postremissionsbehandlingen tilpasses især patienternes almentilstand og alder.

Patienter  $> 70$  år konsolideres oftest med 1 eller 2 serier antistofbundet cytostatikum (Mylotarg{ XE "Mylotarg" }R). Hos yngre patienter i denne aldersgruppe kan der forinden evt. indskydes en serie Mitoxantrone-AraC.

#### B. Højrisiko-AML:

##### Patienter $< 60-65$ år

a) FLEGMA efterfulgt af konsoliderende postremissionsbehandling med svækket FLEGMA eller Mitoxantrone-AraC. Antallet af kure afhænger af de omstændigheder, der er omtalt under standardrisiko-AML. Ved højrisiko-cytogenetik afsluttende konsolidering med Mylotarg. Allogen stamcelletransplantation overvejes hos de yngste patienter.

b) Ved leukocyttal  $> 50 \times 10^9/l$  fordobles Mitoxantronedosis til 120 mg over 3 dage. Ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer overvejes øgning af Mitoxantronedosis i FLEGMAREGIMET.

#### Patienter > 60-65 år

Induktions- og postremissionsbehandling som ved standardrisiko-AML. Ved højrisikocytogenetik vil man dog hos de yngre patienter i denne gruppe oftest indskrænke den konsoliderende behandling til 1 eller 2 serier Mylotarg. Ved leukocyttal  $> 50 \times 10^9/l$  overvejes en øgning af Mitoxantrone-dosis hos de yngre patienter.

### **Allogen stamcelletransplantation**

Allogen transplantation med stamceller fra forligelig familiedonor overvejes hos patienter  $< 50-55$  år i første komplette remission, men med en eller flere prognostisk ugunstige faktorer. Overvejes ligeledes for samme aldersgruppe i 2. komplette remission. Transplantation med stamceller fra ubeslægtet donor overvejes hos yngre patienter med en ugunstig prognostisk profil i 2. komplette remission (evt. i 1. remission).

### **Relapsbehandling**

Indikationen for intensiv kemoterapi og dennes art og styrke vurderes individuelt, specielt under hensyntagen til patientens alder, muligheder for stamcelletransplantation og tidspunktet for relapset. Generelt er prognosen bedre, jo senere relapset opstår. I relapsbehandlingen inddrages ofte liposomalt daunorubicin (DaunoxomeR) og Mylotarg.

### **Palliativ behandling**

Patienter tilbydes palliativ behandling, når de på grund af alder eller komplicerende sygdomme ikke skønnes at kunne tåle sædvanlig induktionsbehandling. Ved høje eller stigende leukocyttal vil man oftest behandle med hydroxyurea.

### **Understøttende behandling og rutiner under induktion**

1. Subklaviakateter anlægges straks
2. Mundpleje
  - skylning x 3 daglig med kamille-the
  - klorhexidinskylning x 2 daglig
3. Monitorering af infektioner
  - inspektion af mundhulen dagligt og anogenitalregionen ved behov
  - thoraxrøntgen x 1 ugentligt
  - podning fra svælg, urin og fæces ved behov
  - blodtryk ved temperaturforhøjelse
4. Hb holdes over 5-6 mmol/l og trombocytterne over  $10 \times 10^9/l$
5. Omgående behandling af infektions- og blødningsproblemer

### **Remissionsvurdering**

Knoglemarvsundersøgelse med henblik på vurdering af behandlingsrespons: Der udtages altid en repræsentativ marvbiopsi udover marvaspirat med henblik på at udelukke tilstedeværelse af restsygdom i form af blastfoci. Disse kan undertiden findes i biopsipræparaterne, selvom koagel og udstrygninger tyder på komplet remission. Monitorering af behandlingsrespons og remissionsvurdering bør så vidt muligt bero på en kombination af forskellige teknikker, såsom morfologi, immunfænotype (flowcytometri), cytogenetik og evt. PCR-baserede metoder.

## Prognose

Afhænger afgørende af evt. tilstedeværelse af prognostisk ugunstige faktorer og af alderen. Den væsentligste prognostiske faktor er karyotypen, herudover gælder generelt, at sekundær AML (fx efter en forudgående myelodysplasifase eller efter tidligere behandling med cytostatika) har en dårlig prognose. Alderens betydning for prognosen hænger sammen med, at der er øget forekomst af prognostisk ugunstige faktorer med stigende alder, og med det forhold, at gamle mennesker tåler intensiv kemoterapi ret dårligt. Generelt kan 40-50 % af patienter under 60 år forventes helbredt. Denne andel stiger ved fravær af prognostisk ugunstige faktorer. Patienter over 60 år har en væsentlig dårligere prognose med en helbredelsesprocent, som næppe oversiger 20 %. Af de ca. 20 % af de yngre patienter, som har en såkaldt gunstig karyotype (t (8;21), inv (16) og t (15;17)) vil ca. 70 % kunne helbredes.

### **3.10.2 Myelodysplastiske syndromer (MDS{ XE "MDS" })**

#### Epidemiologi

Incidensen er ukendt, men der er antageligt mindst 200 tilfælde årligt i Danmark. MDS forekommer generelt i en ældre aldersgruppe end AML, men er i øvrigt et forstadium til AML ("præleukæmi").

#### Klinik og patofysiologi

I nogle tilfælde kan diagnosen kun stilles retrospektivt, men en række symptomer og fund tillader som regel, at diagnosen kan stilles med høj sandsynlighed. Således kan der ved kromosomundersøgelse påvises abnorme kloner i marvcellerne hos en stor del af patienterne. Billedet er præget af ineffektiv hæmatopoiese, og MDS kan manifestere sig som granulocytopeni, trombocytopeni og/eller refraktær anæmi (fx sideroblastisk eller megaloblastær).

#### Klassifikation

Ganske som for AML, er der også kommet en ny WHO-klassifikation af myelodysplastiske syndromer (se nedenfor). Forskellen fra tidligere er, at RAEB-T nu rubriceres som AML, og at CMML (kronisk myelomonocytær leukæmi) nu rubriceres som en myelodysplastisk/myeloproliferativ tilstand, hvilket afspejler, at CMML rummer en kombination af myeloproliferation, myelodysplasi og monocytose.

	Hyppighed	Blaster i marv	Kromosom-abnormitet	Udvikler AML	Overlevelse (median)
RA{ XE "RA" }	5-10 %	< 5 %	25 %	5-10 %	5 år
RARS{ XE "RARS" }	10 %	< 5 % ( $\geq$ 15 % RS)	< 10 %	1-2 %	6 år
RCMD{ XE "RCMD" }	25 %	< 5 %	40-50 %	10 %	3 år
RCMD-RS	15 %	< 5 % ( $\geq$ 15 % RS)	40-50 %	10 %?	3 år?
RAEB{ XE "RAEB" }	40 %	5-9 %	30-50 %	25 %	18 mdr.
I:		10-19 %		35 %	10 mdr.

<b>II:</b>					
<b>5q- syndromet</b> <b>XE "5q- syndromet" }</b>		< 5 %		5 %	5 år
<b>Uklassificerbart MDS</b>		< 5 %		?	?

RA = Refraktær anæmi. RARS = Refraktær anæmi med ringsideroblaster.  
 RCMD = Refraktær cytopeni med multilineær dysplasi (RS: ringsideroblaster).  
 RAEB = Refraktær anæmi med exces af blaster.

### Behandling

Hovedprincippet er observation og symptomatisk behandling af de cytopenifremkaldte komplikationer, indtil udvikling af AML. Herefter gives AML-behandling. Indikationen for intensiv kemoterapi udover ved AML er ikke helt fastlagt, men tendensen går i retning af at tilbyde AML-behandling ved symptomgivende cytopenier, især hos de få yngre patienter, hos hvem der ofte vil være indikation for allogent stamcelletransplantation. Andre behandlingsprincipper, hvis placering ikke er endeligt fastlagt, har vundet indpas på det seneste. Det drejer sig om vækstfaktorer (især erythropoietin), cyklosporin, antitymocytaglobulin og thalidomid.

### Prognose

Mange patienter dør af cytopenibetingede komplikationer før udvikling af AML. Ved manifest AML kan kemoterapi medføre en revertering til MDS. I de tilfælde, hvor der opnås morfologisk komplet remission, er denne sjældent permanent ("klonal remission").

### 3.10.3{x}e "Kronisk myeloid leukæmi (CML)" } Kronisk myeloid leukæmi (CML}{ XE "CML" } ) {tc "Kronisk myeloid leukæmi (cml) " \l 2}

#### Epidemiologi

Der er ca. 80 nye tilfælde af CML om året i Danmark. Incidensen er jævnt stigende med alderen. Medianalderen er 65 år. Mand/kvinde-ratioen er 1,6.

#### Klinik og patofysiologi

Kronisk myeloid leukæmi kan hos ældre patienter være meget vanskelig at skelne fra myelofibrose, men Philadelphia-kromosom (Ph<sup>1</sup>) findes kun ved CML. Ph<sup>1</sup> er resultatet af en translokation af kromosommateriale fra den lange arm af kromosom 22 til den lange arm af kromosom 9, t(9;22). Det således forkortede kromosom 22 kaldes Ph<sup>1</sup>-kromosomet. Granulocytterne ved CML indeholder nedsatte mængder basisk fosfatase, mens der findes øgede fosfatase-værdier ved myelofibrose.

Forhøjelse af LDH og S-cobalamin er næsten obligatorisk, og kan bidrage til monitoreringen af sygdomsaktiviteten under behandlingen.

Hos de fleste patienter indtræder efter gennemsnitlig 3 år en transformation af sygdommen ("blastkrise"), som cytomorfolgisk kan antage billedet af AML (70 %) eller ALL (30 %). Transformationen ledsages af anæmi, stigende leukocytantal med samtidig trombocytopeni, tillige ofte feber, splenomegali og knoglesmerter.

### Behandling i kronisk fase

1) Cytostatika: Hydrea 500-1500 mg dagligt. Alternativt kan anvendes Myleran 4-6 mg dagligt indtil normal blodstatus (6-8 uger), herefter kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling med Myleran, ca. 2 mg dagligt så længe der er effekt heraf.

2) Tyrosinkinase-inhibitor: Glivec-kapsler 400-600 mg dagligt. Der opnås normaliseret perifert blodbillede hos de fleste, samt for patienter i kronisk fase cytokinetisk respons hos 50-60 %.

Der er ingen langtidsdata. Registreret indikation i øjeblikket er manglende respons eller intolerance overfor Interferon. Meget tyder dog på, at Glivec vil erstatte Interferon som primært behandlingsvalg.

3) Interferonbehandling kan normalisere det perifere blodbillede hos 60-65 % af patienterne, tillige med en reduktion af Ph<sup>1</sup>-klonen hos en del af disse patienter. Hos nogle få har man registreret totalt svind af Ph<sup>1</sup>-klonen. Der gives dagligt humant rekombinant alfa-interferon 2-5 MIE/m<sup>2</sup> subcutant. Behandlingsvarigheden vil afhænge af respons og bivirkninger.

4) Allogen knoglemarvstransplantation med marv fra familedonor er indiceret hos patienter under 55 år, idet der hermed kan opnås helbredelse. Risikoen for graft-versus-host-problemer stiger betydeligt med alderen. Hos helt unge patienter vil man stille mod knoglemarvstransplantation med marv fra ubeslægtet donor.

### Behandling efter transformation

a) Lymfoblastært billede:

ALL-behandling eller varianter heraf.

b) Myeloblastært billede:

AML-induktionsbehandling, hos yngre patienter evt. med dosiseskalering.

### Prognose

Overlevelsen bestemmes væsentligst af tidspunktet for transformation, idet remissioner efter transformation kun forekommer hos ca. 20 % og sædvanligvis kun varer få måneder.

Gennemsnitlig overlevelse er ca. 3 år. Højest 15 % lever i mere end 5 år, og kun få procent i mere end 10 år.

Der er nu gode holdepunkter for, at interferonbehandling er i stand til at udskyde tidspunktet for transformation og dermed forlænge overlevelsen.

Ca. 70% af knoglemarvstransplanterede bliver langtidsoverlevende og helbredte.

## 3.10.4 Myelofibrose { XE "Myelofibrose" }

Myelofibrose kan være idiopatisk eller repræsentere slutstadiet af polycythaemia vera. Nogle tilfælde kan derfor klinisk/hæmatologisk befinde sig midt imellem de to sygdomme. Med hensyn til differentialdiagnosen over for CML henvises til bogens afsnit om CML. Ved myelofibrose **skal** en knoglemarvsbiopsi vise fibrose og et øget antal megakaryocytter. LDH og S-cobalamin er forhøjet som ved CML og polycythaemia vera.

Oftest findes anæmi, let til moderat leukocytose med perifer leuko-erythroblastose samt let til moderat trombocytopeni og betydelig splenomegali, men ingen af fundene er obligatoriske.

### Behandling

1. Acceptabel blodstatus: ingen behandling, dog evt. prednisolon 15-30 mg dagligt ved lettere hæmolyse.
2. Ved svær hæmolyse og udtalt anæmitendens +/- trombocytopeni samt ledsagende

- splenomegali kan splenektomi overvejes.
3. Ved udtalte almensymptomer og splenomegali med acceptabel blodstatus gives evt. Hydrea eller Myleran (sidstnævnte sædvanligvis kortvarigt, CAVE overdosering!). Evt. strålebehandling mod milten med 0,5-1,0 Gy 2-3 gange ugentligt i 3-6 uger, afhængig af respons (CAVE cytopeni!).

### **{xe "Polycythaemia vera"} 3.10.5 Polycythaemia vera**

Polycythaemia vera er en sygdom med abnorm forhøjelse af Hb og oftest tillige af leukocytaltal, trombocytaltal og blodvolumen, mens der ved sekundær polyglobuli kun findes forhøjet Hb. Polycythaemia vera er af og til maskeret af jernmangel, således at Hb er normal (MCV er lav), men ved tilførsel af jern stiger Hb eksplosivt.

LDH og S-cobalamin er som oftest forhøjet, og værdierne kan anvendes til vurdering af sygdomsaktiviteten, ligesom hæmatokrit-værdien også er en god monitoreringsmarkør. Trombocytose ledsages ofte af pseudo-hyperkaliæmi, som er et ikke behandlingskrævende reagensglasfænomen (kalium frigøres fra trombocytterne i forbindelse med blodets koagulation i prøvetagningsglasset).

#### **Behandling**

Behandlingsmål: Hæmatokrit holdes under 45-50 for at undgå tromboemboliske komplikationer på grund af den øgede blodviskositet.

1) Såfremt venesection ikke er nødvendig oftere end hver 2. - 3. måned, og trombocytaltallet ikke er over  $600-800 \times 10^9/l$ , kan venesection anvendes som eneste behandling. Ulempen er dog, at patienten ofte bliver træt på grund af jerndepletering, og at trombocytosen kan forværres.

2) Såfremt venesection er nødvendig oftere end hver 2. måned og/eller trombocytaltallet er over  $600-800 \times 10^9/l$ , er der indikation for cytoreduktiv behandling (oftest med Hydrea, sjældnere Myleran). Hydrea gives kontinuerligt. Dosis ligger oftest på 500-1500 mg dagligt. Myleran gives som en kort serie med 2-4 mg dagligt i 4-8 uger uden efterfølgende vedligeholdelsesbehandling (CAVE overdosering!) - kan gentages ved evt. recidiv. Samtidig med kemoterapi kan evt. gives jernbehandling.

Alternativ som cytoreduktiv behandling er Interferon evt. Anagrelid.

### **3.10.6 Akut lymfatisk leukæmi (ALL{ XE "ALL" })**

#### **Epidemiologi**

Der er årligt ca. 30 nye tilfælde af ALL hos voksne i Danmark, og næsten dobbelt så mange tilfælde hos børn.

#### **Klinik**

Ved ALL ses ikke sjældent lymfeknudesvulst og splenomegali. Herudover ligner klinikken og laboratoriefundene, det man ser ved AML. En differentialdiagnose er derfor oftest ikke mulig, før der foreligger et resultat af knoglemarvsundersøgelsen.

#### **Diagnostik**

Diagnosen baseres på morfologisk, immunhistokemisk, immunfænotypisk, cytogenetisk og evt. molekylærgenetisk undersøgelse af knoglemarven. Flowcytometrisk

immunfænotypeundersøgelse indtager en central plads.

### **Klassifikation og prognosticering**

#### Precursor B-ALL

Udgør ca. 75 % af ALL (men kun ca. 10 % af lymfoblastære lymfomer).

TdT+, CD19+, CD79+, oftest også CD10+ ("common ALL").

#### Pre-pre-B-ALL

(~ early precursor), ca. 10 %, har generelt en dårlig prognose, især ved t(9;22), som ses hos 25 %, t(4;11), t(1;19) og hypoploidi.

CD10+ har en bedre prognose.

Høj hyperploidi og t(12;21), som dog er sjælden hos voksne, har også bedre prognose.

#### Precursor T-ALL

Udgør ca. 20 % af ALL (men 85-90 % af lymfoblastære lymfomer).

Oftest CD3+, CD7+, TdT+. Evt. t(11;14).

Prognosen er bedret med intensiv behandling (HD-AraC, HD-Cyklofosfamid).

#### B-ALL ("Burkitt-ALL")

SigM+, CD19-20-22-79a+, CD10+.

Ofte t(8;14). Evt. t(2;8)/t(8;22).

Prognosen bedret med intensiv behandling (HD-methotrexat!).

### **Risikofaktorer**

Ud over det ovenfor nævnte er hyperleukocytose og sent opnået komplet remission forbundet med en dårlig prognose.

### **Behandling**

#### Precursor B-ALL og T-ALL

Intensiv sekvens af COMDA x 2, højdosis-Methotrexat/-AraC, COMD, højdosis-Methotrexat/-AraC, COMD og højdosis-Methotrexat/-AraC, med indskudte serier af intraspinal kemoterapi (6 "triple"-instillationer). (C = Cyklofosfamid; O = Oncovin; M = Metylprednisolon; D = DaunoxomeR; A = Asparaginase). Efter afsluttet behandling gives 2 års peroral vedligeholdelsesbehandling med Methotrexat og Purinethol.

#### B-ALL ("Burkitt-ALL")

Intensiv sekvens af COMDM alternerende med højdosis-Methotrexat/-AraC, i alt 4 af hver. Kurforløbet minder således om behandlingen ved precursor-ALL, dog gives ikke Asparaginase. Ved B-ALL gives det monoklonale anti-CD20-antistof MabThera{ XE "MabThera" } (~"M"), og der gives 8 triple-instillationer, som tillige påbegyndes tidligere, end ved precursor-ALL. Der gives ikke vedligeholdelsesbehandling ved B-ALL.

### **Understøttende behandling og rutiner**

Se under AML

## **3.10.7 Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL{ XE "CLL" })}{TC \12 "Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)}**

**Epidemiologi**

Der er ca. 200 nye tilfælde pr. år i Danmark. CLL optræder først efter 35-års alderen, og herefter ses en kraftigt stigende tendens. Medianalderen er godt 70 år. Mand/kvinde-ratioen er 2,2.



## Diagnose

Hæmatologi og knoglemarvsundersøgelse, inklusiv immunmarkøranalyse og kromosomanalyse. Ca. 20 % findes tilfældigt ved rutineblodprøver.

## Klinisk/morfologiske undertyper

- 1) "Typisk" CLL (B-celle fænotype).
- 2) Hairy-cell leukæmi{ XE "Hairy-cell leukæmi" } (HCL): Er sjælden. Speciel cellemorfologi med indhold af tartratresistent sur fosfatase. Splenomegali og pancytopeni er typisk. "Hårceller" er positive for både B-celle- og monocytmarkører.
- 3) Prolymfocyt leukæmi{ XE "Prolymfocyt leukæmi" } (PLL): Cytomorfologisk og klinisk ligger tilstanden midt imellem ALL og CLL. Oftest ældre patienter med stor splenomegali. Er sjælden. Traditionelt angives dårlig prognose og behandlingsrespons.
- 4) T-CLL. Er sjælden. Prognosen er dårligere end ved B-CLL.

## Stadieinddeling af typisk CLL

Stadium A: Ingen anæmi eller trombocytopeni, < 3 områder med lymfomer.

Stadium B: Ingen anæmi eller trombocytopeni, 3 eller flere områder med lymfomer.

Stadium C: Anæmi og/eller trombocytopeni.

Der defineres 5 områder med lymfomer: Hals, aksiller, ingvina, lever og milt.

## Klinik

- 1) Lymfeknudesvulst og organsvulst.
- 2) Svedtendens og vægttab.
- 3) Overhyppighed af Herpes Zoster manifestationer.
- 4) Ca. 25 % af patienterne med CLL udvikler sekundær autoimmun hæmolytisk anæmi med reticulocytose, direkte positiv Coombs test og forhøjelse af bilirubin og LDH. Sekundær autoimmun trombocytopeni optræder hos ca. 5 % af patienterne.

## Laboratoriefund

1. Leucocytose: absolut lymfocytal  $> 5 \times 10^9/l$  og hos de fleste mellem  $30 - 300 \times 10^9/l$ .
2. Differentialtælling: 70 – 100 % lymfocytter.
3. Lymfocytter udgør 25 – 95 % af alle celler i knoglemarven.
4. Evt. anæmi og/eller trombocytopeni .
5. Ofte lave immunglobuliner, 5-10 % har M-komponent, oftest IgM.
6. Udvikler ikke blastkrise som CML, men undertiden ses transformation til NHL-lymfom af højere malignitetsgrad (Richter syndrom{ XE "Richter syndrom" }), som ofte er behandlingsresistent.

## Behandling

### A) Typisk CLL

*Stadium A:* Observation indtil progression til stadium B eller C.

*Stadium B og C:* Leukeran 10 mg dagligt indtil normal blodstatus (ca. 6-8 uger), herefter vedligeholdelsesbehandling med 2 mg dagligt (eller 5 mg x 3 ugentligt), så længe der er effekt af behandlingen. Behandlingen kan evt. suppleres med prednisolon 25 mg dagligt i nogle måneder. Alternativt kan specielt hos yngre primært anvendes Fludarabin, som ellers ofte bruges som 2.linie behandling. Ved betydelig splenomegali, refraktær over for me-

dikamentel behandling, foretages evt. splenektomi eller strålebehandling af milten som ved myelofibrose.

Autoimmun hæmolytisk anæmi (evt. autoimmun trombocytopeni) behandles med højdosis steroid (100 mg prednisolon dagligt) samt cytostatika. Ved recidiverende infektioner gives profylaktisk antibiotisk behandling og/eller intermitterende i.v. immunglobulinbehandling. **NB:** Størrelsen af lymfocyttallet i blodet indgår ikke i stadieinddelingen og dermed ikke i indikationer for behandling. Hos mange patienter giver prednisolonbehandling faktisk anledning til hurtig, men forbigående stigning af antallet af lymfocytter i det perifere blod, hvilket ikke er et tegn til sygdomsprogression, men ofte et varsel om god behandlingseffekt.

#### B) Hairy-cell leukæmi

Alfa-interferonbehandling i lav dosering (2 MIE/m<sup>2</sup> s.c. x 3 pr. uge) fører ofte til tilsyneladende komplette remissioner, men sygdommen recidiverer ved ophør af behandlingen. Cytostatisk behandling med 2-CdA (Leustatin) i et par behandlingsserier medfører tilsyneladende varig remission hos et flertal af patienterne og har nu erstattet anden behandling.

#### C) Prolymfocytleukæmi

Behandles traditionelt med CHOP. Højdosisbehandling er eksperimentel.  
(C = cyclofosfamid, H = adriamycin, O = vincristin, P = prednisolon)

#### **Prognose (for typisk CLL)**

Stadium A: Medianoverlevelse ca. 100 måneder.

Stadium B: Medianoverlevelse ca. 50 måneder.

Stadium C: Medianoverlevelse ca. 25 måneder.

Alle stadier: Medianoverlevelse ca. 60 måneder.

### **3.10.8 Hodgkin's sygdom** { XE "Hodgkin's sygdom" } {TC \12 "Hodgkin's sygdom" }

#### **Epidemiologi**

Der er i Danmark ca. 100 nye tilfælde årligt. Blandt patienterne er 60 % mænd, 40 % kvinder. Der er 2 aldersmaxima, et omkring 30 år og et omkring 60 år. Over halvdelen af tilfældene er hos patienter yngre end 40 år. - Der er måske let faldende incidens.

#### **Histopatologi**

Inddeles traditionelt i Lymfocytic Predominance (LP ca. 1/6), Nodulær Sklerose (NS ca. 1/2), Mixed Cellularity (MC ca. 1/3) og Lymfocytic Depletion (LD mindre end 1/10). Nye undersøgelser viser at tumorcellerne (Reed Sternberg) er B-lymfocyt-deriverede. LP og LD er tvivlsomme som Mb. Hodgkin.

#### **Klinik**

Asymptomatisk lymfeknudesvulst, hyppigst på hals (mere end 2/3). Højest 10 % ekstranodal præsentation. Ca. 1/3 af patienterne har systemiske symptomer ("B-symptomer"): feber, nattesved, vægttab, hudkløe, sjældnere alkohol-intolerans. Den anatomiske spredning af sygdommen foregår trinvist fra region til region.

## Diagnostik

Biopsi, røntgen af thorax, hoved-halsundersøgelse, lever-milt-scintigrafi, CT-scanning af thorax og abdomen.

Ved klinisk stadie I-II A, udføres før behandling undertiden stadig på særlig indikation eksplorativ laparotomi med splenektomi og biopsi fra lever og lymfeknuder.

Før evt. splenektomi skal patienten pneumokok-vaccineres mindst 14 dage før operationen.

## Klinisk stadieinddeling (Ann-Arbor)

Stadium I: Lymfomer i én anatomisk region.

Stadium II: Lymfomer i to eller flere regioner på samme side af diaphragma.

Stadium III: Sygdom på begge sider af diaphragma, men begrænset til lymfeknuder, milt eller svælget.

Stadium IV: Parenkyminvolvering (lunger, lever, knoglemarv m.v.)

- Er begge sider af halsen inddraget, regnes dette som 2 regioner. Desuden angives +/- B-symptomer (her medregnes kun feber  $> 38^{\circ}\text{C}$ , nattesved og/eller vægttab på mindst 10 % over 2 år).

## Behandling

Ved behandling tages hensyn til alder, anatomisk lokalisation og tumorbyrde.

Stadium I A, II A, I B:

2-6 serier ABVD efterfulgt af strålebehandling mod involved field med 30 Gy/17 fraktioner (35 Gy/20 fraktioner ved resttumor efter kemoterapi).

Stadium II B, III-IV A + B:

Alternerende kemoterapi med ABVD og COPP, 4 serier af hver (for at sprede toksiciteten).

Hvis enten oprindelig bulky tumor eller resttumor efter kemoterapi, da supplerende strålebehandling mod involved field med 30-35 Gy/17-20 fraktioner.

## Recidivbehandling

Recidiv efter ren strålebehandling behandles med ABVD/COPP.

Recidiv efter ABVD/COPP behandles med MIME. Herefter overvejes højdosisbehandling (BEAM) med stamcelletransplantation.

## Prognose

Stadium I A: 5 års overlevelse (crude): 95-100 %

Stadium II A: 5 års overlevelse (crude): 85- 90 %

Stadium I-II B, III A,B: 5 års overlevelse (crude): 65 %

Stadium IVA,B: 5 års overlevelse (crude): 40 %

Prognosen ved recidiv er forbedret væsentligt med højdosisbehandling.

## 3.10.9 Lymphoma malignum non-Hodgkin (NHL{ XE "NHL" }) {TC \12 "Lymphoma malignum non-Hodgkin }

### Epidemiologi

Dette er en broget gruppe af maligne sygdomme, som er derivet fra B-lymfocytrækken (ca. 90 %) eller T-lymfocytrækken (ca. 10 %). Det er den hyppigste hæmatologiske neoplasi med en incidensrate i Danmark på 9,5 pr.  $10^5$  indbyggere, hvilket svarer til 550-600 nye tilfælde

pr. år. Incidensen er stigende med omkring 5 % pr. år. Ætiologierne er ukendte, men udvikling af NHL skyldes formentlig mange forskellige faktorer. Virus spiller en rolle, og NHL ses således som komplikation til HIV-infektion. Miljøfaktorer er fremhævet, bl.a. eksposition for insekticider.

### Histopatologi

De meget forskelligartede sygdomsbilleder indenfor gruppen har voldt store klassifikationsproblemer. Anvendte klassifikationer er Kiel (opdateret), IWF (International Working Formulation) og sidst fremkomne REAL. Uanset forskelle fra klassifikation til klassifikation fremstår efterhånden (som syntese) nogle større undergrupper, som kan beskrives som sygdomsenheder (se nedenstående tabel), og som tilsammen rubricerer mere end 90 % af alle NHL. Klinisk fremtræder NHL som indolente (småcellede, ofte follikulære) eller som aggressive (oftest storcellede, diffuse) typer. Hertil kommer lymfoblastære former, som har lighedspunkter med ALL. Fænotypisk ligner de forskellige tumorceller normale celler i T- og B-lymfocytternes udviklingsrækker, hvilket kan anvendes differentialdiagnostisk ved brug af monoklonale antistoffer som markører.

Inddeling af NHL i de vigtigste undertyper	
A. Indolente lavmaligne	- Follikulært kimcenterlymfom - Lavmalignt MALTOM - CLL-lymfom - Immunocytomer
B. Intermediære	- Mantle cell lymfom
C. Aggressive højmaligne	- Diffuse storcellede - Polymorft T-lymfom
D. Lymfoblastære	- Burkitt/Burkitt like - T- og præ B-typer

Polymorft T-lymfom benævnes også perifert T-lymfom (højmalignt). Mycosis fungoides-Sezary-syndrom er kutane lavmaligne T-lymfomer.

En vestdansk multicenterundersøgelse (LYFO) har siden 1983 registreret alle lymfomtilfælde vest for Store Bælt. Projektet koordineres af hæmatologisk afdeling i Odense. Information om aktuelle protokoller kan fås fra projektsekretariatet.

### Diagnose

Histologisk undersøgelse af fjernet lymfeknude eller ekstranodalt væv (om muligt ufikseret med henblik på markører), cristapunktur og Islambiopsi, CT-scanning af thorax og abdomen. Blodprøverne suppleres med LDH, S-calcium, S-urat, hæmolyseprøver, immunglobuliner og M-komponent. Se i øvrigt registreringsskema til LYFO.

### Stadieinddeling

Ann-Arbor klassifikation som for Mb. Hodgkin (se denne).

### Behandling

#### Lavmaligne lymfomer stadium I og II

Der gives strålebehandling, 26 Gy/13 fraktioner. Der henvises til *Instruks for strålebehandling af hæmatologiske sygdomme*.

#### Lavmaligne lymfomer stadium III og IV

Der kan behandles med Leukeran eller CHOP. Lavmaligne tumorer responderer også på behandling med Fludarabin. Højdosise behandling med stamcelletransplantation, som er eksperimentel behandling, kan overvejes hos yngre patienter med lavmalignt kimcenterlymfom. Patienter med ren nodal udbredning uden involvering af milt eller knoglemarv kan behandles med TNI (Total Node Irradiation).

#### Intermediært maligne lymfomer stadium I og II

CHOP x 6 efterfulgt af strålebehandling mod involved field med 26 Gy/13 fraktioner.

#### Intermediært maligne lymfomer stadium III og IV

CHOP x 8. - Mere intensive regimer (jf. Højmaligne lymfomer stadium III og IV) og herunder højdosisebehandling kan overvejes. Prognosen er dårlig (mantle cell lymfom), og flere eksperimentelle regimer har været foreslået, uden at der er registreret overbevisende effekt. Patienter med udbredt intraabdominal sygdom, men uden perifere manifestationer og uden marvinvolvering, gives helabdominal strålebestråling med 26 Gy/21 fraktioner med nyreafdækning efter 14 fraktioner (=17,3 Gy).

#### Højmaligne lymfomer stadium I og II

CHOP x 6, efterfulgt af strålebehandling mod involved field til en dosis af 30 Gy/15 fraktioner.

#### Højmaligne lymfomer stadium III og IV

CHOP x 8, evt. suppleret med højdosise MTX/leucovorin på dag 14 mellem behandlingsserierne. Patienter under 65 år med dårlige prognostiske udsigter på diagnosetidspunktet (jf. internationalt prognostisk index) kan randomiseres i international multicenterundersøgelse til enten konventionel behandling (CHOP x 8) eller til 3 serier CHOP efterfulgt af højdosisebehandling (BEAM) med stamcelletransplantation. Knoglemarvsinfiltration samt tatisengagement ved højmaligne lymfomer indicerer CNS-profylakse som ved ALL.

#### Lymfoblastisk lymfom (inkl. Burkitt og convoluted cell type)

Behandles som ALL (se denne). Højdosisebehandling med stamcelletransplantation kommer ofte på tale.

#### Til ældre patienter eller patienter med kardiale problemer

Hvor CHOP ville være indiceret, vælges et modificeret regime givet over 2 dage med epirubicin i stedet for adriamycin (CEOP).

#### Kutane T-celle-lymfomer

Kutane T-celle-lymfomer kan behandles med alfa-interferon enten intralæsionelt ved isolerede læsioner eller som systemisk monoterapi (s.c.) ved diffuse manifestationer. Intralæsionelt gives 5 MIE x 3 pr. uge indtil komplet remission. Systemisk gives 3 MIE s.c. langsomt stigende til ca. 10 MIE dagligt over de første 4 måneder. Derefter x 3 ugentligt. Behandlingen gives i ca. 1 år (for bivirkninger, se under afsnittet Cytostatika). Udbredt Mycosis fungoides uden tumormanifestationer kan behandles med helhudsbestråling (udføres efter særlig aftale i Herlev).

### **Recidivbehandling efter CHOP**

Overvejende MIME eller Mini-BEAM. Yngre kemosensitive patienter med højmaligne lymfomer behandles efter 2-4 serier MIME med højdosis kemoterapi (BEAM). Stamceller hertil opnås oftest ved mobilisering med højdosis cyklofosamid og stimulation med G-CSF (se afsnit om knoglemarvstranplantation).

### **Prognose**

5-års overlevelsen er ca. 50 %, idet lavt stadium og lavmalign histologi forbedrer prognosen, mens udbredt sygdom og højmalig histologi tilsvarende trækker modsat. Egentlig kurativ effekt kan kun forventes ved lokaliserede lavmaligne samt ved de højmaligne og lymfoblastære lymfomer. Dissemineret lavmalignt lymfom kan ikke helbredes, men den mediane levetid er lang for kimcenterlymfomet (foll. CC/CB) 7-10 år.

Følgende parametre har vist sig at have relation til en dårligere prognose: Tilstedeværelsen af B-symptomer, forhøjelse af LDH, højt stadium, performance status (>2), flere ekstranodale sites. De nævnte prognostiske parametre gælder højmaligne lymfomer (internationalt prognostisk index). Forhøjet S-urat og S-calcium betyder også dårlig prognose (LYFO).

## **3.10.10 Myelomatose**

### **Epidemiologi**

Incidensen er ca. 3/100.000/år, og der er ca. 200 nye tilfælde af myelomatose pr. år i Danmark. 90 % af patienterne er over 60 år.

### **Klinik**

Skelet-sygdom ses initialt hos 70 % af patienterne, men stiger siden til 85-90 %. Solitært plasmocytom ses hos knapt 10 %.

30 % har hyperkalcæmi på diagnosetidspunktet, og yderligere 30 % får det senere i forløbet.

Anæmi på grund af knoglemarvsdysfunktion (plasmacelleinfiltration) ses på diagnosetidspunktet hos ca. 70 % af patienterne. Leuko- og trombocytopeni ses sjældnere.

Der er hypogammaglobulinæmi, og de abnorme plasmaceller producerer forskellige paraproteiner (M-komponenter):

- IgG hos ca. 50 %
- IgA hos ca. 20 %
- IgD hos ca. 2 %
- IgE hos < 0,01 %

Lette kæder af enten kappa- eller lambda-type udskilles i urinen hos 70-80 % af patienterne, og det ses uden samtidig S-M-komponent hos ca. 10 %. Som følge af paraproteinæmien ses hypersedimentation med pengerrulledannelse. Mere sjældne følger af paraproteinæmien er hæmodilution og hyperviskositet (plasmaviskositet > 5 arb. enh.), hvilket forekommer hos ca. 2 % af patienterne.

Marvdysfunktion og kompromitteret antistofproduktion er medvirkende til den øgede infektionstilbøjelighed.

Nyresygdom optræder før eller siden hos ca. 50 % af patienterne, og skyldes især tubulusskade (andre mulige faktorer er hyperurikosuri, nefrocalcinose, amyloidaflejring eller plasmacelleinfiltration i nyrene).

Neurologiske syndromer omfatter ændringer i bevidsthedstilstanden, konfusion (kan skyldes hypercalcæmi, hyperviskositet). Kompression af medulla spinalis og radices, hvilket ses hos

ca. 10 %, er oftest ekstradural kompression.

Sjældnere syndromer: Intracerebralt plasmocytom, karpaltunnelsyndrom, perifer neuropati.

## Diagnostik

Forekomst af M-komponent

Benigne tilstande	Maligne sygdomme
Ved leversygdom	Myelomatose
Ved infektioner	CLL
Ved autoimmune sygdomme	Mb. Waldenström
	Non Hodgkin-lymfom
	Amyloidose

Diagnostiske kriterier for myelomatose:

**1)** Påvisning af mere end 5 % myelomceller i knoglemarv (monoklonale ved immunperoxidase farvning).

**I kombination med enten a), b) eller c)**

**a)** Påvisning af M-komponent i serum type IgG > 30 g/l, IgA > 20 g/l med letkæderestriktion (enten kappa eller lambda). Sjældent forekommer andre typer M-komponent (IgD, IgE).

**b)** Påvisning af lette kæder (kappa eller lamda) i urinen i høj koncentration, > 60 mg/l.

**c)** Osteolytiske knoglefoci

MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance er en tilstand { XE "MGUS" } karakteriseret ved forekomst af en mindre M-komponent i serum og/eller udskillelse af begrænsede mængder lette kæder i urinen. Myelomatose skal udelukkes (jf. diagnostiske kriterier) og ligeledes anden B-celle-neoplasi. MGUS findes hos mindst 3 % af populationen over 70 år. Patienterne er upåvirkede af tilstanden, som ikke kræver behandling.

## Behandling

Symptomfrie myelomatosepatienter med indolent sygdom ("smoldering myeloma") kan observeres uden cytoreduktiv behandling, og fx ses hver 2. måned. Behandlingsindikation opstår imidlertid ved tegn på progressiv sygdom, fx knoglesmerter, stigende M-komponent, anæmi, hyperkalcæmi, påvirket nyrefunktion og medullære kompressionssymptomer.

### Cytostatisk behandling

Alkeran 15 mg dagligt p.o. i 4 dage + Prednisolon 100 mg dagligt p.o. også i 4 dage.

Gentages hver 6. uge, så længe paraproteinkoncentrationen falder. Når konstante værdier er nået, øges intervallet mellem behandlingerne til 8 uger. Ved primært eller sekundært behandlingssvigt gives Cyclofosamid 100 mg dagligt p.o. samt Prednisolon 25 mg dagligt. Ved manglende effekt heraf kan forsøges Mitoxantrone 8 mg hver 2.-3. uge, alternativt CCNU 80 mg som enkeltstof hver 4.-6. uge. Yngre patienter med hurtigt progredierende sygdom kan behandles med kombinationskemoterapi (VAD).

Prognosen er indenfor de sidste år forbedret betydeligt (fordoblet levetid) ved etablering af højdosisbehandling med Alkeran, hvilket kræver stamcelletransplantation. Denne behandling kan gennemføres hos yngre (aldersgrænse 60-70 år) uden sværere komplicerende sygdomme.

### Strålebehandling

Palliativ strålebehandling mod smertende knoglefoci: 8 Gy/1 fraktion eller 15 Gy/3 fraktioner. Ved tværsnitssyndromer: Øjeblikkeligt neurokirurgisk behandling efterfulgt af stråleterapi mod operationsområdet med 40 Gy/20 daglige fraktioner.  
Solitært plasmocytom: 40 Gy/20 daglige fraktioner.

### Anden behandling

Behandling af infektioner er vigtigt.

Interferon kan forlænge varigheden af en cytostatikainduceret remission, men forbedret overlevelse er ikke dokumenteret overbevisende.

Hypercalcæmi: Hydrering, bisfosfonat (APD), prednisolon.

Hyperviskositetssyndrom: Akut plasmaferese ved truende cerebrale symptomer (konfusion, syns- og høreforstyrrelser). Udføres af klinisk immunologisk afdeling efter nærmere aftale.

### **Prognose**

Gennemsnitlig overlevelse er 30 måneder. Prognosen dårligst ved høj paraproteinudskillelse (især letkæde-sygdom og IgA), anæmi, hypercalcæmi, udbredte knogleforandringer og nefropati.

God prognose ses ved solitære plasmocytomer (+/- senere generaliseret sygdom), samt ved sygdom, der debuterer med tværsnitssyndrom. Prognosen er som anført bedret betydeligt for patienter behandlet med højdosis Alkeran efterfulgt af stamcelletransplantation.

## **3.11 Maligne sygdomme hos børn**

### **Epidemiologi**

I Danmark er der årligt ca. 150 nye tilfælde af cancer hos børn under 15 år. Kræftsygdomme er den næsthøypigste dødsårsag blandt børn mellem 1 og 15 år. Dreng/pige-ratioen er ca. 1,0. Der har været en lille stigning i antallet af hjernetumorer, men derudover har incidensen stort set været uændret de seneste årtier.

CNS-tumorer er den hyppigste pædiatriske cancerform og udgør ca. 2/5 af alle cancertilfælde hos børn. Dernæst følger leukæmi, som udgør ca. 1/4 af cancerne hos børn, og i 75-85 % af tilfældene er det leukæmi af lymfoblastær type (ALL).

