

N Y E V E J E I K R Æ F T B E H A N D L I N G E N

PERSPEKTIV

Nr. 26 • JANUAR 2020

& debat



TEMA:
Kræftbehandling i en brydningstid

KRONIK: Ord kan forbedre kræftbehandlingen

LEDER

Viden skaber håb for fremtidens kræftbehandling

I sin bog "Du skal ikke dø på mandag" reflekterer professor Mikael Rørth over håb og viden i kræftbehandlingen. Mens håbet kun er realistisk og håndterbart, hvis det bygger på et solidt fundament af viden, skaber viden omvendt mulighed for, at håbet kan tage form og boltre sig frit. Håb og viden er gensidigt forbundne komponenter, der driver forskning og udvikling i kræftbehandlingen fremad.

Ved indgangen til 2020'erne er der bred faglig konsensus om, at personlig medicin og individualiseret behandling bliver central i fremtidens kræftbehandling. Men megen viden skal tilvejebringes i den kæde af aktiviteter, der tilsammen udgør patientens rejse, for at høste det fulde potentiale.

Perspektiv & debat sætter fokus på fire centrale indsatsområder i denne rejse. Digitalisering af patologien som grundlag for personlig medicin, systematisk indsamling af *real world data* (RWD) for at tilvejebringe viden fra klinisk praksis, systematisk brug af Patient Reported Outcome (PRO) som afsæt for en individualiseret behandling, og endelig: Kunsten at bedrive god lægekunst med udgangspunkt i den enkelte patient.

Jeg har stor respekt for klinikernes solide faglige indsats og engagement. Uden denne indsats og dette engagement ville udviklingen gå betydeligt langsommere. Samtidig vil jeg gerne kvittere for klinikernes velvilje overfor at samarbejde med

industrien, og sammen udforske og fjerne forhindringer for anvendelse af personlig medicin og individualiseret behandling. I de senere år har vi nærmet os hinanden betydeligt. Erfaringerne viser, at vi med fordel kan udveksle viden og erfaringer, fordi vi arbejder med samme udfordringer og mod samme mål.

Imidlertid står det klart for begge parter, at der stadig er politisk-administrative barrierer, når der skal samarbejdes på tværs. Disse barrierer må elimineres, hvis samarbejdet skal udfoldes fuldtud. Der er i dag en klar vilje til at skabe værdiskabende samarbejdsprojekter, men vi må accelerere denne udvikling yderligere. For eksempel ved deling af sundhedsdata på et aggregeret niveau eller etablering af offentlige-private partnerskaber.

På den måde kan vi sammen tilvejebringe ny viden, der kan føre kræftbehandlingen fremad og give håb for patienterne.

God læselyst!
Richard Wright



FOTO: ROCHE A/S

Perspektiv & debat stiller skarpt på nye veje i kræftbehandlingen i Danmark. Magasinets formål er at sætte fokus på mulighederne og skabe debat om udfordringerne i det nationale projekt, der skal bringe den danske kræftbehandling op på højeste internationale niveau.

Perspektiv & debat, januar 2020

REDAKTION: Richard Wright og Morten Wiberg, Roche a/s

TEKST: Molecule Consultancy og Roche a/s

FORSIDEFOTO: Peter Kam – Kam & co

GRAFISK TILRETTELÆGGELSE: Line Flindt Grafik
OPLAG: 1.350 stk.

Vi modtager gerne forslag til artikler til Perspektiv & debat.

Kontakt Morten Wiberg, tlf. +45 3639 9999 eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

Perspektiv & debat udgives af:

Roche a/s • Industriholmen 59 • DK-2650 Hvidovre
Telefon: 3639 9999 • Fax: 3639 9800

eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

www.roche.dk

ISSN: 1902-6110

Indhold

TEMA: Kræftbehandling i en brydningstid

- 04 **Kampen mod kræft: Mange bække små**
- 08 **Fremtidens patologi bliver digital**
- 12 **Landsdækkende lungeonkologisk database på vej**
- 16 **Vi skal være mere ambitiøse med PRO**
- 20 **God lægekunst er ikke gået af mode – tværtimod!**

- 24 **Det mener jeg:
Ord kan forbedre kræftbehandlingen**

Læs Perspektiv & debat på nettet

Du kan læse dette og tidligere numre af magasinet Perspektiv & debat på www.roche.dk. Du kan også downloade magasinet Perspektiv & debat, ligesom du kan finde anden nyttig information om dansk kræftbehandling.

Klik ind på www.roche.dk.



s. 04

Viden og håb skal løfte kræftbehandlingen

FOTO: FLEMMINGGERNYX.DK



s. 12

Real world data kan give en bedre behandling

FOTO: PETER BILDE FOGH



s. 20

God lægekunst er kommet for at blive

FOTO: STEFFEN STAMP LAMB/EK

Kampen mod kræft:

Mange bække små gør den store forskel

For 50 år siden var en fjerdedel af kræftpatienter i live efter fem år. I dag er 5-årsoverlevelsen steget til 60%. Denne markante stigning kan ikke tilskrives én enkelt banebrydende opdagelse, men er et resultat af betydelige fremskridt inden for alle hjørner af kræftbehandlingen, vurderer professor Mikael Rørth. Og han sætter sin lid til, at nye landvindinger på kræftområdet skal gøres ved at udnytte og bygge videre på disse fremskridt.

Kampen mod kræft skal kæmpes med mange forskellige våben. Det budskab har en fremtrædende plads i Mikael Rørths bog 'Du skal ikke dø på mandag – samtaler om kræft', som udkom foråret 2019. I bogen gør Mikael Rørth status over de 50 år, han har arbejdet med kræft, og tegner sammen med andre førende eksperter et billede af de fremskridt, der har drevet udviklingen inden for kræftområdet det sidste halve århundrede. Et halvt århundrede, hvor 5-årsoverlevelsen blandt kræftpatienter er steget fra omkring 25% i perioden 1966-1970 til omkring 60% i perioden 2011-2015.

- I dag er en kræftdiagnose langt fra altid en dødsdom. I løbet af de år, jeg har arbejdet med kræft, er behandlingerne blevet bedre. Det gælder over en bred kam – ingen faggrupper kan tage æren alene. Det er også værd at nævne, at organiseringen af kræftbehandlingen og uddannelsen af de forskellige faggrupper også har fået et markant løft. Den stigende overlevelse er altså resultatet af mange parallelle udviklinger, som tilsammen har fået kurven til at stige. På samme måde vil nye landvindinger udgøre brikker i det store puslespil af viden, vi har i dag, siger Mikael Rørth.

Udvidet værktøjskasse

Mikael Rørths mange år som onkolog har efterladt ham med stor tiltro til kræftbehandlingen. Samtidig siger hans erfaring ham dog, at det er utopi at tro, at det er muligt at finde kuren mod kræft. Overlevelseskurven skal skubbes i vejret ved at dreje på en masse håndtag samtidig. For kræft er, som Mikael Rørth udtrykker det, ikke en gåde. Kræft er mange forskellige sygdomme, hvis kompleksitet og uensartethed gør dem uhyre svære at få greb om.

- Jeg har været læge så længe, at jeg kan huske, da kemoterapien blev udviklet og siden hen de targeterede behandlinger. Og i nyere tid immunterapien. Hver gang der er sket medicinske fremskridt af den kaliber, har håbet været, at det ville have effekt over hele linjen. Og hver gang har vi måttet indse, at det ikke var tilfældet. Der er ikke en 'hovedafbryder', siger Mikael Rørth.

De forskellige behandlinger udgør i stedet, ifølge Mikael Rørth, en værktøjskasse, som lægerne kan gribe ned i. Værktøjskassen er løbende udvidet med nye behandlinger og analyseværktøjer, hvilket år for år har stillet det danske sundhedsvæsen bedre i kampen mod kræft. Sådan fortsætter det med al sandsynlighed, pointerer Mikael Rørth. På de følgende sider giver han sine bud på nogle af de trends, som har potentiale til at stille sundhedsvæsenet endnu bedre. De fremhævede trends er ikke fyldestgørende for, hvad fremtiden kan føre med sig, men bud på udviklinger, der vil skubbe yderligere til kræftoverlevelsen i de kommende år.

Nye klassifikationskriterier

Én af de trends, Mikael Rørth forudser vil få betydning for kræftbehandlingen fremover, er, at den klassiske inddeling af kræftsygdommene er under opbrud. Hvor behandling og diagnostik i dag er dikteret af tumorens morfologi og lokalisation, vil man i fremtiden i højere grad vælge behandling på baggrund af tumorens molekylærbiologiske karakteristika.

- De nye systemiske behandlinger er målrettet specifikke ændringer i tumorcellernes DNA. Denne udvikling kræver nye klassifikationer til udvælgelse af

” Når vi bliver klogere og får bygget et solidt fundament af viden, bliver håbet realistisk og håndterbart. Rustet med viden er det muligt at bygge en realistisk ramme inden for hvilken, håbet kan tage form og boltre sig frit.

behandling af metastaseret sygdom; klassifikationer, som ikke baserer sig på, om kræfttumoren sidder i brystet eller i tarmen, men på dens genetiske konstellation. Det stiller nye og anderledes krav til patologien, siger Mikael Rørth.

Teknikkerne til at identificere molekylærbiologiske forandringer bliver stadig mere følsomme og præcise. Set i det lys bliver én af de helt store udfordringer, ifølge Mikael Rørth, at selekttere de mange informationer, og blive klogere på, hvilke signaler der har betydning for sygdomsudviklingen, og hvilke der i virkeligheden slører billedet.