### **Histopatologi**

Fordelingen af maligne tumorer hos børn:

CNS-tumorer:	40 %
Leukæmi:	25 %
Andre:	6 %
Lymfomer:	10 %
Neuroblastomer:	5 %
Wilms tumor:	5 %
Bløddelssarkomer:	3 %
Knogletumorer:	2 %
Kimcelletumorer:	2 %
Retinoblastom:	2 %

De non-epiteliale tumorer udgør over 90 % af samtlige tumorer hos børn.



## **Behandling**

Behandlingen af maligne sygdomme hos børn varetages af pædiaterne, og Onkologisk afdeling inddrages kun i de tilfælde, hvor behandlingen indbefatter strålebehandling. Derfor skal der her kun nævnes lidt om strålebehandling af børn, og der henvises i øvrigt til pædiatriske lærebøger, instrukser og behandlingsprotokoller.

Langt de fleste børn med maligne sygdomme behandles efter internationale eller nationale behandlingsprotokoller i regi under International Society of Paediatric Oncology (SIOP) eller Dansk Selskab for Pædiatrisk Onkologi og Hæmatologi.

Hovedparten af de børn, der behandles med stråleterapi har CNS-tumorer. Retningslinierne for behandlingen følger i stort omfang retningslinierne for behandling af voksne med disse tumorer, og der henvises derfor hertil. Der foreligger koordinering af behandlingen af børn med CNS-tumorer ved de onkologiske afdelinger i Vestdanmark (Vestdansk børne-neuro-onkologi-gruppe) i behandlingsprotokollen VD-BNG 96. De samme retningslinier for behandling er nu tillige indført i Østdanmark.

Strålebehandling af børn indebærer det særlige problem, at væksten af bestrålede knogler er påvirket. Derfor er det tvingende nødvendigt at behandle symmetrisk, dvs. ens på begge sider, og specielt på ryghvirvlerne, så børnene ikke vokser skævt. Ligeledes er især hjernen hos meget små børn (børn under 3 år) meget strålefølsom, så de tåler ikke de samme stråledoser som ældre børn, og specielt deres psykiske funktioner som sprogfunktion, indlæring og hukommelse bliver påvirket. Disse strålebivirkninger forstærkes meget, såfremt børnene tillige har fået kemoterapi. Desuden medfører bestråling af hypothalamus/hypofyse-regionen ofte problemer med hormonbalancen. Derfor følges disse børn tæt med hensyn til behov for substitutionsbehandling.

### **3.12 Metastase fra ukendt primærtumor { XE "Metastase fra ukendt primærtumor" } { XE "ukendt primærtumor" }**

#### **Epidemiologi**

Der ses 300-400 nye tilfælde om året i Danmark, hvilket skønsmæssigt svarer til 1-2 % af al nydiagnosticeret cancer. - Antallet afhænger selvfølgelig af graden af udredning.

#### **Patologi**

Oftest adenokarcinom. Det primære udgangspunkt er hyppigst enten gastrointestinalkanalen, lunger, eller mammae.

#### **Klinik**

Oftest debut i form af metastaser i lever. Derudover ses ofte lymfeknudemetastaser (hals, aksil, mediastinum og retroperitoneum) og metastaser i lunger, knogler eller CNS.

#### **Diagnostik**

Udredningen foregår inden patienten henvises til behandling på onkologisk afdeling, men sker i samarbejde mellem henvisende afdeling, onkolog, patolog og radiolog.

Det vigtigste formål med udredningen er at finde de potentielt kurable sygdomme, fx lymfom, germinalcelletumor eller planocellulære karcinomer i lymfeknude på hals.

Udredningen afhænger af metastasens lokalisation, patologi og patientens almentilstand. Med henblik på at finde de potentielt kurable sygdomme eller andre sygdomme, hvor livsforlængelse eller god palliation kan tilbydes, undersøges specielt for primært udgangspunkt i testes, det lymfatiske apparat, ovarier, mammae, thyreoidea, lunger, colon, rektum, ventrikel og prostata.

Histologisk undersøgelse er uhyre vigtig. Det gælder om at få en god, stor biopsi fra metastasen/metastaserne, således at der kan foretages markørbestemmelser, immunhistokemi, og receptoranalyser. Disse undersøgelser kan dels afsløre lymfomer og dels give et bud på, om tumor er et sarkom, et melanom, adenokarcinom eller planocellulært karcinom, hvilket er retningsgivende i den videre jagt på tumor. Rebioptering kan evt. være nødvendig.

Grundig anamnese (inkl. tidligere fjernede hudtumorer o. lign.) og grundig objektiv undersøgelse.

For at nedsætte ventetiden mest muligt bør man straks planlægge et undersøgelsesprogram, og alle undersøgelser bestilles samtidigt. Specielt undersøges mammae (mammografi), genitalia interna (GU), prostata og genitalia externa, og huden undersøges for melanomer, herunder lyse pletter som tegn på regredierede melanomer. Ved lymfeknuder på halsen foretages udredning jf. ”Referenceprogram for patienter med lymfeknudemetastaser på halsen fra ukendt primærtumor” (kan fås på afdelingen). Hos patienter med adenokarcinommetastaser (specielt levermetastaser) foretages CT-scanning af thorax og abdomen, gastroskopi og koloskopi. På mistanke bestilles andre undersøgelser, fx bronkoskopi eller thyreoideaskintigrafi.

Blodprøver: HCG og AFP (germinalcelletumorer), PSA (prostata), CA125 (ovarier), thyreoglobulin (thyreoideacancer).

Hos patienter med multiple metastaser og dårlig almentilstand bør ekstensiv udredning overvejes nøje og ofte undlades, da der her kun sjældent vil være et behandlingstilbud.

### **Behandling (når primærtumor ikke findes)**

Solitær lymfeknudemetastase fra planocellulært karcinom på halsen: Strålebehandling i kurative doser på store hoved-halsfelter. Der henvises til afdelingens referenceprogram for patienter med lymfeknudemetastaser på halsen fra ukendt primærtumor.

Aksillymfeknude: Kvinder tilbydes behandling som ved primær mammacancer, selvom primærtumor ikke findes.

Retroperitoneale og mediastinale tumorer hos yngre mænd: Hvor markørnegative, ekstragonadale, germinative tumorer ikke kan udelukkes, tilbydes behandling med BEP (Bleomycin, Etoposid og Cisplatin).

Ved parenkymmetastaser, især lavt differentieret adenokarcinom eller udifferentieret karcinom, kan man i udvalgte tilfælde forsøge kombinationskemoterapi efter individuel vurdering (fx Carboplatin + Vinorelbine).

Der er generelt ingen behandlingstilbud med kemoterapi til patienter med planocellulært karcinom eller patienter med multiple metastaser og påvirket almentilstand.

Øvrige patienter: Hvis klinikken tyder på et bestemt udgangspunkt tilbydes behandling i forhold til den formodede primærtumor, fx tilbydes kvinder med adenokarcinom i peritoneum behandling som en patient med ovariecancer, og en patient med lungemetastaser tilbydes ofte

behandling som ved primær lungecancer.

**Prognose**

Med mindre kurativ behandling kan tilbydes, er prognosen gennemgående dårlig. For ældre patienter med multiple metastaser er den mediane overlevelse 3-4 måneder. Patienter med lavt differentieret adenokarcinom og god almentilstand har en median overlevelse på 12 måneder med kemoterapi.

## **4. BEHANDLING**

### **4.1 Palliativ behandling**

#### **Definition**

Palliativ behandling{ XE "Palliativ behandling" } er behandling af patientens symptomer med henblik på at mildne eller afhjælpe disse. Palliativ behandling kan finde sted på et hvert tidspunkt i et sygdomsforløb og er ikke synonymt med terminal behandling/pleje.

#### **Baggrund**

Den palliative behandlings mål er at fjerne eller mindske symptomer i forbindelse med patientens sygdom eller behandlingen af denne. Begrebet er dermed ikke begrænset til cancersygdomme, men indtager en central plads i onkologien. Målet med dette korte kapitel er at sikre opmærksomhed på den palliative behandling og ikke at give behandlingsretningslinier, for behandling henvises til andre kapitler samt specifik litteratur. Det er vigtigt at få gjort op med den udbredte diagnostiske og terapeutiske nihilisme og laissez faire, der præger mange lægers holdning overfor uhelbredeligt syge cancerpatienter. Det skal gøres klart, at palliativ behandling fra lægelig side kræver aktiv diagnostik og terapi.

#### **Organisation**

Den behandlende læge må spille en aktiv og udfarende rolle i den palliative behandling, men et multidisciplinært teamwork er en forudsætning for succes.

#### **Symptomer**

Eksempler på symptomer, der kan gribes ind mod, er smerter, gastrointestinale symptomer som kvalme og opkastning, mundtørhed, respirationsproblemer, infektioner, søvnproblemer, endokrinologiske og metaboliske forstyrrelser, lymfødem, hovedpine, depression og angst, sociale problemer, familieforhold og spirituelle spørgsmål.

#### **Behandling**

Behandlingen omfatter således indgreb mod fysiske symptomer, psykiske symptomer og sociale forhold, men også modulering af den primære sygdomsproces - in casu cancersygdommen - med antineoplastisk behandling i form af kemoterapi og anden medikamentel behandling, stråleterapi og kirurgi.

Behandlingen må individualiseres og løbende korrigeres, ligesom behandlingens mål må tilpasses efter den enkelte patients situation. Der er betydelig variation af effekt fra patient til patient, ganske som der er forskel i patienternes tolerance for og accept af symptomer og indgreb.

For regulære behandlingsforslag må henvises til relevante afsnit i denne bog, samt det tiltagende antal bøger om dette emne.

#### **Litteraturforslag**

Oxford Textbook of Palliative Medicine (stor og omfattende lærebog).

## 4.2 Strålebehandling

### 4.2.1 Standardfelter og standarddoser

#### **Abdominal strålebehandling for ascites{ XE "ascites" }**

Behandlingsteknik: Fotonbestråling mod hele abdomen.

Feltgrænser: Proximalt og markant på diafragma. Distalt: 1 cm under foramina obturatoria.

Lateralt: Feltet går ud i fri luft på begge sider.

Afdækning: Ingen.

Dosis: 7 Gy /1 fraktion.

#### **Tumor cerebri{ XE "Tumor cerebri" }**

Behandlingsteknik: CT-baseret planlægning. Patienten anbringes i fikationssskal med plastikforskal, hvorpå felterne indtegnes. Afhængig af tumors placering lejres patienten i ryg- eller bugleje.

Feltgrænser: Afhængig af tumorlokalisering. Margin 1-3 cm afhængigt af histologi.

Afdækning: I henhold til margin.

Kompensationsfilter: Bruges ved store felter.

Dosis og fraktionering: (Se retningslinier for strålebehandling af voksne patienter med primære CNS-tumorer). Fraktionering: 1,8 Gy ad gangen. Kurativt gives - afhængigt af histologi - 54-60 Gy/30-33 fraktioner. Boost efter 46 Gy med 1 cm's margin.

#### **Neoplasma malignum cervicis uteri{ XE "Neoplasma malignum cervicis uteri" }**

Behandlingsteknik: Se protokol (NOCECA{ XE "NOCECA" }, strålebehandling af Cancer Colli Uteri). Patienten i rygleje.

Type 1: < 8 cm, dvs. fortrinsvis IIb. Primære target: Uterus og tumor fastlagt ved GU og terapiscanning. Sekundære target: Lymfeknuder i bækkenet inkl. iliacale commune.

Type 2: > 8 cm, dvs. ofte stadium III. Primære target: Uterus, tumor og evt. lymfeknuder fastlagt ved GU og terapiscanning. Sekundære target: Lymfeknuder i bækkenet inkl. iliacale commune.

Type 3: Anvendes hvor intrakavitær behandling ikke er mulig. Primære target: Uterus, tumor og evt. lymfeknuder fastlagt ved GU og terapiscanning. Sekundære target: Lymfeknuder i bækkenet inkl. iliacale commune. Obs! Fibromer er ikke target.

Feltgrænser:

Type 1: 4-feltsteknik + intrakavitær behandling.

Type 2: 4-feltsteknik + intrakavitær behandling.

Type 3: 4-feltsteknik uden intrakavitær behandling. AP-FELTER: Proximalt: Mellem L4 og L5. Distalt: 1 cm under foramina obturatoria. Lateralt: 2 cm lateralt for linea terminalis. SIDEFELTER: På RO er der sat sølvstifter svarende til tumor. Ved terapiscanning tampon med kontrast i vagina. GTV tillægges margin på 1 cm. Der skal være fuld dosis i øverste 1/3 af vagina.

Afdækning: AP-FELTER: Caput femoris og bækken 1 cm lateralt for sacroiliacaled.

Kompensationsfilter: FORFRAFELT: Benyttes såfremt højdevariationen i feltet er mere end 3 cm. BAGFRAFELT: Normalt ingen compensation.

Dosis og fraktionering:

Type 1: 50 Gy/25 daglige fraktioner, 3 gange cæsiumoplægning (10 Gy i punkt A),

- Type 2: efter hhv. 20, 40 og 50 Gy. I alt 80 Gy i punkt A.  
50 Gy/25 daglige fraktioner, 2 gange cæsiumoplægning efter hhv. 30 og 50 Gy. Boost på sidefelter, 10 Gy/5 fraktioner. I alt 80 Gy i punkt A, ca. 65 Gy i punkt B.
- Type 3: 56 Gy/28 daglige fraktioner, boost på sidefelter, 24 Gy/12 fraktioner. I alt 80 Gy i punkt A. Ved tumor i nederste del af vagina medinddrages denne med 2 cm's margen. Evt. afsluttes med boost 4 Gy/2 fraktioner.

### **Neoplasma malignum corporis uteri{ XE "Neoplasma malignum corporis uteri" }**

Behandlingsteknik: Opponerende AP-felter mod det lille bækken. Patienten i rygleje. Ved tumor i toppen af vagina evt. afsluttende intrakavitær behandling. (For detaljer se DEMCA-protokol).

Feltgrænser: Proximale: Promontoriet. Distalt: 1 cm under foramina obturatoria. Lateralt: 2 cm lateralt for linea terminalis.

Afdækning: Caput femoris og bækken 1 cm lateralt for sacroiliacaleddet.

Kompensationsfilter: FORFRAFELT: Benyttes såfremt højdevariationen i feltet er mere end 3 cm. BAGFRAFELT: Normalt ingen.

Dosis og fraktionering: 50 Gy/27 daglige fraktioner.

### **Neoplasma malignum cutis{ XE "Neoplasma malignum cutis" }**

Behandlingsteknik: Lavkilovolt fotonbestråling mod selve tumor.

Feltgrænser: 7-10 mm omkring tumor.

Afdækning: Der tilpasses blyafdækning, såfremt det optegnede felt ikke passer til en standard tubus. Ved øjennære tumorer anvendes bulbusafdækning.

Behandlingsapparat og strålekvalitet: RT 100:70 eller 100 kV røntgenstråling (se afsnit om cancer cutis).

Dosis og fraktionering: Sædvanligvis 45 Gy/10 daglige fraktioner. Ved store tumorer: 52 Gy/13 daglige fraktioner.

### **Halvkropsbestråling{ XE "Halvkropsbestråling" }**

Behandlingsteknik: Patienten behandles liggende på ryggen med armene strakt ned langs siden og med hovedet bagoverbøjet. Ved behov for både øvre og nedre halvkropsbestråling behandles den mest smertevoldte halvdel først. Tidligst efter 6 uger behandles den anden halvdel med en separationsafstand svarende til feltsammenstyknings på 1 cm.

Kompensationsfilter: Bruges ikke.

Feltgrænser: Øvre halvkropsbestråling: Proximalt underkanten af C2. Distalt: Overkanten af crista iliaca. Lateralt (bilateralt): Fri luft.

Feltgrænser: Nedre halvkropsbestråling: Proximalt overkanten af crista iliaca, obs! hvis tidligere øvre halvkropsbestråling så separation på 1 cm! Distalt: Under tuberositas tibiae og laterale grænser: Bilateralt fri luft.

Dosis og fraktionering: Øvre halvkropsbestråling 6 Gy/1 fraktion. Nedre halvkropsbestråling 8 Gy/1 fraktion. I øvrigt henvises til særskilt protokol.

### **Helkropsbestråling{ XE "Helkropsbestråling" }**

Bruges i øjeblikket overvejende til patienter med malignt melanom. Se særskilt instruks.

### **Hjernemetastaser{ XE "Hjernemetastaser" }**

Behandlingsteknik: Opponerende sidefelter mod hele cerebrum. Patienten lejres i en speciel skumgummipude og fikseres evt. med et pandebånd.

Feltgrænser: Opponerende sidefelter: Nederste feltgrænse skal gå langs basis cranii (fra margo supraorbitalis til processus mastoideus). Øvrige feltgrænser så hele cerebrum er med i feltet.

Afdækning: Lens.

Kompensationsfilter: Vurderes ved simuleringen.

Dosis og fraktionering: Standardbehandling er 20 Gy/5 daglige fraktioner, ved god AT dog 30 Gy/10 fraktioner.

I tilfælde af solitær metastase, hvor der er lokal kontrol af primærtumor, overvejes resektion af hjernemetastasen evt. efterfulgt af adjuverende strålebehandling (30 Gy/10 fraktioner eller i udvalgte situationer 55 Gy/30 fraktioner). Et alternativ til operation er stereotaktisk strålebehandling på Rigshospitalet (henvendelse via neurokirurgerne på Rigshospitalet) eller Århus Kommunehospital. Der skal foreligge frisk MR skanning før henvendelse, og den stereotaktiske strålebehandling vil oftest efterfølges af adjuverende strålebehandling (30Gy/10 fraktioner).

### **Hæmatologiske sygdomme**

Se: Instruks for strålebehandling af hæmatologiske sygdomme.

### **Kastrationsbehandling{ XE "Kastrationsbehandling" }**

Behandlingsteknik: Opponerende fotonfelter mod det lille bækken.

Feltgrænser: Proximalt: Promontoriet. Lateralt: 1,5 cm lateralt for linea terminalis. Distalt: Distale begrænsning af foramina obturatoria.

Afdækning: Ingen.

Kompensationsfiltre: Ingen.

Dosis og fraktionering: 15 Gy/5 daglige fraktioner.

### **Knoglemetastaser{ XE "Knoglemetastaser" }**

Behandlingsteknik: Variabel, afhænger af metastaselokalisation.

Feltgrænser: Afmærkes efter metastaseudbredning.

Dosis og fraktionering: **Man bør overveje, om indikationen er ren smertepalliation eller om formålet er tumorsvind.** 8 Gy/1 fraktion kan anvendes mod lange rørknogler. 15 Gy/3 fraktioner anvendes, hvor led, tarm eller medulla er med i feltet.

Patologiske frakturer{ XE "Patologiske frakturer" } skal konfereres med ortopædkirurg med henblik på osteosyntese.

Tværsnit vurderes primært af neurokirurg med henblik på operabilitet.

Ved udbredte knoglemetastaser kan anvendes halvkropsbestråling,{ XE "halvkropsbestråling, " } se dette.

### **Neoplasma malignum laryngis{ XE "Neoplasma malignum laryngis" }**

Behandlingsteknik: Evt. opponerende sidefelter mod larynx, afhænger dog af tumorindtegnning på terapiscanning. Patienten ligger i fiksatoren med forskal.

Feltgrænser: Se DAHANCA's retningslinjer. Som regel skal 95 % isodosiskurven omslutte GTV i 1½ cm's afstand.

Dosis og fraktionering: 6 ugentlige behandlinger. Tumordosis: 66-68 Gy/32-34 fraktioner afhængigt af stadie og histologi. Tumorer T2-T4 tilbydes naxogin.

## **Neoplasma malignum mammae**{ XE "Neoplasma malignum mammae" }

Behandlingsteknik: For detaljerede retningslinjer henvises til DBCG{ XE "DBCG" }'s retningslinjer for postoperativ strålebehandling af cancer mammae.

Patienten er i fikationssskal med begge overarme abduceret 90-110 grader.

1: Efter total mastektomi: Kombination af foton- og elektronbestråling mod thoraxvæggen omkring cikatricen. Kan kombineres med elektronfelt mod parasternale lymfeknuder. Evt. suppleres med fotonbestråling periklavikulært samt mod aksillen.

2: Efter lumpektomi/tumorektomi: Tangentielle felter med fotoner mod thoraxvæg og residuale mamma.

Tangentielt eller elektron-boost mod tumorlejet, hvis patienten er under 50 år, eller hvis der er under 5 mm til resektionsranden. Kan kombineres med fotonfelt mod periklavikulære lymfeknuder samt aksil.

Mastektomerede:

Type A: Regio mammae inkl. cikatricen, samsidige parasternale, periklavikulære og aksillære lymfeknuder.

Type B: Regio mammae inkl. cikatricen, samsidige parasternale og periklavikulære lymfeknuder ekskl. de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder.

Type C: Regio mammae inkl. Cikatricen

Lumpektomerede:

Type D: Residuale mamma, samsidige parasternale, periklavikulære og aksillære lymfeknuder.

Type E: Residuale mamma, samsidige parasternale, periklavikulære lymfeknuder ekskl. de mest lateralt beliggende aksillære lymfeknuder.

Type F: Residuale mamma.

Dosis og fraktionering: 48 Gy/24 fraktioner. Hos lumpektomerede suppleres med boost mod tumor-bed med 10 Gy/5 fraktioner, dog ikke hvis patienten er over 50 år.

## **Neoplasma malignum maxillae**{ XE "Neoplasma malignum maxillae" }

Behandlingsteknik: Trefeltsteknik mod tumorlejet i form af et forfræfelt og 2 parallelle opponerende sidefelter med kile. Patienten er i fikationssskal med forskal. Der foretages CT-baseret dosisplanlægning, behandlingsteknik afhænger af tumorindtegning.

Feltgrænser: Afhænger af tumorindtegning.

Afdækning: Altid, men afhænger af tumorindtegning.

Bolus: Ved tumorgennemvækst af huden.

Dosis og fraktionering: Tumordosis: 66-68 Gy/33-34 daglige fraktioner.

Præoperativt: 60 Gy/30 daglige fraktioner.

## **Neoplasma malignum penis**{ XE "Neoplasma malignum penis" }

Behandlingsteknik: Elektronfelt mod hele penis. Regionale lymfeknuder medbestråles sædvanligvis ikke.

Feltgrænser: FORFRAFELT: Normalt hele penis fra 1 cm fra penisroden. Boost gives kun mod tumorlejet.

Afdækning: Under penis mod lår og scrotum.

Bolus: Hele feltet.

Strålekvalitet: Med elektronenergi, der giver en relevant dybdedosis.

Dosis og fraktionering: Tumordosis: 50 Gy/25 daglige fraktioner inden for 90 % isodosiskurven.



Boost: Tumordosis: 16 Gy/8 daglige fraktioner inden for 90 % isodosiskurven.

### **Neoplasma malignum pharyngis**{ XE "Neoplasma malignum pharyngis" }

Behandlingsteknik: Patienten ligger i fikationssskal med forskal. CT-baseret dosisplanlægning. Behandlingsteknik afhænger af tumorindtegnig.

Feltgrænser: Afhængig af tumorlokalisering.

Afdækning: Så vidt muligt for slimhinder og cerebrum.

Dosis og fraktionering: Tumor < 4 cm: 66 Gy/33 daglige fraktioner. Rhinopharynxcancer uafhængigt af størrelse: 68 Gy/34 fraktioner. 6 ugentlige behandlinger plus naxogin.

Konkommittant boost op til 46/48 Gy afhængigt af dosis mod medulla.

### **Neoplasma malignum prostatae**{ XE "Neoplasma malignum prostatae" }

Behandlingsteknik: Patienten behandles i rygleje med benfikseringspude.

Feltgrænser: Bestemmes ved CT-baseret dosisplanlægning. 90 % isodosiskurve skal omslutte GTV i 1 cm's afstand.

Afdækning: Altid. Afhænger af tumorindtegnig.

Dosis og fraktionering: 70 Gy/35 daglige fraktioner, dog feltindskrænkning efter 50 Gy, hvis der ikke er indvækst i vesiculae siminales, se protokol.

### **Neoplasma malignum pulmonis**{ XE "Neoplasma malignum pulmonis" }

Behandlingsteknik: Opponerende fotonfelter ved palliativ behandling. Patienten i rygleje. For NSCLC{ XE "NSCLC" }-patienter, der får kurativt intenderet behandling foretages CT-baseret dosisplanlægning.

Feltgrænser: Afhænger af tumorlokalisering, se dog særskilte retningslinjer til behandling af SCLC.{ XE "SCLC." }

Afdækning: Altid ved kurative behandlinger. Ved pallierende behandlinger evt. afdækning for sundt lungevæv. SCLC: Der foretages CT-simulering, men ingen dosisplanlægning på ADAC.

Dosis og fraktionering: SCLC: 45 Gy/25 fraktioner. Patienter, der har lokaliseret sygdom, modtager profylaktisk kranial bestråling (PCI) mod cerebrum på 25 Gy/11 fraktioner.

Patienten fikseres til behandlingen. Husk fuld dosis til temporallapperne. Palliativ behandling: Patienter i god AT gives 30 Gy/10 fraktioner, alternativt 10 Gy på 1 fraktion.

Patienter med NSCLC kan, hvis AT er god, gives 60-80 Gy/30-35 fraktioner.

Palliativ strålebehandling ved smerter, hæmoptyser, striktur mv. kan gives 10 Gy som engangsbehandling. Ved patienter i meget god AT evt. 30 Gy/10 fraktioner.

### **Neoplasma malignum testis**{ XE "Neoplasma malignum testis" }

Behandlingsteknik: Kun seminomer{ XE "seminomer" }. Ved tumor > 6 cm eller stadium II: Opponerende AP-fotonfelter (SOK-felt{ XE "SOK-felt" }). Patienten i rygleje. Boost mod lymfeknudemanifestationer.

Feltgrænser: FORFRAFELT: Øverst: Mellem Th10 og Th11. Distalt: Penisroden. Lateralt: Lymfeknuderegioner i abdomen, bækken og relevante inguinalregion dækkes ind. BAGFRA-FELT: Som forfrafelt.

Afdækning: For scrotum, penis og nyrer. Nyrenes placering vurderes ved terapiscanning.

Bolus: Ingen.

Kompensationsfiltre: Evt. på forfrafelt. Afgøres ved simulering.

Dosis og fraktionering: 25 Gy/14 fraktioner. Boost 10 Gy/5 fraktioner. Ved små tumorer kan man evt. give 5 Gy/3 fraktioner.

Ved carcinoma in situ gives 20 Gy/10 fraktioner med elektroner.

**Neoplasma malignum vesicae urinariae**{ XE "Neoplasma malignum vesicae urinariae" }  
Behandlingsteknik: Trefeltsteknik: Et forfræfelt og 2 parallelle opponerende sidefelter med kile. Patienten i rygleje med kontrast i blæren. Der foretages CT-baseret dosisplanlægning.

Feltgrænser: FORFRAFELT: Lateralt: 2 cm lateralt for linea terminalis. Proksimalt: Underkanten af L5. Distalt: 1 cm distalt for foramina obturatoria. SIDEFELTER: Proksimalt og distalt: Som forfracfelt. Anteriort: 2 cm over blæreluftten dog minimalt svarende til symfyssens overkant. Posterioert: incisura isciaticus, dog min. 2 cm under blærekonturen.  
Dosis og fraktionering: Tumordosis: 60 Gy/30 daglige fraktioner. Boost i 2 cm's margen efter 46 Gy. Ved palliativ behandling kan anvendes opponerende felter med mindre totaldosis. Som adjuverende behandling efter operation gives 46 Gy/25 fraktioner.

### **Neoplasma malignum recti**{ XE "Neoplasma malignum recti" }

Behandlingsteknik: Strålebehandling CT-baseres. Fem-feltsteknik: Et bagfracfelt og 2 parallelle opponerende sidefelter med kile (48,60 Gy/27 fraktioner) samt samtidig boost på 2 sidefelter (5,4 Gy/27 fraktioner afsluttet med 6 Gy/3 fraktioner). Totalt 60 Gy/30 fraktioner (adjuverende dog kun 50 Gy/27 fraktioner). Patienter i rygleje.

Feltgrænser: BAGFRAFELT: Lateralt: 1 cm lateralt for linea terminalis. Proximalt: Promontoriet. Distalt: 1 cm under foramina obturatoria, men mindst 3 cm under tumor. SIDEFELTER: Proximalt og distalt: Som forfracfelt. Anteriort: Bageste del af symfyssen. Hvis der er tumorindvækst i naboorganer, skal iliaca externa-lymfeknuder inkluderes. Posterioert: 1 cm bag forreste del af os sacrum. Hvis indvækst i os sacrum inkluderes hele os sacrum.

Boost-felter: Tumor + 1 cm.

Afdækning: BAGFRAFELT: Caput femoris og bækken 1 cm lateralt for sacroiliacaled.

Bolus: Ingen.

Dosis og fraktionering: 60 Gy/30 fraktioner (50 Gy/27 fraktioner hvis adjuverende). Se i øvrigt særskilt protokol.

### **Neoplasma malignum recti**{ XE "Neoplasma malignum recti" } (præoperativ behandling)

Behandlingsteknik: CT-baseret strålebehandling. Patienten i rygleje, ingen fiksering. Behandles med et bagfracfelt og 2 opponerende sidefelter.

Feltgrænser: BAGFRAFELT: Proximalt obturatoria. Distalt: 1 cm under foramina obturatoria, dog mindst 3 cm under primær tumor. Lateralt: 2 cm lateralt for linea terminalis. SIDEFELTER: Proximale og distale feltgrænse, som for-/bagfracfeltet. Anteriort: Feltgrænsen lægges på posteriore del af symfyssen. Posterioert: 1 cm posterioert for os sacrum's forkant.

Dosis og fraktionering: 25 Gy/5 fraktioner. Behandlingen afvikles indenfor samme uge.

### **Neoplasma malignum ani**{ XE "Neoplasma malignum ani" }

Se særskilt protokol, NOAC.

Behandlingsteknik: Strålebehandling CT-baseres. Patienten i rygleje med fuld blære.

T1N0: 3-feltsteknik: 1 bagfra felt og 2 opponerende sidefelter (2 Gy/fraktion).

T2-4 eller N+: 4-feltsteknik: 2 opponerende AP felter (1,8 Gy /fraktion) og 2 opponerende sidefelter (0,2 Gy /fraktion), afsluttende boost på sidefelter (2,0 Gy/fraktion).

Feltgrænser: Afhænger af TNM klassifikation.

T1: TV + 3 cm, 3-feltsteknik, bagfracfelt og 2 sidefelter.

T2-T4, N+: 4-feltsteknik. AP-FELTER: Lateralt: 1,5 cm lateralt for linea terminalis, hvis tumor ikke går under interne sphincter. 1 cm lateralt for femoralis, hvis tumor strækker sig under interne sphincter. Øvre grænse: Underkant af sacroiliacaled, hvis tumor ikke når mucosa i rectum.

Promontoriet: Hvis tumor strækker sig til mucosa i rectum. Nedre grænse: 2 cm under primær tumor eller 1 cm under perineum. BOOST FELTER (sidefelter): GTV + 2 cm.

Afdækning: BAGFRAFELT: Caput femoris og bækken 1 cm lateralt for sacroiliacaled.

Dosis og fraktionering: Se også protokol.

- T1N0: 64 Gy/32 fraktioner.  
T2N0: 64 Gy/32 fraktioner (AP: 48,6 Gy; sidefelter: 5,4 Gy; afsluttende boost 10 Gy/5fraktioner).  
T3-4, N+: Neoadjuvant kemoterapi: 2 serier Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> dag 1) og 5-FU (kontinuerlig infusion, 1000 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5) hver 3. uge, 3. serie kemoterapi gives i let reduceret dosis (Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5), men samtidig med opstart af strålebehandling (60 Gy/30 fraktioner).

#### **4.2.2 Bivirkninger og komplikationer ved strålebehandling**

Ved radioterapi sigter man mod at påføre det størst mulige celledrab af de maligne celler. Der vil imidlertid ved alle former for udsættelse for ioniserende stråling, og således også ved radioterapi i behandlingsmæssigt øjemed, ske en større eller mindre påvirkning af de normale celler og væv. Denne påvirkning kan tage karakter af decideret vævsskade, hvis omfang begrænser behandlingsintensiteten og dermed effekten af radioterapi. For at forstå baggrunden for bivirkninger og komplikationer ved radioterapi, er det vigtigt at kende nogle helt almene radiologiske begreber. Vigtige grundbegreber og generelle principper for ioniserende virkning i normale væv er omtalt i afsnittene Radiofysiske grundbegreber hhv. Radiologi andetsteds i bogen. I det følgende gennemgås organspecifikke bivirkninger, helkropsbestråling, og bivirkninger ved den terapeutiske bestråling såvel som den accidentielle, der ses ved A-bombe- eller A-reaktoruheld.

Proliferationshastigheden af cellerne i et væv er afgørende for det tidsmæssige forløb af vævets strålereaktion. Væv med hurtigt delende celler vil udvise strålerespons kort tid efter bestråling (tidligt reagerende væv), hvorimod væv med langsomt prolifererende celler vil udvise et sent respons (sent reagerende væv). I følgende tabel er denne tendens eksemplificeret for forskellige celletyper.

Celletype	Egenskaber	Eksempler	Sensitivitet
Stamceller, intermitotiske	Regelmæssig deling Lav differentiering	Tarmmucosa, marv, Gonader, hudens kimceller	Høj
Differentierende intermitotiske	Regelmæssig deling Vis differentiering mellem delingerne	Myelocytter, Små kars endotelceller	Middel
Hvilende postmitotiske	Ingen regelmæssig deling, Varierende grad af differentiering	Lever, Nyre, Pancreas, Thyreoidea	Middel
Fikserede postmitotiske	Ingen deling Høj differentiering	Muskel- og nerveceller	Lav

Strålesensitivitet i forskellige celletyper

### Vævsskaders afhængighed af parenkym/stroma

Såvel akutte som sene stråleskader { XE "stråleskader" } på et bestrålet væv vil være afhængige af parenkymceller og stromaceller. Stråleskaderne kan beskrives ud fra en histopatologisk synsvinkel og en tilsvarende klinisk synsvinkel:

### Faser i histopatologiske, strålebetingede forandringer

#### Fase I. Den akutte fase (uger)

Er først og fremmest betinget af skader på parenkymet, især epitelkomponenten. I mindre grad af skade på stromakomponenten.

#### Fase 2. Reparationsfasen (måneder)

Der sker her primært en regeneration af parenkymet, mens der i stromaet sker en vis fibrosedannelse.

#### Fase 3. Den latente fase (år)

Denne fases varighed er, alt andet lige, omvendt proportional med dosisstørrelsen af de enkelte fraktioner. Denne fase er således kortest ved meget store enkeltfraktioner. Der sker skader på endotel i blodkarrene, hvilket fører til svigtende perfusion.

#### Fase 4. Den degenerative fase

Denne fase afhænger hovedsageligt af stromacelleskaden, der medfører præmatur aldring pga. den kompromiterede mikrocirkulation. Dette kan igen føre til vævsdegeneration, dårlig vævsopheling, sår dannelse og nekroser. Der er tillige en forøget risiko for udvikling af sekundære maligne tumorer, formentligt på grund af DNA-beskadigelsen.

Cellernes strålefølsomhed er afhængig af, i hvilken fase de befinder sig. De mest stråleresistente celler er således celler, der ikke deler sig. Skaderne i stromaet og senere i parenkymcellerne vil hovedsageligt være betingede af endotelcelleforandringen i de små blodkar baseret på følgende udvikling:

a) Endotelcellebeskadigelse. Primært optræder ødem evt. med okklusion af lumen, hvilket kan

resultere i trombosering og efterfølgende nekrose.

b) Lokal inflammation visende sig ved kongestionering og øget permeabilitet/lækage fra karret (ødem).

c) Perivaskulær bindevævsreaktion. Pga. en øget interstitiel kolloidaflejring fås en øget fibroblastisk aktivitet. Denne leder til en præmatur arterio-kapillær fibrose.

d) Supra-neovaskularisering. Udvikling af irregulær karvækst uden en funktionel restitution. Fx kan der i huden ses udvikling af teleangiektasier i en fibrosepræget subcutis.

Konsekvenserne af denne stromaskade vil være:

- nedsat vævspermeabilitet
- nedsat regenerationsevne og reservekapacitet
- præmatur aldring med fibrosering
- øget følsomhed for infektioner og traumer
- tardiv strålenekrose

### **Faser i den kliniske udvikling af stråleskader**

På baggrund af ovenstående histopatologiske forandringer vil følgende udvikling kunne iagttages:

Akutte periode (ca. 0-6 måneder)	sv.t. histopatologiske fase 1 + 2
Subakutte periode (ca. 6-12 måneder)	sv.t. histopatologiske fase 2 + 3
Kronisk periode (ca. 2-5 år)	sv.t. histopatologiske fase 3 + 4
Senperioden (> 5 år)	sv.t. histopatologiske fase 4.

Skaderne på såvel normale væv som tumurvæv vil afhænge af følgende 4 radiofysiske variable af den givne ioniserende stråling:

- totaldosis
- dosishastighed
- feltstørrelse
- fraktioneringsmønster (Gy/fraktion/antal dage).

Alt andet lige gælder generelt, at jo større hver af disse 4 variable er, jo større vil stråleskaden blive.

### **Strålebivirkningers relation til kemoterapi**

Klinisk observeres vævsreaktioner som følge af interaktion mellem cytostatika og ioniserende stråling. Disse interaktioner er særdeles komplekse og afhænger både af det enkelte cytostatikum, dosis og af den tidsmæssige relation mellem kemoterapi og strålebehandling. I de allerfleste tilfælde vil der være tale om en accentuering af bivirkningerne, specielt hvis der gives kemoterapi samtidig med eller umiddelbart før strålebehandlingen. Der tilrådes mindst 1 uges interval mellem de to behandlingsmodaliteter, medmindre at konkommitant kemo-/radioterapi er tilsigtet. Man skal desuden være opmærksom på mulig accentuering af cytostatikas knoglemarvstoksicitet, hvis strålebehandlingen omfatter store områder af knoglemarven.

## 4.2.3 Organspecifikke strålebivirkninger

### 4.2.3.1 Strålebivirkninger{ XE "Strålebivirkninger" } i overfladeepitel

#### **1. Huden**

Ekstern strålebehandling medfører altid medbestråling af huden, dette er mest udtalt ved lavkilovolt- og elektronbestråling.

#### **Akut reaktion**

Fremkommer inden for ca. 2 uger som en fremadskridende proces med tiltagende rødme, varme, ødem, tør og skællende hud, senere epitelafstødning med blottelse af dermis (våd desquamation).

**Hudpleje under strålebehandling.** Fra behandlingens start tilrådes patienterne at pudre de strålebehandlede områder med uparfumeret zinkfrit talkum (Azulon x 3 dagligt). Til afvaskning af det bestrålede område anvendes uparfumeret sæbe, fx Mini-risk. Ved barbering anvendes kun el-shaver.

**Tør epitelitis{ XE "Tør epitelitis" }** i form af rødme, tørhed og strammende hud behandles med Bepanthol-creme x 3 (el. lign). I enkelte tilfælde med generende kløe udleveres hydrokortisoncreme i stedet. Ved kraftigere hudreaktion kan anvendes Bepanthen-salve.

**Våd epitelitis{ XE "Våd epitelitis" }** behandles med pålægning af vaseline-gaze (Jelonet). Alternativt borsyreslim: lærredsklude vædes og pålægges som omslag 20-30 minutter. Huden lufttørres og behandlingen gentages 3-4 gange daglig, evt. med assistance af en hjemmesygeplejerske.

#### **2. Hår**

Hårfolliklerne er epidermalt deriveteret. I mindre doser ses en midlertidig nedsat væksthastighed i både diameter og hårlængde, uden at det medfører hårtab. Ved større doser kan hårtab (epilation) ses. Virkningen afhænger af hårets væksthastighed, de hurtigst voksende hår tabes først, og kan således opstilles efter strålefølsomhed: Hovedhår, skæg, øjenbryn, aksilhår, pubeshår, og mindst strålefølsomme er de fine kropshår. Efter epilation vil hår kunne vokse ud igen, men det vil ofte være tyndere, vokse langsommere og evt. have anden farve. Ved doser over 50 Gy er hårtabet oftest permanent.

#### **3. Svedkirtler**

Bestrålet hud bliver ofte tør (tardiv skade) på grund af destruktion af svedkirtler. Toleransdosis er ca. 30 Gy over 3 uger.

### 4.2.3.2 Hoved-hals og CNS

#### **1. Slimhinderne i øvre luftveje**

**Akut reaktion:** Først diffus rødme og ødem, derefter smertende epitelafstødning og fibrinbelægninger.

**Behandling:** Kamillethe- eller klorhexidinmundskylning 0,1 % x 2-3 samt dansk vand. Ved smerter gives 1 g paracetamol 2 timer før måltiderne evt. suppleret med Ketogan. Komplicerende svampeinfektioner behandles med caps. Sporanox 100 mg dagligt eller Brentangel x 4 dagligt. Mucosasmarter kan forsøges behandlet med lidokain viskøs, 1 g sukralfat x 4 eller Noritren 25 mg x 3.

**Tardiv reaktion:** Tørre, ødematøse slimhinder med sejt spyt. Patienterne vil ofte være generet af nedsat eller ophævet smagssans.

**Behandling:** Kamillethe, kunstig spyt (Saliva). Man bør undgå irriterende væsker og krydret mad (spiritus og lign.).

## 2. Tænder

For tænder under udvikling går udviklingsprocessen i stå. Øget kariestendens bl.a. på grund af nedsat spytsekretion. Ved tandekstraktion ses forsinket ophealing med risiko for ostit. Forud for al strålebehandling, som omfatter tænder og kæber, skal patienten henvises til odontologisk vurdering forudgået af panoramixoptagelse og ortopantomografi.