- Vi risikerer at blive overvældet af data. Problemet ved det er, at en del af disse data potentielt er irrelevante og ikke tjener et formål, når vi monitorerer en kræftsygdom. Kræfttumorer er heterogene. De udsender rigtig mange forskellige signaler, og ikke alle er lige vigtige for prognosen, siger han og tilføjer:

- Jeg sætter min lid til, at patologer i fremtiden får teknikker til rådighed – kunstig intelligens – der kan genkende genetiske mønstre frem for at fokusere på enkelte mutationer. Det vil gøre afkodningen af informationsmængden lettere.

Data fra den virkelige verden

En anden trend, der kan få stor indflydelse på kræftoverlevelsen, er, ifølge Mikael Rørth, *real world data* (RWD). RWD afspejler – modsat data fra de selekterede studiepopulationer – den kliniske virkelighed. RWD kan således identificere solide indikatorer for effekt og sikkerhed, når en behandling anvendes i klinikken. Registrering af RWD sikrer, at fremtidige kræftpatienter får gavn af de iagttagelser, vi gør os i det daglige – og de kan være med til at udvide eller afgrænse brugen af en behandling, siger Mikael Rørth.

- Da de kemoterapeutiske behandlingsregimer for alvor begyndte at vinde indpas tilbage i 1970'erne, var det kun kræftpatienter under 70 år, som blev tilbudt kemoterapi. Dengang var vi af den overbevisning, at ældre mennesker ikke kunne tåle at blive udsat for cellegift. I dag er vi heldigvis blevet klogere, fordi vi over tid har observeret, at patienter, der er 70 år eller ældre i mange

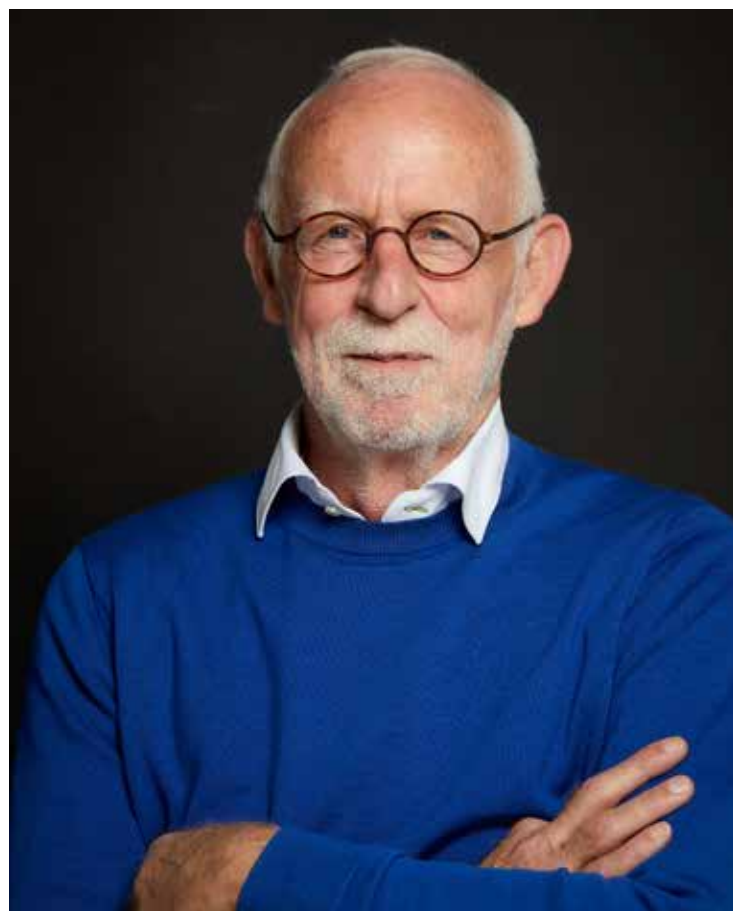


FOTO: FLEMMINGERNYX.DK

Den stigende kræftoverlevelse er resultat af mange parallelle udviklinger, som tilsammen har fået kurven til at stige, siger professor Mikael Rørth, der har arbejdet inden for kræftområdet i et halvt århundrede.

tilfælde fint tåler kemoterapi. Det er et eksempel på, hvordan *real world data* kan rykke ved måden, en behandling anvendes på.

Randomiserede studier er *golden standard* for at måle effekt og sikkerhed af medicin, og det skal der ikke ændres på, mener Mikael Rørth. Men studie-data kan med stor fordel kombineres med RWD for at generere det bedste

Om 'Du skal ikke dø på mandag'

I de sidste 40 år har Mikael Rørth beskæftiget sig med kræft og kræftpatienter, og han har blandt andet været med til at revolutionere behandlingen af testikelkræft i Danmark. Gennem samtaler med flere førende eksperter gør Mikael Rørth i bogen 'Du skal ikke dø på mandag' status over udviklingen i kræftbehandlingen i den tid, han har været læge. Målet er ikke at give et entydigt svar på, hvorfor overlevelsen er steget kontinuerligt det sidste halve århundrede, men snarere at belyse de mange gennembrud, der til sammen har skubbet overlevelseskurven opad. Det er både ny viden om kræftcellers særlige genetiske kendetegn, bedre diagnostik, behandling og øget forebyggelse, der har øget overlevelschancerne for kræftframte, lyder det i bogen.

'Du skal ikke dø på mandag' henvender sig til de 35% af danskerne, der i løbet af deres liv får kræft, til deres pårørende, som også lever med kræft tæt inde på livet, og til alle andre, der ønsker at blive klogere på kræft. Udover at oplyse om kræft, giver bogen i lige så høj grad læseren håb og mod til at tale åbent om kræft. Kræftlægerne kan meget mere i dag, end for bare fem- ti år siden — så håbet har solid klangbund i realismen, er Mikael Rørths budskab til læserne.

'Du skal ikke dø på mandag' udkom på Forlaget People's Press i foråret 2019.

grundlag for at træffe beslutninger – og ikke mindst for at identificere patienter, som kan undvære behandling. Dette bliver ikke mindre relevant fremover, hvor stadig flere targeterede behandlinger til meget små subpopulationer vinder frem, vurderer Mikael Rørth.

- Her vil studierne inkludere et begrænset antal patienter, hvorfor efterfølgende observationer om effekt og bivirkninger er essentielle. *Real world data* kan rumme behagelige og ubehagelige overraskelser, og vi skal have øjnene åbne for det hele. Jo mere vi ved om behandlingerne i en *real world setting*, des bedre kan vi rådgive og fokusere på dét, der er vigtigt for den enkelte patient. Her er der virkelig guld at hente, siger han.

Bedre patientrådgivning

Når jagten på guldet skal sættes ind, er Danmark et rigtig godt sted at grave, vurderer Mikael Rørth. De store landsdækkende registre og de kliniske kræftdatabaser, med data af ofte høj kvalitet, udgør en unik ramme at forske i sammenhænge indenfor. Desuden har vi stor erfaring med at samarbejde og registrere data på tværs af landegrænser, siger Mikael Rørth, og fremhæver børnekræftområdet som et eksempel på et tværnordisk samarbejde, der har haft afgørende betydning for behandlingskvaliteten og overlevelsen.

- Registrering af *real world data* skal prioriteres højt. Mangel på tid og ressourcer er den største hæmsko for at gå i gang allerede i morgen. Det vil kræve, at klinikerne sætter sig sammen med epidemiologerne og statistikerne for at sikre, at data registreres og fortolkes på en måde, der er i overensstemmelse med virkeligheden. En database bliver aldrig bedre, end kvaliteten af de data, der indgår i den, siger Mikael Rørth.

Udnyttelsen af RWD er langt fra en ny tanke. Det er systematiseringen af disse data, der udgør et nybrud. Et nybrud, vi så småt begynder at se konturerne af. Perspektiv & debat fortalte i et tidligere nummer om, hvordan ildsjæle fra Aarhus Universitetshospital, Herlev Hospital og Odense Universitetshospital har lavet Danmarks første komplette nationale database for behandling af

metastaserende melanom¹. Tanken bag databasen var netop at få svar på, om studiedata kunne genskabes i en *real world setting*.

Foruden RWD forventer Mikael Rørth, at anvendelsen og systematiseringen af PRO-data (*Patient Reported Outcome*) vil komme til at sætte et betydningsfuldt præg på kræftbehandlingen. PRO er patientrapporterede data, der omhandler patientens fysiske og mentale helbred, symptomer, helbredsrelateret livskvalitet og funktionsniveau. Som kliniker har Mikael Rørth ofte oplevet, at beslutninger om behandling bliver påvirket af, hvad patientens omgivelser mener – PRO er en måde at give magten tilbage til patienten, forklarer han.

- PRO-data kan komme til at spille en central rolle ved skift og afslutning af behandling – og når muligheden for yderligere behandling begrænses. De giver værdifuld information, som ikke afsløres i en blodprøve eller på en skanning. Og PRO-data kan især bidrage til at afgøre, hvornår det ikke giver mening at fortsætte en behandling længere – noget, vi ikke altid er gode nok til i dag.

Samspillet mellem læge og patient

Omend behandlingen af kræft over årene er blevet mere standardiseret, er der, ifølge Mikael Rørth, aldrig to forløb, der er ens: Guidelines er skrevet på baggrund af sandsynligheder, og lægens fornemste opgave vil altid være at sammensætte et behandlingsforløb, hvor den enkelte patients behov og ønsker er i centrum.