## 3. Larynx

**Akut (subakut reaktion):** Ødem, hæshed, stridor, chondritis.

**Behandling:** Bør foregå i samråd med otologisk afdeling, idet intubation eller tracheotomi kan komme på tale. Lettere ødemer kan behandles med steroid, fx prednisolon, 50 mg dagligt eller mindre.

**Chondritis{ XE "Chondritis" }:** Prednisolon 10 mg x 3, Pivocillin 500 mg x 3 eller Zinnat 500 mg x 2, metronidazol 500 mg x 3.

**Tardiv reaktion:** Fisteldannelse, chondritis.

## 4. Glandula thyroidea

Hormonproduktionen er relativt upåvirket af terapeutiske doser.

## 5. Øjne

**Akut:** Kerato-conjunctivitis.

**Behandling:** Ved mistanke om sekundær infektion gives chloramphenicol eller fusidin-øjendråber, ellers Ultracortenol-øjendråber (prednisolon).

**Tardive stråleskader:**

Øjenlåg/conjunctivae: Tab af cilier, ectropion/entropion, keratinisering af conjunctivae.

Corneae: Vaskularisering, cicatricedannelse.

Lens: Katarakt (efter 2-3 år), tærskelværdien herfor er ca. 5 Gy (100 % katarakt >15 Gy).

Iris/corpus ciliare: Iridocyclitis/glaukom.

Choroidea/corpus vitreum: Teleangiektasier/hæmorrhagier, tærskelværdi ca. 20 Gy.

Retina: Tab af stave med natteblindhed og reduceret synsfelt. 'Arteriosclerotiske' forandringer, tærskelværdi 30-35 Gy.

Phthisis bulbi: Kun hos børn.

Tåreglandler: Nedsat tåreproduktion.

**Behandling** af tardive komplikationer bør foregå i samråd med øjenafdelingen.

## 6. Ører

**Akut:** Ekstern otitis.

**Behandling:** Foregår på øreafdelingen: Oprensning og instillering af HTP-dråber eller meche (Hydrokortison-Terramycin-Polymyxin).

**Tardive reaktioner:** Eksterne skader i form af chondritis. Interne skader på det vestibulo-cochleære apparat medfører ligevægtsforstyrrelser og hørenedsættelse.

## 7. CNS

**Akut stråleskade af CNS:** Optræder ved enkeltdoser >10 Gy. Symptomer på akut hjerneødem (hovedpine, nausea, feber, letargi, papilødem).



**Behandling:** Prednisolon 100 mg dagligt til effekt. Herefter aftrapning.

**Tardiv stråleskade af CNS:** Hyppigere affektion af hvid end af grå substans. Der opstår demyelinisering på grund af skade på oligodendrocytter. Skaden tiltager med faldende patientalder og stigende feltstørrelse.

Stråleskade af hjernen giver recidiv af tidligere tumorbetingede symptomer samt demenssymptomer (aldring!). Stråleskade af medulla spinalis giver paræstesier, Lhermittes tegn{ XE "Lhermittes tegn" } (fornemmelse af en elektrisk strøm ned langs columna, når hoved bøjes forover, reversibelt) og tværsnitssyndrom{ XE "tværsnitssyndrom" }. **Behandling:** Ingen muligheder for specifik behandling. Rehabilitering og resocialisering iværksættes.

**Toleransdoser:** Voksne: Cerebrum: 50-60 Gy/25-30 daglige fraktioner. Medulla: 50 Gy/25 daglige fraktioner (afhængig af feltstørrelsen). Børn: Dosis reduceres generelt til: børn <1 år: 50 % doser.

Børn 1-5 år: 65 % doser. Børn 5-12 år: 80 % doser.

### 4.2.3.3 Thorax

#### 1. Lunger

**Strålepneumonitis**{ XE "Strålepneumonitis" } opstår 1-3 (< 6) måneder efter stråleterapi. I lettere tilfælde hoste og dyspnø, men i sværere tilfælde, specielt hvis mere end 75 % af lungerne er involverede, kan udvikles feber, svær lungeinsufficiens og cor pulmonale.

Lungefunktionsundersøgelse viser nedsat diffusions- og ventilationskapacitet samt nedsat PCO<sub>2</sub> på grund af hyperventilation. Strålepneumonitis kan ende med kronisk lungefibrose. Radiologisk ses i tidlige stadier enten ingen forandringer eller kun let sløring af det bestrålede område, mens der i senere stadier ses uensartede infiltrater. I sene, svære tilfælde er lungestrukturen helt udvisket, og der vil evt. kunne ses pleural fortykkelse og atelektaser.

**Behandling:** Symptomer på pneumonitis i den akutte fase kan mindskes såfremt kortikosteroid-behandling påbegyndes straks ved symptomernes begyndelse, fx prednisolon 25-50 mg daglig, evt. højere doser. Behandlingen skal ofte strækkes ud over et par måneder.

**Profylakse:** Minimer lungevævsbestråling. Hvis hele lungefeltet skal bestråles, da med mindre end 25 Gy midtthorakalt i fraktioner på 1,5 Gy. Lungevæv, der udsættes for mere end 20 Gy er i risiko for permanent beskadigelse.

#### 2. Cor

**Akut pericarditis** kan udvikles efter doser på 40-60 Gy/20-30 fraktioner, men er dog forholdsvis sjælden.

**Kronisk pericarditis** (> 6 måneder) kan udvikles uden forudgående akut pericarditis.

**Myokardiet** er relativt stråleresistent, og skader er sekundære til endotelskader i arterierne. Ved små doser og med daglig fraktionering opstår sædvanligvis ikke problemer, såfremt hjertet før radioterapien bedømmes normalt. Myokardieskader kan dog opstå i områder, hvor dosis overstiger 60 Gy/30 fraktioner. Såfremt patienten har symptomgivende/behandlingskrævende myokardiesygdom skal bestråling af cor undgås.

#### 3. Oesophagus

**Akut reaktion:** Oesophagitis symptomer.

**Behandling:** Milde analgetika (paracetamol), lidokain-gel, sukralfat 1 g x 4.

#### 4. Mammae

Bestråling af mammae hos pigebørn giver risiko for mammaatrofi.

Hudreaktion som beskrevet ovenfor, ødem, dyspigmentering, telangiektasier, fibrose, retraktion, smerter. Brystet kan holde sig med rødme og peu d'orange i 2-1 år eller mere. På længere sigt opstår atrofi af brystkirtlerne.

### 4.2.3.4 Abdomen (undtagen det lille bækken).

#### 1. Ventriklen

**Akut reaktion:** Gastritissymptomer, kvalme.

**Behandling:** Antacida, sukralfat, antiemetika.

**Tardiv reaktion:** Ved doser > 50 Gy/5 uger er der risiko for ventrikelulcera (ofte multiple) med perforationstendens.

#### 2. Tyndtarm/colon

**Akut reaktion:** Diaré, evt. blodig, kvalme.

**Behandling:** Obstipantia (Retardin, Propiden, morfindråber), antiemetika. Evt. strålepause. Colitis behandles evt. med lokalsteroid (Colifoam, Predniment).

**Tardiv reaktion:** Kronisk diaré, perforation, ulcera, strikturer, peritoneale adhærencer med risiko for ileus, smerter.

**Behandling** af disse komplikationer sker i oftest i samarbejde med gastroenterologer.

#### 3. Nyrer

Stråledoser over 15-20 Gy vil kunne påvirke nyrefunktionen. Udtalt nefrosklerose ved > 20-30 Gy med udvikling af hypertension, således at der tillige kan opstå beskadigelser af modsatte ikke bestrålede nyre. Nyresvigt, men ikke hypertension, kan forhindres ved afdækning af 1/3 af nyrevolumen.

#### 4. Lever

**Akut strålehepatitis** (2-6 uger efter strålebehandling) optræder ved doser > 25 Gy mod hele hepar. Øm leversvulst, vægtstigning, ascites, forhøjet alkalisk fosfatase, evt. icterus.

**Tardiv leverskade:** Optræder hvis > 75 % af leveren bliver bestrålet (60 Gy over 6 uger tåles vel).

Ytrer sig som leveratrofi med skrumpning af leveren. Oftest normale leverparametre, men protrombin lav.

### 4.2.3.5 Det lille bækken og genitalia externa

#### 1. Rectum

**Akut reaktion:** Diaré, evt. blødning per rectum (proctitis), tenesmi rectalis.

**Behandling:** Retardin 1-2 tabletter x 3 dagligt eller tablet Imodium, 2 tabletter ved diaré, herefter 1 tablet ved hvert diarétilfælde, dog maksimalt 8 x i døgnet. Ved sværere reaktion evt. tintura opii 20-25 dråber efter behov (evt. som suppositorier) eller pause i strålebehandlingen. Ved **proctitis** gives prednimentclysma rektalt x 1 dagligt i 2-3 uger. Kan gentages. **Tenesmi rectalis** behandles med tabletter eller suppositorier morfotropin-papaverin p.n., evt. suppositorier hydrokortison.

**Tardiv reaktion:** Proctitis, evt. med ulcera, blødning, fisteldannelse, stenose.

**Behandling:** Proctitis behandles som ovenfor. Ved stenose gives længst mulig konservativ behandling med milde laxantia. Ved recidiverende ileustilfælde, fistler eller svær stenose kan det blive nødvendigt at anlægge permanent kolostomi.

## 2. Vesica urinaria

**Akut reaktion:** Dysuri, pollakisuri, hæmaturi, tenesmi vesicalis.

**Behandling:** Milde analgetika ved dysuri uden mikroorganismer. Ved tenesmer gives Urispadol 200 mg x 4 dagligt eller Cetriprin 200 mg x 3-4 dagligt suppleret med smertestillende. Evt. tabletter eller suppositorier morfotropin-papaverin 1 x 3 eller p.n.. Ved urethrale gener ofte god virkning af lidokaingel.

**Tardiv reaktion:** Hæmorrhagisk cystitis, nekroser evt. med fisteldannelser, stendannelser.

**Behandling:** Steroider instilleret i blæren: 25 mg Delcortol (prednisolon) og 1 ml lidokain 2 % opløst i 20 ml fysiologisk saltvand, holdes i blæren mindst en halv time. I alt 10 gange over 2 uger.

## 3. Vagina

**Akut reaktion:** Irritation, udflåd.

**Behandling:** Ved generende udflåd ved cancer colli uteri gives evt. svampebehandling med Sporanox 100 mg i 14 dage. Ydre genitalia behandles som anden hud (se overfor om hud). Ved temperaturforhøjelse i forbindelse med isotopoplægning kan der være tale om en endometritis. Behandles med Ampicillin og Metronidazol.

**Tardiv reaktion:** Tørhed af vagina, dyspareuni, portionekrose, synechier,

**Behandling:** Tørhed behandles med eksplorationscreme samt Vagifem 1 stk dagligt i en uge, herefter x 2 ugentligt. Udtalte sammenvoksninger spaltes med patienten i generel anæstesi (foregår på RO eller afd. D). Ved nekroser kan anvendes klorhexidinskyllinger.

## 4. Gonader

10-12 Gy/1 uge er kastrationsdosis hos kvinder. Samme dosis giver permanent aspermi hos manden og let påvirkning af Leydig-celler. Efter doser på 60 Gy/6 uger opnås permanent kastration hos mænd.

### 4.2.3.6 Skelettet

#### 1. Knoglevæv

Risiko for ostitis ved højvoltagebehandling er ringe i terapeutiske doser. Ses hos ca. 5 % ved mandibelbestråling. Ses også i ribben.

**Knoglebestråling i barnealderen:** Skader på chondroblaster forstyrrer endokondral ossifikation. Skader på mikrocirkulationen giver irregulær knoglestruktur. Profylakse af tardive skader: Minimer felterne, undgå bestråling af epifyser. Corpora vertebrae må kun bestråles i fuld bredde for at undgå asymmetri (skoliose). Undgå bestråling af crista iliaca, acetabulum og caput femoris.

#### 2. Knoglemarv

Det bloddannende væv er særdeles strålefølsomt. Ved bestråling af lokaliserede partier med doser på 25-30 Gy/2-3 uger kommer der aplasi. Regeneration sker hurtigt fra ikke-bestrålede stamceller.

### 4.2.3.7 Akut effekt af helkropsbestråling { XE "helkropsbestråling" }

Helkropsbestråling benyttes terapeutisk i forbindelse med knoglemarvstransplantation, specielt for maligne hæmatologiske lidelser og maligne lymfomer. Dosis varierer fra forskellige centre i verden mellem 5 og 16 Gy i 1 eller flere fraktioner, ved de højeste doser med hyperfraktionering. Nye

metoder med meget lavere doseringer vinder dog frem. Disse doser er højere end letal dosis, idet LD 50/60 (50 % døde indenfor 60 dage) hos mennesket estimeres til 4-5 Gy.

Letaliteten efter helkropsbestråling afhænger af den modtagne stråledosis. På basis af atomsprængninger og uheld med ioniserende stråling, hvor dosis har kunnet estimeres rimeligt, er der 3 klassiske døds måder af helkropsbestråling:

> 10 Gy: **CNS-syndromet:** Døden indtræder i løbet af fra få til 36 timer pga. cerebrovaskulære komplikationer (hjerneødem). Hjernefunktionen ophører, men den nøjagtige mekanisme kendes ikke.

5-12 Gy: **Gastrointestinalsyndromet:** Død indtræder 4-10 dage efter eksposition pga. intestinal denudering medførende blodig diare, væske og proteintab.

2-5 Gy: **Det hæmatopoietiske syndrom:** Død indtræder efter adskillige uger pga. knoglemarvsinsufficiens forårsaget af stamcelledepletering.

I forbindelse med helkropsbestråling vil det bestrålede individ før død udvise det **prodromale bestrålingsyndrom (PBS)** i mere eller mindre udtalt grad (afhængig af stråledosis). Det indsætter efter ca. 15 minutter og når et maksimum efter ca. 30 minutter og persisterer i nogle dage. Symptomerne sammenblandes da med ovenstående syndromer. PBSs symptomer kan inddeles i 2 hovedgrupper:

**1. Gastrointestinale symptomer:** Anorexi, kvalme, opkastning, diare, mavekramper, spyttflåd, væsketab, dehydrering og væggtab.

**2. Neuromuskulære symptomer:** Træthed, apati, svedtendens, feber, hovedpine og hypertension.

Vagthavende på Onkologisk afdeling kan i forbindelse med uheld med ioniserende stråling blive kontaktet med henblik på nærmere undersøgelse af den/de eksponerede personer. - Se vagtinstruksen andetsteds i bogen.

#### **4.2.3.8 Senkomplikationer af helkropsbestråling**

For patienter, der har været udsat for **terapeutisk helkropsbestråling**, vil der specielt for langtidsoverleverede kunne påvises en række senkomplikationer, der kan inddeles i 2 hovedgrupper:

##### **1. Skade på hormonproducerende væv**

**Kønshormoner:** Mænd: Forhøjet FSH og LH, testesteron ofte normal. De fleste har azoospermi. Kvinder: Ovarieinsufficiens med nedsat østradiol og forhøjet FSH og LH. Ovariefunktionen kan komme igen flere år efter (3-6 år), og disse patienter kan blive gravide. Børn: Forsinket pubertet, hvilket kan imødegås med hormonsubstitutionsterapi.

**Thyreoideafunktionen:** Meget hyppig thyreoideadysfunktion, oftest i form af kompenseret hypothyroidisme med forhøjet TSH og normalt T4.

**Væksthormon:** Væksthormonforstyrrelse kan ses hos børn.

##### **2. Skade på specifikke organer**

**Lens:** Katarakt udvikles flere år efter (se ovenfor om øjne).

**Lunge:** Nedsat vitalkapacitet og diffusionskapacitet kan påvises. Der kan udvikles lungefibrose.

**Sekundære tumorer:** Efter terapeutisk helkropsbestråling er der tilsyneladende ingen øget risiko for cancerudvikling.

### 4.3 Cytostatika

Dette afnit giver en kortfattet, alfabetisk oversigt over de enkelte cytostatika, der anvendes på afdeling R, OUH. Under punktet "Administration" er der anført holdbarhedstider, som kan anvendes, hvis der arbejdes under dokumenteret aseptiske forhold, hvilket sædvanligvis vil sige i apoteksregi. Det anbefales generelt, at infusionsblandinger, som fremstilles på afdelingerne, anvendes umiddelbart efter fremstillingen.

For uddybning af cytostatikas virkningsmekanisme og anvendelse henvises til afsnittet "Cancerkemoterapi" i begyndelsen af bogen. For information om cytostatikas lokalirriterende virkning henvises til afsnittet "Paravenøs infusion af cytostatika" senere i bogen.

Præparaterne er i det følgende opstillet efter det generiske navn.

#### 4.3.1 Alfabetisk gennemgang af de enkelte cytostatika

{xe "Bleomycin"} {xe "Bleomycin"} Bleomycin { XE "Bleomycin" }  
Bleomycin (Asta Medica)

Administration: Hætteglas med 15.000 IE Bleomycin opløses i 5-15 ml NaCl.

Administrationsmåder: i.v., i.m. og intrakavitært. Kan infunderes med NaCl.

Holdbarhed: Opløsningen er lysfølsom. Opløsning holdbar i 7 døgn ved 4° C, men skal helst anvendes umiddelbart.

Sædvanlig dosering: 15.000 IE i.v. evt. i.m. dag 1-5, evt. 2 gange om ugen, gentages hver 3. eller 4. uge.

Ved intrapleuralt instillation gives 30 mg i 50 ml NaCl.

Max. kumulerede dosis 400-450 mg.

Dosisreduktion: Ved svært nedsat nyrefunktion.

Virkningsmekanismer: Bleomycin binder sig til DNA via S-peptidet og skyder sig ind mellem DNA's basepar medførende enkeltstrengsbrud i DNA.

Kontraindikationer: Svær lungeinsufficiens. CAVE anæstesi (bør *ikke* efter bleomycinbehandling ventileres med over 25 % O<sub>2</sub>, gælder livslangt?!).

Bivirkninger: Kulderystelser og feber op til 39° C (behandles med acetylsalicylsyre-præparater), kvalme, alopeci, erytem, hyperkeratose, hyperpigmentering, negleforandringer, kløe, deskvamation, Raynaud's fænomen, allergiske reaktioner som periorbitalt ødem, urticaria og i sjældne tilfælde anafylaksi. Subakut eller kronisk (oftest fatal) interstitiel pneumonitis (øget risiko ved alder over 70 år, samtidig thoraxbestråling, lungesygdom, eller tidligere bleomycinbehandling).

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: Administreres parenteralt. Terminal halveringstid 3 timer efter i.v. hhv. i.m. injektion. Der opnås peak-S-koncentration ca. 1 time efter i.m. indgift. I løbet af 14 timer udskilles 70 % med urinen. Ca. 45 % af en intrakavitær dosis absorberes.

### **Busulfan{ XE "Busulfan" }**

{xe "Myleran"} {xe "Myleran"} Myleran{ XE "Myleran" } (GlaxoWellcome) - *ikke registreret*  
Administration: Tablet på 2 mg.

Sædvanlig dosering: 0,05 - 0,2 mg/kg p.o. kontinuerligt.

Virkningsmekanismer: Bifunktionelt, alkylerende stof, som bindes til DNA. Cyklus uspecifikt.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression, især udtalt trombocytopeni. Ved fald i trombocytantal til  $100 \times 10^9 / l$  eller derunder bør busulfan seponeres. Svær irreversibel knoglemarvsaplasi er beskrevet.

Ved langvarig behandling kan ses: 1) Et Addison-lignende syndrom med hudpigmentering, hypotension, vægttab samt træthed. 2) Lungefibrose. 3) Gynækomasti. 4) Øget forekomst af AML.

Farmakokinetik: Absorberes let fra mavetarmkanalen. Halveringstid i blod ukendt. Udskilles hovedsagligt som metabolitter i urinen.

### **Capecitabin{ XE "Capecitabin" }**

Xeloda{ XE "Xeloda" } (Roche)

Administration: Tabletter á 150 mg eller 500 mg. Opbevares ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: 1250 mg/m<sup>2</sup> morgen og aften (total 2500 mg/m<sup>2</sup>) i 14 dage, herefter 1 uges pause. I kombinationsbehandling med oxaliplatin gives 1000 mg/m<sup>2</sup> morgen og aften (total 2000 mg/m<sup>2</sup>).

Dosisreduktion: Ved svært nedsat nyrefunktion.

Virkningsmekanismer: Se under 5-FU.

Bivirkninger: Hududslæt (PPE), diare, kvalme, stomatitis, træthed.

Farmakokinetik: Capecitabin absorberes næsten fuldstændigt fra tarmen og metaboliseres til aktivt stof, først i leveren og herefter til 5-FU ved hjælp af thymidinofosforylase, der hovedsageligt findes i tumurvæv. Derved opnås en større koncentration af 5-FU i tumurvæv. Nedbrydningsprodukterne udskilles primært renalt, og dosis af Xeloda skal derfor nedsættes ved svær nyrepåvirkning. Indtages med måltid (indenfor ½ time).

### **Carboplatin{ XE "Carboplatin" } (JM-8)**

Paraplatin{ XE "Paraplatin" } (Bristol-Myers Squibb), Carboplatin (Pharmacia)

Administration: Tørstof i hætteglas indeholdende 50 mg, 150 mg, 450 mg tørstof eller som infusionskoncentrat på 10 mg/ml (5ml, 15 ml og 45 ml). Opløses i NaCl eller sterilt vand, 10 mg/ml. Kan indgives med NaCl eller glukose. Kan gives i.v. som 15-minutters infusion.

Holdbarhed: Opløsningen er stabil ved stuetemperatur i 8 timer.

Sædvanlig dosering: Doseres efter kreatininclearance i følge Calvert's formel: Dosis i mg = (clearance (ml/min) + 25) x AUC. Sædvanlig dosering AUC 4-6.

Virkningsmekanisme: Binder sig til DNA og danner alkydradikaler, som er andre aktive forbindelser, der kan reagere med biologisk vigtige cellebestanddele. Specielt kan der ske en cross-

linking af guaninbaserne i DNA-dobbelstrengen førende til dobbelt strengbrud og dermed celledød. Stoffet er cyklususpecifikt.

Kontraindikationer: Allergisk reaktion over for platinderivater.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression, især thrombocytopeni (nadir 14. dag, recovery 3-4 uger). Kvalme, opkastninger. Sjældent ses alopeci, neurotoksicitet og nefrotoksicitet.

Lokalirritation: Let til moderat vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytotatika).

Farmakokinetik: Plasmahalveringstiden er 1-2 timer og den terminale halveringstid 4-6 timer. Bindes til plasmaproteiner for 20-40 procents vedkommende. Udskilles næsten udelukkende, uomdannet renalt (71 % inden for 24 timer).

Interaktion: Udfælder med aluminium, se under Cisplatin.

{xe "Chlorambucil"} {xe "Chlorambucil"} **Chlorambucil**{ XE "Chlorambucil" }  
Leukeran{ XE "Leukeran" } (Glaxo SmithKline)

Administration: Tabletter à 2 mg.

Sædvanlig dosering som enkeltstof: 0,05-0,2 mg/kg p.o. kontinuert.

Virkningsmekanismer: Bifunktionelt, alkylrende stof, som binder til DNA. Cyklus uspecifikt.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression, endvidere hududslæt, levertoksicitet, syndrom med lungefibrose og udtalt svaghedsfølelse. Efter langvarig indtagelse øget forekomst af AML.

Farmakokinetik: Absorberes let fra mavetarmkanalen. Halveringstid i blodet ca. 1,5 time. Metaboliseres i udtalt grad. Kun ringe mængder klorambucil genfindes i urinen i uomdannet form.

{xe "Cisplatin"} {xe "Cisplatin"} **Cisplatin**{ XE "Cisplatin" }  
Platinol (Bristol Myers Squibb), Lederplatin (Wyeth Lederle)

Administration: Tørstof i hætteglas på 10 mg, 25 mg og 50 mg samt som infusionskoncentrat på 0,5 mg/ml. 20 ml (=10 mg), 50 ml (=25 mg) og 100 ml (= 50 mg). Tørstof opløses i sterilt vand (1 mg/ml). Infusionsvæske: NaCl eller glukose. Kan gives i.v. og i.p. På grund af faren for nefrotoksicitet skal patienten inden behandling ophjædes og som minimum have timediureser på 100 ml i timerne efter cisplatin indgift.

Holdbarhed: Tilberedte opløsninger er holdbare i op til 12 timer opbevaret ved stuetemperatur og beskyttet mod lys.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof 60-120 mg/m<sup>2</sup> hver 3.-4. uge. Ved kombinationsregimer 50-100 mg/m<sup>2</sup> fordelt over 1-5 dage hver 3.-4. uge. Ved samtidig strålebehandling oftest 40-50 mg/m<sup>2</sup>/uge.

Virkningsmekanisme: Binder sig til DNA og danner alkydradikaler, som er andre aktive forbindelser, der kan reagere med biologisk vigtige cellebestanddele. Specielt kan der ske en cross-linking af guaninbaserne i DNA-dobbelstrengen førende til dobbelt strengbrud og dermed celledød. Stoffet er cyklususpecifikt.

Kontraindikationer: Nedsat nyrefunktion (jf. kreatinin-clearance eller tilsvarende). Perifer neuropati. Høretab/hørenedsættelse under cisplatin-behandling. Tidligere allergisk reaktion.

Bivirkninger: Dosislimerede bivirkninger: Kumulativ nyre- og ototoksicitet (med høretab af høje toner) samt perifer neuropati. Derudover kvalme og opkastninger, der kun vanskeligt lader sig behandle. Ofte ses elektrolytforstyrrelser, specielt magnesiumtab, men også ændringer i calcium og kalium. Kun lettere myelosuppression (leukopeni og trombocytopeni). Sjældent ses smagstab, kramper, anafylaksi, optisk neurit og cerebral blindhed.

Lokalirritation: Moderat vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Efter intravenøs indgift aftager plasmakoncentrationen bifasisk med plasmahalveringstider på henholdsvis 30 minutter og over 60 timer. Der er 90 procent proteinbinding. Cisplatin bindes endvidere hurtigt og fast til celleproteiner og DNA. Høj koncentration i nyrer, lever og tarm. Udskilles hovedsageligt uændret gennem nyrerne, og 30-40 % udskilles indenfor 5 døgn, mens resten udskilles meget langsomt.

Interaktion: Ved kontakt med aluminium kan ske udfældning. Cisplatin må derfor ikke komme i kontakt med aluminiumholdige beholdere eller kanyler.

Cisplatin og aminoglykosider forstærker gensidigt nyretoksiciteten, hvorfor aminoglykosider til Cisplatin-behandlede patienter kun må gives på vital indikation.

**Cladribin**{ XE "Cladribin" } (2-chlorodeoxyadenosine)  
Leustatin{ XE "Leustatin" } (Janssen-Cilag)

Administration: Hætteglas eller infusionskoncentrat med 10 mg cladribin opløses i 100 eller 500 ml isoton NaCl. Kan administreres i.v., s.c. og p.o.

OBS! Må *ikke* blandes med glukoseinfusionsvæsker pga. øget nedbrydning af cladribin.

Holdbarhed: 24 timer ved stuetemperatur efter fortynding

Sædvanlig dosering: 0,09 mg/kg/døgn som kontinuerlig infusion over 7 døgn.

Virkningsmekanismer: Purin analog som efter enzymatisk aktivering til cladribin-5-triphosphat inkorporeres i DNA medførende DNA-skader og funktionel inaktivering. Påvirker såvel celler i hvilefase som i aktiv cellecyklus.

Kontraindikationer: Svær nyre- og leverinsufficiens.

Relativ kontraindikation: Autoimmun hæmolytisk anæmi

Bivirkninger: Langvarig neutro- og lymfopeni. B- og T-celledefekt minimum 1 år efter behandling medførende risiko for opportunistiske infektioner, også sent efter afsluttet behandling. Kvalme, hovedpine, træthed samt feber af ukendt årsag. Kan udløse autoimmun hæmolytisk anæmi. Tumorlyse.

Farmakokinetik: Efter i.v.-administration aftager plasmakoncentrationen bifasisk med halveringstider på henholdsvis 35 minutter og 7 timer. Intracellulær halveringstid er ca. 23 timer. Passerer blod-hjernebarrieren.

{xe "Cyclofosfamid"}{xe "Cyclofosfamid"}**Cyclofosfamid**{ XE "Cyclofosfamid" }



{xe "Carloxan"} Carloxan{ XE "Carloxan" } (Orion), Sendoxan{ XE "Sendoxan" } (Asta Medica), Cyclofosfamid (Apodan)

Administration: Tørstofhætteglas med 100 mg, 200 mg, 500 mg og 1000 mg. Tabletter på 50 mg. 100 mg tørstof opløses i 5 ml sterilt vand. Som infusionsvæsker anvendes NaCl eller glukose.

Holdbarhed: Opløsningen er holdbar 24 timer ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof i.v. 500-1500 mg/m<sup>2</sup> hver 3.- 4. uge. Som vedligeholdesdosering gives 60-120 mg/m<sup>2</sup> peroralt.

Dosisreduktion: Ved svært nedsat nyrefunktion (clearance mindre end 25 ml/min.): dosis 50 %.

Virkningsmekanismer: Binder sig til DNA og danner alkydradikaler, som er andre aktive forbindelser, der kan reagere med biologisk vigtige cellebestanddele. Specielt kan der ske en cross-linking af guaninbaserne i DNA-dobbelstrengen førende til dobbelt strengbrud og dermed celledød. Stoffet er cyklususpecifikt.

Kontraindikationer: Hæmorrhagisk cystit. Forsigtighed ved leverinsufficiens.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression (leukocytopeni), hæmorrhagisk cystit, lettere hårtab (dosisafhængigt), stomatit, sterilitet, kvalme, opkastning. Væskeretention (hyponatriæmi). Karcinogent.

N.B.! Ved tabletbehandling bør tabletterne tages tidligt på dagen, og patienten bør samtidig indtage rigeligt væske for at modvirke blæreaffektion.

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: God optagelse ved peroral indgift. Inaktiv før aktivering i leverens mikrosomale enzymsystem. Biologisk halveringstid i blodet er ca. 6 timer. Ca. 20 % udskilles uændret med urinen. Biotilgængeligheden er ca. 75 %.

Interaktioner: Der er øget effekt ved anvendelse af barbiturater og fenytoin, som stimulerer det mikrosomale enzymsystem med deraf følgende øget aktivering af cyklofosfamid. Kloramfenikol hæmmer derimod det mikrosomale enzymsystem.

{xe "Cytarabin"} {xe "Cytarabin"} Cytarabin{ XE "Cytarabin" }  
{xe "Cytosar"} {xe "Cytosar"} Cytosar{ XE "Cytosar" } (Pharmacia & Upjohn), Cytarabine (Pharmacia)

Administration: Cytosar: injektions-/infusionssubstans (100 mg) + solvens. Cytarabin: injektionsvæske 20 mg/ml, 5 ml (=100 mg), 25 ml (=500 mg); injektionsvæske 100 mg/ml, 10 ml (=1 g), 20 ml (=2 g).

Til intratekal injektion: Substansen (100 mg) opløses i 3-5 ml isotonisk NaCl, uden tilsætning af konserveringsmiddel. Koncentrationen bør ikke overstige 50 mg/ml. Opløses i isotonisk glukose eller NaCl, og administreres s.c., i.m., i.t., eller i.v.

Holdbarhed: Cytosar er holdbar 24 timer ved stuetemperatur. Evt. slørede opløsninger skal kasseres.

Sædvanlig dosering:

Lavdosis: 20 mg/m<sup>2</sup> s.c. dagligt i 7 dage hver 4. uge.

Intermediær: 100 mg/m<sup>2</sup> dagligt i.v. (døgninfusion) dag 1-7.

Højddosis: 1-2 g x 2 dagligt i.v. i 2-3 dage.

Virkningsmekanismer: Intracellulært omdannes Ara-C via Ara-CMP (katalyseret af S-fasespecifik deoxycytidinkinase) og Ara-CDP til den formodede aktive metabolit Ara-CTP, som hæmmer DNA-syntesen. Deamineres (af cytidindeaminase) til inaktivt uracil-arabinosid, som udskilles renalt (kun få procent af Ara-C udskilles uforandret i urinen).

Bivirkninger: Kvalme, opkastninger, diaré, hårtab, pancytopeni. Sjældent "cytarabin-syndromet" (indbefatter feber, muskel-, led-, knoglesmerter, maculopapuløst udslæt, keratokonjunktivitis, non-kardiogent lungeødem, pancreatitis, pericarditis, peritonitis). Cytarabinsyndromet ses væsentligt hyppigere ved højdosis-behandling. Hos ældre kan ses CNS-bivirkninger i form af irreversibel, cerebellar dysfunktion, en frygtet bivirkning, der formentlig skyldes en selektiv toksicitet på Purkinjecellerne.

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: Plasmahalveringstiden er under 10 minutter. Ara-C optages i cellerne ved faciliteret diffusion (ved lav Ara-C-konc.) eller koncentrations-afhængig diffusion (dominerer ved høje Ara-C-konc.). Koncentrationen i CSF efter i.v. indgift er 40-50 % af koncentrationen i plasma.

{xe "Dacarbazin "} **Dacarbazin** ({xe "DTIC"} **DTIC** { XE "DTIC" } }

Dacarbazine { XE "Dacarbazine" } (Medac), Dacarbazine (Bayer)

Administration: Tørstof i hætteglas à 100 mg, 200 mg, 500 mg og 1000 mg til i.v. administration. Opløses i sterilt vand (10 mg/ml). Kan infunderes med NaCl og glukose. Opløst DTIC tilsættes 250-500 ml NaCl som infunderes i.v.

Holdbarhed: Opløsningen er meget lysfølsom og skal følgelig beskyttes mod lys. Holdbarhed af opløsninger er ved stuetemperatur 8 timer og i køleskab 24 timer.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof: 2,5-4,5 mg/kg dagligt i 10 dage hver 4. uge. 250 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 5 dage hver 3. uge. 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> hver 4. uge.

Virkningsmekanisme: Binder sig til DNA og danner alkydradikaler, som er andre aktive forbindelser, der kan reagere med biologisk vigtige cellebestanddele. Specielt kan der ske en cross-linking af guaninbaserne i DNA-dobbeltstrengen førende til dobbelt strengbrud og dermed celledød. Stoffet er cyklususpecifikt.

Bivirkninger: Udtalt kvalme og opkastning, knoglemarvsdepression, desuden forekommer diaré. Endvidere ses et influenzaagtigt syndrom med temperatur op til 39° C, muskelsmerter og sygdomsfølelse i 1-3 uger efter DTIC-indgift, som regel i forbindelse med store engangsdoser. Ansigtssmerter, ansigtsflushing og forbigående leverpåvirkning.

Lokalirritation: DTIC er stærkt vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: DTIC aktiveres antageligt i leveren, men også i tumorcellen, og halveringstiden i plasma er ca. 3 timer. 40-50 % udskilles uomdannet i urinen.

{xe "Daunorubicin"}{xe "Daunorubicin"}**Daunorubicin**{ XE "Daunorubicin" }  
{xe "Cerubidin"} {xe "Cerubidin"} Cerubidin{ XE "Cerubidin" } (Aventis Pharma)

Administration: Tørstof i hætteglas på 20 mg. 20 mg (1 hætteglas) opløses i 4-10 ml sterilt vand. Bør anvendes straks. Kan infunderes med NaCl.

Holdbarhed: Beskyttes mod direkte sollys. Kan opbevares i op til 24 timer.

Sædvanlig dosering: 30-60 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 3 dage eller 30-60 mg/m<sup>2</sup> ugentligt. Max. kumuleret dosis 450 mg/m<sup>2</sup>.

Dosisreduktion: Nedsat dosis ved påvirket leverfunktion, vurderes på S-bilirubin.

Virkningsmekanisme: Indgår kompleksdannelse med DNA, hvor der sker interkalation mellem de to DNA-streng. Derudover danner antracyklinerne oxygenfrie radikaler, som er meget reaktive, og som pga. den tætte kontakt til DNA fører til strengbrud. Hæmmer DNA- og RNA-polymeraser.

Kontraindikationer: Inkompenseret mb. cordis, leverinsufficiens.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression (især leukopeni), cardiotoxicitet (reversible arytmier, irreversibel myokardieskade), stomatit, alopeci, kvalme, opkastning, diarré (sjældent), feber, forbigående rødfarvning af urinen.

Lokalirritation: Stærkt vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Metaboliseres perifert og må pga. interaktion ikke blandes direkte med heparin. Bindes hurtigt til hjerte, nyrer, lunger, lever og milt. Udskilles langsomt (1-2 døgn). Metaboliseres primært i leveren og udskilles med galden.

Interaktioner: Må ikke blandes med heparin eller steroider pga. uforlidelighed.

{xe "Docetaxel"} **Docetaxel**{ XE "Docetaxel" }  
{xe "Taxotere"} Taxotere{ XE "Taxotere" } (Aventis Pharma)

Administration: Infusionskoncentrat à 20 mg på 40 mg/ml. Koncentratet må ikke anvendes direkte til infusion. Infusionskoncentratet tilsættes det medfølgende solvens til Præmix (10 mg/ml). Den beregnede mængde tilsættes 250 ml isotonisk glukose eller isotonisk NaCl. Slutkoncentration: 0,3 - 0,74 mg/ml. Administreres intravenøst.

Sædvanlig dosering: Standarddosis som enkeltstof: 60-100 mg/m<sup>2</sup>, 1 times infusion.

Virkningsmekanisme: Fremmer dannelsen af mikrotubuli fra tubulindimerer og stabiliserer endvidere mikrotubuli ved at forhindre depolymerisering. Dette medfører hæmning af det mikrotubulære netværks normale dynamiske reorganisering, som ellers er essentielt for cellens funktioner i interfase og mitose.

Kontraindikationer: Allergi over for docetaxel eller polysorbat 80. Forsigtighed skal udvises ved behandling af patienter med knoglemarvsinsufficiens eller nedsat leverfunktion.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression, overfølsomhedsreaktioner, negleforandringer, perifer neuropati, alopeci, kun i lettere grad gastrointestinale bivirkninger.

Lokalirritation: Moderat vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Plasmakoncentrationen efter i.v.-indgift aftager med tre halveringstider på hhv. 4 minutter, 35 minutter og 11 timer. Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. Ca. 5 % udskilles uomdannet renalt.

{xe "Doxorubicin"}{xe "Doxorubicin"}**Doxorubicin**{ XE "Doxorubicin" }  
{xe "Adriamycin"} {xe "Adriamycin"} Adriamycin{ XE "Adriamycin" } (Pharmacia)

Administration: Tørstofhætteglas à 10 mg og 50 mg. Opløses i sterilt vand (2 mg/ml). Kan infunderes med NaCl, KCl eller glucose. Administreres intravenøst, evt intrakavitært, og specielt også intraperitonealt.

Holdbarhed: Opbevares ved stuetemperatur. Opløsningen er - ved stuetemperatur - holdbar i 24 timer.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof sædvanligvis 40-75 mg/m<sup>2</sup> hver 3.- 4. uge. I kombination 20-50 mg/m<sup>2</sup> hver 3.- 4. uge. Lavdosisbehandling: 20 mg hver uge.

Virkningsmekanisme: Indgår i kompleksdannelse med DNA, hvor der sker interkalation mellem de to DNA-strengene. Derudover danner antracyklinerne oxygenfrie radikaler, som er meget reaktive, og som pga. den tætte kontakt til DNA fører til strengbrud. Hæmmer DNA- og RNA-polymeraser.

Kontraindikationer: Manifest inkompenaseret hjertesygdom. Forsigtighed ved leverinsufficiens, vurderes på S-bilirubin.

Bivirkninger: Kvalme, opkastninger, knoglemarvsdepression og hårtab. Moderat stomatitis. Kardiotoxicitet, akut: rytme- og ledningsforstyrrelser samt evt. pericarditis kan ses timer til dage efter bolusinjektion. Dette er ikke afhængigt af kumuleret dosis. Kardiotoxicitet, kronisk: Inkompenaseret hjertesygdom (kardiomyopati), som alene kan behandles symptomatisk og formentlig er irreversibel. Ses med stigende hyppighed med stigende kumuleret dosis over tærskelværdien på ca. 550 mg/m<sup>2</sup>. Højere kumulerede doser kan evt. administreres i form af lavdosisbehandling.

Lokalirritation: a. Pletvist urticarielt udslæt proksimalt for punktursted. Skyldes ikke ekstravasation og kræver ingen behandling, infusionen behøver ikke at afbrydes.  
b. Paravenøs indgift. Stærkt vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Meget ringe gastrointestinal absorption. Ved intravenøs indgift hurtig fordeling. 3-kompartmental elimination med halveringstider på 11 minutter, 2-12 timer og 27 timer. Ca. 5 % elimineres renalt, resten metaboliseres hepatisk med biliær udskillelse.

Interaktion: Potenserer strålereaktion i normalt væv, og indgift samtidig med stråleterapi bør undgås. Afstand mellem kemoterapi og strålebehandling bør være min. 1-2 uger.

{xe "Epirubicin"}{xe "Epirubicin"} **Epirubicin**{ XE "Epirubicin" }

{xe "Farmorubicin"} Farmorubicin{ XE "Farmorubicin" } (Pharmacia & Upjohn)

Administration: Tørstof i hætteglas på 10 mg og 50 mg hhv. injektionsvæske på 2 mg/ml, som 5 ml, 10 ml, 25 ml og 100 ml. Opløses i sterilt vand, 2 mg/ml. Infusionsvæsker: NaCl eller glukose.

Holdbarhed: Tilberedt opløsning er holdbar i 24 timer ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof sædvanligvis 75-90 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge eller 30 mg ugentligt i.v. I kombination 50-60 mg/m<sup>2</sup>.