- Jo flere data om en patients sygdom, vi har, des mere kvalificeret vil rådgivningen af patienten blive. Og des flere forskellige indgange har vi til at se på, og diskutere patientens situation. Står vi for eksempel med to ligeværdige behandlingsmuligheder, kan PRO-data bruges til at støtte op om mulighed a eller mulighed b, siger Mikael Rørth og tilføjer:

- Vi når aldrig et sted hen, hvor vi med 100% sikkerhed kan forudse, hvad der er rigtigt at gøre. Men jeg mener, at forudsætningerne for at bedrive god lægekunst vil få bedre kår i årene, der kommer – ikke mindst fordi, udviklingen går i retning af mere åbenhed, patientinddragelse og fælles beslutningstagning.

Viden og håb går hånd i hånd

Mikael Rørth er, som han selv udtrykker det, en *uforbederlig optimist*. Han er ikke i tvivl om, at det, at vi hele tiden tilegner os viden om kræft, får håndtagene til at dreje i den rigtige retning. Viden skaber muligheder og afmonterer myter. Og viden giver håb.

Gennem hele sin karriere har Mikael Rørth været drevet af netop *viden og håb*. For ham er viden og håb to afhængige størrelser, der ikke kan eksistere uden hinanden. Det er, mener han, samspillet mellem viden og håb, der skal løfte fremtidens kræftbehandling og sikre patienterne et grundlag at være fortrøstningsfulde på. Som han skriver i forordet til 'Du skal ikke dø på mandag':

"Uden viden er håbet en diffus størrelse, som det er svært at få hånd om og navigere efter – måske endog tro på. Hvordan skal den kræftramte motivere et håb for fremtiden, hvis den sygdom, han eller hun kæmper med i nutiden, er en ukendt størrelse? Når vi bliver klogere og får bygget et solidt fundament af viden, bliver håbet realistisk og håndterbart. Rustet med viden er det muligt at bygge en realistisk ramme inden for hvilken, håbet kan tage form og boltre sig frit".

1. *Perspektiv & debat*, nr. 24, august 2018, TEMA: Kliniske kvalitetsdatabaser – Kilde til kvalitetsudvikling i klinisk praksis

Fremtidens patologi bliver digital

Patologien er et speciale i udvikling. De senere år har nye molekylærbiologiske og teknologiske landvindinger gjort det muligt at stille endnu mere præcise kræftdiagnoser, som behandlingen kan målrettes efter. Med digital patologi og kunstig intelligens inden for rækkevidde er der lagt op til en yderligere præcisering af diagnostikken de kommende år, forudser overlæge Maj-Lis Talman fra Rigshospitalets patologiafdeling.

På de fleste danske hospitaler af lidt ældre dato ligger patologiafdelingerne i umiddelbar nærhed af kapellet. Det skyldes, at patologernes rolle før i tiden primært bestod i at obducere afdøde og fastslå en dødsårsag. Sådan forholder det sig ikke længere. I dag bruger patologerne størstedelen af deres tid på at analysere væv fra levende patienter. Patologien er rykket frem i gelederne. Patologer er nu i vidt omfang dem, der stiller kræftdiagnosen og peger onkologerne i retning af de rette behandlingsvalg. Udviklingen skyldes overordnet, at patologerne har fået adgang til stadig mere avancerede teknologiske – og molekylærbiologiske analyseværktøjer.

Maj-Lis Talman er overlæge på Rigshospitalets patologiafdeling, og hun beskæftiger sig overvejende med brystkræft-patologi. Hun forudser, at den teknologiske udvikling vil gøre fremtidens patologer til endnu mere centrale spillere på kræftområdet. Hun peger bl.a. på digital patologi som en trend, der kommer til at præge det patologiske landskab fremover, og som har potentiale til at højne kvaliteten af analyserne yderligere ved at understøtte elimineringen af usikre aflæsninger.

- Jeg ser for eksempel en fordel i forhold til patienter, der oplever behandlingssvigt. I dag sammenligner vi vævssnit, der er udtaget på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og ser på det i mikroskopet. Det kan være svært at komme med kvalificerede bud på årsagen til recidiv. Med digital patologi fjerner vi os fra at være afhængige af et fysisk arkiv, og kan i stedet fremkalde digitaliserede vævssnit og se på dem i ét skærmbillede. Det vil gøre det lettere at identificere forskelle, siger Maj-Lis Talman.

Et andet potentiale ved digitaliseringen er, at digital patologi vil gøre det lettere for patologiafdelingerne at samarbejde om diagnostik og at udveksle erfaringer.

Digitalisering og kunstig intelligens

Som led i den celle- og vævsbaserede diagnostik laver Maj-Lis Talman og hendes kollegaer immunhistokemiske analyser af udvalgte biomarkører: HER2, østrogenreceptor (ER) og Ki-67. Både hormonafhængighed og HER2-status har afgørende betydning for valg af behandling. Det er til gengæld ikke tilfældet for Ki-67. Ki-67 er et protein, der kun er til stede i celler, der deler sig. Måling af Ki-67 i tumorceller er således en markør for, hvor aggressiv tumor er. Der er stor observatørvarians ved aflæsning af Ki-67, hvorfor den aktuelt ikke spiller en afgørende rolle for behandlingsvalg. Det kan implementering af digital patologi være med til at ændre, forudser Maj-Lis Talman.

- Ki-67 kan potentielt fungere rigtig godt som prognostisk markør – men kun hvis vi kan aflæse den nøjagtigt. Det vil vi have bedre forudsætninger for med digital patologi. På samme måde tænker jeg, at digital patologi vil gøre det muligt at anvende andre biomarkører til at guide behandlingsvalget. Måske bliver det tilfældet med antigenet PD-L1, som vi inden for en overskuelig fremtid får brug for at aflæse rutinemæssigt til brug for behandlingen af patienter med triple-negativ brystkræft, siger hun.

Projekter med digital patologi er så småt begyndt at spire frem på de patologi-afdelinger rundt om i landet, men i langt hovedparten af tilfældene er det

” *Jeg tror, at digital patologi vil gøre sit indtog på afdelingerne, men det kræver grundig forberedelse og mange ressourcer, før det kan blive en succes.*

fortsat patologer, der sidder bøjet over mikroskopet og vurderer vævsprøverne subjektivt på baggrund af ekspertise.

- Jeg tror, at digital patologi vil gøre sit indtog på patologiafdelingerne, men det kræver grundig forberedelse og mange ressourcer, før det kan blive en succes. Helt lavpraktisk kræver det for eksempel, at vævssnittene er perfekte, meget tynde og ensartede - finskruen kan ikke justeres, når de er scannet ind. Og så skal der findes ressourcer til en ansat, hvis opgave bliver at indscanne væv og foretage kvalitetskontrol, siger Maj-Lis Talman.

Med digital patologi følger muligheden for kunstig intelligens i form af algoritmer. Kunstig intelligens rummer store potentialer i et forsknings- og diagnostisk perspektiv, da algoritmer kan løse mange af de kvantitative og kvalitative opgaver, der aktuelt løses manuelt, for eksempel tumorklassificering. Der er allerede udviklet software, som kan registrere metastaser i sentinel node og risikovurdere tumor.

Flere genetiske test på vej

En anden trend, der ifølge Maj-Lis Talman, kommer til at præge patologien i fremtiden, er hyppigere brug af genekspressionstests. Med disse tests er det muligt at analysere, hvor hyppigt et bestemt gen udtrykkes, eller hvor aktivt genet er. Genekspressionstests blev i 2017 et fast element i den patologiske udredning for brystkræft, da Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) skrev molekylær subtypebestemmelse med genomisk undersøgelse (PAM50) hos en subgruppe af postmenopausale kvinder med hormonfølsom brystkræft ind i deres patologiguiderlines. Mere præcist blev det besluttet, at PAM50 skulle udføres på alle postmenopausale ER-positive, HER2-negative patienter med tre eller færre positive lymfeknuder og en mellemlav risikoscore (Q2). PAM50 sorterer tumorerne i kategorier ud fra deres genekspressions-profil: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched eller basallike. En Luminal A-tumor er generelt mindre aggressiv, hvorfor de patienter, der falder i denne kategori, typisk kan undvære adjuverende behandling med kemoterapi og nøjes med anti-østrogebehandlinger, som er mere skånsom. Gruppen af patienter, hvor PAM50 er



FOTO: PETER BILDE FOGH

Digital patologi er en trend, der har potentiale til at højne kvaliteten af de patologiske analyser yderligere, siger overlæge Maj-Lis Talman, patologisk afdeling, Rigshospitalet.

relevant, udgør 5-6 % af brystkræftpatienterne, svarende til ca. 300 patienter årligt.

- I fremtiden forventer jeg, at vi vil foretage flere lignende genprofil-test. Det sker allerede nu, at onkologerne beder os om at lave mutationsanalyser i de sene behandlingslinjer, hvor gængse behandlingsmuligheder er ved at være

udtømte. Mit bud er, at denne type analyser vil rykke længere frem i linjerne de kommende år. Dels fordi udviklingen går imod mere målrettet behandling – og her er kendskab til tumorens gen-profil en forudsætning. Og dels fordi gensekventering hele tiden bliver hurtigere og billigere, siger Maj-Lis Talman.

Ensrettet diagnostik på tværs

Ét er implementeringen af nye metoder og biomarkører. Noget andet er at sikre, at data er af høj kvalitet, og at de kan reproducere på tværs af patologiafdelingerne landet over. Kvalitetssikringen har patologerne i vidt omfang taget i egne hænder. I 2003 blev den frivilligt drevne organisation Nordic Immunohistochemical Quality Control (NordiQC) oprettet og forankret på Patologisk Institut i Aalborg. NordiQC blev etableret som reaktion på, at et europæisk kvalitetssikringsprojekt havde påvist uacceptabelt store variationer i målingen af en række velkarakteriserede immunmarkører. Det primære fokusområde for NordiQC har fra første færd været at definere og identificere optimale måleresultater, identificere kontrolmateriale til at vurdere kvalitet og reproducerbarhed, samt at give individuelle anbefalinger til laboratorier i Danmark og en række andre europæiske lande. Samarbejdet med NordiQC er frivilligt.

- NordiQC har årlige runder med kvalitetstest af de mest brugte immunmarkører. De sender ufarvede vævssnit, der er udviklet til formålet, til os. Vi farver vævet med den relevante immunhistokemiske farvning, og sender så resultatet retur. NordiQC scorer farvningen. Viser det sig, at farvningen er insufficient, giver NordiQC en mulig forklaring og en anbefaling til, hvordan vi kan ændre protokolparametre for at rette op på det, forklarer Maj-Lis Talman.

NordiQC publicerer alle de generelle resultater af kvalitetsbedømmelserne på organisationens hjemmeside. De er suppleret med en gennemgang af centrale protokolparametre, som kan påvirke farvningsresultaterne for de enkelte immunmarkører. På hjemmesiden er der også eksempler på anbefalede kontrolmaterialer og eksempler på optimale og insufficiante farvningsreaktioner.

- Der kan være mange forklaringer på, at en farvning ikke er optimal. Det kan være, at vævet ikke har været velfikseret eller præpareret ordentligt. Det kan være, at antistoffets holdbarhed er udløbet, eller at de tekniske foranstaltninger svigter. Det er et detektivarbejde. På de fleste farvninger har vi heldigvis interne kontroller, så vi kan sikre, at farvningsreaktionerne er valide, siger Maj-Lis Talman.

Udveksling af erfaringer i DBCG

Danish Breast Cancer Group (DBCG) udarbejder faglige retningslinjer for diagnostik, behandling og opfølgning af brystkræft, men det er op til den enkelte afdeling at sikre, at disse efterleves. DBCG stiller redskaber til rådighed, som understøtter selvjustits i forhold til kvalitetssikring. Bl.a. udgiver DBCG hvert år en kvalitetsindikatorrapport, der fx viser fordelingen af biomarkør-analyserne på de enkelte patologiske afdelinger.

- Der er selvfølgelig aldrig nogen, der siger, at flertallet har ret, men rapporten giver en fornemmelse af, om vi som afdeling ligger skævt i forhold til andre patologiafdelinger – om vi for eksempel har langt flere HER2-positive vævsprøver, end de har på Herlev Hospital, siger Maj-Lis Talman.

Indførelsen af nye analyser sker typisk gennem DBCG's Patologiudvalg. Det var således Patologiudvalget, som i samarbejde med det medicinske udvalg besluttede at anbefale PAM50 og udarbejdede retningslinjer for, hvordan testen skulle anvendes, analyseres og afrapporteres.

DBCG kan ikke sanktionere, og det er ikke et lovkrav, at afdelingerne skal leve op til de anbefalinger, der kommer fra Medicinrådet eller DBCG's faglige udvalg. For eksempel er det ikke alle danske patologiafdelinger, der i dag foretager testen PAM50. Det kan der være økonomiske og kapacitetsmæssige grunde til. Men har en patologiafdeling ikke selv mulighed for at indføre en ny test, sender patologerne i stedet de relevante vævsprøver til én af de afdelinger, som råder over den pågældende test. Hvad angår PAM50, er der som

Fra vævsprøve til diagnose

Vævsprøven sendes typisk til patologisk analyse, fordi billeddiagnostiske analyser har vist vævsforandringer. Prøverne kommer enten fra hospitalets billeddiagnostiske afdeling, operationsafdelinger eller fra speciallæger og praktiserende læger. Vævsprøven undersøges først *makroskopisk* og så *mikroskopisk*.

Den makroskopiske analyse foretages med det blotte øje og ved at føle på vævet. Her indgår en beskrivelse af prøvens størrelse og omfang, tumors afgrænsning samt afstand til resektionsranden, og vævet kan vejes. Ved mastektomi (bortoperation af hele brystet), indgår beskrivelser af hud og brystvorte også. Lymfeknuder fra aksillen (armhulen) tælles og beskrives. Så skæres vævet i tynde skiver (5-10 mm), som dehydreres, indstøbes i paraffin, skæres og monteres på objektglas, som farves.

Den mikroskopiske analyse foretages i et mikroskop. Patologen bekræfter, at det er brystvæv, og undersøger for strukturforandringer for at få et overblik over, hvor stor en del af den normale arkitektur, der er ødelagt af maligne processer. Herefter undersøges de enkelte celler.

Celletyper og delingshastighed registreres for at sikre, at de undersøgte celler ikke optræder som en del af en normal vævsreaktion. Som en del af den mikroskopiske undersøgelse undersøges tumor også med immunhistokemi.

Immunhistokemi er en teknik til påvisning af antigener (proteiner) i væv. Overekspression af visse antigener er prædiktive markører for kræft. Det antigen, der ønskes påvist, farves i vævssnittet af et specifikt antistof, som er mærket med en markør, der bevirker, at reaktionen mellem antigen og antistof kan ses i mikroskopet. En tumors ekspression af antigener bruges til at subgruppere den. Det er med til at afgøre, hvilken behandling patienten skal have. De senere år har patologer desuden lavet geneekspressions-analyser, der kortlægger et panel af tumorgener, og ser forandringer i disse. Det gør det muligt at målrette behandlingen yderligere.

De forskellige patologiske analyser danner grundlag for en risikovurdering af tumor (malignitets-gradering).

minimum et PAM50-apparat i hver region, og de resterende afdelinger i regionen kan så sende væv til analyse på det hospital, som råder over apparaturet.

- Brystkræftområdet er meget standardiseret, og indtil videre kan langt de fleste patologiafdelinger, der beskæftiger sig med brystkræft, foretage de

gængse patologiske analyser uden behov for assistance fra nabohospitalet. Indførelsen af nye tests kræver imidlertid oplæring. Det er ikke utænkeligt, at vi vil se den analytiske ekspertise blive koncentreret på færre afdelinger i fremtiden. Det kommer an på, hvor omfattende de nye tests bliver, tror jeg, slutter Maj-Lis Talman.

Landsdækkende lungeonkologisk database på vej

Behovet for at opsamle landsdækkende *real world data* for den onkologiske lungekræftbehandling bliver stadig større i takt med, at der i disse år kommer en række nye terapier og kombinationsbehandlinger. Derfor arbejder en række ildsjæle fra hele landet på højtryk for at få etableret en landsdækkende lungeonkologisk database.

En national lungeonkologisk database, der kan kvalificere og optimere den onkologiske behandling, er et vigtigt indsatsområde for at nå visionen om, at dobbelt så mange skal overleve lungekræft i 2030 – og overleve til et godt liv. Det var et af budskaberne, da Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG) afholdt konferencen Visionsprojekt Lungekræft i 2017. Mette Pøhl, overlæge på Rigshospitalets onkologiske klinik, er en af de ildsjæle, der arbejder for at få en sådan database etableret. Databasen skal give indsigt i, hvordan det går patienterne – og dermed hjælpe lungeonkologerne til at rådgive patienterne bedre og optimere behandlingen, fortæller hun:

- Hvis *real world data* for eksempel viser, at en subgruppe ikke har tilstrækkelig effekt af, eller ikke tåler en given behandling, kan vi stoppe den behandling. Og hvis vi finder ud af, at visse genetiske markører kan forudsige, hvilke patienter der kan få problemer undervejs i behandlingsforløbet, kan vi følge disse patienter tæt, så vi kan reagere hurtigt.

Starter med immunterapien

I første omgang skal databasen opsamle retrospektive data for immunterapi-behandlingen af ikke-småcellet lungekræft fra hele landet. Når det er oppe at køre, kan man begynde at bygge andre patientkategorier og onkologiske behandlinger på.

- Drømmescenariet er for mig, at vi får en database, som prospektivt samler alle data for den onkologiske lungekræftbehandling, også meget gerne PRO-data. Men vi starter med én byggekloks ad gangen, siger Mette Pøhl.

Der er et stort behov for at få opsamlet *real world data*, ikke mindst for de subgrupper af patienter, der ikke er repræsenteret i de randomiserede studier, understreger hun:

- Jeg vil tro, at op mod halvdelen af patienterne med fremskreden ikke-småcellet lungekræft, som får immunterapi, ikke er repræsenteret i de randomiserede studier. Vi ved reelt ikke, om disse patienter har samme effekt og tåler behandlingerne lige så godt som de patienter, der indgik i studierne.

Opsamling af data fra Riget og Herlev

Mette Pøhl gik allerede i 2015 sammen med kollegaer fra Rigshospitalet og Herlev Hospital om at opsamle *real world data* på immunterapien.

- I 2015 begyndte vi at give patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft immunterapi – i første omgang i 2. linje, og senere blev det også rykket op i 1. linje. I de randomiserede studier er median alderen for deltagerne 61-62 år, mens den mediane alder for vores patienter i klinikken er næsten 10 år højere. Når jeg sad over for en frisk patient på 75 år eller ældre, som spurgte, hvilken effekt og bivirkninger han kunne forvente, havde jeg derfor ikke noget svar, fortæller Mette Pøhl og uddyber:

- Vi ved jo, at immunforsvaret ændres med alderen – det, der kaldes "immunosenescence". Så jeg kunne ikke være sikker på, at de data for effekt og bivirkninger, der var på de yngre patienter i de randomiserede studier, kunne overføres på de ældre patienter over 75 år.