Enkeldosis af epirubicin er 20-30 % højere end den tilsvarende hæmatologisk equitoksiske doxorubicindosis (se Doxorubicin/Adriamycin).

Virkningsmekanisme: Se under Doxorubicin/Adriamycin.

Kontraindikationer: Se under Doxorubicin/Adriamycin.

Bivirkninger: Knoglemarvstoksicitet og kardiotoxicitet angives at være mindre end for Doxorubicin/Adriamycin. Mønsteret er i øvrigt det samme. Max. tilrådet kumuleret dosis er 900 mg/m<sup>2</sup>.

Lokalirritation: Se under Doxorubicin/Adriamycin.

Farmakokinetik: Dårlig absorption efter peroral indgift. Elimination efter intravenøs indgift er tre-fasisk med en hurtig distributionsfase på 3-5 minutter. Den terminale halveringstid er 17-23 timer. Den primære metabolit er det aktive 13-OH derivat, men til forskel fra ved doxorubicin/adriamycin dannes der flere glucoronider. Stoffet udskilles primært via galden, dette med 30 % efter 4-5 dage, mens 15 % på samme tidspunkt kan genfindes i urinen. Proteinbinding ca.75 %.

Interaktioner: Se under Doxorubicin/Adriamycin.

{xe "Etoposid"} {xe "Etoposid"} **Etoposid** ({xe "VP-16"}**VP-16**){ XE "**Etoposid (VP-16)**" }  
{xe "Vepesid"} Vepesid{ XE "Vepesid" } (Bristol-Myers Squibb), Etopofos (etoposid som fosfat)  
(Bristol-Myers Squibb)

Administration: Hætteglas à 100 mg (5 ml, 20 mg/ml). Kapsler à 50 mg eller 100 mg. Den ønskede mængde VP-16 tilsættes til 250-500 ml isoton NaCl eller 5 % glukose. På grund af risiko for udfældning må VP-16 koncentrationen ikke overskride 0,4 mg/ml. Som infusionsvæske anvendes NaCl eller glukose. Administreres intravenøst over mindst 30 minutter pga. risiko for hypotension. Administreres peroralt på tom mave.

Holdbarhed: Tilberedt VP-16 er ved stuetemperatur holdbart i 24 timer.

Sædvanlig dosering: Parenteralt 50-100 (200) mg/m<sup>2</sup> dagligt i 3-5 dage hver 3. til 4. uge, evt. i kombination med andre cytostatika.

Peroralt 100-200 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 3-5 dage hver 3. til 4. uge og evt. i kombination med andre cytostatika.

Dosisreduktion: Reduceret dosis ved nedsat nyre- og leverfunktion.

Virkningsmekanismer: Hæmning af topoisomerase II og dermed DNA-strengbrud.

Kontraindikationer: Allergi, stærkt nedsat leverfunktion.

Bivirkninger: Almindelige: kvalme, opkastninger, anoreksi, feber, let neuropati, alopeci, ortostatisk hypotension ved hurtig infusion, stomatit og diaré.

Sjældne: anafylaksi, brokospasmer. Dosisrelateret bivirkning: myelosuppression, især leuko- og trombocytopeni.

Lokalirritation: Moderat vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Kan absorberes peroralt. Biotilgængelighed på ca. 50 % med stor individuel variation. Metaboliseres og udskilles dels via galden (10-20 %) og dels renalt (40-50 %). 70 % af udskillelsen sker uomdannet. Terminal halveringstid er 3-11 timer. T<sub>1/2</sub>: 3-7 timer.

{xe "5-Fluorouracil"}{xe "Fluracil"}**5-Fluorouracil**{xe "5-FU"}

Fluorouracil{ XE "Fluorouracil" } (Faulding), Flurablastin (Pharmacia)

Administration: Injektionsvæske 50 mg/ml. Kan indgives med NaCl eller glukose. K<sup>+</sup>-holdige væsker (dog ikke som 1,14 %) kan indfundes i sidedrop.

Holdbarhed: Opløsninger i NaCl og glukose er stabile ved stuetemperatur i op til 5 døgn (opløsningen er ikke lysfølsom).

Sædvanlig dosering: Indgår ofte i kombinationsregimer. Kan som enkeltstof gives ved kontinuerlig infusion i dosis 250-300 mg/m<sup>2</sup>, alternativt som døgningfusion over 5 dage med 1000 mg/m<sup>2</sup>/døgn.

Virkningsmekanismer: Fluorineret uracil inkorporeres i DNA. Det er den oprindelige mekanisme af 5-FU, først og fremmest, men en hæmning af thymidilatsyntetasen og dermed indirekte af DNA-syntesen er nok mere central i virkningsmekanismen. Effekten, som sker via hæmning af thymidilatsyntetasen, er afhængig af tilstedeværelsen af folinsyre.

Kontraindikationer: Svær lever- eller nyreinsufficiens.

Bivirkninger: Kvalme, opkastninger, knoglemarvsdepression, stomatitis, diaré, lettere hårtab, øget følsomhed for sollys, hududslæt, conjunctivitis, ataksi.

Lokalirritation: Intet særligt.

Farmakokinetik: Absorption fra mavetarmkanal uberegnelig. Plasmahalveringstid på få minutter. 5-FU metaboliseres i leveren og udskilles i urinen og udåndingsluften. Bolusinjektion er mere toksisk end infusion (pga. non-lineær farmakokinetik ved bolusinjektion).

**Fludarabinphosphat**{ XE "Fludarabinphosphat" }

Fludara{ XE "Fludara" } (Schering)

Administration: Hætteglas med 50 mg fludarabinephosphate. Opløses i 2 ml aqua ad injectabile og fortyndes med 10 eller 100 ml isoton NaCl. Administreres i.v. som bolus eller som 30 minutters infusion.

Holdbarhed: Ved stuetemperatur 8 timer efter opløsning.

Sædvanlig dosering: 25 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 5 dage gentaget hver 28. dag op til 6 gange.

Virkningsmekanisme: Purinanlog som dephosphyreleres hurtig til F-Ara-A og derefter enzymatisk aktiveres til 2-fluoro-ara-ATP, som inkorporeres i DNA medførende DNA skader og funktionel

inaktivering. Påvirker såvel celler i hvilefase og i aktiv cellecyklus.

Kontraindikationer: Stærkt nedsat nyrefunktion.

Relativ kontraindikation: Autoimmun hæmolytisk anæmi

Bivirkninger: langvarig neutro- og lymfopeni. B- og T-celledefekt minimum 1 år efter behandling medførende risiko for opportunistiske infektioner, også sent efter afsluttet behandling. Kan udløse autoimmun hæmolytisk anæmi. Neuropati, hovedpine, interstitiel pneumonitis, tumorlyse.

Farmakokinetik: Eliminationen er trifasisk med plasmahalveringstider på 5 minutter, 1-2 timer og 10-30 timer. Intracellulær halveringstid er ca. 23 timer. Passerer blod-hjernebarrieren

{xe "Gemcitabin"} **Gemcitabin**{ XE "Gemcitabin" }{xe "Gemzar" }  
Gemzar{ XE "Gemzar" } (Lilly)

Administration: Pulver til infusionsvæske indeholdende 200 mg eller 1 g (som hydrochlorid). Kan indgives i NaCl.

Sædvanlig dosering: 800-1200 mg/m<sup>2</sup> dag 1 + 8 hver 3. uge eller dag 1 + 8 + 15 hver 4. uge.

Virkningsmekanisme: Prodrug, der aktiveres intracellulært til aktive metabolitter, i form af nukleotider. Disse inkorporeres i DNA og medfører DNA skade og funktionel inaktivering. Endvidere hæmmes ribonukleotidreduktase.

Kontraindikationer: Ingen absolutte.

Bivirkninger: Mild til moderat knoglemarvssuppression, kvalme og opkastning, diaré, febrilia, udslæt, dyspnø. Forbigående stigning i ALAT, forbigående proteinuri og hæmaturi. Sjældent ses hæmolytisk-uræmisk syndrom.

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: Gemcitabins halveringstid i plasma er 17 minutter. De aktive metabolitters intracellulære halveringstid er 0,7 - 12 timer. Inaktive metabolitter udskilles gennem nyrerne. Under 10 % udskilles uomdannet.

Interaktion: Potenserer strålereaktionen i normalt væv, og indgift samtidig med strålebehandling bør almindeligvis undgås.

{xe "Hydroxyurea"} {xe "Hydroxyurea"} **Hydroxyurea**{ XE "Hydroxyurea" }  
{xe "Hydrea"}{xe "Hydrea"}Hydrea{ XE "Hydrea" } (Medac) - *ikke registreret*

Administration: Kapsler à 500 mg. Opbevares ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: 20-30 mg/kg/dag eller 80 mg/kg/hver 3. dag.

Ved behov for akut blastreduktion kan der anvendes doser op til ca. 5000 mg hydrea pr. dag (meget sjældent mere), som gives indtil et acceptabelt blasttal er opnået, hvilket afhænger af det enkelte tilfælde. Det typiske antal dage for akut blastreduktion er ca. 2-4.

Virkningsmekanismer: Cytocid i S-fasen. Hæmmer ribonucleotidreduktasen.

Kontraindikationer: Allergi (tartrazin).

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression af myelopoiesen (neutropeni efter 2-5 dage, trombocyt-nadir 7-10 dage efter granulocyt-nadir, sen megatoblastær anæmi). Atrofi af hud på håndryg, associeret med dermatitis.

Sjældent ses feber, stomatitis, diarré, konfusion, svimmelhed, hovedpine, kramper.

Farmakokinetik: Absorberes let fra mavetarmkanalen. Peakværdi opnås ca. 1-2 timer efter indgift. Plasma T<sub>1/2</sub> er ca. 5 timer. Ca. 80 % er udskilt gennem urinen i løbet af 12 timer. Det er ikke proteinbundet og krydser frit blod-hjernebarrieren.

Interaktioner: Strålebehandling (synergi).

{xe "Ifosfamid"} {xe "Ifosfamid"} **Ifosfamid**{ XE "Ifosfamid" }

Holoxan{ XE "Holoxan" } (Asta Medica)

Administration: Injektionssubstans 500 mg, 1000 mg, 2000 mg. Opløses i sterilt vand. Max. koncentration 10 g/100 ml. Til intravenøs brug anvendes en opløsning < 4 % (1 gram/25 ml sterilt vand). Kan fortyndes yderligere til infusion. Kan infunderes sammen med isotonisk NaCl, eller isotonisk glukose.

Kan indgives enten som korttidsinfusion (bolus) eller som langtidsinfusion.

Holdbarhed: Præpareres lige før anvendelsen. Opløsningen kan holde sig 24 timer ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof: 5-8 g/m<sup>2</sup> dag 1.

Virkningsmekanisme: Binder sig til DNA og danner alkyldradikaler, der er aktive forbindelser, som kan reagere med biologisk vigtige cellebestanddele. Specielt kan der ske en cross-linking af guaninbaserne i DNA-dobbeltstrengen førende til dobbelt strengbrud og dermed celledød. Stoffet er cyklususpecifikt.

Kontraindikationer: Hæmorrhagisk cystitis, aflukning af fraførende urinveje, alvorlig cerebral aterosklerose, tidligere alvorlig CNS bivirkning under behandling med Ifosfamid.

Bivirkninger: Almindelige: Alopeci (hos over 75 %), kvalme, opkastninger (80 %), knoglemarvsdepression - især af leukocytter (nadirværdi efter 8-10 dage), stomatitis.

Specielle: Hæmorrhagisk cystitis (reduceres fra 40 % til 5 % ved anvendelse af Mesna).

CNS: Neuropati med rastløshed, desorientering, somnolens, konfusion og evt. psykoser (ofte reversibel i løbet af 1-3 dage).

Lokalirritation: Ubetydelig, da Ifosfamid først skal omdannes til aktivt stof.

Farmakokinetik: Ifosfamid skal omdannes i leverens mikrosomer, før det er aktivt.

Plasmahalveringstiden for Ifosfamid og den biologisk aktive 4-hydroxymetabolit er 4-6 timer. De aktive metabolitter og den urotoksiske metabolit akrolein udskilles hovedsageligt gennem nyrerne. Max. 10 % udskilles uomdannet renalt.

Interaktioner: Der er ingen kendte, men Allopurinol kan øge effekten af Ifosfamid. Ifosfamid kan måske øge insulineffekten hos diabetikere, som derfor bør have målt blodsukker en ekstra gang.



**Imatinib{ XE "Imatinib" }**  
Glivec{ XE "Glivec" } ( Novartis)

Administration: Kapsler à 100 mg. Opbevares ved stuetemperatur (under 30° C).

Sædvanlig dosering: 400 mg ved CML i kronisk fase, ved accellereret fase eller blastkrise 600 mg, evt. 800 mg.

Farmakokinetik: Indtages med morgenmåltid og absorberes let fra mavetarmkanalen. Nedbrydes via hepars cytokromer ( CYP3A4)

Virkningsmekanisme: Tyrosinkinaseblokker

Kontraindikationer: Ingen absolutte. Forsigtighed ved hjerte- og leversygdom. Paracetamol må ikke benyttes.

Bivirkninger: Såvel hæmatologiske som non-hæmatologiske. Kvalme, opkastning, myalgier, eksanthen, næsten altid periorbitalt ødem, sjældent væskeretention ( reversibelt), pancytopeni. Sjældent leverpåvirkning. Ved grad 3-4 pauseres med Glivec til ophør af bivirkning, herefter må dosis sædvanligvis reduceres.

Interaktioner: Teoretisk set flere interaktioner pga. nedbrydning via samme enzymssystem (se lægemiddelfortegnelsen).

{xe "Interferon-alfa 2b"} **Interferon-alfa2b{ XE "Interferon-alfa2b" }**  
{xe "Introna"} Introna{ XE "Introna" } (Schering Plough)

Administration: Flerdosispen 15 MU/ml, 25 MU/ml eller 50 MU/ml. Findes desuden som injektionsvæske.

Sædvanlig dosering: Individuel.

Virkningsmekanisme: Produceres normalt af B-lymfocytter. Virker antiviralt via hæmning af den ribosomale produktion af virale proteiner. Virker cytotoxisk mod tumorceller. Har effekt som differentieringsinducer. Bevirker stimulation af monocytter og makrofager. Øger antigen- og MHC-ekspressionen.

Kontraindikationer: Allergi, svær leverpåvirkning, alvorlig psykiske lidelse (depression), aktiv epilepsi, ikke kontrolleret thyreoideasygdom.

Bivirkninger: Dosisrelaterede: Influenzasymptomer, som kan mindskes ved forebyggende at give paracetamol. Træthed og lettere depression ses hyppigt. Næsten alle symptomer aftager under fortsat behandling. Knoglemarvsdepression i lettere grad. Alle bivirkninger er reversible.

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: Halveringstiden i plasma er ca. 6-7 timer.

{xe "Interleukin-2"} **Interleukin-2{ XE "Interleukin-2" }**  
{xe "Proleukin"} Proleukin{ XE "Proleukin" } (Chiron)

Administration: Infusionssubstans 1 mg svarende til 18 IE.

Sædvanlig dosering: Individuel.

Virkningsmekanisme: Er en cellulær vækstfaktor, der regulerer det lymfatiske systems celler. Virker som stimulator af NK-celler og bevirker opformering og aktivering af cytotoxiske T-celler.

Kontraindikationer: Ubehandlede cerebrale metastaser.

Bivirkninger: Kan være yderst alvorlige og er relaterede til dosis og administrationsform: "Capillary Leak Syndrome" med udtræden af væske i forskellige væv. Lungeødem, blodtryksfald, takykardi, influenzasymptomer, feber, erythem af huden, kvalme, opkastninger, lever- og nyrefunktionspåvirkning. Hjerneødem er den mest alvorlige bivirkning og er potentielt fatal. Det primære symptom på begyndende ødem er ofte lettere konfusion. Behandlingen afbrydes i disse tilfælde, og der iværksættes behandling med steroid, der ophæver IL-2 virkning. Alle bivirkninger er reversible.

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: Plasmakoncentrationen efter i.v.-indgift aftager difasisk med halveringstider på 7 minutter hhv. 70 minutter.

**Iressa{ XE "Iressa" } (ZD1839)**  
(Astra Zeneca)

Administration: Tabletter à 250 mg.

Sædvanlige dosering: Tablet Iressa 250 mg dagligt.

Virkningsmekanisme: Specifik inhibitor af EGF-receptoren, og den dertil tilknyttede tyrosinkinase.

Bivirkninger: Reversible. Hyppigst ses et aknelignende udslæt lokaliseret til ansigt, overarme, bryst og skulder. Sjældnere ses let til moderat diare samt kvalme. Der er beskrevet enkelte tilfælde med granulering af corneas overflade.

Kontraindikationer: Aktuelt kendes kun graviditet.

Farmakokinetik: Biotilgængeligheden ca. 50-60 %. Halveringstiden varierer mellem 10 og 80 timer. Metaboliseres i leveren og udskilles overvejende biliært.

{xe "Irinotecan"} **Irinotecan** ({xe "CPT-11"}CPT-11){ XE "Irinotecan (CPT-11)" }  
{xe "Campto"} Campto{ XE "Campto" } (Aventis Pharma)

Administration: Hætteglas á 40 mg eller 100 mg (2 eller 5 ml à 20 mg/ml). Den ønskede mængde Campto tilsættes til 250 ml isotonisk NaCl eller 5 % glukose. Administreres intravenøst over 30 minutter.

Holdbarhed: Tilberedt opløsning er holdbar i 12 timer ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof gives 350 mg/m<sup>2</sup> i.v. over 30 minutter hver 3. uge. I kombinationsbehandling med Nordisk 5-FU/Lv gives 210 mg/m<sup>2</sup> i.v. over 30 minutter hver 2. uge.

Dosisreduktion: Bør ikke anvendes hos patienter med bilirubinværdi, der er mere end 1,5 gange

højere end den øvre normalværdi. Hos patienter med bilirubin 1-1,5 gange højere end øvre normalværdi er der øget risiko for neutropeni.

Ved nedsat nyrefunktion bør Campto ikke anvendes (der er ikke udført studier).

Virkningsmekanismer: Specifik hæmmer af DNA-topoisomerase I. CPT-11 metaboliseres af carboxylesterase til SN-38, som er mere aktivt end CPT-11. Hæmning af topoisomerase I inducerer enkeltstrengs-DNA-brud, som ændrer replikationen. S-fase-specifikt.

Kontraindikationer: Bilirubin > 1,5 x øverste normalværdi. Stærkt nedsat nyrefunktion.

Bivirkninger: Sen diaré (efter median 5 dage). Straks ved første diaré startes specifik behandling (se specielle retningslinier). Hårtab, knoglemarvsdepression, kvalme og opkastninger. Akut kolinergt syndrom (forebygges med atropin 0,25 mg s.c.).

Farmakokinetik: Trifasisk elimination med halveringstider på 12 minutter, 2½ time og 14 timer.

{xe "Lomustin"} {xe "Lomustin"} **Lomustin** ({xe "CCNU"} CCNU { XE "Lomustin (CCNU)" } {xe "CCNU"})

Locostine { XE "Locostine" } (Medac)

Administration: Kapsler à 40 mg.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof, 100-130 mg/m<sup>2</sup> hver 4.-6. uge.

Virkningsmekanisme: Cyclususpecifikt.

Bivirkninger: Kvalme og opkastninger. Knoglemarvsdepression 4-6 uger efter indgift. Hårtab, stomatitis. Forbigående transaminaseforhøjelse. Ved langvarig indtagelse ses nyrepåvirkning. Lungefibrose.

Farmakokinetik: Absorberes let fra mavetarmkanalen og metaboliseres til cytostatisk aktive metabolitter. Ca. 50 % udskilles i løbet af 1. døgn. Lomustin er fedtopløseligt og passerer blod-hjernebarrieren.

{xe "Melphalan"} **Melphalan** { XE "Melphalan" }

{xe "Alkeran"} Alkeran { XE "Alkeran" } (Glaxo SmithKline) - *Injektionssubstans ikke registreret*

Administration: Tabletter à 2 mg eller 5 mg. Injektionssubstans 50 mg + solvens. Fortyndes i NaCl og anvendes straks.

Sædvanlig dosering: Initialt 0,10 mg/kg, reduceres til 0,03 mg/kg efter 10 dages behandling. Herefter styres behandlingen efter dens knoglemarvstoksiske virkning hos patienten.

Virkningsmekanisme: Binder sig til DNA og danner alkydradikaler, som er aktive forbindelser, der kan reagere med biologisk vigtige cellebestanddele. Specielt kan der ske en cross-linking af guaninbaserne i DNA-dobbelstrengen førende til dobbelt strengbrud og dermed celledød. Stoffet er cyklususpecifikt.

Kontraindikationer: Ingen absolutte

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression. Er stamcelletoksisk og kan derfor give anledning til meget lange pancytopenier. Kvalme, opkastninger, diaré og exanthen kan forekomme.

Farmakokinetik: Biotilgængeligheden er ca. 70 %, men stærkt varierende. Samtidig fødeindtagelse nedsætter absorptionen med 40 %. Plasmahalveringstid på 1-2 timer.

{xe "Mercaptopurin"} {xe "Mercaptopurin"} **Mercaptopurin**{ XE "Mercaptopurin" } ({xe "6-MP"}**6-MP**{xe "6-MP"})

{xe "Puri-Nethol"} Puri-Nethol{ XE "Puri-Nethol" } (Glaxo Wellcome) - *ikke registreret*  
Administration: Tabletter på 50 mg med delekærv.

Sædvanlig dosering: 60 mg/m<sup>2</sup> dagligt i 2 år.

Dosisreduktion: Ved lever- og /eller nyrelidelser reduceres dosis med 50-75 %, samt hvis patienten får Allopurinol.

Virkningsmekanismer: Antimetabolit til adenin. Virker cyklus-specifikt (i syntesefasen).

Bivirkninger: Leuko- og trombopeni (nadir 7-14 dage efter dosis). Moderat kvalme og anoreksi. Opkastning. Sjældent diaré. Reversibel hepatotoksicitet ses hos ca. 1/3. Kan give gulsot. Sjældent ses hudallergi og interstitiel pneumoni.

Farmakokinetik: 50 % af peroral dosis når systemisk cirkulation. Peak-koncentration opnås efter 6-8 timer. Terminal halveringstid er 1,5 time. 75 % udskilles med urinen.

Interaktioner: Allopurinol: 50-75 % dosisreduktion af 6-MP, hvis patienten får Allopurinol. (Allopurinol er en xantinoxydasehæmmer, hvorfor den aktive metabolit af 6-MP, 6-thio-inosinat, ikke nedbrydes).

{xe "Mesna"} **Mesna**{ XE "Mesna" }

Uromitexan{ XE "Uromitexan" } (Asta)

Administration: Tabletter à 400 mg eller 600 mg. Injektionsvæske 4 ml hhv. 10 ml på 100 mg/ml. Fortyndes i NaCl eller glukose. Injektionsvæsken kan indtages p.o. fortyndet i juice eller lignende.

Virkningsmekanismer: Inaktiverer via sin SH-gruppe akrolein, som er hovedansvarlig for ifosfamids urotel-toksiske effekt.

Kontraindicationer: Ingen.

Bivirkninger: Ingen.

Lokalirritation: Ingen.

Farmakokinetik: Uromitexan inaktiveres hurtigt, da det oxideres til dimesma og udskilles renalt med den glomerulære filtration. Omdannes herefter i tubuli til det aktive stof mesma, således at effekten kan udøves lokalt i blæren. 50 % af den indgivne dosis kan genfindes i blæren. Terminal plasmahalveringstid er 1 time.

{xe "Methotrexat"}{xe "Methotrexat"}**Methotrexat**{ XE "Methotrexat" }  
Methotrexate (Wyeth Lederle), (Pharmacia), Emthexate (Nettopharma)

Administration: Tabletter à 2,5 mg. Infusionsvæske à 2,5 mg/ml, 25 mg/ml, 100 mg/ml. Tørstof: 5 mg, 50 mg, 500 mg, opløses i sterilt vand (25 mg/ml). Kan infunderes sammen med NaCl.  
Administrationsmåder: I.v.-bolus (infusion), per os, intratekalt/intraspinalt (uden konserveringsmiddel).

Holdbarhed: Opbevares ved stuetemperatur højst 1 døgn, beskyttet mod sollys.

Sædvanlig dosering:

Lavdosis: 10 - 40 mg/m<sup>2</sup>.

Højddosis: 0,5 - 5 g/m<sup>2</sup>, altid efterfulgt af leukovorin rescue.

Intratekalt: 15 mg.

Virkningsmekanisme: Antifolat. Hæmning af dihydrofolat- reductase dvs. hæmning af omdannelse fra dihydrofolsyre til tetrahydrofolsyre, hvilket medfører hæmning af opbygningen af DNA og RNA. Virker specifik i S-fasen.

Kontraindikationer: Forsigtighed ved nedsat nyrefunktion, ved pleuraexudat og ascites, hvor methotrexat kan ophobes og senere frigives. Specielt ved højddosisbehandling, hvor leukovorinbehandling evt. bør forlænges. S-methotrexat bør kontrolleres med henblik på at udstrække leukovorinbehandlingen tilstrækkeligt.

Bivirkninger: Knoglemarvssuppression. Slimhindepåvirkning: stomatitis, conjunctivitis, tarm-ulcerationer, diarré. Moderat kvalme og opkastning. Af og til ses påvirkning af leverfunktionen (cirrhose, måske ved kronisk behandling), lungefibrose (i bestrålede områder). Nyreskader. Hududslæt.

Ved intratekal administration ses: Arachnoiditis (opkastning, feber, hovedpine), myelitis, encephalitis.

Farmakokinetik: Doser på op til 50 mg optages let fra tarmen. Udskilles uomdannet i urinen (55 – 90 % på 24 timer). Binds reversibelt i ekssudater, hvorfor udskillelsen kan forsinkes betydeligt.

Interaktioner: CAVE acetylsalicylsyre ved højddosis methotrexat pga. forsinket udskillelse. Urinen alkaliseres med bikarbonat ved højddosis behandling for at undgå udfældning i nyrene.

{xe "Mitoguazone"} {xe "Mitoguazone"} **Mitoguazone**{ XE "Mitoguazone" }  
{xe "Methyl-Gag"} {xe "Methyl-Gag"} Methyl-Gag{ XE "Methyl-Gag" } (Sanofi Winthrop) - *ikke registreret*

Administration: 100 mg tørstof i hætteglas. Opløses i isotonisk glukose (20 mg/ml). Den samlede mængde blandes i 1000 ml glukose og infunderes med 99 dråber/minut (hurtigst muligt). Kan infunderes med isotonisk glukose eller isotonisk NaCl.

Holdbarhed: Opløsningen er holdbar i 24 timer ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: Som led i MIME: 400 mg/m<sup>2</sup> dag 1-14.

Virkningsmekanisme: Inhibitor af polyamin-biosyntesen.

Bivirkninger: Mundbetændelse, ansigtsparæstesier eller varmfølelse i ansigtet, kvalme, mavesmerter og diarré (beskedent), beskeden marvdepression, hypoglykæmi, muskeltræthed, feber ("metyl-GAG feber").

Farmakokinetik: Ca. 10 % udskilles med nyreerne over det 1. døgn.

**{xe "Mitomycin C"} Mitomycin C {xe "Mitomycin C"}**  
Mitomycin { XE "Mitomycin" } (Medac)

Administration: Tørstof i hætteglas indeholdende 20 mg Mitomycin. Opløses i sterilt vand (0,5 mg/ml). Til intravesikal instillation anvendes 20 mg Mitomycin opløst i 100 ml sterilt vand. Kan infunderes med NaCl. Administreres enten intravesikalt eller i.v.

Holdbarhed: Blandet opløsning er holdbar 24 timer ved stuetemperatur. Ved lavere temperatur er der risiko for udfældning af stoffet. Beskyttes mod sollys.

Sædvanlig dosering: Intravesikalt: 20 mg opløst i 100 ml sterilt vand, holdes intravesikalt i 2 timer (1 gang ugentligt i 8 uger, herefter hver 4. uge i ialt 6 gange). Intravenøst: 20 mg/m<sup>2</sup> hver 6.-8. uge, evt. 2 mg/m<sup>2</sup>/dag i 5 dage.

Virkningsmekanisme: Antibiotikum med alkyliserende effekt, det er cyklusspecifikt og er mest aktivt i sen G1-fase samt i S-fasen.

Kontraindikationer: Allergi.

Bivirkninger: Cystitis, lokalirritation af urinveje og genitalia. Systemisk (efter i.v. indgift): Kumulativ knoglemarvssuppression (maksimal leuko- og trombocytopeni efter 3-4 uger, normalisering efter 4-8 uger). Kvalme, opkastninger, alopeci, stomatit, pulmonal fibrose. Sjældent ses nyrepåvirkning, leverpåvirkning. Hæmolytisk uræmisk syndrom med mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, nyresvigt og hypertension er beskrevet.

Lokalirritation: Stærkt vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Absorption efter intravesikal instillation er yderst minimal. Metaboliseres overvejende i leveren, og under 10 % udskilles uomdannet i urinen. Plasmahalveringstiden er 4-8 minutter initialt og 30-70 minutter i slutfasen. Passerer ikke til CNS.

Interaktioner: Potenserer muligvis den kardiotoxiske effekt af Doxorubicin/{xe "Adriamycin"}{xe "Adriamycin"}Adriamycin. Muligvis potenserer Bleomycins lungetoksiske effekt.

**{xe "Mitoxantrone"} Mitoxantrone { XE "Mitoxantrone" }**

{xe "Novantrone"} {xe "Novantrone"} Novantrone { XE "Novantrone" } (Wyeth Lederle)

Administration: Infusionskoncentrat på 2 mg/ml fås i 10 mg, 20 mg og 30 mg. Koncentratet opblandes i mindst 50 ml NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Kan infunderes sammen med NaCl eller glukose. Kan gives i.v. (over 30 minutter), intraperitonealt, eller intravesikalt.

Holdbarhed: Koncentratet må ikke udsættes for temperaturer under frysepunktet. Opløsningen skal bruges indenfor 24 timer.

Sædvanlig dosering: 12-14 mg/m<sup>2</sup> dag 1, eller 3-5 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 hver 3. uge. Kan også gives som ugentlig administration. Tilrådet max. kumuleret dosis: 160 mg/m<sup>2</sup>.

Dosisreduktion: Nedsat dosis ved påvirket leverfunktion, vurderes på S-bilirubin.

Virkningsmekanisme: Bindes i cellens DNA. Standser cellecyklus i G<sub>2</sub>-fasen.

Kontraindikationer: Inkompenseret morbus cordis.

Bivirkninger: Myelosuppression, kvalme og opkastninger, stomatit, alopeci, kardiovaskulære bivirkninger. Andre bivirkninger: Allergiske reaktioner, mavesmerter, amenoré, anoreksi, dyspnø, feber, paræstesier.

Lokalirritation: Moderat vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika). Ekstravasal injektion kan give blålig misfarvning af huden, der dog er forbigående.

Farmakokinetik: Efter indgift sker der en redistribution i vævet med langsom frigivelse herfra og hurtigt fald i plasmakoncentrationen de første 1-2 timer. Lang halveringstid, angives til mellem 2 og 9 dage. Udskillelse sker primært hepatobiliært, 5-10 % i urinen, hovedsageligt som metabolitter.

### **Oxaliplatin{ XE "Oxaliplatin" }**

Eloxatin{ XE "Eloxatin" } (Sanofi-Synthelabo)

Administration: Tørstof i hætteglas indeholdende 50 mg eller 100 mg Eloxatin. Opløses i 250 eller 500 ml glucose (aldrig NaCl). Gives i.v. som 30-120 minutters infusion.

Sædvanlig dosering: 130 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge evt. 85 mg/m<sup>2</sup> hver 2. uge, oftest i kombination med Xeloda eller 5-FU.

Ingen dosisreduktion ved moderat nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion ved vedvarende neuropati.

Virkningsmekanisme: Som cisplatin. Synergistisk effekt med 5-FU.

Kontraindikationer: Allergi. Perifer neuropati.

Bivirkninger: Perifer kumulativ neuropati, som forværres eller provokeres af kulde, er dosis-limiterende. Nogen knoglemarvsdepression. Moderat kvalme, opkastninger, diare. Ingen alopeci. Ingen nefrotoksicitet.

Farmakokinetik: Binds hurtigt i væv, og efter få timer resterer kun 15 % i plasma. Plasmakoncentrationen aftager bifasisk med halveringstider på henholdsvis 20 minutter og over 16 timer. Udskilles næsten udelukkende renalt indenfor 48 timer.

Lokalirritation: Kun let vævstoksisk.

Interaktion: Udfælder med aluminium, se cisplatin.

{xe "Paclitaxel"}

### **Paclitaxel{ XE "Paclitaxel" }**

{xe "Taxol "} Taxol{ XE "Taxol" } (Bristol-Myers Squibb)

Administration: Infusionskoncentrat à 6 mg/ml i ampuller på 5 ml (30 mg). Koncentratet må ikke anvendes direkte til infusion. Den beregnede mængde fortyndes i isotonisk glukose eller isotonisk NaCl eller blandinger heraf. Slutkoncentrationen skal være 0,3 - 1,2 mg/ml. Administreres intravenøst.

Sædvanlig dosering: Standarddosis som enkeltstof er 175 mg/m<sup>2</sup> givet som 3 timers infusion.

Virkningsmekanisme: Fremmer dannelsen af mikrotubuli fra tubulindimerer og stabiliserer

mikrotubuli ved at forhindre depolymerisering. Dette medfører hæmning af den normale dynamiske reorganisering af det mikrotubulære netværk, som er essentielt for cellens funktioner i interfase og mitose.

Kontraindikationer: Allergi over for indholdsstoffer, specielt polyoxyethyleret ricinusolie (Cremophor EL). Forsigtighed skal udvises ved behandling af patienter med knoglemarvsinsufficiens, nedsat leverfunktion eller kardielle sygdomme.

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression, overfølsomhedsreaktioner (hyppigst udløst af Cremophor EL), perifer neuropati, alopeci (kun i lettere grad), gastrointestinale bivirkninger.

Lokalirritation: Moderat vævstoksisk (se under Procedure I under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Plasmakoncentrationen efter i.v.-indgift aftager med tre halveringstider på hhv. 10 minutter, 2 timer og 21 timer. Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. OBS: Der er non-lineær farmakokinetik. Dosisøgning fra 135 til 175 mg/m<sup>2</sup> (30 %), giver en øgning i AUC på 80 %. Ca. 5 % udskilles uomdannet renalt.

### **Rituximab{ XE "Rituximab" }**

MabThera{ XE "MabThera" } (Roche)

Administration: Hætteglas à 100 og 500 mg. Den beregnede mængde infusionskoncentrat fortyndes med isoton NaCl eller glukose til en koncentration på 1-4 mg/ml.

Holdbarhed: Brugsfærdig infusionsvæske er holdbar 12 timer ved stuetemperatur og 24 timer ved 2-8° C.

Sædvanlig dosering: 375 mg/m<sup>2</sup> en gang ugentligt i alt 4 gange eller i kombination med kemoterapi hver 3. uge 4-6 gange.

Virkningsmekanisme: Rituximab er et humant/mus monoklonalt antistof rettet mod CD20 som findes på normale og maligne B-lymfocytter. Binding af antistoffet til antigenet medfører signaltransduktion over cellemembranen, derved ledes til apoptotisk celledød. De normale B-lymfocytter vil findes i sædvanlig mængde 9-12 måneder efter afsluttet terapi.

Kontraindikationer: Ingen.

Bivirkninger: Anafylaksi, feber, kulderystelser, urticaria, pruritus, angioneurotisk ødem, bronkospasme.

Farmakokinetik: Stor individuel plasmahalveringstid, i gennemsnit 190 timer. Kan påvises i plasma 3-6 måneder efter infusion.

{xe "Lomustin"}{xe "Lomustin"}**Streptozocin{ XE "Streptozocin" }**{xe "CCNU"}{xe "CCNU"}  
Zanosar{ XE "Zanosar" } (Pharmacia & Upjohn)

Administration: Tørstof i hætteglas. Opløses i NaCl (2 mg/ml). Administreres i.v. og gives over 20 minutter.

Sædvanlig dosering: Sædvanligvis i kombination med 5-FU.  
0,5 g/m<sup>2</sup>/dag i 5 dage (+ 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/dag i 3 dage), efter 3 uger fortsættes med Streptozocin



1,0 g/m<sup>2</sup> dag 1 (+ 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> dag 1) hver 3. uge.

Virkningsmekanisme: Ikke kendt fuldt ud. Regnes som antibiotikum med alkylerende effekt, men hæmmer også enzymer involveret i DNA-syntesen. Cyklusspecifikt, men mest aktivt i sen G2-/M-fase.

Speciel affinitet til endokrine pancreastumorer og carcinoider.

Bivirkninger: Kumulativ nyretoksicitet (husk kontrol af S-kreatinin og protein i urin). Nogen kvalme og opkastninger. Kun svag myelosuppression. Reversibel og svag glucose-intolerance.

Farmakokinetik: Streptozocin og metabolitter udskilles hovedsageligt renalt. Plasmahalveringstiden er initialt ca. 5 minutter og ca. 60 minutter i slutfasen. Passerer stort set ikke til CNS.

Interaktion: Cisplatin og aminoglykosider forstærker nyretoksiciteten. Dosis af Streptozocin reduceres til 75 % ved GFR < 50 ml/min.

### **Thalidomid**{ XE "Thalidomid" } Sauramide (Penn Pharmaceuticals)

Administration: Tabletter à 100 mg.

Sædvanlig dosering: Dosiseskalaion fra 100 mg 1 gang dagligt til 3-4 gange dagligt. Maksimal dosis er 400 mg dagligt.

Virkningsmekanisme: Thalidomid virker antiangiogenetisk via hæmning af antiangiogenetiske cytokiner som VEGF og FGF. Thalidomid har også immunmodulerende effekter via en selektiv hæmning af trombocytternes produktion af TNF-alfa samt ændring af cellulære adhæsionsmolekyler og integrin-receptorer. Desuden stimuleres cytotoxiske T-celler, og man ser en hæmning af IL-6, IL-1 beta og IL-12.

Bivirkninger: Er stærkt teratogent. De hyppigste bivirkninger er sedation, xerostomi, tør hud og hududslæt. I sjældnere tilfælde ses neuropati, som til gengæld ofte er den dosislimiterende faktor. Yderst sjældent myelotoksicitet.

Farmakokinetik: Thalidomid er et racemisk stof, hvor de to S- og R-isomere former repræsenterer derivater af l- og d-glutaminsyre. Det er S-isomeren, der giver årsag til teatogeniciteten, mens det er R-isomeren, der synes at være ansvarlig for sedation. Den absolutte biotilgængelighed har ikke kunnet bestemmes på grund af dårlig vandig opløselighed. De maksimale plasmakoncentrationer opnås 3-6 timer efter indgift af tabletter, og dette indikerer en relativ langsom absorption fra gastrointestinalkanalen. Man ved ikke, hvorvidt fødeemners indtagelse sammen med tabletter har nogen indflydelse på absorptionen.

### **Trastuzumab**{ XE "Trastuzumab" } Herceptin®{ XE "Herceptin®" } (Roche)

Administration: Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. 1 hætteglas indeholder 150 mg trastuzumab. Den ordinerede dosis Herceptin® trækkes op og blandes i 250 ml isotonisk natriumklorid.

Dosering: Indledende dosis 4mg/kg som infunderes over 90 minutter. Kemoterapi gives første gang

dagen efter.

Efterfølgende dosis er 2 mg/kg, som infunderes over 30 minutter. Kemoterapi kan gives umiddelbart efter Herceptinbehandlingen, hvis de forudgående Herceptindoser tåles godt. Initialt behandling hver uge. Udenfor protokol eventuelt hver 3 uge. Da anden dosis og anden infusionshastighed.

Virkningsmekanisme: Det aktive stof trastuzumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der specifikt genkender og binder sig selektivt til antigenet HER2, hvis dette udtrykkes på overfladen af metastatiske brystkræftceller. Denne binding igangsætter et såkaldt antigen-antistof respons. Udover den immunologiske reaktion har antistofbehandlingen af brystkræft også effekt ved, at antistofferne blokerer de receptorer, som er modtagelige for de vækstfaktorer, der igangsætter den ukontrollerede celledeling af de syge kræftceller.

Bivirkninger: Optræder som oftest indenfor 2½ time efter den 1. infusion. Patienten skal observeres for feber og kulderystelser eller andre infusionsrelaterede symptomer i mindst 6 timer efter 1. infusion og 2 timer efter efterfølgende infusioner. Blandt de infusionsrelaterede symptomer er: Utilpashedsfølelse, kvalme, opkastning, smerter, forøget muskelspænding/stivhed, hovedpine, svimmelhed, åndedrætsbesvær, dyspnø, hypotension, udslæt og træthedsfølelse (asteni). Bivirkninger optræder hovedsageligt under 1. infusion.

Patienter med hviledyspnø har måske større risiko for alvorlige infusionsreaktioner.

Andre almindelige Herceptin-bivirkninger er: Diarre, slaphed, hududslæt, brystsmerter, mavesmerter, ledsmerter og muskelsmerter.

Kontraindikationer: Allergi over for trastuzumab, murine proteiner eller et af de øvrige indholdsstoffer. Dyspnø i hvile.

{xe "UFT"}UFT{ XE "UFT" }  
UFToral (Bristol-Myers Squibb)

Administration: Tabletter à 100 mg tegafur{ XE "tegafur" } (Kombination af Tegafur og Uracil i forholdet 4:1). Opbevares ved stuetemperatur.

Sædvanlig dosering: 300 mg/m<sup>2</sup> i 4 uger, herefter 1 uges pause (sædvanligvis gives tillige Isovorin 7,5 mg x 3 daglig). Sammen med strålebehandling gives samme dosis, men kun på strålebehandlingsdage.

Virkningsmekanismer: Se under 5-Fluorouracil/5-FU{xe "5-FU"}/.

Bivirkninger: Diaré, stomatitis, hududslæt.

Farmakokinetik: UFT er en kombination af uracil og tegafur. Tegafur omdannes til 5-FU (se denne). Uracil hæmmer DPD og dermed katabolismen af 5-FU.

{xe "Vinblastin"}{xe "Vinblastin"}Vinblastin{ XE "Vinblastin" }  
{xe "Velbe"} {xe "Velbe"} Velbe (Lilly)

Administration: Tørstof i hætteglas med 10 mg til i.v. administration. Hætteglas med 10 mg tørstof tilsættes 10 ml sterilt vand (1 mg/ml). Kan infunderes med NaCl eller glukose.

Holdbarhed: Er efter opløsning holdbar i mere end 24 timer i køleskab.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof: 6 mg/m<sup>2</sup> ugentligt. Enkeltdoser på mere end 10 mg bør undgås.

Dosisreduktion: Nedsat dosis eller seponering ved neurologiske symptomer. Også dosisreduktion ved nedsat leverfunktion.

Virkningsmekanisme: Vincaalkaloiderne binder sig til dimere af tubulin og forstyrrer dermed ligevægten mellem mikrotubuli og tubulin. Forhindrer derved samling af mikrotubuli.

Kontraindikationer: Ingen absolutte.

Bivirkninger: Kvalme, opkastninger, knoglemarvsdespression, hårtab, stomatitis. Ved høj dosering eller langvarig behandling ses endvidere perifer neuropati. Obstipationstendens stigende til tarmatoni.

Lokalirritation: Vinblastin er stærkt lokalirriterende (se under Procedure II under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Halveringstiden i plasma er mindre end 1 time. Metaboliseres i leveren og udskilles med galden. Dosisreduktion ved nedsat leverfunktion. Kun ganske ringe mængder udskilles renalt.

{xe "Vincristin"} **Vincristin**{ XE "Vincristin" }

{xe "Oncovin"} Oncovin{ XE "Oncovin" } (Lilly), Vincristine (Faulding)

Administration: 1 ml og 2 ml injektionsvæske med koncentration på 1 mg/ml.

Sædvanlig dosering: 1,4 mg/m<sup>2</sup> ugentligt, dog max. 2 mg pr. dosis.

Dosisreduktion: Ved nedsat leverfunktion.

Virkningsmekanisme: Vincaalkaloiderne binder sig til dimere af tubulin og forstyrrer dermed ligevægten mellem mikrotubuli og tubulin. Forhindrer derved samling af mikrotubuli.

Kontraindikationer: Perifer neuropati.

Bivirkninger: Perifer neuropati, bortfald af dybe reflekser, sensitivitetforstyrrelser, paræstesier i fingre og tæer, pareser. Obstipation, i sjældne tilfælde ileus.

Lokalirritation: Stærkt lokalirriterende (se under Procedure II under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Overvejende hepatobiliær elimination. Stor vævsbinding. Tre-fasisk koncentrationsfald i plasma efter i.v. bolus med halveringstider på 3-5 minutter, 1-2 timer og 3-6 døgn. Overskrider formentlig blod-hjernebarrieren, men i ukendt omfang.

{xe "Vinorelbine"} **Vinorelbine**{ XE "Vinorelbine" }

{xe "Navelbine"} Navelbine{ XE "Navelbine" } (Pierre Fabre, Pharma Norden)

Administration: 1 ml eller 5 ml med en koncentration på 10 mg/ml.

Sædvanlig dosering: Som enkeltstof 30-35 mg /m<sup>2</sup> dag 1+8 hver 3. uge.

Virkningsmekanisme: Hæmning af mitosen via interaktion med tubulin, som depolymeriseres.

Kontraindikationer: Ingen absolutte

Bivirkninger: Knoglemarvsdepression. Neurologiske bivirkninger med risiko for paralytisk ileus og i sjældne tilfælde perifer neuropati. Flebitis ses relativt hyppigt med smerter ved indstiksstedet. Enkelte patienter kan også få svære tumorsmerter efter behandling. Kun sjældent ses alopeci, kvalme og opkastning.

Lokalirritation: Moderat vævstoksisk (se under Procedure II under afsnittet om Paravenøs infusion af cytostatika).

Farmakokinetik: Plasmakoncentrationen efter i.v.-indgift aftager trifasisk med en terminal halveringstid på 40 timer. Metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. Konsekvensen for vinorelbinefordelingen i kroppen i forbindelse med lever- eller nyrefunktionspåvirkning er ikke oplyst, men baseret på erfaring med andre vinca-alkaloider, bør der her udvises forsigtighed.

## **4.4 Understøttende behandling**{TC \I1 "UNDERSTØTTENDE BEHANDLING}

### **4.4.1 Kvalme/opkastning**{TC \I2 "Kvalme/opkastning}

Den tiltagende intensivering af kemoterapi til cancerpatienter har medført, at patienterne bliver påført en stadig højere grad af toksicitet/bivirkninger{ XE "bivirkninger" }. De værste bivirkninger, som en stor del af cancerpatienterne angiver at have, er kvalme{ XE "kvalme" } og opkastninger.{ XE "opkastninger." } Graden heraf afhænger dog af, hvilket cytostatikaregime, der anvendes. Med en effektiv antiemetisk behandling (oftest med en kombination af to eller flere stoffer) kan 60 % af patienterne opnå en tilfredsstillende effekt ved de første serier kemoterapi. Kvalme/opkastning kan føre til en forringet fysisk almentilstand, men det kan også føre til, at en patient psykisk ikke længere kan klare en eventuel kurativ antineoplastisk behandling. Det har derfor stor betydning at behandle - og i bedste fald forebygge - kvalme/opkastning.

Mange faktorer influerer på graden af cytostatika-udløst kvalme/opkastning:

1. De forskellige cytostatika har meget forskelligt emetogent potentiale{ XE "emetogent potentiale" }, værst er Cisplatin{ XE "Cisplatin" } (Tabel 10). Kvalme/opkastning begynder typisk 2-4 timer efter indgift af kemoterapi og er kraftigst i 2-6 timer. En undtagelse er cyclofosfamid{ XE "cyclofosfamid" }, hvor kvalme/opkastning oftere først begynder efter 10-15 timer.  
Graden af kvalme/opkastning er desuden dosisrelateret.
2. Varighed af cytostatisk behandling: Alt andet lige virker antiemetika dårligere, jo længere patienten har været i emetogen cytostatisk behandling.
3. Ældre patienter responderer bedre på antiemetisk behandling end yngre.
4. Ved forventningskvalme{ XE "forventningskvalme" } forstås den kvalme og evt. opkastning, som opstår hos tidligere cytostatika-behandlede patienter, og som opstår allerede inden indgiften af cytostatika.
5. Aktuelt eller tidligere overforbrug af alkohol yder en vis beskyttende effekt overfor cytostatika-udløst kvalme/opkastning.

Højt	Moderat		Lavt
Cisplatin Cytarabin*{ XE "Cytarabin*" }	Cyklofosfamid{ XE "Cyklofosfamid" }	Procarbazine{ XE "Procarbazine" }	5-Fluorouracil{ XE "5-Fluorouracil" }
*) Ved højdosis	Methotrexat{ XE "Methotrexat" }*	Etoposid{ XE "Etoposid" }	Hydroxurea{ XE "Hydroxurea" }
	Nitrosurea{ XE "Nitrosurea" }	L-asparaginase{ XE "L-asparaginase" }	Vinblastin{ XE "Vinblastin" }
	Aktinomycin{ XE "Aktinomycin" }-	Adriamycin{ XE "Adriamycin" }	Bleomycin{ XE "Bleomycin" }
	D	Epirubicin{ XE "Epirubicin" }	Vincristin{ XE "Vincristin" }
	Carboplatin{ XE "Carboplatin" }	Taxol/Taxotere{ XE "Taxol/Taxotere" }	
	CPT-11{ XE "CPT-11" }		

**Tabel 10. Emetogent potentiale for hyppigt anvendte cytostatika**

## Fysiologi

Det emetiske respons koordineres og initieres af brækcentret i formatio reticularis i medulla oblongata. Herfra løber efferente impulser via n. phrenicus til diaphragma, via spinalnerverne til abdominalemuskler og via viscerale nerver til oesophagus og ventrikel, hvorved opkastning kan initieres. Herudover aktiveres sympaticus, som er ansvarlig for de ledsagende symptomer i form af koldsved, kutan vasokonstriktion og takykardi.

Brækcenteret modtager impulser fra:

- 1) Kemotriggercentret{ XE "Kemotriggercentret" } (KTC) i bunden af 4. ventrikel. KTC indeholder flere typer neuro-receptorer (dopamin-, opiat- og 5-HT<sub>3</sub>-receptorer).
- 2) Gastrointestinal-kanalen. Dopamin- og 5-HT<sub>3</sub>-receptorer{ XE "5-HT<sub>3</sub>-receptorer" } i øvre del kan stimuleres af kemoterapi og via vagale afferente nerver påvirke brækcenteret.
- 3) Højere kortikale centre.

Centralt for den cytostatika-udløste kvalme/opkastning er 5-HT<sub>3</sub>-receptorer i kemotriggercentret (KTC) og de dopaminerge receptorer samt serotoninreceptorer i gastrointestinkanalen. Disse kan hæmmes af antidopaminerge midler og 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonister{ XE "5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonister" } (serotonin-antagonister). Forventningskvalme udløses fra højere kortikale centre, og hæmmes ikke af antidopaminerge stoffer, men derimod af stoffer som benzodiazepiner.

De antiemetika, der er til rådighed, opdeles i følgende grupper:

Fentiaziner, metoklopramid, butyrophenoner, benzodiazepiner, steroider, domperidon, kannabinoler, antihistaminer, antikolinergika, serotoninantagonister.{ XE "serotoninantagonister." }

## Antiemetikas virkningsmekanismer

(I parentes er anført eksempler på handelsnavn)

- I Central dopamin-receptorblokkade i KTC.{ XE "Central dopamin-receptorblokkade i KTC." }
  1. Metoklopramid{ XE "Metoklopramid" } (Primperan, Emperal)  
(Gastro-Timelets)
  2. Fentiaziner{ XE "Fentiaziner" }  
Metopimazin (Vogalene)  
Klorpromazin (Prozil)
  3. Butyrofenoner{ XE "Butyrofenoner" }  
Properidol (Dehydrobenzperidol)  
Haloperidol (Serenase)
- II Perifer dopaminreceptorblokkade{ XE "Perifer dopaminreceptorblokkade" }.
  1. Metoklopramid{ XE "Metoklopramid" } (Primperan, Emperal)  
(Gastro-Timelets)
  2. Domperidon{ XE "Domperidon" } (Motilium)
- III Hæmning af brækningsimpuls.
  1. Kannabinoler{ XE "Kannabinoler" }
- IV Hæmning af cortical forventningskvalme (sedativ effekt).
  01. Benzodiazepiner{ XE "Benzodiazepiner" }

Diazepam (Apozepam, Stesolid)  
Lorezepam (Temesta)

2. Kannabinoler

V Ukendt/muligvis prostaglandin-hæmning.

1. Glucocorticoider{ XE "Glucocorticoider" }

VI Antagonistvirkning på serotoninreceptor (5-HT<sub>3</sub>-receptor) i gastrointestinalkanalen og i KTC

1. 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist

Ondansetrone (Zofran)  
Granisetron (Kytrel)  
Tropisetron (Navoban)

2. Metoklopramid (Primperan, Emperal)  
(Gastro-Timelets)

### **Metoklopramid**

Nye undersøgelser har påvist betydningen af især 5-HT<sub>3</sub>-receptorer ved kvalme/opkastning.

Metoklopramid påvirker dopaminreceptorer, men bindes også til 5-HT<sub>3</sub>-receptorer. Ved højdosis behandling er dette formentlig den vigtigste mekanisme.

Overfor de cytostatika, som har de mest udtalte emetiske potentialer, var det tidligere kun højdosis metoklopramid (1-3 mg/kg), som havde dokumenteret god antiemetisk effekt. Der er dog en del bivirkninger knyttet til brug af højdosis metoklopramid, nemlig sedation, mundtørhed og indre uro. Hos ca. 5 % af patienterne optræder der ekstrapyramidale bivirkninger{ XE "ekstrapyramidale bivirkninger" } i form af akutte dystonier, især hos yngre mennesker (< 40 år). Dette problem kan delvis forebygges med tablet difenhydramin 50 mg før behandlingsstart. Akutte dystonier{ XE "Akutte dystonier" } kan behandles med Akineton eller Apozeepam. Effekten af små doser metoklopramid (10-30 mg) er tvivlsom.

Metoklopramid kan administreres som slow-release præparater, der frigiver stoffet over 12-24 timer. Som enkeltstof-behandling er effekten ikke påvist, og i en randomiseret undersøgelse øgede Gastro-Timelets ikke den anti-emetiske effekt af Prednisolon 100 mg til patienter med ikke-cisplatin induceret kvalme/opkastning.

I flere randomiserede undersøgelser har 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonister vist sig mere effektive end højdosis metoklopramid, men kun mod akut kvalme/opkastning (under 24 timer), og ikke mod sen kvalme/opkastning (efter 2-5 dage). I overkrydsningsforsøg er der dog fortsat en del patienter, der foretrækker højdosis metoklopramid, så højdosis metoklopramid kan forsøges ved utilstrækkelig effekt af 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist.

### **Neuroleptika (Fentiaziner, Butyrofenoner)**

Især fentiaziner har fået en stor udbredning.

Metopimazin (Vogalene) 10 mg x 3 har bedre effekt end placebo. Formentlig er der dosis-effekt-relation ved doser op til 30 mg x 4. Det er muligt at tillæg af Metopimazin øger den anti-emetiske effekt af de nye 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonister.

Biotilgængeligheden af rektal Metopimazin er dårlig og suppositorier bør ikke anvendes.

### **Steroider**

Steroider udøver via delvis ukendte mekanismer en veldokumenteret antiemetisk effekt - bedst i kombination med andre antiemetika. I en randomiseret undersøgelse var Dexametason lige så effektivt som Ondansetron til ikke-cisplatin induceret kvalme/opkastning.

### **Benzodiazepiner**

Benzodiazepiner har ringe eller ingen direkte antiemetisk effekt, men de har betydning for neddæmpning af den psykiske overbygning, som ofte indgår i eller forstærker patienternes kvalme/opkastning. Desuden følges behandling med lorazepam (Temesta) ofte af en vis amnesi, som kan have en forebyggende effekt overfor forventningskvalme.

### **5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist**

De nye 5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonister har høj, specifik affinitet for 5-HT<sub>3</sub>-receptorerne. Effekten på akut kvalme/opkastning er større end for højdosis metoklopramid, men uden de ekstrapyramidale bivirkninger, som er associeret med metoklopramids dopamin-bindende egenskaber.

Formentlig er der ikke forskel på den antiemetiske effekt af de forskellige 5-HT<sub>3</sub>-antagonister. I to store randomiserede undersøgelser med mere 1000 patienter har man sammenlignet peroral Kytril med intravenøs Zofran 32 mg. Der fandtes ingen forskel i virkning, hverken hos patienter, som fik Cisplatin eller moderat emetogene regimer. I begge undersøgelser var der bedre effekt med supplerende Prednisolon.

Det konkluderes, at der ikke er forskel på effekten af antiemetisk behandling, når man ser på moderat og højt emetogene regimer. Vi har derfor valgt, at der fremover kun findes ét standardregime på afdeling R.

Kun ved højdosis Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) er der påvist en dosis-effekt-relation. Ved mindre emetogene regimer er det meget tvivlsomt, om den antiemetiske effekt øges med højere dosis. Den anbefalede dosis af de forskellige stoffer i gruppen er:

Kytril 1 mg i.v. x 1 eller 1 mg peroralt x 2,

Zofran 8 mg i.v. x 1, 8 mg suppositorier x 1 eller 8 mg peroralt x 2,

Navoban 8 mg i.v. x 1.

**Kannabinoler** kan ikke frit ordineres i DK. Sundhedsstyrelsen kan ansøges individuelt.

**Antihistaminer og antikolinergika** har kun ringe effekt overfor cytostatikaudløst kvalme/opkastning og anvendes derfor ikke. Dog anvendes difenhydramin som profylakse mod ekstrapyramidale bivirkninger udløst af metoklopramid.

### **Antiemetisk behandling**

På afdeling R, Odense Universitetshospital, anvendes følgende antiemetiske behandling til patienter med både højt og moderat emetogene regimer:

#### **Tablet Prednisolon 50 mg dag 1+2 samt Kytril 1 mg i.v.**

Tablet Prednisolon kan øges til 100 mg dagligt. Hvis der kommer gener de følgende dage, kan man give 50 mg Prednisolon i op til 5 dage. Behandlingen kan suppleres med Vogalene (til patienter under 50 år) eller metoklopramid (til patienter over 50 år). Obs! Mange patienter selv over 50 år vil opleve ubehagelig indre uro ved metoklopramid uden at relatere det til medicinen.

Til natten kan behandlingen suppleres med klorpromazin 25-100 mg rektalt.

Som understøttende behandling vælges hyppigt at give apozepam 5 mg eller lorazepam (Temesta) 2



mg ved starten af kuren.

### **Sen kvalme**

En række cytostatika kan give kvalme, der varer udover de første 24 timer. Det gælder især cisplatin, men ses også ved f.eks. CEF. Denne form for kvalme kan være vanskelig at behandle. Hovedmidlet er prednisolon givet i f.eks. 4 dage efter kemoterapi. Til CEF behandlingen benyttes flg. regime: prednisolon 50 mg dag 1+2, 25 mg dag 3+4. Der suppleres med kytril 1 mg x 2 i 3 dage udover metoklopramid/Vogalene.

### **Stråleinduceret kvalme og opkastning**

Ved let kvalme gives metoklopramid 10-20 mg til patienter over 50 år og Vogalene 15 mg til patienter under 50 år.

Ved mere udtalt kvalme gives tablet Kytril 1 mg peroralt, evt. i kombination med Prednisolon 25 mg.

### **Konklusion**

Indførelsen af 5-HT<sub>3</sub>-antagonister har revolutioneret kvalmebehandlingen på de onkologiske afdelinger, og over halvdelen af patienterne oplever ikke længere kvalme eller opkastninger. Kombinationsbehandling er mere effektiv end enkeltstofbehandling. Hvis mønsteret for kvalme/opkastning er atypisk, må man overveje om kvalme/opkastning kan have andre årsager, fx være medikamentelt udløst (morfin), skyldes tumorrelaterede problemer (obstruktion i mave-tarmkanalen, hjernemetastaser), hypercalcæmi eller gastrit. Undersøgelser har vist, at et stort antal af patienter i f.eks. antracyclin behandling udvikler erosioner i ventriklen, og at dette kan undgås med behandling med syrepumpehæmmer (f.eks. Nexium 20 mg dgl.), og det må overvejes ved vedvarende kvalme.

## **4.4.2 Smertebehandling ved cancersygdomme**

### **Definition af smerte**

(jf. International Association for the Study of Pain):

*En ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, som er forbundet med aktuel eller truende vævsbeskadigelse eller som beskrives i vendinger svarende til en sådan beskadigelse.*

**Smerter er det, patienten siger, det er.**

75 % af cancerpatienter oplever smerter, og ca. 2/3 blandt disse har flere slags smerter. Total smerteoplevelse bestemmes af de sygdoms-/behandlingsrelaterede vævsskader, patientens personlighed og psyke, patientens viden om sin tilstand, angst og forventninger til prognosen, patientens sociale situation, evne til at lade sig hjælpe, coping-strategier, livssyn, opvækst, kultur og holdninger samt af behandlernes evner og muligheder for at yde omsorg.

### **Smerteudredning**

ANAMNESE skal omfatte oplysninger om lokalisation, type, udstråling, lindrende og forværende faktorer, tidsrelationer, indflydelse på adfærd og aktivitetsniveau, på psykisk tilstand, tidligere og nuværende behandling med analgetika, dens virkninger og bivirkninger.

OBJEKTIV undersøgelse skal udrede evt. neurogen eller inflammatorisk komponent.

PARAKLINISKE undersøgelser med henblik på udredning af palliative tiltag.

## **Smertetyper og behandlingsforslag**

### Nociceptive smerter{ XE "Nociceptive smerter" }

Somatisk smerte{ XE "Somatisk smerte" }: Aktivering af nociceptorer i dybe og kutane væv, fx knoglesmerter.

Symptomer: Lokaliseret smerte, borende, murrende, skærende.

Behandling: Non-opioider, opioider, strålebehandling og ved knoglemetastaser bisfosfonater.

Visceral smerte{ XE "Visceral smerte" }: Påvirkning af abdominale eller thorakale viscera (referred pain),

fx levermetastaser, ascites, obstipation.

Symptomer: Svært at lokalisere smerten, borende, murrende, skærende, krampeagtig, trykkende.

Behandling: Opioider, andre medikamina afhængig af årsager.

### Neuropatiske smerter{ XE "Neuropatiske smerter" }

Læsion af perifere eller centrale nervebaner.

Dysæstesier{ XE "Dysæstesier" }: Overfladiske, brændende, sviende, stikkende smerter, fx stråleskade eller efter kirurgi.

Neuralgier{ XE "Neuralgier" }: Jagende, lancinerende smerter, elektriske stød, fx postherpetisk neuralgi.

Behandling: Visse dysæstesier og neuralgier er opioidfølsomme.

1. valg: Imipramin{ XE "Imipramin" }, startdosis 25 mg dagligt i 2 dage og derefter 25 mg x 2 dagligt.

Ved manglende effekt: Bestil plasmakoncentrationsmåling (dosis opjusteres hvis plasma koncentrationen er < 400 nmol/l).

2. valg: Clomipramin{ XE "Clomipramin" }.

3. valg: Gabapentin.{ XE "Gabapentin." }

4. valg: Trileptal{ XE "Trileptal" }.

Cancerindvækst i plexus/nerver:

Behandling: Strålebehandling, steroider (prednisolon 100 mg x 1, trappes ned til 25 mg x 1 dagligt).

## **Behandlingsmål**

Diskuter realistiske, trinvisse mål for smertebehandlingen med patienten:

1. Smertefrihed om natten - næsten altid muligt.
2. Smertefrihed i hvile - som regel muligt.
3. Smertefrihed ved bevægelse - ikke altid muligt.

## **Behandlingsmodaliteter**

### Antineoplastisk behandling

Strålebehandling af smertegivende knoglemetastaser.

Dosis: 8 Gy x 1 (ved relativt stort felt 5 Gy x 3 med 2 fraktioner pr. uge, ved frakturfare gives 3 Gy x 10 med 5 fraktioner pr. uge). Fraktionering i øvrigt afhængig af feltlokalisering, feltstørrelse og prognose.

Ved neurogene smerter forårsaget af tumorindvækst/kompression er dosis 3 Gy x 10 med 5 fraktioner pr uge.

### Non-opioider{ XE "Non-opioider" } (PCT/ASA/NSAID)

Doseringsforslag: Paracetamol{ XE "Paracetamol" } (PCT) 1g x 4 dagligt.

Ibuprofen{ XE "Ibuprofen" } 400-600 mg x 3-4 dagligt. Metaanalyse viser lavest risiko for gastrointestinal toksicitet ved Ibuprofen og højest risiko ved Piroxicam 40 mg dagligt. NSAID har

en positiv dosis-responsrelation, både hvad angår analgesi og i forhold til bivirkningsprofilen. NSAID har dog såkaldt "ceiling" effekt.

Non-opioider må ikke bruges hos patienter med risiko for svær trombocytopeni (NSAID), dyspepsi (NSAID) eller sepsis (alle). Aspirin (ASA) bruges sjældent pga. bivirkningsprofilen.

Ved dyspepsi kan man med held kombinere med protonpump hæmmere (fx Omeprazol).

#### Svage opioider{ XE "Svage opioider" } (Kodein, Tramadol)

I ækvivalenteriske doser har de samme eller flere bivirkninger som de stærke opioider. De har derfor en minimal rolle i cancer-smertebehandling.

#### Stærke opioider{ XE "Stærke opioider" } (perorale)

Dosis titreres ved hjælp af morfin eller ketogan som p.n., og når smerterne er kontrolleret erstattes mg for mg med depot-morfin hver 12. time (Contalgin, Ketodur, Oxycontin, Duralgin, Doltard) eller hver 24. time (Contalgin uno, Kapanol). Dosis reguleres individuelt og gives i faste, døgndækkende intervaldoser med langtidsvirkende opioid som grundbehandling og korttidsvirkende opioid til behandling af evt. gennembrudssmerter. Kun ved døgndoser > 200 mg/døgn kan det være indiceret at bruge 3 døgndoser.

P.n. dosis er 1/10 - 1/6 del af døgndosis. Ved øgning af opioid døgndosis med mere end 120 mg kan man forsøge at seponere paracetamol. Afhængig af smertetype og på specifik indikation kan der være behov for behandling med sekundære analgetika.

Opioidrotation: Patienter responderer individuelt på et givet morfikapreparat og dets bivirkninger. Derfor vil det være hensigtsmæssigt at skifte til et andet præparat ved dosis-limiterende bivirkninger.

#### Transdermal Fentanyl{ XE "Fentanyl" }

Transdermal Fentanyl er dyrere end peroral opioidbehandling, og er derfor først indiceret i tilfælde af intolerance ved peroral administration eller manglende effekt af en sådan behandling (ceiling effekt) eller ved uacceptable bivirkninger (kvalme, opkastninger) eller gastrointestinal obstruktion.

#### Subkutan Morfin{ XE "Subkutan Morfin" }

Kan anvendes ved ønske om hurtig dosistitrering.

#### Kontinuerlig subkutan infusion af Morfin{ XE "Kontinuerlig subkutan infusion af Morfin" }

Ved langvarigt behov for subkutan administration er det hensigtsmæssigt at give kontinuerlig indgift ved hjælp af bærbar pumpe. Den ordinerede morfindosis kan bestilles på apoteket eller kan påfyldes kassette på afdelingen. Paraenteral opioid-døgndosis er 50 % af opioiddosis givet peroralt.

Der skal ordineres p.n.-dosis, som patienten selv kan tage via pumpen (Se øvrigt afdelingens instruks vedrørende håndtering af smertepumpe).

Døgnvolumen på 50-100 ml absorberes sædvanligvis let. Hvis der hurtigt kommer hævelse eller ømhed, kan der tilsættes 1-2 mg Dexamethason pr. døgn til infusionen. Hvis patienten er plaget af kvalme, kan der tilsættes 2 mg Serenase pr. døgn.

#### Epiduralkateter{ XE "Epiduralkateter" }

Epiduralkateter anvendes ved uacceptable bivirkninger ved andre administrationsmåder, eller hvis der er behov for at supplere opioid med lokalanalgetika. Epidural opioiddosis er 1/10 af den perorale dosis. Dosis reguleres i samarbejde med smertegruppen på ANSA.

#### Kontinuerlig intravenøs opioidinfusion{ XE "Kontinuerlig intravenøs opioidinfusion" }

Kontinuerlig intravenøs opioidinfusion kan være indiceret i den helt terminale fase af sygdommen til at kupere smerter, dyspnø, angst m.m.

**Optimalt startes et morfindrop først, når det er en klar aftale mellem patient, pårørende, læge og sygeplejerske. Opsætning af morfindrop bør drøftes ved konferencen og være accepteret af hele personalet. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at starte i vagten, hvor der så konfereres med bagvagten.**

Under morfininfusionen er der risiko for universel hyperalgesi, allodynii og/eller myokloni{ XE "myokloni" }, i så fald skal man overveje at skifte til Ketogan eller Fentanyl. Benzodiazepiner kan tilsættes profylaktisk.

Dosisforslag: 500 ml isotonisk glukose + 200 mg Morfin + 20 mg Diazemuls med en startdosering 25 ml/time, men er afhængig af den morfikadosering patienten hidtil har fået.

Obs: Epiduralkateter/transdermal fentanyl må ikke seponeres.

### Sekundære analgetika

Se under neuropatiske smerter

### Bivirkninger ved opioidbehandling

Obstipation: Profylaktisk laksantia er obligatorisk i forbindelse med opioidbehandling og skal fortløbende justeres ved dosises-kelation: 1. valg: Laxoberal dråber 10-20 dråber, 1-3 x dagligt, eller mixtur Laktulose 15-30 ml 1-3 x dagligt.

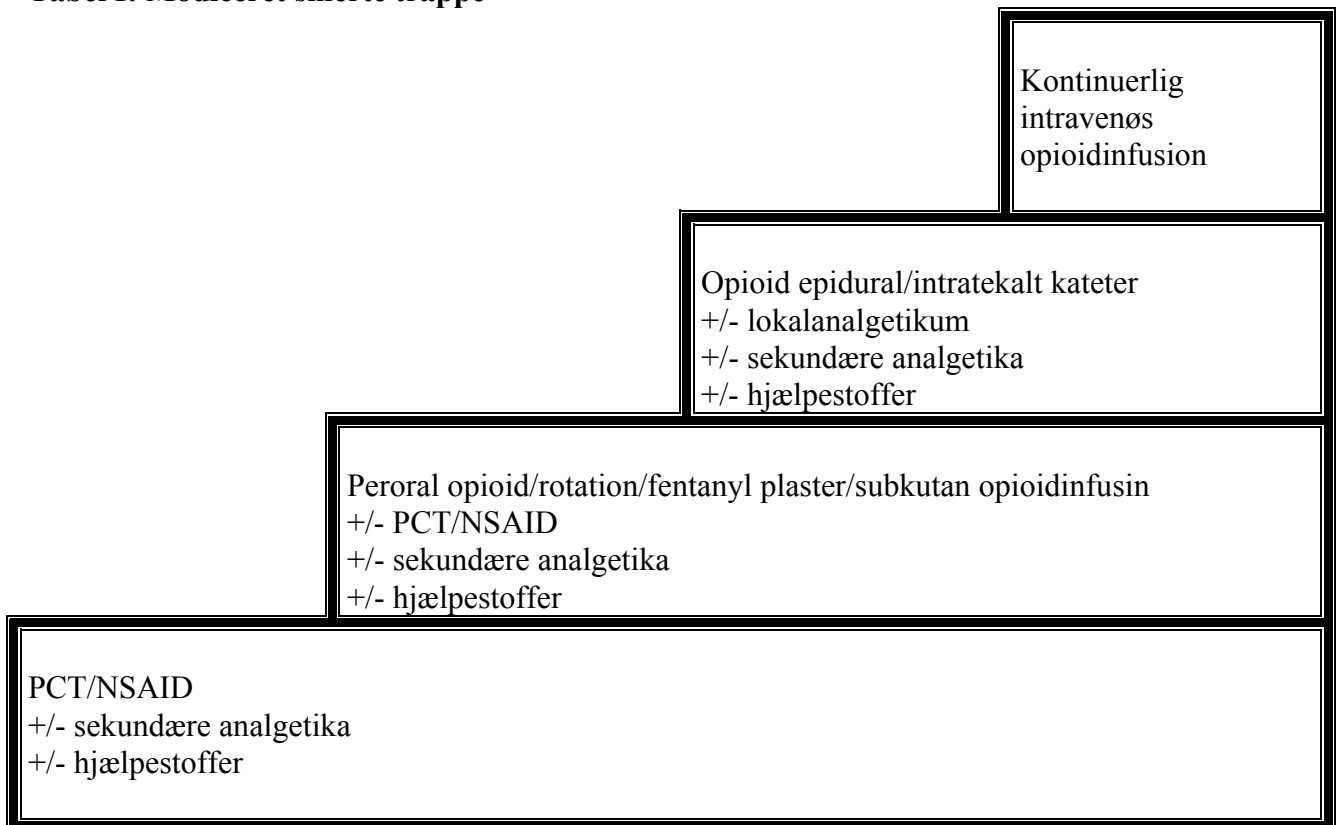
Kvalme og opkastning: Lindres ved behov (ofte kun et start problem hos ca. 20 %): Metoklopramid 10-20 mg x 3-4 dagligt, evt. Gastro-Timelets.

Sedation: Ses ofte ved start af behandling og hos ældre. Dosisøgning kan medføre kortvarig sedation.

Andre bivirkninger ses sjældnere (konfusion, mundtørhed, hudkløe, respirationsdepression). Fysisk afhængighed (abstinenssymptomer) kan være et problem ved dosisreduktion/ophør, derfor langsom nedtrapping (fx halvering af dosis hver 2.-4. dag). Hyperalgesi (forøget smertereaktion), allodynii (smertereaktion på normale stimuli) og myoklonus (pludselige symmetriske muskelkontraktioner) kan optræde hos patienter med terminal intravenøs morfininfusion. Behandling er ophør med morfin

og skift til andet præparat, fx Fentanyl eller Ketobemidon.

**Tabel I: Modiceret smerte trappe**



<b>Tabel II: Ækvivalente doser{ XE "Ækvivalente doser" }</b>		
	Ækvivalent dosis (mg)	
	i.m.	Peroral
Morfin	10	30
Ketogan	5	15
Metadon	10	20
Nikomorfin	10	60
Pethidin	75	300
Pentazocin	60	180
Codein	130	200
Buprenorfin	0,3	0,8

<b>Tabel III: Ækvivalente fentanyl doser</b>	
Peroral Morfin (mg/døgn)	Durogesic dosis 24 timer (mikrogram/time)
<135	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175

#### **4.4.3 Hormonel substitutionsbehandling{TC \12 "Hormonel substitutionsbehandling}**

Hos patienter med maligne tumorer kan der opstå menopausale gener, fx hedeblødninger, svedeture samt vaginal tørhed, som følge af behandlingen. Det har hidtil været opfattelsen, at hormonel substitutionsbehandling af patienter med hormonfølsomme tumorer (mammacancer og endometriecancer) er kontraindiceret. Stoffe som Catapresan og Insidon med nogen antiadrenerg effekt har været benyttet uden at deres effekt er demonstreret i klinisk kontrollerede undersøgelser. De må i dag betragtes som obsolete. Aktuelt foreligger ingen prospektive undersøgelser til belysning af risikoen ved at give hormonel substitutionsbehandling til patienter med tidligere mammacancer. I øjeblikket randomiseres patienter til +/- hormonel substitution i en stor skandinavisk undersøgelse (HABITS).

I mangel af kontrollerede undersøgelser må man hos den enkelte patient vurdere graden af menopausale gener. Enkelte patienter har så udtalte menopausale gener, at de er villige til at løbe en evt. risiko for reaktivering af deres tidligere mammacancer. Holdningen må derfor være, at man i en åben diskussion med patienten får belyst risikoen. I de tilfælde hvor de menopausale gener er meget udtalte, kan det derfor være indikeret at substituere patienten med fx Kliogest (kombination af østrogen og kontinuerlig gestagen). Kliogest{ XE "Kliogest" } tages uden pauser, hvilket erfaringsmæssigt giver anledning til blødningsforstyrrelser indenfor de første måneder hos en mindre gruppe af patienterne. Herefter vil endometriet atrofiere. Epidemiologiske data antyder, at kombinationen af østrogen og gestagen kan være uheldig, og man kan derfor argumentere for at benytte østrogen alene som substitution. En tredje mulighed er at benytte det syntetiske stof Livial,{

XE "Livial," } som hos hovedparten af patienterne undertrykker de menopausale gener og synes at have en positiv effekt på knogler og lipidprofiler. Stoffet er dog dyrt. Hvis menopausale gener ikke synes at være et problem, kan Raloxifen{ XE "Raloxifen" } (Evista) benyttes til kvinder, hvor det er af betydning af hæmme osteoporosen.

Vaginale slimhindeproblemer{ XE "Vaginale slimhindeproblemer" } kan behandles med østrogen-suppositorier{ XE "østrogen-suppositorier" }. Den systemiske effekt heraf anses for så minimal, at behandlingen kan gives uden problemer - også til kvinder der har haft hormonreceptor-positiv brystkræft.

#### **4.4.4 Parenteral ernæring{TC \12 "Parenteral ernæring (PE)}**

##### **Indikation**

Paraenteral ernæring (PE) er kun indiceret ved ganske få onkologiske tilstande. Det drejer sig om situationer, hvor gastrointestinalkanalen i en kort periode bør aflastes, og hvor prognosen for patientens maligne lidelse er god. Et eksempel kan være, hvor en malign proces midlertidigt afklemmer for tarmfunktionen, og hvor man forventer reetablering af tarmfunktionen som følge af iværksat antineoplastisk behandling. Man bør være restriktiv med anvendelse af PE hos cancerpatienter i dårlig almentilstand.

##### **Procedure og administration**

Instrukserne er udsendt af Lægemiddeludvalget, Odense Universitetshospital.

#### **4.4.5 Behandling af infektioner hos patienter med granulocytopeni eller anden sværere immundefekt**

##### **Baggrund og problemstilling**

Patienterne inficeres fra indre og ydre overflader, ofte med mikroorganismer, som ellers ikke er patogene. Profylaktisk behandling anvendes kun i forbindelse med stamcelletransplantationer (Ofloxacin = Tarivid peroralt eller i.v., fra start af som høj dosisbehandling). Ved temperatur > 38 grader foreligger oftest infektion, og behandling bør straks påbegyndes. Infektioner hos granulocytopeniske patienter er akut livstruende, og den antibiotiske behandling skal være bakteriocid og bredspektret. Materiale til mikrobiologisk undersøgelse skal indsamles før start af behandling (vigtigst er gentagne bloddyrkninger). Desuden er det vigtigt med en minutøs, daglig klinisk gennemgang omfattende inspektion af slimhinder (ulcerationer, belægninger), hud (septiske infarkter, nekroser, inficerede indstiksteder) og analregion (fistler, nekroser, inficerede hæmorider m.v.)

Ofte er bloddyrkninger negative og fokus er ikke kendt, og patienten har så feber af ukendt årsag, dvs. infektion uden kliniske muligheder for at vurdere arten af den inficerende mikroorganisme. Ved feber af ukendt årsag bruges **empirisk antibiotisk behandling**, som er sammensat af antibiotika, som dækker "top ti" dvs. de patogener, som hyppigst påvises ved bloddyrkninger i behandlingsafsnittet.

##### **Fremgangsmåde**

Ved granulocytopeni{ XE "granulocytopeni" } (evt. anden sværere immundefekt) og feber > 38,5 grader (eller ved to målinger > 38,0) foretages:

- Klinisk gennemgang
- Bloddyrkning
- Urindyrkning
- Evt. podninger
- Røntgen af thorax

Ved alle infektioner bør anvendes 2-3 antibiotika, som virker synergistisk og bakteriocid. Der påbegyndes **uden tøven antibiotisk behandling**, idet man følger den skematiserede plan Trin 1-4 med evt. modifikationer. Ved behandlingssvigt - herunder fornyet temperaturstigning efter primær effekt - revideres behandlingen. Forinden udføres fornyede bloddyrkninger, evt. relevante podninger m.v.



Patienterne monitoreres omhyggeligt i hele den granulocytopeni periode, hvilket bl.a. omfatter klinisk gennemgang, når der er registreret ændringer. Der tages ugentlig røntgen af thorax. Sengentamicin kontrolleres i starten samt ved påvirket nyrefunktion under behandling, og dosis reguleres herefter.

### **Modifikationer**

1. Positiv blodkultur
2. Påviseligt fokus, der tillader et gæt på patogenet.
3. Tarmkolonisering med potentielle patogener.
4. Tegn på svampeinfektion

Kombineret antibiotisk behandling skal medføre temperaturfald og/eller tydelig bedring indenfor 48 timer. Er dette ikke tilfældet, skal behandlingen modificeres ved udskiftning af et eller flere antibiotika (se skema og afsnit om specielle infektioner), idet der så vidt muligt fortsættes med aminoglykosid og Bactrim. Vedholdende feber mere end 6-8 dage trods modifikationer af antibiotika betyder oftest, at patienten har en systemisk svampeinfektion, også selv om der ikke kan findes tegn herpå.

**VEJLEDENDE STRATEGI FOR ANTIBIOTISK BEHANDLING AF  
FEBRILE NEUTROPENE PATIENTER**

	<b>Leukopeni + Febrilia &gt; 38,5°C</b>	<b>Modifikationer</b>
<b>TRIN 1</b>	<p><i>Hæmatologiske patienter</i>  <b>Penicillin 2 mill. IE x 4 dgl. i.v.</b>  <b>Gentamicin 240 mg x 1 dgl. i.v. *</b>  <b>Bactrim 2 x 2 tabl. dgl.</b></p> <p><i>Onkologiske patienter</i>  <b>Cefuroxim 750 mg x 3 dgl. i.v.</b>  <b>Gentamicin 240 mg x 1 dgl. i.v. *</b></p>	<p><b>Tegn på sepsis:</b>            Penicillin erstattes med Cefotaxim 2 g x 3 dgl.</p>
<b>TRIN 2</b>	<p><i>Hæmatologiske patienter</i>  <b>Cefuroxim 1,5 g x 3 dgl. i.v.</b>  <b>Gentamicin 240 mg x 1 dgl. i.v. *</b>  <b>Bactrim 2 x 2 tabl. dgl.</b></p> <p><i>Onkologiske patienter</i>  <b>Meropenem 500 mg x 4 dgl. i.v.</b>  <b>Gentamicin 240 mg x 1 dgl. i.v. *</b></p>	<p><b>Positiv bloddyrkning:</b>            Behandling modificeres i henhold til resistensmønster</p> <p><b>Svær slimhindelæsion:</b>            Cefuroxim erstattes med Piperacillin/Tazobactam 4 g x 3 dgl.</p>
<b>TRIN 3</b>	<p><i>Hæmatologiske patienter</i>  <b>Imipenem/Meropenem 500 mg x 4 dgl. i.v.</b>  <b>Gentamicin 240 mg x 1 dgl. i.v. *</b>  <b>Bactrim 2 x 2 tabl. dgl.</b></p> <p><i>Onkologiske patienter</i>  <b>Efter klinik</b></p>	<p><b>Kateterinfektion:</b>            Vancomycin 1 g x 2 dgl.</p> <p><b>Mistanke om særligt resistente arter:</b>            Se efterfølgende oversigt over specielle infektioner</p>
<b>TRIN 4</b>	<p>Systemisk behandling med Amfotericin B            (se gældende instruks)</p> <p><b>Bredspektret antibakteriel behandling fortsættes</b></p>	

\*Gentamicin = (undlades oftest hos cisplatin-behandlede patienter)  
 Cefotaxim = Claforan  
 Cefuroxim = Zinacef  
 Piperacillin = Ivacin

Imipenem = Tienam  
 Amfotericin B = Fungillin  
 Flucytosin = Ancotil, dosis reduceres ved påvirket nyrefunktion.  
 Bactrim gives evt. i.v.