Derfor begyndte hun sammen med lungeonkologer på Rigshospitalet og Herlev Hospital at opsamle data på alle patienter med ikke-småcellet lungekræft, som blev behandlet med immunterapi på de to hospitaler i perioden 2015-2020.

I første omgang så de på, hvordan det gik de ældre over 75 år, samt patienter med performance status 2. Efterhånden udvidede de opsamlingen af data til også at inkludere andre variable – for eksempel hvilken strålebehandling patienterne havde fået, samt bivirkninger.

Nye data giver ny viden

Indsamlingen af disse data har allerede genereret ny viden, som bl.a. er blevet præsenteret på World Conference on Lung Cancer 2019.¹

- Vores *real world data* viste, at hver femte patient, som fik immunterapi for fremskreden ikke-småcellet lungekræft på Rigshospitalet og Herlev Hospital i perioden 2015-2018, var 75 år eller ældre. Disse ældre patienter havde lige så god effekt af behandlingen, målt på median overlevelse, som de yngre patienter, og de havde heller ikke værre toksicitet. Det er meget betryggende, siger Mette Pøhl.

Til gengæld viste *real world data*, at patienter i performance status 2 havde dårligere overlevelse end patienter i performance status 0-1, og de havde også mere toksicitet. Det er dog data, som skal tages med forbehold, da performance status 2 patienterne var en meget lille og meget heterogen gruppe, understreger Mette Pøhl. Men det er et eksempel på, at man ved at samle data kan se mønstre, som er værdt at undersøge nærmere.

- Vi har samlet data på 226 patienter, der har fået immunterapi i 2. linje og 125 patienter som har modtaget immunterapi i 1. linje. Hvis du kan samle data på 1000 eller 1200 patienter, så har du et langt mere sikkert datamateriale, og du kan være langt mere sikker på, at det, du finder, er korrekt. Derfor er det vigtigt at få samlet data fra hele landet, uddyber hun.



FOTO: PETER BILDE FOGH

Vi har brug for databasen for at kunne følge op på, og lære af hver eneste patients forløb. Det er en pligt, vi har overfor patienterne, siger Mette Pøhl, overlæge på Rigshospitalets onkologiske klinik.

” *Drømmescenariet er for mig, at vi får en database, som prospektivt samler alle data for den onkologiske lungekræftbehandling, også meget gerne PRO-data!*

Første byggeklods på vejen til landsdækkende database

Undervejs i forløbet fandt Mette Pøhl ud af, at der rundt omkring i landet sad flere ildsjæle, som også var i gang med at opføre *real world data* på immunterapien. Det blev startskuddet til arbejdet med at opbygge en landsdækkende database.

- Første skridt er, at vi i DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe, red.) er blevet enige om at samle data fra hele landet på immunterapi til ikke-småcellet lungekræft i perioden 2015-2018. Det kommer til at være svendepølsen i at arbejde sammen på tværs af hele landet om indsamling af onkologiske lungekræftdata. Hvis det kommer til at fungere godt, er næste skridt at etablere en blivende onkologisk lungekræftdatabase, som vi kan løfte disse data over i, siger Mette Pøhl.

Risikerer at tabe data

Når lungeonkologerne opsamler data ude på de forskellige afdelinger, gør de det nemlig i såkaldte kvalitetsdatabaser, som kun eksisterer i en afgrænset periode. Det gælder også de data, som Mette Pøhl og hendes kollegaer har indsamlet fra Rigshospitalet og Herlev Hospital for 2015-2018.

- Hvis vi ikke får løftet de data over i en landsdækkende, blivende database, taber vi dem simpelthen, advarer hun.

Onkologiske data skal registreres

Den kommende lungeonkologiske database skal også indeholde de onkologiske data, som ikke kan trækkes fra Landspatientregisteret, fordi disse data i dag ikke bliver registreret ude på de onkologiske afdelinger, fortæller Mette Pøhl:

- Det drejer sig for eksempel om dato for recidiv; re-biopsi ved recidiv hvor man kan se, at den molekylære profil har ændret sig; og skift til ny behandling. Nogle af disse ting kan vi trække fra patologi-databasen, men vi skal se på, hvordan vi får koblet disse data sammen. Vi må forsøge at bygge en database, hvor mest muligt er selvrappporterende. Men der vil være nogle data, hvor vi i lang tid bliver nødt til at have nogen, der kigger journalerne igennem og sikrer, at alt bliver registreret.

Jura, økonomi og logistik skal afklares

Etablering af databasen er forbundet med nogle juridiske problemstillinger, der skal afklares. Det kan være spørgsmål som må medicinstuderende hjælpe med den manuelle indtastning af data. Derudover er der en række økonomiske og logistiske ting, der skal på plads.

- Det er endnu ikke helt afklaret, hvor databasen skal ligge. En mulighed er at lægge den hos Dansk Lunge Cancer Register, som har sagt, at de er åbne over for det, og at de har det juridiske grundlag på plads, som vil gøre det muligt. Det er jo ofte lettere at lave en tilbygning til et eksisterende hus, end at skulle bygge et nyt helt fra bunden af, og det ville også minimere risikoen for dobbeltregistrering, fortæller Mette Pøhl.

Regional database kan blive næste skridt

Sideløbende med, at disse juridiske, økonomiske og logistiske beslutninger skal træffes, skal klinikerne blive enige om, hvilke variable databasen skal indeholde:

- Vi skal sætte os ned og beslutte os for en variabeliste, som er grundigt undersøgt og valideret af de enkelte afdelinger. Vi skal diskutere, hvad det er realistisk, at vi kan registrere korrekt i sådan en database, og hvad der vil være spild af tid. Der vil være en masse logistik, der er forskelligt fra region til region, så vi er nødt til at sætte os sammen og finde ud af, hvordan vi sikrer, at vi får de her data ind, og at de er valide, siger hun og tilføjer:

- I den forbindelse kan det være, at det viser sig, at der er behov for at starte med at lave en regional database, som samler data fra Region Hovedstaden. Det er også en af de ting, vi skal beslutte sammen: Går vi direkte efter den landsdækkende, eller starter vi med en regional database?

Mette Pøhl er utålmodig efter at få databasen klar, men hun er også realistisk, tilføjer hun.

- Lige nu har alle rigtig travlt, og det er et arbejde, der er bundet op på ildsjæle. Men databasen skal meget gerne være nogenlunde oppe at køre i løbet af 2020, så vi ikke mister de data, vi har registreret fra 2015 og frem.

Stor opbakning blandt lungeonkologer

Mette Pøhl oplever, at der er stor opbakning blandt lungeonkologerne.

- Der er sket en enorm udvikling inden for den onkologiske behandling af lungekræft de seneste 20 år, og der har vi simpelthen ikke kunnet følge med databasemæssigt. Det er stort problem i forhold til patientrådgivning og

patientopfølgning. Derfor har alle de lungeonkologer, jeg har talt med, et stort ønske om at få etableret en landsdækkende onkologisk lungekræftdatabase.

En pligt overfor patienterne

- Vi er mange ildsjæle rundt omkring i landet, som arbejder for at få databasen etableret. Det, der driver os, er et brændende ønske om at kunne yde den allerbedste patientbehandling. Vi har brug for databasen for at kunne følge op på, og lære af hver eneste patients forløb. Det er simpelthen, synes jeg, en pligt, vi har overfor patienterne, slutter Mette Pøhl.

1. P1.04-51 Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC in Elderly and Frail Patients. A Real-Life Experience
Journal of Thoracic Oncology 14(10):S460-S461
DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.954

Typer af databaser

Permanente databaser som Dansk Lunge Cancer Register og Dansk Melanom Gruppens Database. Her er der ansøgt om tilladelse fra Styrelsen for Patientsikkerhed og indhentet patientaccept til, at data bliver opbevaret, så der løbende kan forskes i dem.

Kvalitetsdatabaser oprettes for at indsamle data til et bestemt formål i en afgrænset periode. Efter den periode bliver databasen lukket ned, så der ikke længere er adgang til at forskes i disse data.

Kilde: Overlæge Mette Pøhl

PRO-professor:

Vi skal være mere ambitiøse med PRO

Kan *Patient Reported Outcome* (PRO) øge overlevelsen på kræftområdet? Hvordan sikrer vi en succesfuld implementering af PRO i klinisk praksis? Og hvad mener én af landets førende forskere på området egentlig, når hun siger, at PRO har fået for meget medvind på cykelstien og nu blæser derudad uden retning? Perspektiv & debat har besøgt overlæge Helle Pappot, Danmarks første professor i patientinddragelse og PRO, for at tale om potentialet for PRO på kræftområdet.

Patient Reported Outcome (PRO) kan forklares som patientens oplevede helbred, livskvalitet, symptomer, bivirkninger, funktionsniveau samt psykisk og social trivsel under sit kræftbehandlingsforløb. Alle disse informationer rapporterer patienten selv systematisk og jævnlige – typisk via digitale spørgeskemaer, som udfyldes på en computer eller tablet.