**Modifikationer ved stamcelletransplantationer** Cytopeniperioderne er relativt kortvarige (8-10 dage for hæmatologiske patienter), og der anvendes sjældent bredspektret antibiotisk behandling i perioderne før og efter. Derfor kan man tillade profylaktisk antibiotisk behandling. Her gives med Ofloxacin = Tarivid 200mg x 2 dagligt peroralt, evt. i.v., fra begyndelsen af højdosiskemoterapi, for hermed elimineres stort set mulighederne for sepsis med Gram-negative bakterier. Ved efterfølgende febertilstand i den granulocytopenne fase seponeres Ofloxacin, og man følger skema for empirisk antibiotisk behandling med start i Trin 2.

Cinolomer (Cipofloxacin og Ofloxacin) er dårlige valg til grampositive kokker og kan medføre behandlingssvigt ved patienter, hvor udgangspunktet for infektion er i øvre luftveje.

### **Vedligeholdelsesbehandling ved onkologiske patienter:**

Onkologiske patienter er sjældent cytopene mere end 2 – 3 dage, og der er derfor, når patientens leukocytopeni er ophævet, og patienten er afebril, ingen grund til vedligeholdelsesbehandling, og antibiotika seponeres.

## **Specielle infektioner**

**Staphylococcus albus = mikrokokker:** Ofte udgående fra huden, dvs. inficerede indstikssteder, intravenøse adgangsveje m.v. Er mikrokokkerne multiresistente (oftest også leukopeninresistente) er hovedbehandlingen:

VANCOMYCIN: 1 g x 2 dagligt (Evt. modificeret ved påvirket nyrefunktion).

**Staphylococcus aureus:** Hudinfektioner, svære lungeinfektioner, osteomyelitis, arthritis m.v.  
DICLOCIL 2-4 g dagligt + GENTAMICIN.

**Pseudomonas aeruginosa (andre pseudomonader):** Påvises ved bloddyrkning, massiv kolonisering, ektyma gangraenosum (blålig-rød nekrotiserende hudlæsion):  
piperacillin/Tazobactam (Tazocin) 4 g x 3 dagligt + GENTAMICIN evt. FORTUM 2 g x 3 dagligt eller TIENAM 0,5 g x 4.

**Streptococcus faecalis:** Relativt hyppigt forekommende hos granulocytopeniske patienter.  
AMPICILLIN 2 g x 4 dagligt evt. Tazocin.

**E. coli:** Svære septiske episoder med medtaget almentilstand, ofte positive bloddyrkninger.  
CEFALOSPORIN fx CEFOTAXIM (Claforan) 2 g x 3 dagligt + GENTAMICIN.

**Coryneiforme bakterier:** Vancomycin og rifampicin i kombination.

**Anaerobe:** Udgår fra tandkødsnekroser perianale infektioner og infektioner i genitalia interna, også tarminfektioner (diarreer, evt. blodige) og tarmnære abscesser, fx efter perforation.  
METRONIDAZOL 500 mg x 3 dagligt.

**Svære pulmonale infektioner:** Tænk på staphylococcus aureus, klebsiella, CMV, mycoplasma, pneumocystis carinii, legionella foruden svampeinfektioner (evt. påviselig som mycetomer) og TB.

**Klebsiella:** Hovedmidlet er Cefalosporin fx Claforan 2 g x 3 dagligt.

**Pneumocystis carinii:** Højdosis Bactrim-behandling: 1600 mg, Sulfametoxazol + 320 mg Trimetoprim 2-3 gange i døgnet. Alternativt Pentamidin.

**Legionella:** Torpide infiltrater ofte påvirket leverfunktion. Ofloxacin = Tarivid 200mg x 2 dagligt

peroralt eller i.v.. (Erytromycin 500 mg x 2 dagligt).

**Systemiske herpesinfektioner:** Acyklovir (Geavir): 10 mg/kg hver 8. time dagligt parenteralt.

### **Antimykotisk behandling**

I tilfælde hvor kombineret antibiotisk behandling ikke har effekt (= resistent feber) foreligger ofte generaliserede svampeinfektioner, hyppigst med candida albicans og sjældnere non albicans arter (som kan være resistente overfor fluconazol) og aspergillus. Tegn på systemiske svampeinfektioner kan være forbigående episoder med katastrofesymptomer (blodtryksfald, cerebrale manifestationer), påviselige mycetomer (røntgen af thorax), candiduri. Endelig bør systemisk svampeinfektion overvejes ved febertilstande med massiv kolonisering af mave-tarmkanalen. Hvis antimykotisk behandling skal have effekt skal den påbegyndes tidligst muligt med systemisk Amfotericin B (se gældende instruks).

Optræden af kulderystelser (febrilia) er almindelig under behandling med Amfotericin. Det kan modvirkes ved at infusionstiden forlænges, og evt. kan det blive nødvendigt at give Methylprednisolon 100 mg i.v. før infusionen, men herved sløres infektionstegnene.

Ved Aspergillusinfektioner med mycetomer (lunge, hjerne) og generelt ved systemiske mycoser, som ikke responderer tilfredsstillende på den primært instituerede antimykotiske behandling, gives liposomt amfotericin B i form af AMBISOME 150-300 mg dagligt. Denne behandling er ekstremt dyr og skal begrænses til absolut nødvendige situationer. Efter påvist aspergillusinfektion kræves der efter den cytopene fase langvarig behandling (måneder) med Itraconazol 100 mg x 3 dagligt.

### **4.4.6 Antikoagulationsbehandling ved dyb venetrombose{ XE "dyb venetrombose" }**

De koagulationshæmmende midler, der anvendes, er perorale antikoagulantia, dvs. vitamin K-antagonister, phenprocoumon (Marevan), warfarin{ XE "warfarin" } (Marevan) samt heparin, herunder lavmolekylære hepariner. De perorale antikoagulantia virker efter en vis latenstid, heparinerne virker momentant.

Ved manifest tromboembolisk sygdom påbegyndes behandling med lavmolekylært heparin. Intravenøs heparin forbeholdes tilfælde af massiv tromboembolisk sygdom, eller tilstande hvor subcutane injektioner er kontraindicerede (trombocytopeni). Samtidigt med heparin gives antikoagulant per os i vedligeholdelsesdoser. Heparinbehandlingen fortsættes indtil den perorale antikoagulation har været i niveau i 1-2 døgn, og sædvanligvis i mindst 4 døgn.

Warfarin anbefales pga hurtig omsætning i organismen (T-halve på 1-2 døgn). Blødningskomplikationer forekommer hyppigst ved indledningen af AK-behandlingen. Målet for behandlingen er derfor ikke at få INR bragt over 2,0 så hurtigt som muligt, men derimod hurtigst muligt at få et godt skøn over vedligeholdelsesdosis. Første dosis skal være tæt på forventet vedligeholdelsesdosis. Hvis patientens vedligeholdelsesdosis er kendt fra tidligere behandling, kan AK-behandling genoptages med dobbelt daglig dosis de første to døgn. Vedligeholdelsesdosis for warfarin er normalt 4-6 mg men der er betydelig interindividuel variation i vedligeholdelsesdosis (1-20 mg dgl.). Ved dyb venetrombose anbefales 6-12 ugers behandling med en INR på 2-3. Et anvendeligt skema for justering af A-K behandling er givet i Ugeskrift for Læger 2000: 162: 1247. Det bygger på 3 blodprøver taget hhv. dag 5 og 8 samt dag 12 eller 15.

Dag 1-4: 2 tabletter daglig

1. justering:

Dag 5- INR	<1,8	1,8-2,4	2,5-3,0	3,1-3,5	>3,5
Tabl./dag, dag 5-7:	2	1,5	1	0,5	0
Herefter -> dag 8	Søjle A	SøjleB	Søjle C	Søjle D	Søjle E

2. justering:

Dag 8 - INR

Skønnet vedligeholdelsesdosis angivet som antal tabletter per uge fordelt så jævnt som muligt over ugedagene

INR dag 8	Søjle A	Søjle B	Søjle C	Søjle D	Søjle E
<1,8.	16	13	10	6	4
1,8-2,4	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	3
2,5-3,0	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	2
3,1-3,5	10	7	5	3	1
>3,5	8	6	4	2	0

Næste INR dag 12 , dog først dag 15 hvis tablet-antallet er skrevet med fed.

3. justering og efterfølgende justeringer (hver 4. - 8. uge):

INR

>10

*Strakshandling:* Giv vitamin. K og evt. frit frossen plasma.

Pause med warfarin indtil INR er i terapeutisk niveau (2 - 7 dage)

*vedligeholdelsesdosis:* Nedsættes med 50% eller mere

6,0-10

*Strakshandling:* Pause med Warfarin 2-3 dage. Giv evt. Vitamin K

*Vedligeholdelsesdosis:* Nedsættes 30-40%

5,0-5,9

*Strakshandling:* Pause med Warfarin 1-2 dage.

*Vedligeholdelsesdosis:* Nedsættes 20-30%

3,5-4,9

*Strakshandling:* Pause med Warfarin 0-1 dage.

*Vedligeholdelsesdosis:* Nedsættes 10-20%

3,1-3,4

*Strakshandling:* Ingen.

*Vedligeholdelsesdosis:* Nedsættes 0-10%

2,0-3,0

*Strakshandling:* Ingen.

*Vedligeholdelsesdosis:* Ingen ændring

1,7-1,9

*Strakshandling:* Ingen.

*Vedligeholdelsesdosis:* Øges 0-10%

1,5-1,6

*Strakshandling:* Dobbelt dosis warfarin 1 dag

*Vedligeholdelsesdosis:* Øges 20-30%

<1,5

*Strakshandling:* Dobbelt dosis warfarin 1 dag. Giv evt. heparin

*Vedligeholdelsesdosis:* Øges 40-50%

Hvis der pludselig opstår uventede afvigelser i værdierne skal patienten kontaktes mhp at finde årsagen.

#### **4.4.7 Forholdsregler ved splenektomi{ XE "splenektomi" }**

Splenektomi udført på hæmatologiske patienter er et indgreb, som kræver et nært samarbejde mellem kirurg og hæmatolog. Det per- og postoperative forløb er præget af problemer, som især centrerer sig om

- teknisk operative vanskeligheder ved fjernelse af store milte, som ofte har udbredte adhærencer til miltlejet, og
- at den tilgrundliggende hæmatologiske sygdom indebærer særlige risikomomenter, især øget infektionstendens og øget blødningstilbøjelighed.

I første postoperative døgn dominerer blødningsproblemerne. I tilfælde med komplikationer forekommer typisk sivblødning i miltlejet fra områder med peritonealdefekter efter adhærenceløsning. Blødningen viser sig i klinikken først og fremmest ved hæmodynamiske problemer, fx blodtryksfald med transfusionsbehov m.m. Blødning i miltlejet kan hos hæmatologiske patienter efterfølges af andre komplikationer, som kan være livstruende, især systemiske infektioner.

Følgende foranstaltninger har vist sig at kunne reducere komplikationerne og dermed den samlede operative mortalitet:

1. Splenektomi hos hæmatologiske patienter er ikke et rutineindgreb og bør udføres af kirurger med særlig erfaring på området.
2. Thorakoabdominale indgreb bør undgås.
3. Forsigtig adhærenceløsning, evt. peritonialisering af svære peritonealdefekter i miltlejet.
4. Anlæggelse af dræn til miltlejet, der anvendes dræn af typen sumpdræn. Disse fjernes efter et par døgn. Drænet tjener dels til tidlig diagnose af blødning i miltlejet, og dels til fjernelse af større serøse eksudater, som undertiden opstår efter fjernelse af store milte med mange adhærencer.
5. Omgående reoperation i tilfælde af betydende blødning i miltlejet, hvilket evt. kan påvises ved akut ultralydsscanning. Ved reoperation udtømmes koagler, og fornyet minutøs hæmostase sikres.
6. Udvalgte splenektomerede patienter observeres postoperativt på hæmatologisk afdeling, hvor man tidligt kan behandle komplikationer, som især skyldes den hæmatologiske sygdom.

### **Pneumokokvaccination { XE "Pneumokokvaccination" }**

For at nedbringe frekvensen af postsplenektomi-sepsis har man i Danmark indført vaccination med pneumokok-polysakkarid ved alle splenektomier. Vaccinen er en blandingsvaccine bestående af polysakkarider fra de hyppigst forekommende virulente pneumokoktyper. Vaccinationen bør ved planlagt splenektomi udføres mindst 14 dage før det operative indgreb. Antistofniveauet kontrolleres efter 5 år, og om nødvendigt foretages revaccination.

## **5. AKUTTE ONKOLOGISKE OG HÆMATOLOGISKE TILSTANDE**{TC \11 **"AKUTTE ONKOLOGISKE OG HÆMATOLOGISKE TILSTANDE"**}

### **5.1 Hypercalcæmi ved maligne lidelser**{TC \12 "Hypercalcæmi ved maligne lidelser"}

#### **Epidemiologi**

Hyppigheden af malign hypercalcæmi{ XE "hypercalcæmi" } varierer med den underliggende cancerdiagnose. Det ses hyppigst hos patienter med mammacancer, myelomatose, hoved-halscancer eller planocellulær lungecancer. Symptombgivende hypercalcæmi dækker oftest over en underliggende malign årsag. Diagnosen verificeres ved måling af ioniseret calcium i serum og evt. supplerende måling af PTH og PTH-lignende substans.

#### **Klinik**

Patienter med hypercalcæmi kan præsentere sig med et væld af forskellige symptomer fra forskellige organsystemer. Generelt angiver patienterne madlede, hyppige vandladninger, og de har haft vægttab. De er trætte og svage og har ofte kvalme og opkastning samt obstipation. Der kan være cerebral konfusion og psykose, og sågar krampetilfælde kan opstå. Patienten er dehydreret, og sekundært til dehydreringen kan der være nyreinsufficiens. I sjældnere tilfælde ses kardiell påvirkning med bradykardi samt atriale eller ventrikulære arytmier. Symptomerne i forbindelse med hypercalcæmi er ikke altid direkte relateret til koncentrationen af ioniseret calcium i serum. Det er oftest lige så vigtigt, hvor hurtigt hypercalcæmien har udviklet sig.

#### **Patofysiologi**

Hypercalcæmi opstår, fordi de maligne celler frigør stoffer, der i sidste ende fører til en frisættelse af kalk fra knoglesystemet. Den bedst kendte af disse faktorer er PTH-lignende substans. Dette protein er nu fuldt karakteriseret, og genet, der koder for proteinet, sidder på den korte arm af kromosom 12, hvorimod PTH kodes fra kromosom nr. 11. Den fysiologiske funktion af proteinet kendes ikke.

I sjældne tilfælde ses forhøjet mængde Vitamin D3, specielt når hypercalcæmi rapporteres i forbindelse med maligne lymfomer og myelomatose. Talrige andre faktorer er også sat i forbindelse med udvikling af hypercalcæmi, fx prostaglandiner, TGF, Interleukin-6 og TNF.

#### **Behandling**

Den bedste behandling er at fjerne den tilgrundliggende årsag, altså at få styr på patientens maligne lidelse. Derudover bør man søge at øge udskillelsen af calcium og/eller nedsætte calciumresorptionen fra knoglerne. Det hjælper ikke at nedsætte indtagelsen af calcium, altså at spise diæt med lavt calciumindhold. Da Thiazider nedsætter udskillelsen af calcium, og NSAID og H(2)-receptor-analoger nedsætter den renale gennemblødning, bør alle disse stoffer om muligt seponeres. Den specifikke behandling går primært på at få patienten rehydreret, og hertil anvendes isotonisk natriumklorid. Hvor hurtigt man kan rehydrere patienten afhænger af den kardielle og renale funktion. Regulær forceret diurese er ikke indiceret. Værdien af Furosemid-induceret diurese er meget omdiskuteret og er ikke en del af standardbehandlingen.

Bisfosfonater{ XE "Bisfosfonater" } adsorberes til knogleoverfladen og nedsætter calciumfrisætning ved at interferere med den metaboliske aktivitet af osteoclasterne. Stofferne har en lang biologisk halveringstid, men en dårlig oral biotilgængelighed (mindre end 1 %).

Behandlingen bør først institueres, når patienten er rehydreret. Der bør iværksættes behandling med bisfosfonater intravenøst. Fald i S-calcium vil ses 24-48 timer efter behandling.

Steroidbehandling fungerer in vitro ved at hæmme osteoclastfunktionen, desuden er steroid en væsentlig del af behandlingen af de underliggende sygdomme, når det gælder myelomatose, maligne lymfomer og til en vis grad også mammacancer. Især i forbindelse med hypercalcæmisk 'flair' kan det være indiceret at supplere behandlingen for hypercalcæmi med høje doser steroid (Prednisolon 100 mg dagligt). Af øvrige medikamenter, som undtagelsesvis kan komme på tale i behandlingen af hypercalcæmi kan nævnes Calcitonin, Gallium nitrat og Mitramycin.

## **5.2 Hyponatriæmi**

### **Patofysiologi og ætiologi**

Hyponatriæmi } skyldes i de fleste tilfælde fortynding af kropsvæskerne og er altså ikke en saltmangel. Hyponatriæmi ses i forbindelse med intravenøs væskebehandling med Na-fattige væsker eller længerevarende diuretisk behandling, større gastrointestinale væsketab, store osmotiske diureser (diabetes) og ved kakeksi med lavt S-albumin. Essentiel hyponatriæmi kan ses i forbindelse med kroniske sygdomme (morbus cordis, cirrhosis hepatis). I disse tilfælde er hyponatriæmien ofte asymptomatisk. Hyponatriæmi ses sjældnere ved Addison's syndrom og paraneoplastisk hormonproduktion (ADH) ved småcellet lungekarcinom (SIADH).

### **Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH**

Ektopisk produktion af ADH ses hos 10-15 % af patienterne med småcellet lungekarcinom. SIADH er ikke en prognostisk faktor i forhold til den maligne lidelse. Patienter med SIADH præsenterer sig med hyponatriæmi. SIADH kan induceres medikamentelt (fx af orale antidiabetika, metoclopramid, vincristin, cyclofosfamid, carbamazepine, amitriptyline).

### **Klinik**

Det væsentlige problem hos disse patienter er vandintoksikation og hyponatriæmi. Mange patienter er initialt asymptomatiske. Når symptomerne kommer, er det generelt CNS-toksicitet, der præger billedet. Patienten klager over træthed, madlede, hovedpine og konfusion, og som syndromet progredierer, kan patienten udvikle delirium og kramper. Det ultimative billede fører til coma og i sidste ende - om end sjældent - død.

### **Diagnose**

S-natrium < 135 mmol/l).

OBS! evt. ledsagende elektrolytforstyrrelser.

### **Differentialdiagnoser**

Tilstande med volumen-overload, fx kongestiv hjertesygdom, nefrotisk syndrom skal udelukkes. Desuden skal man tænke på Addison-syge eller hypothyroidisme som mulige differentialdiagnoser.

### **Behandling**

Ofte kræver symptomløs hyponatriæmi ingen behandling. Det er vigtigt at fjerne den tilgrundliggende maligne lidelse, og kemoterapi af småcellet lungecancer er derfor oftest den primære strategi. Salttilskud kan gives i form af tbl. Natriumclorid 500 mg x 3 samt tbl. Diural 40 mg x 1. Herudover skal patienterne sættes på væskerestriktion typisk 1 liter pr. dag. I tilfælde



hvor dette ikke kan bringe natrium i niveau, kan man anvende stoffet demeclocycline (600 mg pr. dag). I svære tilfælde hvor patienten har livstruende kramper eller coma kan man behandle med hypertonisk natrium sammen med intravenøs furosemid. Det er vigtigt, at man i disse situationer ikke hæver S-natrium for hurtigt.

### **5.3 Vena Cava Superior Syndrom**

#### **Ætiologi**

Udbredte tumormasser i mediastinum superius kan komprimere v. cava superior. Derved nedsættes det venøse tilbageløb fra øvre thoraxhalvdel og hovedet. Vena cava superior syndrom{ XE "Vena cava superior syndrom" } forårsages dels af primære maligne sygdomme ved mediastinum, (herunder hyppigst småcellet lungecancer, og ellers af metastaser til de mediastinale lymfeknuder, først og fremmest fra lungecancer eller c. mammae), og dels af primær lymfeknudesygdom (Mb. Hodgkin, malignt lymfom).

#### **Klinik**

Dyspnø, halsvenestase, ansigtsødem, ofte periorbitalt. Senere ødem af hele hovedet, hals og overekstremiteter samt thorakale phlebektasier. Rødme af ansigtet. Cyanose.

#### **Diagnose**

Røntgen af thorax viser mediastinal udfyldning. Den endelige diagnostiske udredning må i svære tilfælde udskydes, og behandlingen startes akut. Hvis den tilgrundliggende diagnose er ukendt, bør der om muligt akut biopteres fra tumorprocessen.

#### **Behandling**

Den akutte behandling af dette syndrom er strålebehandling, sædvanligvis 20 Gy/5 fraktioner. Behandlingen suppleres med prednisolon 100 mg dagligt.

Akut kemoterapi er indiceret, hvis man har enten særlig mistanke om eller diagnostisk sikkerhed for specielt kemoterapifølsomme, potentielt kurable cancersygdomme (fx SCLC, lymfom, germinalcelletumorer). Kemoterapi kan kombineres med stråleterapi.

### **5.4 Perikardiel tamponade{TC \12 "Perikardiel tamponade}**

#### **Ætiologi**

Ophobning af ekssudat i perikardiet forårsaget af diffusionsændringer pga. metastaser. Når tilstrækkeligt med væske ophobes, vil den diastoliske fyldning blive kompromitteret og medføre nedsat 'cardiac output'.

#### **Klinik**

Kliniske tegn på højresidig hjerteinsufficiens er struttende halsvener, dyspnø, desuden svage hjertetoner, evt. svag puls. Patienterne kan have følelsen af ukarakteristisk trykken i thorax.

#### **Diagnose**

Røntgen af thorax kan give mistanke herom, ligeledes 'low voltage' på EKG, men den endelige diagnose stilles ved hjælp af ekkokardiografi.

## **Behandling**

I livstruende situationer skal der foretages akut ultralydsvejledt perikardiocentese (Kardiologisk Laboratorium). I subakutte situationer kan der gives strålebehandling, hvis tumorprocesserne er strålefølsomme, alternativt kan man danne et pleuroperikardielt vindue.

## **5.5 Behandlingsinduceret hjerteinsufficiens (anthracykliner)** }TC \12 **"Behandlingsinduceret hjerteinsufficiens (anthracykliner)"**

### **Ætiologi**

Ved høje kumulerede doser kan de fleste anthracykliner give en irreversibel myokardiebeskadigelse. Dette kan føre til en manifesteret hjerteinsufficiens, men det kan også forværre en allerede eksisterende dårlig pumpefunktion. I almindelighed anses tilstedeværelsen af en ikke-kompenseret hjertesygdom som værende kontraindikation for behandling med anthracykliner. Myokardieskader bør derfor erkendes tidligst muligt ud fra anamnesticke oplysninger og objektiv undersøgelse suppleret med EKG og MUGA-scanning, der giver et mål for venstre ventrikels uddrivningsfraktion. Specielt bør disse ting kontrolleres hyppigt, når man arbejder omkring de tilrådede maximale kumulerede anthracyklindoser.

### **Behandling**

Symptomatisk behandling med ACE-hæmmere er ofte indiceret ved kronisk hjerteinsufficiens. Patienten behandles i samråd med kardiologisk afdeling.

## **5.6 Hjernemetastaser**

### **Patofysiologi**

Hjernemetastaser{ XE "Hjernemetastaser" } udvikler sig, når tumorceller fra væv udenfor CNS gennembryder blod-hjernebarrieren og begynder at vokse i selve CNS. Intracerebrale metastaser kan involvere selve hjerneparenkymet, hjernenerver, dura og leptomeninges. Med anvendelse af moderne neuro-imaging-teknikker mener man, at hjernemetastaser kan påvises hos mellem 20 og 40 % af alle cancerpatienter. Metastaserne sætter sig hyppigst lige på overgangen mellem grå og hvid substans, fordi blodkarrene netop her snævrer sig ind, og dermed fanges tumorcellerne som små embolier. Fordelingen inden for cerebrum afspejler fordelingen af blodforsyningen. 80 % af metastaserne sidder i de cerebrale hæmisfærer. Hjernemetastaser er oftest multiple. Begrebet solitær hjernemetase findes, og det er hyppigt forbundet med primært renalt karcinom, malignt melanom eller coloncancer. Mammacancer og lungecancer, som også hyppigt fører til hjernemetastaser, er ofte forbundet med multiple hjernemetastaser. Solitære hjernemetastaser findes hos mindre end 20 % af de patienter, som har cerebral metastasering.

### **Klinik**

80 % af hjernemetastaserne opdages efter, at den primære maligne diagnose er stillet. Patienter med kendt malign lidelse og neurologiske udfald skal derfor udredes for, om der er hjernemetastaser. Progredierende neurologiske udfald skyldes den gradvist voksende tumorproces og samtidigt omkringliggende ødem. Af og til kan man se en mere akut debut som følge af blødning i den cerebrale metastase. Dette ses specielt hyppigt hos patienter med

malignt melanom. De fire mest almindelige symptomer er hovedpine, lokale motoriske udfald, kognitive dysfunktioner og kramper. Derudover kan man se mere specifikke neurologiske udfald afhængigt af processernes lokalisering.

### **Diagnose**

Hvis det kliniske billede giver mistanke om hjernemetastaser, og der ved fund af metastaser er indikation for behandling, bestilles CT/MR-scanning af cerebrum. Røntgenafdelingen afgør hvilken undersøgelse der skal laves. Hos patienter, hvor primær CT-scanning ikke viser hjernemetastaser, men hvor der fortsat er klinisk mistanke herom, suppleres med en MR-scanning af cerebrum. Denne undersøgelse er væsentlig mere sensitiv.

### **Behandling**

Akut gives højdosis steroid, fx methylprednisolon 100 mg i.v. Der kan fortsættes med tablet prednisolon 100 mg dagligt. For patienter, der er debuteret med kramper, bør der iværksættes antikonvulsiv medicinsk behandling.

Operation på hjernemetastaser er kun indiceret i få tilfælde. Det drejer sig om patienter med solitær metastase, som er nemt tilgængelig ved et kirurgisk indgreb. Desuden kan man, hvis tumor er nemt tilgængelig, opnå væv til histologisk undersøgelse hos patienter, hos hvem der ikke er kendt primær malign diagnose, hvis man ikke finder tumorprocesser andet sted til bioptering. Ved solitære hjernemetastaser, som ikke er umiddelbart tilgængelige for kirurgisk intervention, kan man overveje sterotaktisk strålebehandling{ XE "sterotaktisk strålebehandling" }. For patienter med multiple metastaser, er strålebehandlingen den mest benyttede behandlingsmodalitet. Målet med at give strålebehandling er palliation af de neurologiske udfald og øvrige symptomer. Omkring 70-80 % af patienterne vil få bedring af deres neurologiske symptomer efter strålebehandling.

Strålebehandling gives mod hele cerebrum (20 Gy/5 fraktioner med 5 fraktioner ugentligt). De situationer, hvor der konstateres hjernemetastaser fra meget strålefølsomme tumorer, bør kirurgi selv ved solitære tumorer undgås. Det gælder for patienter med malignt lymfom i cerebrum. Man kan overveje primær kemoterapi til patienter med diskrete symptomer fra de cerebrale manifestationer fra en tumor, der er meget følsom for kemoterapi (SCLC, c. testis). Se i øvrigt afsnittet om hjernemetastaser under "Standardfelter og standarddoser".

## **5.7 Meningeal karcinomatose**

### **Patofysiologi**

Metastatisk involvering af leptomeninges leder til meningeal karcinomatose{ XE "meningeal karcinomatose" }, og det ses hyppigst sekundært til mammacancer eller lungecancer.

### **Klinik**

Det typiske, kliniske forløb hos disse patienter er neurologiske udfald. Det er svært at se en systematik i tingene, svarende til at der kommer meget spredte udfald, og dermed vanskeliggøres den neurologiske diagnostik. Der kan således være sensorisk udfald fra en overekstremitet samtidig med, at der er motorisk udfald fra en underekstremitet. Hos patienter med svært forklarlige neurologiske udfald og med kendt malign lidelse, bør der derfor foretages udredning på mistanke om leptomeningeal metastasering af deres maligne lidelse. Primært foretages udredning for, om patienten har parenkymatøse metastaser (se ovenfor).

### **Udredning**

Billeddiagnostisk er MR-scanning den bedste undersøgelse til disse patienter. I tilfælde hvor

denne undersøgelse ikke klart giver diagnosen, suppleres med lumbalpunktur. Spinalvæsken sendes til undersøgelse for tumorceller og undersøges for proteinindhold og sukker. Forud for lumbalpunktur skal patienten undersøges for, om der er forhøjet intrakranielt tryk (bedømmelse af CT/MR-scanning eller oftalmoskopi).

### **Behandling**

Patienter med meningeal karcinomatose har en meget dårlig prognose med en median overlevelse på ca. 3 måneder efter konstateringen af meningeal karcinomatose. Behandlingen retter sig mod grundlidelsen suppleret med strålebehandling mod symptomgivende foci i leptomeninges. Undtagelsesvist kan man instillere kemoterapi i cerebrospinalvæsken, oftest via anlagt Omayya-reservoir i ventrikelsystemet. Dette kateter lægges i samarbejde med neurokirurgisk afdeling.

## **5.8 Medullært spinalt tværsnitssyndrom** { XE "Medullært spinalt tværsnitssyndrom" } {TC \12 "Medullært spinalt tværsnitssyndrom" }

### **Patofysiologi**

20 % af patienterne med metastatisk involvering af knoglerne i columna udvikler kompression af medulla spinalis. Herudover ses i sjældne tilfælde direkte metastasering til epiduralrummet eller intramedullært.

Disse metastatiske manifestationer fører til kompression af medulla med ledsagende risiko for neurologiske udfald. I langt de fleste tilfælde er der tale om en anterior kompression eller en kompression af nerverødderne.

### **Klinik**

Det primære symptom er hyppigt rygsmerte, evt. med bilateralt radikulært præg. Udviklingen er ofte meget langsom og så snigende, at diagnosen ofte først stilles, når der er opstået pareser. Rygsmerte og neurologiske udfald bør imidlertid straks medføre diagnostisk udredning for tværsnitssyndrom pga. de alvorlige konsekvenser for patienten.

Symptomerne består i motoriske forstyrrelser, sensitivetsforstyrrelser, senere blæretoni og endetarmsparese samt ekstremitetsparalyse.

### **Diagnose**

Patienterne udredes neurologisk af neurokirurg, der dels vurderer det kliniske billede, dels vurderer indikation for kirurgisk intervention. Der foretages MR-scanning, og hvis diagnosen bekræftes, lægger neurokirurg og onkolog i fællesskab en behandlingsplan for patienten.

### **Behandling**

Til trods for denne akutte onkologiske tilstands relative høje hyppighed, så er der ikke gennemført ordentlige videnskabelige undersøgelser, der kan fortælle, hvad den optimale behandling til denne patientgruppe er.

Patienterne skal behandles akut, idet status af de neurologiske udfald ved behandlingsstart er den bedste markør for, hvorledes behandlingsresultatet bliver. Målet med behandlingen er at bevare eller genskabe neurologiske funktioner samt at palliere smerter og bevare den spinale stabilitet. Selvom ubehandlet medullært spinalt tværsnitssyndrom ikke er fatalt, så er konsekvenserne voldsomme og svært mutilerende for patienten, som har en kort levetid tilbage.

Så snart diagnosen er stillet, og også i tilfælde hvor den kliniske mistanke er stærk, gives højdosering steroid, fx methylprednisolon 100 mg i.v. eller tablet prednisolon 150 mg.

Ved blærepåvirkning skal der anlægges kateter à demeure, idet det øger muligheden for at

genskabe en normal blærefunktion.

De to behandlingsmodaliteter til denne patientgruppe er kirurgi og strålebehandling. Kirurgisk kan man lave en bagre dekompression{ XE "dekompression" } eller evt. en forreste dekompression med samtidig stabilisering af columna. For brug af kirurgi taler, at der opnås akut dekompression og dermed aflastning af medulla. I mange tilfælde undlader man dog at anvende kirurgi og tilbyder i stedet patienterne primær strålebehandling mod den medullære kompression. Det drejer sig om patienter, hvor der er:

1. multiple medullære kompressioner.
2. multiple metastaser, hvor en dekompression må forventes at føre til instabilitet af columna.
3. kontraindikation mod at give fuld anæstesi.
4. langvarige udfald med total paralyse, hvor chancen for at genskabe den neurologiske funktion ved et operativt indgreb er meget lille.
5. kendt primær tumor og meget langsomt progredierende neurologisk udfald hvor det er vist, at strålebehandling er lige så effektivt som kirurgisk behandling.

## **5.9 Behandling af kramper**

Kramper{ XE "Kramper" } ved cerebrale metastaser og meningial karcinomatose behandles i det akutte stadie med Fenemal{ XE "Fenemal" } 100 mg til natten. Når det akutte stadie er overstået, sættes patienten i carbamazepinbehandling{ XE "carbamazepinbehandling" }, og her kan man vælge Tegretol Retard. Der startes med 100 mg dagligt stigende med 200 mg hver anden dag indtil vedligeholdelsesdosis på 300 mg x 2 dagligt, evt. maksimal daglig dosis på 1.200 mg. Når vedligeholdelsesdosis er nået, seponeres Fenemal.

## **5.10 Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC){ XE "Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC" )}{ XE "DIC" }**

### **Ætiologi**

Frigørelse af tromboplastinlignende materiale fra neoplastiske celler kan præcipitere en koagulationskaskade med et deraf følgende stort forbrug af fibrinogen, koagulationsfaktorer og trombocytter. Dette fører igen til hæmorrhagisk diatese. Det er især maligne celler ved akutte myeloide leukæmier (især FAB type M3) og c. prostatae, der er rige på tromboplastinlignende materiale. Behandling af primærsygdommen medfører en frigørelse af store mængder, som følge af cellulært henfald. Syndromet kan også initieres af en sepsis.

### **Klinik**

Klinisk mistanke ved hæmorrhagisk diatese i situationer, hvor blødningen ikke er behandlingsinduceret som følge af cytostatikainduceret marvdepression. Patienten fremtræder ofte alment påvirket med hypotension, respirationsinsufficiens og cerebral påvirkning.

### **Diagnose**

S-fibrinogen er lavt, plasma-dimer, fibrinogen splitprodukter er højt (FDP), trombocytallet er lavt, APTT forlænget, lav plasma AT-III, ofte nedsat pO<sub>2</sub> og pH.

### **Behandling**

Behandling bør primært rettes mod den udløsende årsag. Akut skal der dog sikres sufficient kredsløb og ventilation. Den specifikke behandling indledes altid med transfusion af trombocytter (man stiler mod et trombocytaltal > 20) og friskfrosset plasma, som indeholder en del koagulationsfaktorer.

Man har længe diskuteret heparins værdi ved behandling af DIC. Nylige undersøgelser tyder på at lavdosis kontinuerlig heparininfusion (10-25.000 IE/døgn) har en gunstig effekt på overlevelsen af patienter med akut promyelocyt-leukæmi igennem den akutte fase (80-85 % overlevelse med heparin, 50-55 % uden heparin). Effekten af heparin{ XE "heparin" } kan dog begrænses af mangel på heparin-cofaktor, dvs. antithrombin-III{ XE "antithrombin-III" } (AT-III). Ved dokumenteret svær AT-III mangel (plasmaaktivitet < 50 %) bør man overveje behandling med AT-III kryopræcipitat (initialt 50 IE/kg, infusionshastighed 50 IE/min.). Vedligeholdelsesdosis er afhængig af respons. Behandling med AT-III er meget kostbar (30-100.000 kr. for en behandlingsserie, afhængigt af respons og patientens vægt), og behandlingen skal derfor konfereres med overlæge før behandlingsstart.

H<sub>2</sub>-blokkere kan overvejes som profylakse mod stressulcera, især under heparinbehandling.

## **5.11 Trombocytopeni{ XE "Trombocytopeni" }{TC \12 "Trombocytopeni}**

### **Ætiologi**

#### 1. Central trombocytopeni:

- stamcelledefekt (fx myelodysplasi)
- malign marvinfiltration med suppression af poieserne (leukæmi, lymfom, carcinose)
- cytostatikainduceret marvdepression

#### 2. Perifer trombocytopeni

- DIC (øget forbrug)
- splenomegali (øget pooling i milten)
- ITP
- som led i autoimmun sygdom (fx LED)
- medikamentelt induceret (fx af fenacetin, ASA m.m.)

### **Diagnose**

Lavt trombocytaltal. Hvis der ikke er tale om cytostatikainduceret cytopeni, bør der suppleres med knoglemarvsundersøgelse og udstrygninger fra perifert blod. Patienten undersøges for evt. splenomegali og blødninger. Det drejer sig primært om blødninger i huden, på slimhinder (øjne og mund), i urinen, i afføringen, fra vagina.

### **Behandling**

Når det cirkulerende blodpladetal er under  $10 \times 10^9/l$ , er der alvorlig risiko for fatale blødninger. Der bør institueres trombocyttransfusion. Sædvanligvis gives 1 pose (4 portioner) trombocyt koncentrat. Såfremt der er risiko for livstruende blødninger, og patienten ikke reagerer på transfusioner med almindelige trombocytter, skal man overveje transfusion med HLA-forligelige trombocytter. Hos visse leukæmipatienter, hvor man på forhånd ved, at der med stor sandsynlighed vil komme trombocytopeni, bør man overveje at lave en primær HLA-typebestemmelse. Der kræves et minimum af leukocytter på  $1,0 \times 10^9/l$  for at lave en sådan bestemmelse.

Tandbørstning frarådes ved trombocytaltal <  $50 \times 10^9/l$ . Barbering kun med maskine.

Bioptering, sondering, sugning, KAD m.v. kun når det er absolut nødvendigt.

## **5.12 Patologiske knoglefrakturer**

### **Ætiologi**

Osteolytiske knoglemetastaser { XE "knoglemetastaser" } er en hyppig manifestation ved c. mammae, c. pulmonis, c. renis, myelomatose og c. thyreoideae, og disse metastaser kan uden relevant traume forårsage frakturer.

### **Klinik**

Fraktur smerten vil ofte være forudgået af mindre intense smerter i metastasen.

### **Diagnose**

Almindelig røntgenoptagelse af knoglen.

### **Behandling**

Behandlingen sigter mod stabilisering af frakturen. Dette sker bedst via osteosyntese på ortopædkirurgisk afdeling med intern fikstion, såfremt det er muligt. Ved persisterende smerter trods fikstion gives postoperativt 8 Gy x 1.

Såfremt osteosyntese ikke kan gennemføres gives strålebehandling mod den osteolytiske proces, 30 Gy/10 fraktioner med 5 fraktioner per uge. Ved frakturfare i ikke-fraktureret knogle foretages enten profylaktisk osteosyntese eller stråleterapi (30 Gy/10 fraktioner). Det varer 3-6 måneder før en osteolytisk proces efter endt strålebehandling er calcificeret. Refrakturer i strålebehandlet område har særdeles svært ved at hele, formentlig fordi den endokondrale ossifikation er kompromitteret.

## **5.13 Pleuraekssudat** { XE "Pleuraekssudat" } {TC \l2 "Pleuraekssudat}

### **Ætiologi**

Forårsages hyppigst af pleurale metastaser fra c. mammae, c. pulmonis, c. ovarii eller obstruktion af lymfedrænen i mediastinum (fx pga. malignt lymfom). Uden for onkologisk regi er de hyppigste årsager hjerteinsufficiens og infektionssygdomme.

### **Klinik**

Hovedsymptomet er dyspnø, som ofte er ledsaget af hoste, smerter eller en trykkende fornemmelse i brystet.

### **Diagnostik**

Ved lungestetoskopi findes dæmpning, svækket respirationslyd. Røntgen af thorax (optagelse i sideleje kan afsløre om tilstedeværende ekssudat er frit flydende). Thorakocentese { XE "Thorakocentese" } med undersøgelse af pleuravæskens udseende, bakteriologisk og cytologisk undersøgelse evt. inkl. kromosomanalyse. Thorakocentese kan udføres ultralydsvejledt efter aftale med røntgenafdelingen.

### **Behandling**

Primært bør terapien rettes mod den ætiologiske faktor. I tilfælde af maligne ekssudater kan der opnås en kortvarig symptomlindring efter pleurocentese { XE "pleurocentese" } med anlæggelse af pig-tail-kateter. Ved recidiverende pleuraekssudater kan en mere langvarig effekt opnås ved pleurodese { XE "pleurodese" }, dvs. instillation af et skleroserende agens, som fremkalder inflammation på pleurae. På afdeling R benyttes *tetracyklin*, *bleomycin*, *thio-tepa* eller *mitoxantrone*. Der bør altid suppleres med instillation af lidokain 200 mg (10 ml, 2 %). Instillation forudsætter, at der ikke er betydende mængder pleuravæske på instillationstidspunktet og forudgås derfor af drænage.