Internationalt har PRO været et forskningsområde i årtier, særligt i USA, England og Schweiz, men det kom for alvor på alles læber på ASCO i 2017. Her præsenterede professor Ethan Basch data fra et amerikansk studie, som viste, at kræftpatienter med fremskreden sygdom i gennemsnit levede fem måneder længere, hvis de havde adgang til et elektronisk PRO-værktøj, hvor de løbende indrapporterede symptomer til læger og sygeplejersker.¹

To år senere, sommeren 2019, blev overlæge Helle Pappot, Rigshospitalet, udnævnt som Danmarks første professor i klinisk onkologi med fokus på patientinddragelse og PRO. Hun forsker i potentialet for PRO under kræftbehandling samt udvikling af nye PRO-værktøjer på kræftområdet. Men hvordan kan PRO-data anvendes i klinisk praksis? Perspektiv & debats udsendte kridter banen op og beder om en forklaring.

PRO-data skal anvendes aktivt

Helle Pappot skelner mellem *PRO-passiv* og *PRO-aktiv*. *PRO-passiv* er kendetegnet ved, at klinikerne indsamler og registrerer PRO-data for at afdække og

beskrive effekten af en kræftbehandling i en given patientpopulation. *PRO-aktiv* adskiller sig ved, at klinikerne aktivt bruger de PRO-data, som den enkelte patient indrapporterer, til at intervenere og forbedre behandlingsforløbet sammen med patienten selv.

- I Danmark har vi på kræftområdet arbejdet med PRO-data i mange år. Men der har været tale om *PRO-passiv*, hvor vi har indsamlet PRO-data som fx kvalitetsdata. Det er ikke sådan, vi rykker os, og det har da heller ikke ført til, at vi ligefrem springer fremad i kræftoverlevelsen. Vi er blevet bedre, men vi er stadig ikke lige så gode som vores nabolande. Vi skal simpelthen til aktivt at bringe PRO-data i spil for at opnå forbedringer for patienten, siger hun.

- Selvfølgelig er det en smule karikeret. Afdækning af depression hos kræftpatienter ved hjælp af livskvalitetsskemaer har for eksempel sat fokus på, at depression er et problemområde hos kræftpatienter, og har på den måde løftet området. Men i forhold til at skabe forbedringer hos den *individuelle* patient, er PRO-data ikke blevet bragt i spil, uddyber Helle Pappot, som mener, at vi skal være meget mere ambitiøse med PRO.

Gennem intervention kan patientens forløb forbedres

Helle Pappots forskning fokuserer derfor på, hvordan man under kræftbehandling aktivt kan bruge PRO-data til, i samarbejde med patienten, at forbedre den enkelte patients forløb. I sine forskningsprojekter bruger hun

” Vi har brug for PRO for at forbedre overlevelse og livskvalitet for kræftpatienter

således PRO til tidligt i behandlingsforløbet at opdage, om en patient har en udfordring, så man kan forsøge at hjælpe patienten med den udfordring – og dermed bedre løfte patienten igennem behandlingsforløbet.

- Det handler om at give en individualiseret og understøttende behandling under behandlingsforløbet på baggrund af den symptomprofil, som patienten selv har skabt med PRO-værktøjet. Fuldstændig ligesom når vi tilbyder patienten individualiseret kræftbehandling ud fra en genomisk profil. PRO-aktiv er en kontinuerlig behovsscreening og interaktion i forhold til de behov, der bliver identificeret. Formålet er altså, at man hele tiden justerer patientens tilstand med henblik på at opnå det bedst mulige outcome, siger Helle Pappot og tilføjer:

- Hvis man ser nærmere på Ethan Basch's studie, så gennemførte patienterne i PRO-interventionsarmen i gennemsnit 2,5 serie kemoterapi mere end patienterne i kontrol-armen. De fik jo ikke længere overlevelse, fordi de svarede på et spørgeskema, men fordi man på baggrund af deres besvarelser fik håndteret deres symptomer, så de var i stand til at gennemføre mere af den planlagte kræftbehandling.

Potentialet i PRO

Ifølge Helle Pappot er der mange grunde til, at der er brug for PRO-aktiv:

- Som kræftlæge er min opgave jo at hjælpe kræftpatienter. Helst helbrede dem, og i hvert fald forlænge deres levetid og forbedre deres livskvalitet under den omstændighed, der nu er – nemlig at de har kræft. Så helt overordnet er mit synspunkt, at vi har brug for PRO for at forbedre overlevelse og livskvalitet for kræftpatienter.

Helle Pappots undersøgelser viser, at patienterne gerne vil have PRO-værktøjer. De oplever, at det skaber en form for systematik og hjælper dem til at få præsenteret deres vigtigste problematikker for deres behandlende læge på en måde, så de bliver forstået. Samtidig viser hendes undersøgelser, at

mange kræftlæger føler sig presset på tid, fordi de har utroligt mange ting, de skal afdække i dialogen med patienten, og meget information, de skal give.

Derfor er lægerne glade for PRO-værktøjer, som er intuitive at bruge både for patienterne og for dem selv, og som skaber struktur og overblik over, hvilken problematik der udgør den største belastning for den enkelte patient.



FOTO: ANDERS HJERMING

Vi skal til aktivt at bringe PRO-data i spil for at opnå forbedringer for patienten, siger Helle Pappot, overlæge på Rigshospitalet og professor i klinisk onkologi med fokus på patientinddragelse og PRO.

” PRO-aktiv er en ny måde at lytte til patienten

Samtidig oplever hun, at afdelingsledelserne og sygehusejerne efterspørger redskaber, der kan afhjælpe udfordringerne med optimal udnyttelse af personalets tid, ressourcer, lokaler og faciliteter. Her kan PRO måske identificere, hvilke patienter der har brug for meget hjælp, og hvilke der har brug for lidt mindre – og dermed sikre tilstrækkelige ressourcer til patienter med størst behov. Så der er mange områder, hvor PRO-aktiv potentielt kan løfte kræftbehandlingen, og det er noget, der skal afdækkes gennem forskning, understreger hun.

Hvad siger forskningen?

- Indtil videre er der to studier i verden, hvor proaktiv brug af PRO har vist forlænget overlevelse: Ethan Basch' studie og et fransk studie indenfor lungekræft.² Der findes lidt flere studier, der har vist bedre livskvalitet, og så er der nogle studier, der har vist logistiske forbedringer, såsom færre sygehusbesøg, siger hun og tilføjer, at PRO-aktiv også kan skærpe sundhedspersonalets opmærksomhed på rapportering af bivirkninger:

- Forskningen viser, at sundhedsprofessionelle underrapporterer symptomer – ikke bare på kræftområdet, men i det hele taget. På ESMO i 2019 blev der for første gang vist PRO CTCAE-data (PRO-data på patienters scoring af bivirkning red.) i fase 1-studier. Data viste endnu engang, at de sundhedsprofessionelle underrapporterede graden af bivirkninger. Men det mest interessante var, at der var en lang række symptomer, som de sundhedsprofessionelle overhovedet ikke havde registreret, men som patienterne havde registreret via PRO-værktøjet. Så tænker jeg: "Så kan PRO altså noget".

Politisk opbakning

Siden 2012 har Helle Pappot forsøgt at få PRO-aktiv på agendaen herhjemme, men det er først de sidste to år, at det for alvor er lykkedes.

- Det har været stort set umuligt at få funding til projekter, eller at få tilladelse til at anvende nogle af de værktøjer, der skal til for at afprøve det i en klinisk setting. Men de sidste to år er der pludselig opstået politisk opbakning til den her type forskning og udvikling. Jeg tror, det er drevet af ressourceknaphed. Man har været tvunget til at se sig om efter nye måder at arbejde på og nye værktøjer. Når der er en vilje, er der også en vej, siger hun, men advarer samtidig, at den megen fokus på PRO er ikke entydigt positiv:

- Lige pludselig er der så meget medvind på cykelstien, at cyklen bare blæser derudaf uden retning. Man glemmer, at der også skal være en mening med PRO, de spørgsmål der stilles skal afspejle formålet. Man skal ikke bare smøre PRO udover altting. Det er vigtigt at huske på, at hver gang man giver et spørgeskema til en patient, så pålægger man patienten en opgave, understreger hun:

- Indenfor kræftområdet skal man altså tænke sig om to gange, før man beder folk om at udfylde spørgeskemaer. For et sygt menneske, som er belastet af sin sygdom og behandling, kan det være en stor opgave også at skulle besvare et spørgeskema. Man reflekterer jo over de spørgsmål, man bliver stillet, og det sætter nogle ting i gang. Så der skal være en mening med det. Hvis ikke vi i sundhedsvæsenet er klar til at gå i dialog med patienten om de svar, vi får, skal vi nok tænke os rigtig godt om.

Hvor gør PRO mest gavn?

Helle Pappots forskningsprojekter forsøger derfor at afklare, hvilke kræftpatienter der kan få mest gavn af PRO-aktiv. Hendes forskningsgruppe har et forskningsprogram, som skal afdække effekten af PRO i forskellige settings: Under strålebehandling, under kemoterapi, under immunterapi, hos den komorbide patient, og ved implementering af ny teknologi i kræftbehandlingen.

- Vi har igangsat flere store randomiserede projekter. Vi ser selvfølgelig på, om PRO har effekt i forhold til livskvalitet og overlevelse, men vi ser også på

en række delmål for patienterne. Ved immunterapi er vores primære formål for eksempel at se, om vi kan reducere forekomsten af grad 3-4 toksicitet ved at sætte patienten i spil i forhold til at detektere immun-toksicitet tidligere, så vi kan lave indsatser og undgå, at det udvikler sig, fortæller hun.