### Instillationsprocedure

1. Anlæggelse af pig-tail-kateter/pleuradræn for at udtømme tilstedeværende ekssudat.
2. Instillation af tetracyklin 1 g eller Bleomycin 30 mg eller mitoxantrone 50 mg i 50 ml NaCl + 10 ml NaCl som skyl.
3. Kateteret afklemmes 2-3 timer. Smerter behandles med antiflogistika, evt. opioider.
4. Drænet seponeres, når pleurahulen er 'tom' (< 100 ml/24 t).

Gentagne instillationer har næppe nogen effekt. I tilfælde af svigt af ovennævnte regimer efter 1-2 forsøg, kan der i stedet instilleres *talkum* 2,5-5 g opslæmmet i 50 ml isoton NaCl. Proceduren er som beskrevet ovenfor. Alternativt benyttes *pleuro-peritoneal (Denver) shunt*. Indikationen er recidiverende, symptomgivende pleuraekssudater (pleurocentese ugentlig eller hyppigere) hos en patient med i øvrigt god almen tilstand. Patienten indlægges et par dage på thoraxkirurgisk afdeling T. Shunten anlægges i generel anæstesi. Før operationen bør patienten ikke have fået foretaget pleurocentese i 3 dage.



## **5.14 Ascites{TC \12 "Ascites}**

### **Ætiologi**

1. Peritoneal karcinose (cancer i ovarier, corpus uteri, mammae, colon, mavesæk, pancreas) giver diffusionsforstyrrelser og ofte obstruktion af diafragmatiske lymfekar.
2. Portal hypertension pga. levermetastaser (c. mammae, c. coli).
3. Ikke-maligne årsager: levercirrhose, peritonitis, kongestiv hjerteinsufficiens og pancreatitis. Medfører ascites pga. portal hypertension og eller hypoalbuminæmi med nedsat koloid-osmotisk tryk.

### **Klinik**

Patienten bemærker primært alment ubehag i abdomen, udspilethed, dyspepsi, kvalme, smerter, ekstremitetsødemer, vægtstigning. Senere kan der, som følge af nedsat diafragmabevægelighed, komme dyspnø.

### **Diagnose**

Spændt abdomen med dekliv dæmpning, som ændrer sig ved lejeskift. Diagnosen vil kunne verificeres ved ultralyd. Ascitespunktur{ XE "Ascitespunktur" } med efterfølgende cytologisk undersøgelse er ofte tilstrækkeligt. Der laves kromosomcytologisk undersøgelse ved negativ malign cytologi. 75 % af patienterne med maligne lidelser har proteinindhold > 2,5 g/100 ml.

### **Behandling**

Behandling bør primært rettes mod den udløsende maligne lidelse. Ascitespunktur med udtømmning af væske (ofte op til 7-8 l) giver umiddelbart en lettelse af symptomerne, men kun forbigående. Der er et stort proteintab i denne forbindelse.

Ascitespunkturen foretages bedst i venstre fossa iliaca med anlæggelse af pig-tail-kateter. Der kan instilleres cytostatika intraperitonealt. I modsætning til behandling af pleuraekssudat er det vigtigt at evt. instillation af cytostatikum opblandes i 2 liter væske, således at det fordeles i hele bughulen og ikke virker skleroserende. Instillation af cytostatika intraperitonealt sker næsten udelukkende hos patienter med c. ovarii (se under dette).

I tilfælde af recidiverende, symptomgivende ascites hos en patient i god almentilstand kan man overveje anlæggelse af shunt fra peritoneum til vena subclavia.

## **5.15 Paravenøs infusion af cytostatika**

Flere af de cytostatika, vi anvender, er vævstoksiske, og ekstravasation opstår som følge af multiple venepunkturer, men også som følge af vaskulær toksicitet, der medfører risiko for lækage. Infusion af cytostatika i områder, hvor der er ødem, øger risikoen yderligere. Fordi vi har et trænet personale, som har stor erfaring i at administrere kemoterapi intravenøst, er det sjældent, at vi oplever ekstravasation. Det gælder om at undgå ekstremiteter med dårlig cirkulation, at fiksere den intravenøse adgang ordentligt og at checke tilbageløb i kanylen flere gange under infusionen. Man skal også informere patienterne om at reagere, hvis der kommer smerte i forbindelse med infusionen. Droppet bør lægges om ved mindste mistanke.

Det er ikke altid, at der vil opstå lokalt ødem og erytem eller smerte, hvis der er paravenøs infusion. Derfor kan det være svært at erkende en skade. Der er to forskellige procedurer, som anvendes ved

mistanke om paravenøs infusion:

### **Procedure I**

Denne procedure anvendes ved flertallet af de kendte cytostatika undtagen vinca-alkaloider (se procedure II):

1. Afbryd infusionen og søg at aspirere restvæske fra kanylen. Kontakt læge.
2. Kanylen fjernes. Hvis der er et synligt afficeret område, så markeres det med tusch, og man søger at skabe fotodokumentation af området med hjælp fra Klinisk Foto.
3. Der appliceres is over området i 20 minutter x 4 dagligt i tre dage.
4. Ved persisterende gener eller smerter efter tre dage eller ved ulceration kontaktes plastikkirurg med henblik på vurdering af et muligt kirurgisk indgreb.

*Altså ingen primær kirurgisk intervention.*

### **Procedure II**

Anvendes udelukkende ved infusion af vinca-alkaloider. Det drejer sig om følgende præparater i øjeblikket:

Vinblastin  
Vinkristin  
Vindesine  
Vinorelbine

Proceduren er så:

1. Afbryd infusionen og søg at aspirere restvæske fra kanylen. Kontakt læge.
2. Kanylen fjernes. Hvis der er et synligt afficeret område, så markeres det med tusch, og man søger at skabe fotodokumentation af området med hjælp fra Klinisk Foto.
3. Let varme appliceres 20 minutter x 4 dagligt i 3 dage.
4. Ved persisterende gener eller smerter efter tre dage eller ved ulceration kontaktes plastikkirurg med henblik på vurdering af et muligt kirurgisk indgreb.

### **Centralt Vene-kateter (CVK){ XE "Centralt Vene-kateter (CVK)" }**

Ved ekstravasation i centralt venekateter bør kateteret lades in situ med henblik på CT-verifikation af ekstravasation. Herefter er det afgørende, hvilket præparat, der er tale om. Hvis der er tale om et stof, som producerer frie radikaler, kan man overveje systemisk behandling med Kardioxane{ XE "Kardioxane" } - et stof, som er en scavenger for frie radikaler. Dette sker kun efter aftale med speciallæge i onkologi.

## **5.16 Anafylaktisk shock{TC \12 "Anafylaktisk shock}**

Anafylaktisk shock{ XE "Anafylaktisk shock" } kan optræde under injektion/infusion eller i de følgende 2-15 minutter efter denne. I meget sjældne tilfælde efter 1-2 timer.

**Symptomer:** Akut indsættende, undertiden progredierende fatalt:

1. Luftveje: Trykken i brystet, nysen, hoste, bronkospasme, cyanose, stridor, respirationsstop.
2. Kredsløb: Blegthed, koldsved, blodtryksfald, shock, arytmie, hjertestop.
3. Hud: Kløe, erytem, urticaria, ødeme.
4. Abdominalorganer: Kvalme, opkastninger, koliksmarter, diarré.

5. Neurologisk: Paræstesier, fjernhed, svimmelhed, bevidsthedstab, kramper.

### **Behandling**

Ved anafylaktisk shock bør behandlingen heraf altid påbegyndes omgående, også inden lægen kommer. **Lægen tilkaldes dog straks.**

1. Afbryd injektion/infusion.
2. Hent akutkasse og Rubens ballon. Ved hjertestop indledes hjertemassage og ventilation efter sædvanlige retningslinier.
3. Sørg for frie luftveje, evt. manuel ventilation.
4. Lejring med eleveret fodende (Trendelenburg).
5. Ilt på næsekateter eller maske, 5-10 l/min.
6. Injektion af Adrenalin (1 mg/ml) 0,5 – 0,8 mg = 0,5 – 0,8 ml dybt i.m.
7. Ved manifest shock gives desudeb straks: Adrenalin 0,1 mg i.v. Den intravenøse dosis gentages efter behov med 2-5 minutters interval.
8. Ved svært shock kaldes hjertestop (via telefon) med det samme.
9. Anlæg venflon og opsæt 100 ml isoton NaCl, som skal løbe ind hurtigst muligt.
10. Injektion af Mepyramin 1-2 ml langsomt i.m.
11. Injektion af Methylprednisolon 125 mg i.v.
12. Ved bronkospasmer: Injektion af Theofyllin (Theo-Dur 20 mg/ml) 200 mg (10 ml) i.v. over 5-10 minutter.
13. Kontroller blodtrykket jævnligt de følgende timer

## **5.17 Akut Tumorlyse Syndrom**

### **Patofysiologi**

Hastigt indsættende (spontan eller behandlingsinduceret) lyse af tumorceller. Den resulterende frisætning af store mængder intracellulære produkter overskrider udskillelseskapaciteten i nyrerne. De store mængder puriner, der frigøres, omdannes til urat, der ikke kan udskilles, og der opstår hyperuricæmi, der kan føre videre til akut nyreinsufficiens. Akut tumorlyse syndrom forbindes især med maligne hæmatologiske sygdomme. Det ses sjældent ved solide tumorer, hvor det dog hyppigst er beskrevet ved småcellet lungekarcinom, mammaancer og neuroblastomer.

### **Klinik og diagnose**

Akut nyreinsufficiens. Hyperkaliæmi, hyperfosfatæmi med efterfølgende hypocalcæmi, og hyperuricæmi.

### **Behandling**

Prævention: Identificer risikopatienter (tumortype og nyrefunktion). Det sikres, at patienten er velhydreret, sørg for alkalisering af urinen (50-100 meq Natrium-bicarbonat per liter væske). Start behandling med allopurinol 300 mg/dag, oral eller intravenøst hvis nødvendigt.

Behandling: Regulering af hyperkaliæmi (Resonium), hyperfosfatæmi (Aluminium-carbonat peroral nedsætter absorptionen af fosfat fra tarmen) og forceret diurese med alkalisering af urinen.

## **5.18 Paraneoplastiske syndromer**

Nogle tumorer kan producere symptomer uafhængigt af primærtumor. Dette kaldes et paraneoplastisk syndrom{ XE "paraneoplastisk syndrom" }. De bedst karakteriserede af disse syndromer er produktion af ACTH og PTH. Der er tale om hormoner, der produceres og virker uafhængigt af tumor. Disse situationer vil ved fjernelse af den underliggende maligne sygdom føre til, at hormonproduktionen forsvinder og dermed også symptomerne. Adskillige tumorproducerede proteiner er nu identificeret. Visse proteiner, som produceres i forbindelse med paraneoplastiske syndromer, kan samtidig fungere som tumormarkører. Ved nogle syndromer kan man ikke fjerne den tilgrundliggende lidelse, men man kan stadig godt behandle selve det paraneoplastiske syndrom.

### **ACTH**

Ektopisk ACTH-produktion er hyppigt associeret med småcellet lungecancer (medullært thyreoideae-karcinom, adenokarcinomer, gastrointestinale karcinoider).

#### Klinik:

Trunkal obesitet, hypertension, træthed, moonface, depression, amenoré, hirsutisme.

#### Diagnose:

Diagnosen stilles ved at konstatere en overproduktion af kortisol målt i en døgnurin. ACTH kan måles i plasma. Endelig kan man lave en dexametason suppressionstest, idet lave doser dexametason vil supprimere den normale kortisolproduktion hos normale individer, men ikke hos patienter med ektopisk ACTH-produktion.

#### Behandling:

Vigtigst er behandling af den underliggende maligne lidelse. Medicinsk terapi med henblik på at hæmme kortisolproduktionen kan anvendes, fx i form af en aromatasehæmmer (aminoglutetimid) eller ketokonazol (400-1200 mg pr. dag).

### **Hypokalcæmi**

Flere tumorformer som mammacancer, prostatacancer og lungecancer kan føre til hypokalcæmi. Dette er ofte associeret med, at der samtidig er knoglemetastaser. Tilstanden giver meget sjældent symptomer, og kun patienter med symptomer på hypokalcæmi skal have specifik behandling bestående af kalciuminfusion. Det drejer sig om patienter med tegn på neuromuskulær irritabilitet. I sjældne tilfælde kan tumorer producere calcitonin, fx medullært thyroideakarcinom.

### **Gonadotropiner**

Gonadotropin-udskillelse kan ses ved tumorer i hypofysen, trofoblasttumorer, hepatoblastomer, germinalcelletumorer og bronkogene karcinomer. Det drejer sig om FSH, LH og HCG. Det kliniske billede man hyppigst ser, er en mandlig patient, som præsenterer sig med uforklaret gynækomasti. Diagnosen stilles ved at måle HCG i blodet, og behandlingen retter sig mod den tilgrundliggende lidelse.

### **Hæmatologiske manifestationer af maligne lidelser**

Den hyppigste grund til påvirket knoglemarvsfunktion er infiltration af tumorceller, men specifikke paraneoplastiske syndromer er rapporteret.

### **Erythrocytose**

Renalcellecancer er ofte associeret med et forøget S-erythropoietin-spejl. Kun i sjældne tilfælde

er det indiceret at behandle denne erythrocytose med åreladning.

### **Anæmi**

Den hyppigste anæmi hos cancerpatienter er en normocytær, normokrom anæmi, der ofte ses i forbindelse med kroniske lidelser. Desuden kan der ses anæmi sekundært til knoglemarvs-involvering, eller sekundært til kemoterapi og strålebehandling. Der kan også en autoimmun, hæmolytisk anæmi, hyppigt i forbindelse med kronisk lymfatisk leukæmi og maligne lymfomer, men det er også beskrevet i forbindelse med ovariecancer, gastrointestinal cancer, lungecancer og mammacancer. Steroidbehandling er tilsyneladende mindre effektivt ved maligne tumorer sammenlignet med ved den autoimmun-hæmolytiske anæmi, man ser i forbindelse med leukæmi og lymfomer. Herudover kan også granulocytose, granulocytopeni, trombocytose og trombocytopeni samt koagulationsforstyrrelser ses i forbindelse med solide tumorer. Disse tilstande er dog sjældne.

### **Kutant paraneoplastisk syndrom**

Oftest konstateres et kutant syndrom. Det drejer sig tit om et øget antal pigmenterede læsioner og keratoser. Ofte skal man så på jagt efter en underliggende malignitet, da det sjældent er patienter med kendt malign lidelse, som udvikler kutane syndromer.

### **Neurologiske manifestationer af cancer**

Der er tale om meget sjældne syndromer. Langt hyppigere drejer det sig om manifestationer af den egentlige maligne lidelse i centralnervesystemet. Af specifikke symptomer skal nævnes paraneoplastisk cerebellar degeneration, som kan ses i forbindelse med lungecancer, ovariecancer, mammacancer og lymfomer. I disse tilfælde kan man finde autoantistoffer mod purkinjecellerne. Desuden findes der sjældnere syndromer, hvor der optræder encefalitis med tab af neuroner i amygdala og hippocampus. Patienterne præsenterer sig med personlighedsændringer og tab af korttidshukommelse. Man kender ikke årsagen til dette syndrom.

Eaton-Lambert's myastene syndrom fører til svaghed i de proksimale muskelgrupper. Disse patienter har næsten altid småcellet lungekarcinom. Der er tale om et antistof, som angriber de præsynaptiske nerveterminaler. Sammenholdt med andre paraneoplastiske syndromer, så kan man behandle dette syndrom med plasmaferese og immunsuppression.

### **Feber**

Feber optræder hos mange cancerpatienter. Flertallet af disse patienter har en underliggende infektion. I tilfælde, hvor man kan udelukke en underliggende infektion, er der ofte tale om temperaturforhøjelse forårsaget af pyrogener, der frisættes fra tumor. I disse tilfælde kan man med held behandle temperaturforhøjelsen med NSAID præparater.

## **6. ONKOLOGISK SOCIALMEDICIN** { XE "Onkologisk socialmedicin" } {TC \11 "ONKOLOGISK SOCIALMEDICIN" }

### **6.1 De socialmedicinske ydelser** { XE "De socialmedicinske ydelser" } {TC \12 " **De socialmedicinske ydelser** }

Den onkologiske sygehusafdeling er ofte den første offentlige instans, der er i stand til at formulere, at en cancerpatient har et socialmedicinsk problem. Det stiller krav om undersøgelse og vurdering af, samt eventuelt forslag til behandling af patientens sociale situation.

Ved indlæggelsen må der optages en social anamnese omfattende civilstand, uddannelse, erhvervsforløb, aktuelle forsørgelsesgrundlag samt familie- og boligforhold. På grundlag heraf må det vurderes, om der skal iværksættes ansøgning om offentlige ydelser. I den forbindelse vurderes også om der skal ske henvisning til afdelingens socialrådgiver.

#### **Nye love**

Bistandsloven blev den 1. juli 1998 afløst af følgende 3 love:

- 1: Lov om retssikkerhed og administration.
- 2: Lov om social service.
- 3: Lov om aktiv socialpolitik.

#### **Ad 1: Retssikkerhedsloven**

*Denne lov er overordnet de øvrige sociale love.*

Tema: Principper for administration og sagsbehandling.

Indeholder bl.a.:

- Grundprincipper for, hvordan sociale myndigheder skal behandle sagerne, herunder fx tidsfrister for sagsbehandling og partshøring.
- Informations- og oplysningspligt, samtykkeregler.
- Hvilke udvalg, råd og nævn, der har bevillingskompetence, og hvordan er de sammensat.
- Ankesystemet.

#### **Ad 2: Serviceloven**

Tema: Kompensationer til borgere med særlige behov.

Indeholder bl.a.:

- Voksne: rådgivning, botilbud, behandling, omsorg og pleje, hjælpemidler.
- Børn: dagtilbud og hjælpeforanstaltninger.

#### **Ad 3: Aktivloven**

Tema: Forsørgelse.

Indeholder bl.a.:

- Kontanthjælp og aktivering.
- Revalidering.
- Flexjob og skånejob.

#### **1: Ydelser ved forbigående behov**

**a: Sygedagpenge** { XE "Sygedagpenge" }: Funktionærer og tjenestemænd er som udgangspunkt sikret fuld løn under sygdommen. Private arbejdsgivere er forpligtigede til at betale dagpenge de første to uger uden offentlig refusion.

Når retten til løn under sygdom ophører, overgår patienten til sygedagpenge, hvilket svarer til 90 % af lønnen, dog maksimalt kr. 2.937,- brutto pr. uge (2001). Der kan således forekomme et betydeligt indtægtstab ved sygdom, hvorfor henvisning til socialrådgiver kan være relevant.

Pr. 1. januar 2000 sidestilles offentlige og private arbejdsgivere således, at offentlige arbejdsgivere også opnår offentlig refusion efter 2 ugers sammenhængende sygefravær.

Funktionærlovens § 5, stk. 2 (120 dages reglen) er fortsat gældende, såfremt man ikke via sin overenskomst er bedre stillet. For offentligt ansatte hørende under KTO-forliget er der ikke længere automatisk afskedigelse ved 120 sygedage.

Der skal foretages en konkret vurdering ud fra de gældende personalepolitiske retningslinier.

Sygedagpenge kan som hovedregel oppebæres i maksimalt 52 uger inden for 18 sammenhængende kalendermåneder. Tiden med sygedagpenge kan dog forlænges:

1. Når det må anses for nødvendigt at gennemføre arbejdsprøvning med henblik på at klarlægge arbejdsevnen. Dagpengeperioden kan forlænges i op til 2 gange 13 uger.
2. Når det er overvejende sandsynligt, at revalidering, arbejdsprøvning m.v. vil blive iværksat.
3. Når dagpengemodtageren er under eller venter på lægebehandling, men forventes arbejdsdygtig indenfor de næste 26 uger.
4. Når sygedagpengemodtageren lider af en alvorlig sygdom, som kræver langvarig behandling, men at vedkommende dog forventes arbejdsdygtig indenfor 2 x 26 uger.
5. Når der er rejst sag om ret til erstatning efter arbejdsskadeloven, fortsætter dagpengeudbetalingen indtil arbejdsskadestyrelsen har truffet en afgørelse.
6. Når der er påbegyndt en sag om førtidspension.
7. Når dagpengemodtageren lider af en alvorlig lidelse, hvor der ikke er udsigt til helbredelse. Afgørelsen om forlængelse træffes af kommunen, Dagpengeafdelingen.

### Sygedagpengeopfølgning

Så længe patienten modtager sygedagpenge, har kommunen, ifølge sygedagpengeloven, pligt til mindst hver 8. uge at vurdere patientens situation hvad angår behov for optræning, omskoling m.v., for at sikre patientens tilknytning til arbejdsmarkedet, eller vurdere om der skal søges pension.

### § 28-aftale

Ifølge dagpengelovens § 28 kan arbejdsgiveren og den enkelte lønmodtager indgå aftale om, at arbejdsgiveren undgår dagpengeforpligtigheden i arbejdsgiverperioden. Aftalen kræver, at lønmodtagerens sygdomsrisiko er væsentligt forøget pga. langvarig eller kronisk lidelse, der medfører sygefravær på minimum 10 dage pr. år. Aftalen kan være med til at sikre at patienten ikke afskediges, eller at patienten kan være delvist i arbejde under sygeforløbet. Aftalen skal godkendes af kommunen og gælder et år ad gangen.

### **b. Kontanthjælp**

Der kan ydes kontanthjælp, hvis der forekommer et indtægtstab som følge af fx sygdom, men uden at der foreligger en dagpengeberettigelse, eller hvis dagpengene ikke er tilstrækkeligt til at dække behovet. Kontanthjælp udgør det laveste sikkerhedsnet og er afhængig af ægtefællens indkomst samt formue.

### **c. Revalideringshjælp**

Revalideringshjælp kan ydes, hvor en cancersygdom har bevirket, at patienten er erhvervshæmmet, men ikke pensionsberettiget. Hjælpen kan ydes under uddannelse, omskoling eller optræning. Hjælpen forudsætter en konkret socialmedicinsk vurdering.

#### **d. Flexjob**

Der kan oprettes flexjob til personer, der har en varig begrænsning i arbejdsevnen, og som ikke kan opnå eller fastholde beskæftigelse på normale vilkår, og som ikke skønnes pensionsberettigede. Flexjob oprettes af amt/kommune, og arbejdsgiveren modtager tilskud til den overenskomstmæssige løn. Ved ansættelse i flexjob mistes almindelige rettigheder i A-kasse, fx arbejdsløshedsdagpenge og efterløn. Disse erstattes af en ledighedsydelse og en flexydelse.

#### **e. Hjælp til børn (under 18 år)**

Forældre til børn med kræft kan bevilliges kompensation for tabt arbejdsfortjeneste eller mistede arbejdsløshedsdagpenge, såfremt en lægelig vurdering anbefaler orlov af hensyn til pasning og pleje af barnet. Kompensationen kan være på såvel fuld tid som deltid eller på skift mellem forældrene. Der kan endvidere kompenseres for merudgifter, eksempelvis ophold på patienthotel, kørselsudgifter m.v.

#### **f. Hjælpemidler**

Ved midlertidigt behov for hjælpemidler, fx paryk og stomiposer, er det hospitalets pligt at udlevere hjælpemidlerne.

Ved varigt behov for hjælpemidler ansøges kommunen iht. Servicelovens § 97.

#### **g. Forsikring ved kritisk sygdom**

Mange medarbejdere er i dag gennem deres arbejdsplads eller faglige organisation omfattet af en pension eller livsforsikringsordning, der giver mulighed for udbetaling af en engangssum ved kritisk sygdom.

### **2: Ydelser ved varigt behov**

#### **a. Pensioner:**

Varigt behov for offentlig forsørgelse før pensionsalderen (65 år) ydes i form af førtidspension.

#### **Lov om social pension.**

##### **Førtidspension{ XE "Førtidspension" }:**

###### Højeste førtidspension:

Kan tildeles personer *mellem 18 og 59 år*, hvis erhvervsevnen i ethvert erhverv er *ophævet eller ubetydelig*.

###### Mellemste Førtidspension:

Kan tilkendes personer *mellem 60 og 64 år*, hvis erhvervsevnen i ethvert erhverv er *ophævet eller ubetydelig*.

Kan tilkendes personer *mellem 18 og 59 år*, hvis erhvervsevnen er *nedsat med omkring 2/3*.

###### Forhøjet Almindelig Førtidspension:

Kan tilkendes personer *mellem 18 og 59 år*, hvis erhvervsevnen er *nedsat med mindst halvdelen*.

###### Almindelig Førtidspension:

Kan tilkendes personer *mellem 60 og 64 år*, hvis erhvervsevnen er *nedsat med mindst halvdelen*.



### Invaliditetsydelse:

Invaliditetsydelse kan tilkendes personer, som ville have ret til højeste eller mellemste førtidspension, hvis de ikke havde erhvervsmæssigt arbejde. De yder en erhvervsmæssig indsats ud over det forventelige.

### Tildelingskompetence

Tildelingskompetencen er pr. 1. juli 1998 udlagt fra Revaliderings- og Pensionsnævnet i Statsamtet til den enkelte kommune.

Førtidspension kan som hovedregel tilkendes danske statsborgere mellem 18 og 65 år, hvis erhvervsevne som følge af helbredsmæssige grunde er varigt nedsat med mere end halvdelen. Pensionskriteriet "nedsættelse af erhvervsevnen" rummer både lægelige og sociale momenter og bygger på, at den fysiske invaliditet kan have helt forskellige erhvervsmæssige følger. Patientens sociale og erhvervsmæssige forhold sammen med den helbredsmæssige vurdering er således med til at bestemme, om der skal tilkendes højeste, mellemste eller almindelig førtidspension på grund af de helbredsmæssige forhold.

En helbredsvurdering kan dog være tilstrækkeligt grundlag for bedømmelse af erhvervsevnenes nedsættelse. Dette er kun tilfældet, når der blot er en ubetydelig erhvervsevne i behold, altså i de tilfælde, hvor der kan tilkendes højeste førtidspension, fx pga. meget dårlig prognose.

Ved varige senfølger efter cancersygdom og/eller behandling kan der ligeledes være behov for førtidspension.

Vær opmærksom på *60-årsgrænsen*. Ved tilkendelse af pension efter 60-års dagen er tilkendelseskriterierne strammet, og patienten vil max. kunne få udbetalt mellemste førtidspension.

### **b. Arbejdsmarkedspensioner/private pensioner**

Mange er i dag via deres overenskomst omfattet af en pensionsordning, som indeholder både et engangsbetalt beløb ved tab af erhvervsevne, og en løbende pension. Ofte kan der være store beløb på spil, og socialrådgiveren kan sikre rettidig sagsbehandling.

Socialrådgiveren kan vejlede om samspillet mellem offentlige og supplerende pensionsordninger således, at patienten sikres bedst muligt. Vær derfor opmærksom på muligheden for henvisning til socialrådgiver.

### **c. Bistandstillæg**

Skattefrit tillæg på kr. 2.166,- pr. måned (2001) kan tilkendes, hvis helbredstilstanden i en længere periode eller varigt nødvendiggør stadig bistand fra andre til varetagelse af personlige fornødenheder (spisning, toiletbesøg, af- og påklædning, færden ude og inde, samt ved behov for betydeligt tilsyn på ubekvemme tidspunkter af døgnet).

Ved meget hurtigt progredierende cancerlidelser, der med rimelig sikkerhed vil føre til plejebehov, er der eksempler på, at der ud fra en gennemsnitsbetragtning tilkendes bistandstillæg før betingelserne er opfyldt.

### **d. Plejetillæg**

Kr. 4.322,- pr. måned (2001), skattefrit, tilkendes, hvis der er behov for konstant overvågning eller hjælp fra andre på uforudsigelige tider og mange gange i døgnet (ansøger kan være alene i max. 1-2 timer).

Bistands- eller plejetillæg kan ikke tilkendes efter det fyldte 65. år, men bibeholdes, hvis det er

tilkendt før det 65. år.

#### **e. Invaliditetsydelse**

For personer, som har en alvorlig sygdom af varig karakter, eller svære følger efter cancer, kan der, såfremt personen er i arbejde, og erhvervsevnen er reduceret med 2/3, tilkendes invaliditetsydelse på godt kr. 24.500,- årligt, skattefrit. Ydelsen er ikke indtægtsreguleret. Betingelsen for ydelsen er, at patientens helbredstilstand i sig selv, dvs. ud fra et rent lægeligt kriterium, minimum berettiger til mellemste førtidspension. På trods heraf skal patienten rent faktisk være i arbejde med en betydelig indtægt eller under uddannelse/revalidering. Endelig vægtes det, hvorvidt patienten yder en indsats, som overstiger det forventelige.

#### **f. Andet varigt behov**

Varige behov i form af hjælpemidler, fx paryk til varigt brug, mammaproteser eller colostomiposer, ydes gennem den stedlige socialforvaltning efter servicelovens § 97.

Behandlingsredskaber, fx iltbomber, ydes af sygehuset. Større hjælpemidler som specielle senge, kørestole m.v. udlånes af socialforvaltningen.

#### **g. Legater**

Legat fra Kræftens Bekæmpelse kan udbetales én gang pr. person, og udgør kr. 3.000. Legatet tilkendes ud fra indtægts- og formueforhold, og det er skattefrit.

Der findes andre legater specielt målrettet på kræftpatienter. Kontakt Socialrådgiverafdelingen for nærmere oplysninger.

## **6.2 Attestudstedelse{TC \12 " Attestudstedelse}**

Før en attest på en cancerpatient udfærdiges, er det væsentligt at gøre sig klart, hvad attesten skal bruges til. Hvis man er usikker herpå, er det rimeligt at kontakte attestsøgende myndighed for at få anvendelsen specificeret, fx Varighedserklæring, Pensionsansøgning eller Forsikringsattest.

Praksis viser, at man ved at holde sig ovennævnte for øje undgår at udstede attester som - selv om de er korrekte i deres oplysninger – enten ikke indeholder den rigtige information eller miskrediterer patienter. Eksempelvis kan en statuserklæring på en patient, som er set "klinisk recidivfri" i ambulatoriet, sløre at der kan være mere eller mindre invaliderende sequelae efter primærsygdom og behandling. Prognosen tillægges afgørende vægt. Der er i 1998 udgivet et hæfte, som indeholder vejledning om de enkelte attesters formål og indhold. (Hæftet hedder: Socialt-lægeligt samarbejde 1998. Det kan bl.a. bestilles hos Lægeforeningens forlag, tlf. 35 44 83 00).

#### **Eksempler på lægeattester{ XE "lægeattester" }**

Attest LÆ 205 - attest ved uarbejdsdygtighed: Anvendes i sygedagpengesager ved kommunens vurdering af, om betingelserne i sygedagpengeloven er opfyldt. Attesten anvendes ved kortere sygefravær, hvor behandlende læge skal give oplysninger om aktuelle sygdomme.

Attest LÆ 125 - statusattest. Statusattesten er et relevant resumé af sygdomsforløbet med vurdering af helbredsforholdene i relation til kommunens sagsbehandling.

Lægen udfærdiger attesten på baggrund af patientjournalen og kendskabet til patienten i øvrigt. Patienten bliver ikke indkaldt ved udfærdigelse af attesten.

Attesten bør indeholde en kort beskrivelse af den aktuelle sygdom samt evt. andre relevante

sygdomme (sygehistorie, diagnose og igangværende behandling samt varige følger/skader af behandling). Attesten bør desuden indeholde en vurdering af helbredsforholdenes betydning for sagen, herunder også en prognose for patientens helbredssituation.

Attest LÆ 105 - journaloplysninger fra sygehuset. Besvarelse kan ske i form af kopi af udskrivningsbrev eller som kort resumé af journalens indhold af relevante oplysninger om indlæggelse, undersøgelse og behandling samt diagnoser. Ikke relevante dele af udskrivningsbrev/journal må slettes inden fremsendelse. Der kan desuden medsendes kopi af relevante laboratorieprøver, røntgenundersøgelser og lignende. Vær opmærksom på, om journaloplysningerne er egnede og tilstrækkelige i forhold til at give svar på anmodningen. Hvis ikke, foreslås indhentning af relevant attest.

Attest LÆ 165 - forslag om socialmedicinsk sagsbehandling: Benyttes når det er på hospitalets initiativ, at foranstaltninger ønskes iværksat. Praksis på Onkologisk Afdeling er, at læge og socialrådgiver i samarbejde udfylder LÆ 165, primært i forbindelse med terminale patienter, og i situationer, hvor sagsbehandling skal gå hurtig.

### **6.3 Førtidspension og cancer**

1. dansk statsborgerskab (hovedregel).
2. alder: 18-64 år.
3. erhvervsevne nedsat med over 50 % begrundet i fysisk og/eller psykisk invaliditet af varig karakter, og hvor behandlingsmulighederne er udtømte.

Dog kan personer over 50 år tilkendes almindelig førtidspension alene på social indikation. Trods cancersygdommens hyppighed og den høje mortalitet er antallet af førtidige pensionsydelse kun ca. 1.600 pr. år svarende til 6-7 % af alle cancer tilfælde. Antallet af pensionsydelse til cancerpatienter svarer kun til ca. 6 % af alle pensionsydelse pr. år. Årsagerne til det relativt lave antal pensionsydelse skyldes overvejende følgende 3 forhold:

1. Cancer er overvejende en alderssygdom (ca. 50 % af alle cancerpatienter er over 70 år).
2. Aktiv, behandlingsresistent eller inkurabel cancerlidelse medfører død på kort tid (måneder). Ved hurtigt fremadskridende tilfælde vil fortsættelse af sygedagpenge kunne ske uden begrænsninger for at undgå en belastende pensionssagsbehandling.
3. Resultatet af initial cancerbehandling kræver ofte en observationsperiode på 1/2-1 år, jævnfør lovens krav om udtømte behandlingsmuligheder og varig tilstand.

### **6.4 Pension ved aktiv cancersygdom**

Ved aktiv cancersygdom trods behandling, og hvor erhvervsevnen vurderes varigt nedsat, kan der være indikation for at søge førtidspension (se regler og niveauer for førtidspension her ovenfor).

## **6.5 Cancer og bistands- eller plejetillæg{TC \12 " Cancer og bistands- eller plejetillæg}**

Ved behov for personlig hjælp i det daglige, kan patienter, der opfylder kravet til mindst mellemste førtidspension, få tilkendt bistands- eller plejetillæg. Disse tillæg kan ikke tilkendes efter det fyldte 65. år.

Grænsedragningen mellem bistands- og plejetillæg er vanskelig og flydende, men som tommelfingerregel kan anvendes at:

Bistandstillæg kan ydes, hvis ansøgeren kan klare sig alene i hjemmet i et par timer dagligt uden tilsyn. Bistandstillæg tilkendes også, når der er behov for nogen bistand (dog ikke nok til at opfylde betingelserne for bistandstillæg), men hvor lidelsen med stor sikkerhed kan forudsiges at vil slutte i plejetilstand, kan der tilkendes bistandstillæg for hele perioden ud fra en gennemsnitsbetragtning. Plejetillæg ydes, hvis der er behov for tilsyn/pleje hele døgnet i eget hjem.

## **6.6 Varige senfølger efter cancersygdom/behandling{TC \12 " Varige senfølger efter cancersygdom/behandling}**

Varige senfølger efter cancersygdom kan nedsætte erhvervsevnen og dermed være indikation for førtidig pension og/eller indicere økonomisk bistand til hjælpemidler, proteser, parykker m.v.

### **A) Varige senfølger efter strålebehandling eller kemoterapi, fx:**

1. Almene gener, specielt træthed af invaliderende art, der i en del tilfælde kan nedsætte erhvervsevnen med mere end 50 % og dermed give indikation for førtidig pension.

2. Specielle gener, fx:

- a. Xerostomi med øget cariesdannelse. Udgift til ekstra tandbehandling efter strålebehandling dækkes af sygehusvæsnet efter påtegning af overlæge. Behov for del- eller helprotese dækkes af kommunen i henhold til servicelovens § 97.
- b. Hjerte- og lungeinsufficiens. Fibrosis pulmonalis eller constrictio cordis kan være så udtalt, at der er behov for førtidig pension.
- c. Ulcera eller fibrose i mavetarmkanalen. Kan være invaliderende, også i pensionsmæssig henseende.
- d. Ekstremitetslammelser grundet skader på medulla eller nerver.
- e. Ekstremitetsødemer, fx armødem ved cancer mammae.
- f. Hårtab med behov for paryk. Hvis hårtabet skyldes behandlingen og må antages at være forbigående, udleveres paryk af den behandlende institution. Hvis der er tale om varigt hårtab ydes paryk efter servicelovens § 97.

### **B) Varige senfølger efter kirurgisk behandling, fx:**

- a. Amputationsfølger med krav om bistand til proteser (ekstremitetsproteser, mammaproteser). Ydes efter servicelovens § 97.
- b. Vansiring efter operativ behandling kan være invaliderende for patienten i erhvervmæssig betydning.

## **6.7 Terminal pleje{TC \12 " Terminal pleje}**

### **Definition på terminalstadiet**

Ved patienter i terminalstadiet forstås personer, der lider af en uhelbredelig sygdom, der uundgåeligt vil medføre døden. Varigheden af dette stadium kan variere meget, men vil oftest være mellem 2 og 6 måneder. Hovedvægten af indsatsen over for patienten er flyttet fra en behandling med helbredende sigte til fysisk, psykisk og social omsorg og smertelindring med det formål at forbedre livskvaliteten for patienten i den sidste livsfase.

Det er en lægefaglig vurdering om patienten er i terminalstadiet af kræftsygdommen. Det er lægens opgave at informere patient og pårørende om sygdommens forventede forløb.

I henhold til aktivlovens § 104 er der mulighed for, at personer, der ønsker at dø i eget hjem, kan passes af en nærtstående. Der ydes plejevederlag, der højst kan udgøre et beløb svarende til hidtidig indtægt, dog max. 1 1/2 gange de sygedagpenge pågældende selv ville være berettiget til. Det er også muligt at yde supplerende plejevederlag til personer, der i stedet vælger at nedsætte deres arbejdstid.

Aktivlovens § 107 giver mulighed for at dække udgifter, der vedrører plejen, og som ikke dækkes efter anden lovgivning, fx udgifter til sygeplejeartikler og sondeernæring, egenbetaling til fysioterapi og psykologbehandling.

### **Medicin**

Efter de nye medicintilskudsregler, der trådte i kraft den 1. marts 2000, kan der søges om terminaltilskud iht. Sygesikringslovens § 7c, stk. 2.

Der foreligger en speciel blanket (skema), og proceduren er forenklet, idet der kun skal skrives patientdata, diagnose og lægeunderskrift.

Resten er fortrykt på skemaet, og skemaet erstatter den hidtidige praksis med brug af LÆ 165.

Reglerne er lempeligere end tidligere, idet der ikke længere er et krav om, at patienten er plejkrævende men alene terminal, samt at hospitalsbehandling er udsigtsløs.

### **Henvisning**

Ved planlægning af udskrivning af terminalpatienter er det således vigtigt at være opmærksom på, at terminalmedicin nu søges i Lægemiddelstyrelsen, og disse blanketter ser afdelingens socialrådgiver ikke automatisk. Det er derfor vigtigt at henvise til socialrådgiver, når der kan være behov for vejledning om plejeorlov/vederlag, vejledning omkring pension, såvel offentlige som private ordninger m.v.

### **Ved etablering af terminal pleje{ XE "terminal pleje" }**

Et tæt tværfagligt samarbejde er nødvendigt, når patienter udskrives til terminal pleje. Kontakt socialrådgiver, der sørger for vejledning af patient og pårørende angående støtteforanstaltninger, iværksættelse af plejevederlagsansøgning og/eller særskilt ansøgning til udgifter vedrørende plejen. Blanket LÆ 165 (dokumentationen for terminal pleje) udfyldes af lægen og skal indeholde oplysninger om:

- diagnose
- at patienten er terminal
- at patienten er plejkrævende
- at al kurativ behandling er ophørt

Blanketten sendes af socialrådgiveren sammen med de øvrige oplysninger til Hjemmeplejen og med

kopi til egen læge.

### **Plejevederlag{ XE "Plejevederlag" }**

#### Serviceovens § 104:

*Personer, som passer en nærtstående, der ønsker at dø i eget hjem, er efter ansøgning berettiget til at få godtgørelse for tabt arbejdsfortjeneste (plejevederlag).*

Det er en betingelse for at yde plejevederlag, at hospitalsbehandlingen efter en lægelig vurdering må anses for udsigtsløs, og at den syges tilstand ikke i øvrigt nødvendiggør indlæggelse eller forbliven på sygehus, ophold på plejehjem, plejebolig eller lignende. Det er endvidere en betingelse, at den syge er indforstået med etableringen af plejeforholdet.

#### Serviceovens § 105:

Plejevederlag efter § 104 svarer til 1,5 gange det dagpengebeløb, som modtageren i tilfælde af egen sygdom ville have ret til efter Lov om dagpenge ved sygdom eller fødsel.

Til selvstændige, som ikke er tilmeldt den frivillige forsikring, kan der udbetales plejevederlag fra første fraværsdag. Plejevederlaget kan ikke overstige den hidtidige indtægt jf. § 9 i Lov om dagpenge ved sygdom eller fødsel.

Stk. 2: I ganske særlige tilfælde kan kommunen beslutte at yde plejevederlag med et højere beløb end anført i stk. 1.

Modtageren af plejevederlaget skal være tilknyttet arbejdsmarkedet og være berettiget til sygedagpenge i tilfælde af egen sygdom. Der kan maksimalt udbetales plejevederlag svarende til 37 timer pr. uge hvilket er lig med kr. 18.944,- pr. måned (kr. 119,07 pr. time, 2001).