Implementering er en stor udfordring

Der er endnu ikke nogen eksempler på succesfuld implementering af PRO-aktiv i den kliniske praksis, og netop implementeringen er en betydelig udfordring, fordi det er en helt ny måde at arbejde på, forklarer Helle Pappot:

- Der er lavet store internationale reviews omkring implementering af PRO, og de viser, at IT er den største barriere i alle studier: den underliggende software, der understøtter PRO, er ofte ikke en integreret del af patientjournalen. Mange havde troet, at patienterne ville være en stor barriere, fordi det ville være svært at få dem til at svare på spørgeskemaerne eller reflektere over egne svar. Men den bekymring er blevet gjort til skamme, viser disse reviews.

En anden væsentlig barriere for implementeringen af PRO-aktiv er sundhedsvæsenets stive opbygning og struktur, hvor det kan være en udfordring at få PRO-aktiv indpasset i det eksisterende *workflow*. Skal det lykkes at implementere PRO-aktiv i den kliniske praksis, kræver det derfor, at brugen af PRO-aktiv bliver en del af guidelines, vurderer Helle Pappot.

Vi skal lytte (mere) til patienterne

PRO-aktiv er en ny måde at lytte til patienten på, understreger Helle Pappot:

- Man har talt meget om, at supercomputeren Dr. Watson skulle læse journaler og systematisere oplysninger og på den måde hjælpe os læger med at finde ud af, hvordan patienten havde det. Men patienten er jo i virkeligheden selv den bedste kilde. Der er ingen grund til, at patienten først fortæller, hvor-



FOTO: PETER SØRENSEN

efter lægen fortolker og skriver det ned i faglige termer, hvor Dr. Watson så bagefter skal dechiffrere, hvad lægen egentlig mener. Patienten kan selv give den information på en systematisk måde up-front med PRO. Patienten er en overset ressource i behandlingsforløbet, slutter hun.

1. Ethan Basch, MD, MSc^{1,2}; Allison M. Deal, MS¹; Amylou C. Dueck, PhD⁴; et al: Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment; *JAMA*. 2017;318(2):197-198

2. Fabrice Denis, MD, PhD, corresponding author¹ Ethan Basch, MD,² Anne-Lise Septans, PhD,³ Jaafar Bennouna, MD, PhD,⁴ Thierry Urban, MD, PhD,⁵ Amylou C. Dueck, PhD,⁶ and Christophe Letellier, PhD⁷: Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer; *JAMA*. 2019 Jan 22; 321(3): 306-307

God lægekunst er ikke gået af mode – tværtimod!

Den initiale behandling af lymfomsygdomme er i de fleste tilfælde veldokumenteret, men allerede i anden linje er evidensen for at vælge det ene eller det andet regime mangelfuld. Det stiller krav til lægernes evne til at forholde sig til den enkelte patients livsførelse og problemstillinger. Thomas Stauffer Larsen, der er specialeansvarlig overlæge på hæmatologisk afdeling i Odense, forventer ikke, at behandlingsalgoritmerne vil blive mere strømlinede. Evnen til at bedrive god lægekunst vil fortsat være et kardinalpunkt i fremtiden, fastslår han.

Blot 4,4 pct. af danske patienter med malignt lymfom er inkluderet i en klinisk behandlingsprotokol. Det viser tal fra Dansk Lymfom Gruppens seneste årsrapport. Tallene dækker over både firma- og investigator-initierede studier. Det begrænsede antal protokollerede tilbud er med til at forklare, hvorfor behandlingsalgoritmerne for malignt lymfom ofte allerede i anden linje består af en bred vifte af ligestillede regimer, vurderer overlæge Thomas Stauffer Larsen, der har ansvaret for behandlingen af lymfom-sygdomme på hæmatologisk afdeling ved Odense Universitetshospital. Han har i sit daglige arbejde især fokus på aggressive B-celle lymfomer – en undergruppe af maligne lymfomer, der primært består af patienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLCL). Thomas Stauffer Larsen har megen erfaring med at stå i situationer, hvor evidensen mangler for valg af næste skridt i behandlingen.

- Lymfomer er en meget heterogen sygdomsgruppe, og nogle undertyper er meget sjældne med ganske få tilfælde årligt. Det betyder, at det er vanskeligt at rekruttere patienter nok til at lave store fase III-studier, selv i et større internationalt samarbejde. Så når vi kommer ud i anden, tredje, fjerde linjebehandling, mangler vi mere solid dokumentation om de forskellige medicinske behandlings effekt og bivirkninger, siger Thomas Stauffer Larsen.

Under halvdelen af patienter med relaps eller refraktær DLCL er kandidater til en behandling med højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation. De resterende patienter tilbydes et ud af flere ligestillede kemoterapi-

regimer. Ud over registreringsstudierne er der relativt begrænset dokumentation for effekt og sikkerhed ved de forskellige regimer.

Patienter skal behandles forskelligt

I de situationer, hvor evidensen mangler, træder den praktiske kliniske erfaring og forståelsen for patientens livsomstændigheder i centrum: Evnen til at bedrive god lægekunst.

- En betydelig andel af lymfom-patienterne er ældre og har andre problemstillinger udover deres kræftsygdom, som for eksempel lungesygdom, kardiologiske – eller kognitive problemstillinger. Det er vi nødt til at tage højde for, når vi skal vælge behandling. God lægekunst er at se på den patient, der sidder foran dig og træffe et valg, der tilgodeser patientens helbred og livssituation. Her er toksicitet og gennemførlighed vigtige parametre. For den 85-årige med hjertesygdom er det måske ikke det rette at jagte fem års ekstra levetid; måske er det snarere en symptomlindrende indsats, der er målet, siger Thomas Stauffer Larsen.

God lægekunst praktiseres, ifølge Thomas Stauffer Larsen, ikke kun på den ene side af bordet. God lægekunst handler i høj grad om at inddrage patienten og at sikre sig, at patienten føler sig tryk ved de beslutninger, der bliver truffet. Der er stor forskel på, hvordan et forløb skal skrues sammen for, og kommunikerer til en patient, der spillede 18-hullers golf for to uger siden,

” Der vil naturligt opstå uskrevne retningslinjer på en afdeling, når evidensen er mangelfuld

i forhold til en patient, der bor alene på plejehjem, og har et begrænset netværk.

- Inden patienten træder ind ad døren, kender jeg naturligvis patientens sygehistorie og har gjort mig tanker om, hvordan jeg vil guide patienten. Men det er ikke mejstet i sten, at det ender, som jeg havde tænkt. En højintens behandling er ikke nødvendigvis det rette, hvis jeg kan fornemme, at patienten har meget dårlig forståelse for sin situation, og ikke er i stand til at reagere hensigtsmæssigt på eventuelle bivirkninger og komplikationer til behandlingen, siger Thomas Stauffer Larsen.

Mange af de medicinske behandlinger, der tidligere blev givet under indlæggelse, gives i dag ambulant. Det stiller krav til patienternes forståelse for bivirkninger og komplikationer. Især infektionskomplikationer udgør en alvorlig risiko og kan i værste fald være årsag til terapirelateret død. Medicinsk behandling af lymfomer er typisk sammensat af en serie af behandlinger, ofte mellem fire og otte serier. Det gør, ifølge Thomas Stauffer Larsen, det muligt at vurdere effekten og bivirkningerne fra gang til gang og sammen med patienten tage stilling til, om det er meningsfuldt og sikkert at fortsætte behandlingen.

- Jeg tænker ofte på den gamle vittighed: Operationen lykkedes, men patienten døde. Den siger mig, at vi som læger har en biologisk indsigt i en sygdom – men den er ikke meget værd, hvis ikke vi har patienten med. Og til tider er vi nødt til at give køb på effekt for at forsøge at sikre et optimalt forløb, som tilgodeser patientens samlede livssituation, siger han.

Kvalificering af viden

Manglen på evidens i de sene behandlingslinjer betyder, at Thomas Stauffer Larsen og hans kollegaer gør en dyd ud af at dele erfaringer med hinanden i det daglige. Derudover drøftes samtlige patienter på afdelingen på en multidisciplinær team-konference (MDT), både ved opstart af den initiale behandling og ved tilbagefald eller behandlingssvigt.



FOTO: STEFFEN STAMP LAMBÆK

I de sene behandlingslinjer mangler der solid dokumentation om de forskellige medicinske lymfom-behandlingers effekt og bivirkninger, siger overlæge Thomas Stauffer Larsen, hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital.

- I hæmatologien har vi fået rigtig mange nye lægemidler de seneste ti år, og det er det nemmeste i verden at gå på PubMed og finde dokumentation for at bruge dem alle sammen. Men er det god lægekunst? På afdelingen bruger vi hinanden til at komme hele vejen rundt om patienten og finde den bedste løsning. Det er ikke altid nemt. For når evidensen er mangelfuld, kommer de personlige holdninger i spil, siger Thomas Stauffer Larsen.

Det er muligt at subclassificere lymfom-patienter på mange niveauer, men aktuelt lader det sig kun i begrænset omfang gøre at oversætte den biologiske indsigt, så den kan bruges til at allokere patienter til bestemte behandlinger. Indtil videre er stort set alle studier, der er designet til at behandle efter subclassifikation, faldet negativt ud, siger Thomas Stauffer Larsen.

- Vi har lægemidler, som forudsætter tilstedeværelsen af et specifikt target. Og der er også markører, som for eksempel indikerer, at patienten er kemo-refraktær. Så vi får flere og flere prognostika, som kan guide vores behandlingsvalg. Men faktum er stadig, at for størstedelen af DLCL-patienter med relaps eller refraktær sygdom, kan vi ikke bruge informationerne i behandlingsøjemed endnu. Men der er studier på vej, som måske kommer til at ændre på det.