Kommunen kan beslutte at yde vederlag med et højere beløb, såfremt særlige forhold skulle berettigede til dette. Det er fortsat muligt at ansætte fx en ægtefælle som hjemmehjælper for den døende eller yde tilskud efter § 76, stk. 1 til privat hjælp, som den døende selv antager. Disse muligheder kan anvendes i tilfælde, hvor den der skal udføre plejen ikke har ret til sygedagpenge i tilfælde af egen sygdom.

#### Serviceovens § 106:

Retten til plejevederlag ophører ved plejeforholdets afslutning. Ved den plejekrævedes død bevares retten i op til 14 dage efter. Ved indlæggelse i kortere tid på sygehus eller lignende medfører dette ikke uden videre bortfald af plejevederlaget.

Stk. 2: Kommunen kan undtagelsesvist beslutte, at plejeforholdet ophæves, hvis fortsat pleje i hjemmet ikke skønnes hensigtsmæssig.

#### Sygeplejeartikler m.v. § 107:

Kommunen kan, såfremt udgiften ikke dækkes på anden vis, yde hjælp til sygeplejeartikler, egenbetaling til sondekost, egenbetaling til fysioterapi og psykolog m.v., når:

- Nærtstående i forbindelse med etableret plejeforhold passer en døende.
- Kommunen varetager plejen helt eller delvist eller yder tilskud efter § 76, til hjælp, som familien selv antager.
- Plejen varetages af et hospice.

Efter 1. marts 2000 er personer med ophold på plejehjem/i plejebolig sidestillet med personer med ophold i eget hjem eller på hospice, og de er derfor nu også omfattet af reglerne.

Stk.2: Hjælpen ydes uden hensyn til pågældendes eller familiens økonomiske forhold.

Klagemuligheder:

Efter lov om social service, er der som noget nyt indført klagemulighed i forbindelse med afgørelser om plejeorlov m.v. til pasning af døende. Kommunens afgørelser kan indbringes for Det Sociale Nævn.

## **6.8 Hospiceophold**

Hospice{ XE "Hospice" } hører nu under Sygehusloven, hvorfor der *ikke* skal laves ansøgning om amts- og kommunebevilling.

Patient, pårørende og fagpersoner kan telefonisk kontakte et af de tre godkendte hospicer og spørge til pladsforhold og kort orientere om patienten.

Herefter laves en *helt almindelig lægehenvi*sning, evt. af praktiserende læge, med kort, udtømmende beskrivelse af:

1. Patientens diagnose, behandlingsforløb, nuværende tilstand og pleje-/behandlingsbehov
2. Er der ægtefælle eller andre pårørende, der støtter under opholdet?
3. Oplysning om adresse og telefonnummer på det sted, hvor patienten aktuelt opholder sig, så hospicet kan lave de praktiske aftaler om visitationssamtale m.v.

Transport til hospice er gratis, og patienten kan modtage nødvendig basisbehandling på et nærliggende sygehus, f.eks. væsketømning o.a. Dette afregnes med DRT-takst, hvorfor kaution ikke er nødvendig.

Medicin og plejeartikler udleveres gratis under hospiceophold.

Ophold er gratis for patienten på alle 3 hospice.

**Adresser:**

### **Sct. Maria Hospice Center**

Blegbanken 3,

7100 Vejle.

Tlf.: 76 40 53 53 / Fax: 76 40 53 50.

### **Sankt Luks Stiftelsens Hospice**

(kaldes også Diakonissehuset og Dronning Alexandrines hus)

Bernstorffsvej 20,

2900 Hellerup.

Tlf.: 39 45 52 00 / Fax: 39 45 51 01.

### **Diakonissestiftelsens Hospice**

Dronningensvej 16,

2000 Frederiksberg.

Tlf.: 38 11 60 45 / Fax: 38 11 67 05.

## **6.9 Medicintilskud til voksne{TC \12 " Medicintilskud til voksne}**

Nye medicintilskudsregler{ XE "medicintilskudsregler" }S trådte i kraft 1. marts 2000.

### Det behovsafhængige tilskudssystem

Sygesikringstilskuddet ydes til alle patienter uanset økonomiske forhold. Tilskudsberettigede lægemidler er ikke forsynet med en fast procentsats, da tilskuddet afhænger af størrelsen af den enkelte patients lægemiddelforbrug. Procentsatsen stiger i takt med patientens lægemiddelforbrug. I tabellen ses sammenhængen mellem forbrug (opgjort i apotekspriser før tilskud, tilskudsprocent og egenbetaling).

Køb	Voksne	Børn (under 18 år)		
Forbrug	Tilskudsprocent	Egenbetaling	Tilskudsprocent	Egenbetaling
0-500 kr.	0 %	Max 500 kr.	50 %	Max 250 kr.
500-1200	50 %	Max 850 kr.	50 %	Max 600 kr.
1200-2800	75 %	Max 1250 kr.	75 %	Max 1000 kr.
>2800 kr.	85 %	Over 1250 kr.	85 %	Over 1000 kr.
>18467 kr.	*100 %	*3600 kr.	-	-
>20133 kr.	-	-	*100 %	*3600 kr.

\* På betingelse af, at patienten har en kronikerbevilling.

### Tilskudsperiode

Patientens forbrug af lægemidler opgøres for perioder af 1 år. Den enkelte patients tilskudsperiode begynder den dag, hvor patienten første gang køber et tilskudsberettiget lægemiddel på apoteket efter den 1. marts 2000. Patientens tilskudsperiode afsluttes 1 år senere, og næste tilskudsperiode påbegyndes første gang, patienten herefter igen køber et tilskudsberettiget lægemiddel.

### Det centrale tilskudsregister (CTR)

For at kunne administrere reglerne om sygesikringstilskud til lægemidler er der oprettet et centralt tilskudsregister. Ved hver receptekspedition slår apoteket op på CTR for at se patientens saldo. Saldoen er afgørende for, hvilken tilskudsprocent, patienten er berettiget til ved køb af tilskudsberettigede lægemidler (jf. tabellen overfor).

### Generelt tilskud

En gang om året offentliggør Lægemiddelstyrelsen en samlet fortegnelse over lægemidler, hvortil der ydes generelt tilskud. Lægemidler, der ikke er optaget i fortegnelsen har ikke generelt tilskud.

Som det fremgår af ovenstående tabel, udgør tilskuddene 50 %, 75 %, 85 % eller 100 % af lægemidlets pris. Dette er dog ikke tilfældet, når det omhandler de lægemidler, der er omfattet af referenceprissystemet. Her beregnes tilskuddet ud fra referenceprisen, som er gennemsnittet af de 2 billigste synonyme lægemidler. Hvis det ordinerede lægemiddel er dyrere end referenceprisen, får



patienten kun tilskud til referenceprisen, og må udover den resterende del af referenceprisen også betale merudgiften (forskellen mellem det dyre lægemiddels pris og referenceprisen). Det er kun referenceprisen, der indgår i patientens saldo over forbruget i CTR.

Ligeledes er tilskuddet mindre, når det omhandler nyere lægemidler, hvis danske pris er højere end de samme lægemidlers gennemsnitlige pris i EU, da tilskuddet her beregnes ud fra EU - gennemsnitspriser. Det er lægemidlets faktiske pris, der indgår i patientens saldo i CTR.

Visse **håndkøbslægemidler** har også generelt tilskud. Tilskuddet ydes dog ikke automatisk, da det er klausuleret til personer, der modtager pension efter lov om social pension eller til personer, der lider af en varig lidelse, der kræver fortsat behandling med lægemiddel. En betingelse for at opnå tilskud til disse lægemidler er derfor, at de er ordineret på recept, og at lægen på recepten angiver, at der er tale om en person, der modtager **pension** eller lider af en **varig lidelse**.

Generelt tilskud til enkelte lægemidler er, at de ordineres mod bestemte sygdomme. I disse tilfælde udløses der kun tilskud, hvis recepten er påført '**Tilskud**'. De få lægemidler, der er klausuleret tilskud, er opført på listen over tilskudsberettigede lægemidler.

#### **De 4 individuelle tilskudsformer**

##### **Enkeltilskud**

Ansøgning om enkeltilskud bevirker, at et præparat, der normalt ikke er tilskudsberettiget, for den enkelte patient flyttes over i gruppen af tilskudsberettigede lægemidler, og det tæller dermed med i opgørelsen over forbruget.

Det kan fx være dyrere, ikke tilskudsberettigede, receptpligtige præparater, der er særligt nødvendige for visse patientgrupper. Eksisterende godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen fortsætter og skal søges af den behandlende læge.

##### **Forhøjet tilskud**

Har man af lægelige velbegrundede årsager behov for en dyrere udgave af et lægemiddel, kan man få dette godkendt som tilskudsberettiget, så den reelle pris tæller med i det personlige forbrugsregnskab. Den eksisterende godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen fortsætter og skal søges af den behandlende læge.

##### **Kronikertilskud**

For personer med et stort, varigt og fagligt veldokumenteret behov for medicin, hvor *egenbetalingen* skønnes at blive over kr. 3.600,- årligt, søges der kronikertilskud. Med kronikertilskuddet vil køb af tilskudsberettiget medicin udover kr. 3.600,- være gratis i resten af medicinåret.

En bevilling kan gælde i flere år, og apoteket får direkte besked. Kronikerbevillingen er en forudsætning for at opnå en afdragsordning med et apotek. Behandlende læge søger Lægemiddelstyrelsen.

##### **Terminaltilskud**

Døende, som udskrives til hjemmet eller hospice/plejehjem, kan få såvel tilskudsberettiget som ikke tilskudsberettiget medicin gjort 100 % tilskudsberettiget, så der ingen medicinudgifter er

overhovedet. Behandlende læge søger Lægemiddelstyrelsen.

Der er særlige regler for børn.

### **Tilskud efter regler i den sociale lovgivning**

Der er fortsat mulighed for at søge om hjælp til dækning af egenbetaling i den sociale lovgivning. Der er tale om § 17 i Lov om Social Pension, hvor der kan ydes personligt tillæg til pensionister, hvis økonomiske forhold er særligt vanskelige. Der er tale om en konkret individuel vurdering.

Derudover er der tale om § 82 i Lov om Aktiv Socialpolitik, hvor der kan ydes hjælp til medicinudgifter, såfremt patienten ikke selv er i stand til at afholde udgiften, og denne ikke dækkes af anden lovgivning. Der er ligeledes tale om en konkret individuel vurdering.

Ved henvisning til afdelingens socialrådgiver vil det blive vurderet, om konkret ansøgning skal fremsendes til kommunen.

### **Tilskud til ernæringspræparater**

Iht. Sygesikringsloven ydes tilskud til sondeernæring og visse andre ernæringspræparater iht. § 8a. Det offentlige dækker 60 % af prisen. Tilskuddet er uafhængigt af patientens indkomst og formue. Ernæringspræparaterne skal være ordineret af læge i forbindelse med sygdom eller alvorlig svækkelse og skal være godkendt af Veterinær- og Fødevaredirektoratet.

Tilskuddet gælder også de nødvendige remedier så som sondeflasker, ernæringsæt, sonder og tilhørende sprøjter.

Præparaterne ordineres af lægen på særlig blanket (OS.91.101). Ordinationen er gyldig i 6 måneder fra udstedelsesdatoen.

### **Øvrige bestemmelser**

#### **Sygeforsikringen Danmark**

Medlemmer i gruppe 1 og 2 får fuldt ud dækket deres udgifter til afsnit I og II medicin. For afsnit III medicin dækkes halvdelen af udgiften for gruppe 1 og 2 medlemmer. Gruppe 5 medlemmer får refunderet halvdelen af udgiften til afsnit I og II medicin, og til afsnit III medicin refunderes 1/4.

## **6.10 Rekreation{TC \12 " Rekreation}**

### **Fyns Amt**

Patienter bosiddende i Fyns Amt kan tildeles tilskud til rekreation{ XE "rekreation" } på max. kr. 9.000,- inkl. ophold og transport, inden for den samlede, årlige bevillingsramme til rekreation. Godkendte rekreationshjem er Boserup Minde og Rømø Kur og Rekreation.

### **Sønderjyllands Amt**

Tilskud ydes udelukkende til ophold på Rømø Kur og Rekreation. Der bevilges maksimalt 2 ugers ophold.

### **Ribe Amt**

Yder ikke tilskud til rekreationsophold.

## **Vejle Amt**

Yder tilskud til ældre patienter, hovedsageligt patienter på 70 år og derover. Der ydes udelukkende tilskud til ophold på Dallund Slot hhv. Rømø Kur og Rekreation i max. 2 uger.

## **7. VAGTINSTRUKS{ XE "VAGTINSTRUKS" }**

### **7.1 Vagtttype**

#### **7.1.1 Dagtid, hverdage**

Vagten er delt mellem en hæmatologisk vagthavende (afd. X) og en onkologisk vagthavende (afd. R). Der er således hverken for- eller bagvagt i dagtiden. Vagtens primære formål er at besvare opkald udefra. Problemstillinger i de enkelte afsnit varetages af de læger, som er tilknyttet det pågældende afsnit. I tilfælde af akutte situationer (anafylaktisk chok, hjertestop o.l.) hvor man ikke umiddelbart kan få fat i en af afsnittets læger, kan den hæmatologisk/onkologiske vagthavende tilkaldes, indtil man får fat i afsnittets egen læge.

#### **7.1.2 Aften/nat samt weekend/helligdage**

Afdelingen har 2-delt forvagt, hvor aftenvagten varetages af onkologiske og hæmatologiske læger på skift, og dækker såvel hæmatologisk som onkologisk afsnit. Herudover er der telefonisk beredskab til speciallæge i hæmatologi, når der ikke er en hæmatologisk speciallæge i vagt. Forvagten har tilstedeværelsesvagt, mens bagvagten er i afdelingen til klokken 19.15 på hverdage og til klokken 14.15 i weekender. Herefter har bagvagten tilkald fra bolig. Forvagten starter klokken 16.00 på hverdage og klokken 08.15 i weekenderne. Bagvagten starter kl. 15.15 på hverdage og kl. 08.15 i weekenderne. Udveksling af personsøger og informationer finder sted i biblioteket.

### **7.2 Vagtens hovedpunkter**

#### **7.2.1 Stuegang**

Stuegang i vagten forgår som kontorstuegang, hvor man kun tilser de patienter, for hvem det skønnes relevant. Formiddagsstuegang i weekenderne varetages overvejende af bagvagten i fællesskab med forvagten. Stuegangen starter umiddelbart efter morgenrapporten mellem de skiftende vagthold, dvs. klokken 09.30. Aftenstuegang mandag til fredag (17.30 -19.15) varetages af for- og bagvagt i fællesskab. Aftenstuegang i weekender og natstuegang alle ugens dage (omkring klokken 22) varetages af forvagten. Rapportering til bagvagten aftales individuelt.

#### **7.2.2 Akutte patienter**

Forvagten skriver journaler på akutte patienter, der kommer i vagten. Det påhviler de enkelte afsnits læger at skrive journaler på akutte patienter, som kommer i dagtiden, såfremt dette kan nås i den normale dagarbejdstid. Efter klokken 16 skal forvagten selv finde tidligere journaler frem.

#### **7.2.3 Opkald fra patienter/forespørgsel fra andre læger vedr. ambulante patienter**

Disse opkald kræver ofte at patientens journal og/eller sygeplejekardex fremfindes.

I dagtiden på hverdage finder sekretæren på forkontoret journalerne frem. Uden for dette tidspunkt finder vagthavende læge journalen frem (se afsnit herom nedenfor).

Indholdet af samtalen dikteres på et bånd, som sammen med journalen - alternativt vedlagt en seddel med patientdata - lægges i Vagtbakken på forkontoret. Hvis man har aftalt subakut kontrol, pleuracentese eller lignende, meddeles dette på morgenkonferencen, og den vagthavende sikrer sig at det berørte afsnit får besked (ambulatoriet, RO etc.)

#### **7.2.4 Akutte blodprøvesvar**

Blodprøvesvar på patienter, der enten har været i ambulatoriet hos os eller på lokalt sygehus, medfører af og til at klinisk-kemisk afdeling reagerer. Journalerne på disse patienter vil i dagtiden blive overdraget de pågældende afsnits læger. Efter dagarbejdstens afslutning vil journal og blodprøvesvar blive lagt på forvagtens skrivebord. Der skal tages stilling til, om man skal foretage sig noget akut. Det kan være at orientere patienten telefonisk om infektions- eller blødningsrisiko, arrangere akut indlæggelse eller aftale fornyet blodprøvekontrol. Evt. tiltag noteres i journalen. Hvis der ikke er behov for andre forholdsregler, går journalerne til almindeligt gennemsyn hos den læge, der har set patienten i ambulatoriet. Ved aftale om akutte i løbet af weekenden skal den der bestiller blodprøven sørge for at journalen er at finde på senegafsnittet

#### **7.2.5 Akutte indgreb**

Det kan være nødvendigt at foretage fx akut pleuracentese eller acitespunktur. Remedier til disse indgreb findes på RO, hvor vagthavende finder det frem. En sygeplejerske/sygehjælper fra det berørte afsnit forventes at assistere under punkturen.

#### **7.2.6 Aflåsning til lægegangen**

Forvagten har ansvaret for, at alle døre til lægegangen, inklusive elevatordøren, aflåses. Dørene SKAL være aflåst fra klokken 16.30 på hverdage og hele døgnet i weekender.

#### **7.2.7 Generelt**

Forvagten tager kontakt til bagvagten ved alle tvivlsspørgsmål. Det forventes at bagvagten i meget travle perioder hjælper med at få ophobet arbejde fra hånden.

### **7.3 Praktiske forhold i vagten**

#### **7.3.1 Opkald**

Vagthavende læge modtager ved vaggens begyndelse personsøger samt for forvagtens vedkommende nøglebundet med nøgler til samtlige afsnit.

Kaldenumrene er:

I dagtiden på hverdage:

Onkologisk vagthavende: 3820 (direkte nr.)

Hæmatologisk vagthavende: 6-2716

Aften/nat/weekender:

Forvagt: 3820 (direkte nr.)

Bagvagt (afd. X): 6-2716

Bagvagt (afd. R): (foreligger ikke)

Opkald inden for sygehusets område foretages ved at taste 6 efterfulgt af kaldenummeret. Røret

lægges på når telefonen har ringet 3 gange. Hvis man kalder vagthavende udefra foregår kontakten via kaldebordet. Man kan dog opnå direkte kontakt til vagthavende uden om kaldebordet, selv om man ringer udefra, ved at taste sygehusets direkte nummer: 6541, og herefter taste 6, efterfulgt af kaldenummeret.

Besvarelse af opkald:

Vagthavende kan aflæse nummeret, hvorfra der er kaldt, på personsøgeren. Batterier til personsøgerne fås hos en sekretær på Lægegangen.

Ud over personsøger har vagthavende dæktelefon.

### **7.3.2 Telefonnumre**

Sengeafsnit R1	2961, 2995
Sengeafsnit R2	2962, 2976
Sengeafsnit R3	2963, 2996
Strålekælder	2977, 2955, 2917
Forkontoret	2969
Ambulatoriet	2922
Kemodagafsnit	2959
RO	2972
Kaldebordet	1885
Strålevagt	20233295
Bagvagt	20233154

### **7.3.3 Vagtværelse**

Forvagtens vagtværelse ligger i Kemodagafsnittet ved siden af samtalerummet.

Bagvagten kan evt. benytte vagtværelset på Kløvervænget 26 c, 3.sal.

### **7.3.4 Journalsøgning i arkivet**

Tager man en journal fra arkivet eller et af de andre steder, er det vigtigt altid at skrive på skinjournalen, hvor den er, og hvem der har fjernet den.

### **Onkologiske patienter**

Journaler på onkologiske patienter i behandling/kontrol findes i arkivet på forkontoret og står i CPR-orden. Journalerne er delt i Gr. II og Gr. III - se skilte på reolerne. Såfremt journalen ikke findes på sin plads, og det ikke umiddelbart fremgår af notatet på skinjournalen, hvor den befinder sig, vil der være følgende søgemuligheder:

- a. "på vej på plads". Gr. II: se bordet ved rørposten. Gr. III: se i reolen ved vinduet.
- b. "røde bilag" Gr. II: På hylden ved Gr. II's reol i forkontoret. Gr. III: i reolen ved Gr. III's reol i forkontoret.
- c. "minus-hylder" på sekretariaterne.
- d. Lægernes ind- og udbakker på kontorerne.
- e. Diverse sekretærborde/rulleborde på gangen.
- f. Bakken mærket "Kure m.m." på forkontoret i skranken.
- g. Journaler på patienter, der skal møde i ambulatoriet dagen efter d.d., er på bordet i Ekspeditionen i Grønnegården.
- h. Journaler på patienter, der skal i Kemodagafsnittet dagen efter d.d., er på rullebordet i Kemodagafsnittet.
- i. Vagtbakken på forkontoret.

- j. Journaler på patienter i ambulat strålebehandling befinder sig i strålebehandlingsafsnittet under hele behandlingsforløbet. Startdatoen skulle fremgå af notat på skinjournalen i forkontoret. I strålekælderen findes journalen almindeligvis ved den accelerator, hvor patienten behandles. Sekretærkontoret og dosisplanlægningen i mellemkælderen er også en mulighed.

### **Hæmatologiske patienter**

Journalarkivet i hæmatologisk afsnit findes i Kælder Nord i lokalet mellem sekretærkontorerne.

Journalerne står ordnet efter CPR-nr.

Såfremt journalen ikke er på plads, og det ikke fremgår af skinjournalen, hvor den befinder sig, kan der søges følgende steder:

- a. "på-vej-på-plads" -journalerne ligger på stålbordet under vinduet.
- b. "Minus-hylderne" på sekretærkontoret.
- c. "Røde bilag" -hylden på sekretærkontoret.
- d. Lægernes ind- og ud bakker.
- e. På diverse sekretærborde.
- f. Journaler, hvor patienten er i længerevarende behandling, kan findes i "lugen" i bakken " Fludarabin 1-5 dages kur".
- g. Journaler på patienter, der skal møde i ambulatoriet dagen efter d.d., ligger i "lugen".
- h. Vagtbakken på forkontoret (lægegangen).

## **7.4 Visitation**

Visitation af patienter til onkologisk/hæmatologisk afdeling foregår ved, at den henvisende læge/sygehusafdeling sender henvisningen direkte til afdelingens overlæger. Akut visitation foretages af afdelingens vagthavende læger. I tvivlstilfælde spørges en af afdelingens overlæger. Som hovedregel gælder at afdelingen kun modtager onkologiske eller hæmatologiske patienter.

Følgende patienter modtages akut:

1. Patienter med akutte, livstruende onkologiske/hæmatologiske tilstande (fx tværsnitssyndrom, vena cava superior syndrom, hyperkalcæmi, akutte leukæmier med høje leukocyttal).
2. Patienter med komplikationer til igangværende behandling (fx sepsis, strålekomplikationer).
3. Andre akutte tilstande, som kan tilskrives den onkologiske/hæmatologiske grundsygdom hos patienter, som er i pågående aktiv behandling i afdelingen.
4. Patienter fra afdelingens lokalområde, herunder plejkrævende og præterminale patienter, der i forvejen er kendt i afdelingen. Pladssituationen kan dog undtagelsesvist gøre det nødvendigt at visitere patienter til medicinsk afdeling.

Andre patienter, herunder patienter, som har afsluttet aktiv onkologisk/hæmatologisk behandling og fx blot følges ambulant, henvises så vidt muligt til det lokale sygehus.

## **7.5 Akut stråle/kemobehandling**

### **7.5.1 Akut kemoterapi**

Ved tilstande, som kræver akut kemoterapi, skal der konfereres med bagvagt eller overlæge. Vagthavende farmaceut kontaktes via kaldebordet.

### **7.5.2 Akut strålebehandling**

Strålebehandlingen er kun åben i dagarbejdstiden på hverdage. Der er ikke etableret et vagtberedskab, men undtagelsesvist kan akut strålebehandling gennemføres efter kontakt med en af afdelingens onkologiske overlæger. Der kræves herefter indkaldt en fysiker og to sygeplejersker fra strålebehandlingsafsnittet. Alternativt - og ligeledes efter drøftelse med en af afdelingens overlæger - kan patienten henvises til akut strålebehandling på Rigshospitalet. I så fald kontaktes bagvagten på Rigshospitalet.

## **7.6 Overflyttelse til intensiv-afdeling (ANSA)**

Overflyttelse af patienter med respirations- eller kredsløbssvigt til ANSA skal konfereres med bagvagten. En sådan behandling er ikke relevant for patienter, hvis prognose er dårlig på kort sigt, men er i øvrigt relevant i samme udstrækning for cancerpatienter som for andre patienter.

## **7.7 Presse**

Ved forespørgsel fra pressen skal der altid henvises til den administrerende overlæge.

## **7.8 Uheld med ioniserende stråling**

Ved uheld med ioniserende stråling, skal der primært henvises til overlæge Lars Bastholt, subsidiært en af de øvrige onkologiske overlæger. Den eksponerede person udspørges angående:

- Typen af kilde, med henblik på at afgøre om der er tale om alfa, beta eller gamma stråler.
- Ekspositionstid.
- Afstand fra kilden.

Disse oplysninger kan give et skøn over, hvor stor stråledosis personen har været udsat for, og heraf kan man beregne, hvor stor den biologisk ækvivalente dosis har været.

Når disse oplysninger foreligger, kan der arrangeres blodprøvekontrol. Dette skal ikke nødvendigvis være akut. Al behandling er symptomatisk.

## **7.9 Dødsfald hos indlagte patienter**

### **7.9.1 Tilsyn ved mors**

Når dødsfald indtræder uventet hos en patient, der er indlagt i afdelingen, vil man altid tilkalde en læge til at tilse patienten. Derimod er det ikke strengt nødvendigt, at tilkalde læge akut ved forventede dødsfald i afdelingen. Der er ikke krav om, at en læge skal tilse den afdøde, førend patienten synes og dødsattesten skrives, dvs. senest når patienten køres til kapellet. Der kan dog

være særlige forhold, som gør det påkrævet, at den vagthavende møder op (fx hensynet til pårørende). Lægen skal under alle omstændigheder møde op på opfordring af sygeplejersken.

### **7.9.2 Sektion**

Vagthavende skal kun bede pårørende om tilladelse til sektion{ XE "sektion" }, hvis patientens forløb giver tvivl om diagnose eller dødsårsag. Såfremt tilladelse gives, skal den pårørendes navn og relation til patienten anføres i journalen. Der gennemføres sektion i alle tilfælde, hvor tilladelse gives.

### **7.9.3 Anmeldelse af dødsfald til politiet{ XE "Anmeldelse af dødsfald til politiet" }**

Retningslinier for, hvornår dødsfald skal indberettes til politiet, er givet i ligsynsloven.

Retningslinjerne er aftrykt på dødsattesten. Af særlig interesse er, at der skal afgives indberetning til politiet:

- a) når der er grund til at antage, at dødsfaldet kan skyldes erhvervssygdom, der er omfattet af ulykkesforsikringsloven.
- b) når døden kan være en følge af fejl, forsømmelse eller ulykkelig hændelse i forbindelse med behandling eller forebyggelse af sygdom.

Før anmeldelse til politiet kontaktes bagvagt og evt. overlæge. Hvis der hos pårørende eller andre kan herske usikkerhed om, hvorvidt der kan være tale om, at et dødsfald skyldes lægefejl eller uheld, står man sig ved at have ryggen fri og anmelde dødsfaldet til politiet, der så vil tage stilling til, om der skal foretages medikolegalt{ XE "medikolegalt" } ligsyn. Skønnet om politianmeldelse i disse situationer bør drøftes med den ansvarlige overlæge. Er man i tvivl kan man rådføre sig med embedslægeinstitutionen. Anmeldelsen skal ikke tage stilling til, om der er begået fejl eller ej, ligesom den ikke skal indeholde nogen angivelse eller vurdering af, hvem der eventuelt måtte have begået nogen fejl. Hvis der i behandlingen af den pågældende patient har været involveret andre afdelinger, bør den administrerende overlæge på den pågældende afdeling underrettes om, at anmeldelse har fundet sted. Hvis dødsfaldet sker under undersøgelse eller behandling på en anden afdeling end stamafdelingen, er den for undersøgelsen eller behandlingen ansvarlige overlæge ansvarlig for anmeldelsen. Før anmeldelsen finder sted, underrettes den administrerende overlæge på stamafdelingen.



## **8. STIKORDSREGISTER**

- 5-Fluorouracil;143;158  
5-HT<sub>3</sub>-receptor-antagonister;159  
5-HT<sub>3</sub>-receptorer;158  
5q- syndromet;101  
6-MP;149
- ABCD;55  
Ablativ endokrin behandling;17  
Accelerator;24  
Additiv endokrin behandling;17  
Adenocarcinom;80  
Adenoid cystisk karcinom;48  
Adriamycin;141;151;158  
AFP;83  
Akralt malignt melanom;55  
Aktinomycin;158  
Akutte dystonier;160  
Alkeran;148  
Alkylerende stoffer;8  
ALL;104  
Allogen KMT;30  
AML;98  
Anafylaktisk shock;186  
Anal cancer;75  
Anaplastisk thyreoideakarcinom;48  
Angiogenese;15  
Angiosarkom;59  
Anmeldelse af dødsfald til politiet;208  
Antibiotika;8  
Antimetabolitter;7  
Antimitotika;8  
Antithrombin-III;182  
Ascites;118  
Ascitespunktur;185  
Astrocytom;95  
Astrocytom.;95  
ATRA;99  
Autolog KMT;30
- Basalcellekarcinom;52  
BCG;79  
Benzodiazepiner;159  
BEP;83  
Betastråling;19  
Bisfosfonater;175
- Bivirkninger;158  
Bleomycin;134;158  
Blærecancer;78  
Bløddelssarkom;58  
Bolus;24  
Brachyterapi;81  
Busulfan;135  
Butyrofenoner;159
- Calcitonin;49  
Campto;147  
Cancer penis;86  
Cancer vulvae;94  
Capecitabin;135  
Carbamazepinbehandling;181  
Carboplatin;135;158  
Carloxan;138  
Cavum nasi og sinus paranasale cancer;43  
Cavum oris cancer;41  
CCNU;148;154  
CEIM;84  
Central dopamin-receptorblokada i KTC.;159  
Centralt Vene-kateter (CVK);186  
Cerubidin;140  
Cervixcancer;91  
Chlorambucil;136  
Chondritis;129  
Chondrosarkom;58  
Choriokarcinom;82  
Cisplatin;136;158  
Cladribin;137  
Clark`s level V.;56  
CLL;105  
Clomipramin;163  
CML;102  
CNS-tumorer;94  
Coloncancer;71  
Common Toxicity Criteria;39  
Corpus uteri cancer;89  
CPT-11;147;158  
Craniopharyngeom.;95  
Cyklofosfamid;158  
Cystektomi;79  
Cytarabin;138  
Cytokiner;32

Cytosar;138  
 Cytostatikas virkningsmekanismer;7  
  
 Dacarbazin;139  
 Dacarbazine;139  
 DAHANCA 10;41  
 DAHANCA 11;41  
 DAHANCA 12;41  
 DAHANCA 13;41  
 Daunorubicin;140  
 DBCG;121  
 De socialmedicinske ydelser;190  
 Dekompression;181  
 DIC;181  
 Docetaxel;140  
 Domperidon;159  
 Doxorubicin;141  
 DTIC;139  
 Dyb venetrombose;172  
 Dysæstesier;163  
  
 Ekstrapyramidale bivirkninger;160  
 Elektronstråling;19  
 Eloxatin;152  
 Embryonalt karcinom;82  
 Emetogent potentiale;158  
 Endodermal sinus tumor;82  
 Endokrin behandling;15;82  
 EORTC;85  
 EORTC 62901;59  
 EORTC 62902;59  
 Ependymom;95  
 Epiduralkateter;164  
 Epirubicin;142;158  
 Erythropoietin;33;41  
 Esophagitis;63  
 Esthesioneuroblastom;43  
 Etoposid;142;158  
  
 Facialisparese;48  
 Farmorubicin;142  
 Fenemal;181  
 Fentanyl;164  
 Fentiaziner;159  
 Fibrosarkom;58;59  
 Fludara;143  
 Fludarabinphosphat;143  
 Fluorouracil;143  
  
 Follikulært thyreoideakarcinom;48  
 Forsøgsdeltagelse;36  
 Forventningskvalme;158  
 Fotoner;19  
 Fraktioneret;28  
 Førtdispension;192  
  
 G<sub>0</sub>-fasen;5  
 Gabapentin.;163  
 Gammastråling;19  
 Gastrointestinal cancer;71  
 Gastrointestinale Stromale Tumorer (GIST);76  
 G-CSF;33  
 Gemcitabin;144  
 Gemzar;144  
 Gleason's score;80  
 Gliom;94  
 Glivec;146  
 Glucocorticoider;159  
 GM-CSF;33  
 Gomperziansk vækst;6  
 Graft-versus-tumour;30  
 Granulocytopeni;168  
 Gray (Gy).;20  
 Gynækomasti;60  
  
 Hairy-cell leukæmi;106  
 Halvkropsbestråling;119  
 HCG;83  
 Helkropsbestråling;119  
 Heparin;182  
 Herceptin®;155  
 Hjernemetastaser;120;178  
 HK-PBSC-T;31  
 Hodgkin's sygdom;107  
 Holoxan;145  
 Hospice;199  
 HPV;91  
 Hudcancer;52  
 Hydrea;144  
 Hydroxyurea;144  
 Hypercalcæmi;175  
 Hyperterm perfusionsbehandling;57  
 Hypofysetumor;94  
 Hypoksiske celler;28  
 Hyponatriæmi;60;176  
 Hypopharynxcancere;45

Ibuprofen;163  
 Ifosfamid;145  
 Ikke-småcellet lungekarzinom (NSCLC);60  
 Imatinib;146  
 Imipramin;163  
 Immunterapi;78  
 Informerede samtykke;35  
 Inhibitiv endokrin behandling;17  
 Interferon-alfa 2b;146  
 Interleukin-2;147  
 Intrakavitær behandling;21  
 Intronas;146  
 Iressa;147  
 Irinotecan (CPT-11);147  
  
 Kannabinoler;159  
 Kardioxane;186  
 Kastration;82  
 Kastrationsbehandling;120  
 Kemotriggercentret;158  
 Klinisk kontrollerede forsøg;35  
 Kliogest;166  
 Knoglemetastaser;120  
 Knoglesarkomer;58  
 Kompetitiv endokrin behandling;17  
 Kontinuerlig intravenøs opioidinfusion;164  
 Kontinuerlig subkutan infusion af Morfin;164  
 Kramper;181  
 Kronisk myeloid leukæmi (CML);102  
 Kvalme;158  
  
 Larynx cancer;44  
 L-asparaginase;158  
 LD-1;83  
 Leiomyosarkom;59  
 Lentigo maligna melanom;54  
 Leukeran;136  
 Leustatin;137  
 Lhermittes tegn;130  
 LHRH-agonist;82  
 Lineære acceleratorer;21  
 Liothyronin;50  
 Liposarkom;59  
 Livial;166  
 Livmoderkræft;89  
 Locostine;148  
 Log-Kill;8

Lokalavanceret brystkræft;66  
 Lomustin;148;154  
 Lomustin (CCNU);148  
 Lunge cancer;60  
 Lægeattester;194  
  
 MabThera;105;153  
 Malignt fibrøst histiocytom;59  
 Mamma cancer;63  
 MDS;101  
 Medicintilskudsregler;200  
 Medikolegalt;208  
 Medullært spinalt tværsnitssyndrom;180  
 Medullært thyreoideakarzinom;48  
 Melanoma malignum;54  
 Melphalan;148  
 Meningeal karzinomatose;179  
 Meningeom;94  
 Mercaptopurin;149  
 Merkelcelle karzinom;53  
 Mesna;149  
 Metastase fra ukendt primærtumor;114  
 Methotrexat;150;158  
 Methyl-Gag;150  
 Metoklopramid;159  
 MGUS;112  
 Mini-transplantation? ;30  
 Mitoguazone;150  
 Mitomycin C;151  
 Mitoxantrone;151  
 Multiple Endocrine Neoplasia;49  
 Mundtlig information;36  
 Myastenia;60  
 Myelodysplasi;98  
 Myelofibrose;103  
 Myelomatose;111  
 Myleran;135  
 Mylotarg;99  
 Myokloni;164  
  
 Navelbine;157  
 Naxogin;40  
 Neoplasma malignum ani;124  
 Neoplasma malignum cervicis uteri;118  
 Neoplasma malignum corporis uteri;119  
 Neoplasma malignum cutis;119  
 Neoplasma malignum laryngis;120  
 Neoplasma malignum mammae;121

Neoplasma malignum maxillae;121  
 Neoplasma malignum penis;121  
 Neoplasma malignum pharyngis;122  
 Neoplasma malignum prostatae;122  
 Neoplasma malignum pulmonis;122  
 Neoplasma malignum recti;124  
 Neoplasma malignum testis;122  
 Neoplasma malignum vesicae urinariae;123  
 Neuralgier;163  
 Neurofibrosarkom;59  
 Neuropatiske smerter;163  
 NHL;108  
 Nitrosurea;158  
 NOCECA;118  
 Nociceptive smerter;162  
 Nodulært malignt melanom;54  
 Non-opioider;163  
 Non-seminomer;82  
 Nordic VI;73  
 Nordisk 5-FU/Lv;73  
 Novantrone;151  
 NSCLC;122  
 Nyrecancer;77  
  
 Oligodendrogliom;95  
 Oncovin;156  
 Onkologisk socialmedicin;190  
 Opkastninger.;158  
 Orkiektomi;83  
 Oropharynxcancere;45  
 Ortopantonografi;41  
 Osteoartropi;60  
 Osteosarkom;58  
 Ovariecancer;87  
 Oxaliplatin;152  
  
 p53;5  
 Paclitaxel;152  
 Palliativ behandling;117  
 Pancoast-tumorer;63  
 Pancreas cancer;72  
 Papillifert thyreoideakarcinom;48  
 Paracetamol;163  
 Paraneoplastisk syndrom;188  
 Paraplatin;135  
 Patologiske frakturer;120  
 Penis cancer;86  
 Performance status;39  
  
 Perifer dopaminreceptorblokada;159  
 Pharynx cancer;45  
 Planocellulært karcinom;86  
 Plejevederlag;198  
 Pleuraekssudat;184  
 Pleurocentese;184  
 Pleurodese;184  
 PNET;95  
 Pneumokokvaccination;174  
 Pneumonitis;63  
 Polycythaemia vera;104  
 Primitive neuroektodermale tumorer;94  
 Procarbazin;158  
 Profylaktisk kranial bestråling;63  
 Proleukin;147  
 Prolymfocytleukæmi;106  
 Promyelocytleukæmi;99  
 Prostatacancer;80  
 Prostataektomi;81  
 PSA;81  
 Puri-Nethol;149  
  
 RA;101  
 Radiofysiske grundbegreber;19  
 Radiokemoterapi;72  
 RAEB-T;98  
 Raloxifen;167  
 RARS;101  
 RCMD;101  
 RECIST-kriterierne;37  
 Rectum cancer;74  
 Redistribution;28  
 Rekreation;202  
 Renalcellekarcinom;78  
 Reoxygenering;28  
 Reparation (repair);28  
 Repopulation;29  
 Responskriterier;37  
 Rhabdomyosarkom;59  
 Rhinopharynxcancere;45  
 Richter syndrom;106  
 Rituximab;153  
 RT 100;24  
 Røntgen;19  
  
 Sarkomer;58  
 SCLC.;122  
 Sektion;208

Selektive østrogenreceptor-modulatorer;16  
 Seminomer;122  
 Sendoxan;138  
 Sent reagerende væv;27  
 Sentinel node;65  
 Serotoninantagonister.;159  
 S-fasen;6  
 Skriftlig information;36  
 Småcellet lungecancer (SCLC);61  
 SOK-felt;83;122  
 Somatisk smerte;162  
 Specielle toksiske symptomer;12  
 Splenektomi;173  
 Spredt stråling;20  
 Spytkirtel cancer;47  
 Sterotaktisk strålebehandling;179  
 Streptozocin;154  
 Strålebivirkninger;128  
 Strålefølsomhed;27  
 Strålepneumonitis;130  
 Stråleskader;126  
 Strålings dybdevirkning;22  
 Stærke opioider;163  
 Subkutan Morfin;164  
 Subletale skader;28  
 Superficielt spredende malignt melanom;54  
 Svage opioider;163  
 Sygedagpenge;190  
 Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH;176  
 Synovialt sarkom;59  
 Sæddeponering;83

Taxol;152  
 Taxol/Taxotere;158  
 Taxotere;140  
 Tegafur;155  
 Teratom;82  
 Terminal pleje;197  
 Testis cancer;82  
 Thalidomid;154  
 Thorakocentese;184  
 Thyreoglobulin;49;50  
 Thyreoideae cancer;48

Tidligt reagerende væv;27  
 Total Mesorectal Excision;75  
 Transitiocellulært karcinom;77;78  
 Trastuzumab;155  
 Trileptal;163  
 Trombocytopeni;182  
 Tumor cerebri;118  
 Tumorbiologi;5  
 Tumorheterogenecitet;15  
 Tværsnitssyndrom;81;82;130  
 Typer af strålebehandling;21  
 Tør epitelitis;128

UFT;155  
 Ukendt primærtumor;114  
 Uromitexan;149

Vaginal cancer;93  
 Vaginale slimhindeproblemer;167  
 VAGTINSTRUKS;203  
 Velbe;156  
 Vena cava superior syndrom;177  
 Ventrikel cancer;71  
 Vepesid;142  
 Vinblastin;156;158  
 Vincristin;156;158  
 Vinorelbine;157  
 Visceral smerte;162  
 VP-16;142  
 Vulva cancer;94  
 Vækstfaktorer;32  
 Våd epitelitis;128

Warfarin;172

Xeloda;135

Zanosar;154

Ækvipotente doser;166

Øsophagus cancer;51  
 Østrogenreceptoren;16  
 Østrogen-suppositorier;167

*Lilly*