Ensartethed på tværs

Den hæmatologiske fællesdatabase LYFO har en høj dækningsgrad, og antallet af publikationer på baggrund af data fra LYFO stiger i antal år for år. De forskellige videnskabelige udvalg under Dansk Lymfom Gruppe (DLG) mødes,

Behandling af relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom

Patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) har to behandlingsmuligheder: Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (autolog stamcelletransplantation, som er potentielt helbredende) eller mindre intensiv kemoterapi, oftest uden helbredende potentiale.

Anbefalingen i den nyeste retningslinje fra Dansk Lymfom Gruppe (2019) lyder, at patienter < 65 år (+ patienter mellem 65 og 70 år, som er i god almen tilstand og uden komorbiditet) med kemosensitivt recidiv uden væsentlig komorbiditet bør få foretaget en stamcelletransplantation. Denne behandling tilbydes til mindre end halvdelen af patienterne og er potentielt helbredende.

Kilde: Kliniske retningslinje, Diffust storcellet B-celle lymfom, Dansk Lymfom Gruppe, revideret i februar 2019.

Patienter, som ikke er egnede til stamcelletransplantation, kan tilbydes forskellige kemoterapi-regimer. Der findes ikke evidens for at anbefale ét bestemt regime til anden linje behandling af DLBCL. Af denne grund bør patienten, hvis han/hun opfylder inklusionskriterierne i kliniske protokoller i Danmark, tilbydes inklusion heri. Kemoterapiregimerne er i udgangspunktet ikke kurative, men data fra LYFO viser, at ca. 15 % kan opnå langvarig remission på nogle af regimerne. Regimerne er bivirkningstunge.

når guidelines skal revideres, og på plenummøder hvert halve år. Derudover samles lymfom-behandlende hæmatologer fra hele landet på årlige møder, hvor de diskuterer nye data, som er fremkommet, samt hvorvidt udrednings- eller behandlingspraksis bør ændres.

- Vi drøfter relevante problemstillinger med kollegaerne på afdelingen i dagligdagen. I særligt komplekse tilfælde kan jeg også finde på at rådføre mig med en kollega fra et andet sygehus – men mere formaliseret er det ikke, siger Thomas Stauffer Larsen.

Inden for visse meget sjældne lymfomsygdomme, hvor manglen på solid evidens er dominerende, har de behandlende hæmatologer valgt at anbefale nogle behandlingsregimer frem for andre. Det gælder for eksempel behandlingen af primære CNS-lymfomer. Formålet er at kunne høste erfaringer af en mere ensrettet behandling.

- Jeg sidder i DLCBL-gruppen under Dansk Lymfom Gruppe, og her har der ikke været samme motivation for at anvise ét præparat frem for et andet i de sene linjer. Her er man tro mod, at regimerne er vurderet ligeværdige i guidelines. Man kan diskutere, om vi – for at blive klogere på nationalt niveau – burde tage os den frihed at ensrette behandlingen landet over. Men er det forsvarligt, når vi ikke har data, der siger, at ét regime er at foretrække frem for de andre? Det er jeg i tvivl om, konstaterer Thomas Stauffer Larsen og fortsætter:

- Der vil naturligt opstå uskrevne retningslinjer på en afdeling, når evidensen er mangelfuld. Vores interne retningslinjer bliver dog hele tiden udfordret, fordi vi allerede i anden linje har en håndfuld muligheder – og der vil med garanti komme flere til.

Efterspørgsel efter flere protokoller

Thomas Stauffer Larsen og hans kollegaer har en åbenlys interesse i at få etableret flere protokollerede tilbud. Også til de meget sjældne lymfom-

sygdomme, som i dag overvejende behandles efter samme standarder som de større 'modersygdomme' på grund af mangel på randomiserede studiedata.

- Ambitionen er at have protokollerede tilbud til i hvert fald de store lymfomsygdomme – og helst både i første og anden linje. Men på grund af populationernes begrænsede størrelse er det svært, og det tager lang tid at rekruttere nok patienter. Og så er der en udfordring med de meget rigide in- og eksklusionskriterier, som betyder, at blandt andet de ældre patienter sjældent indgår i de kliniske studier. Og dem ser vi som bekendt mange af i klinikken, siger Thomas Stauffer Larsen.

De investigator-initierede studier på lymfom-området, som danske lymfompatienter kan indgå i, udgår ofte fra Nordisk Lymfom Gruppe. Der er i reglen tale om fase II-studier, som er designet til at inkludere patienter med mere almindelige lymfomsygdomme såsom DLCBL, folikulært lymfom, mantle celle lymfom og Hodgkin lymfom.

- Hvis vi for alvor skal generere viden om også de mindre lymfomsygdomme, er vi nødt til at finde sammen i europæisk regi. Og selv her kan vi komme ud for, at der bliver stukket en kæp i hjulet for ambitionerne, fordi der ikke er en vej frem finansielt, konstaterer Thomas Stauffer Larsen.

Han afviser ikke, at man inden for behandling af lymfomer fremover vil få adgang til flere robuste kliniske data, og dermed blive bedre til at selekttere og målrette behandlingen til de forskellige subpopulationer. Men i og med at paletten af behandlingsmuligheder – efter alt at dømmes – vil blive ved at vokse, og da intet tyder på, at handlemulighederne vil indsnævres, vil evnen til at bedrive god lægekunst fortsat have en helt central plads, forudsiger Thomas Stauffer Larsen.

- Vi får også brug for vores professionalisme og vores evne til at analysere vores patienters ressourcer og position i livet i årene, der kommer. Nok mere end nogensinde før. God lægekunst er kommet for at blive, slutter han.



Ord kan forbedre kræftbehandlingen

Af Arne Notkin

Som kræftpatient var jeg ikke et sekund i tvivl. Cellegifte og antistof skulle redde mit liv. Kræftcellerne i min krop skulle væk. Men kunne jeg selv gøre noget? Motion, sund kost og søvn betyder, at man klarer behandlingerne bedre. Men hvad med mine tanker og forestillinger?

En kræftpatient kan klart nok ikke tænke sig rask. Men jeg vidste fra forskning i placebo og nocebo, at lægernes anprisning af medicin kan øge effekten af medicinen. Og at informationer om bivirkninger kan øge både graden og antallet af bivirkninger alene ved at sætte gang i tanker, forestillinger og følelser hos patienterne. Vi har at gøre med stærke kræfter. Forsøgsdeltagere, der får at vide, at de får kemoterapi, taber håret og får kvalme, selvom de i virkeligheden kun fik saltvand.

Mundtligt og skriftligt blev jeg forud for min behandling oplyst om myriader af grumme bivirkninger. Chokeret efter diagnosen hørte jeg om kvalme, hårtab, varige skader på nyrer og hjerte, depression, psykoser, knogleskørhed, nerveforstyrrelser, infektioner, leverskader og diabetes bare for at nævne et lille udvalg. Informationen om, at jeg blev behandlet med henblik på helbredelse, druknede nærmest i et inferno af bivirkninger. Spørgsmålet er, om man i kræftbehandlingen i højere grad kan udnytte vores viden fra forskningen i placebo og nocebo til at mindske bivirkninger og evt. fremme virkninger?

I min bog "Sådan overlevede jeg kræften og sundhedsvæsenet" har jeg interviewet psykolog og professor dr.med og PhD Lene Vase fra Aarhus Universitet. Hun ser store perspektiver for kræftpatienterne i kommunikationen. Men det kræver ifølge hende yderligere forskning. Både i effekten på bivirkninger, hvor det allerede nu ser ud til, at de kan reduceres. Og især i effekten på overlevelsen, hvor vi ikke ved så meget. Der er både økonomiske, juridiske og etiske udfordringer i at skruer på informationen til kræftpatienter.

Økonomisk er der ikke kommercielle profitinteresser i at udvikle behandlings-tiltag, der alene drejer sig om, hvordan en sundhedsprofessionel gennem sine ord kan mindske bivirkninger. Der er langt flere penge i at udvikle en salgbar medicinsk behandling med færre bivirkninger. Det betyder, at det offentlige eller fonde må til lommerne.

Juridisk og etisk er man ifølge professor Lene Vase i gang med at undersøge muligheder for, at patienten kan samtykke i at modtage færre og mere overordnede informationer sammen med et tilbud om at kunne spørge senere, hvis noget dukker op. Men allerede inden for den nugældende praksis er der ifølge Lene Vase muligheder for at hjælpe patienten bedre.

Lægerne kan nemlig i opbygningen af deres information til patienterne betone de mulige helbredende virkninger mere end bivirkningerne. Alene det kan reducere bivirkningerne. Det er også påvist, at det har en god effekt, hvis lægen understreger, at det ikke alle, der får bivirkninger.

Ifølge Lene Vase spiller patientens sindstilstand under informationssamtalen også en rolle for virkninger og bivirkninger. Hun fortæller, at tyske forskere har tilbudt kræftpatienter og hjertepatienter samtaler med en psykolog eller en psykiater, inden de skulle gennem en hjerteoperation eller en større kræftbehandling. Samtalen skal reducere angst og usikkerhed og give patienterne realistiske forventninger til det, de skal igennem. Det har en positiv effekt på både behandlingsresultat og bivirkninger, fortæller hun.

Som kræftpatient påskønner jeg, at der udvikles nye stoffer og behandlingsmetoder, der øger vores muligheder for overlevelse med færre følgevirkninger. Bliv endelig ved med det. Men jeg efterlyser også udviklingen af ikke-kommercielle kommunikative tiltag, der kan lette vores vej gennem de voldsomme behandlinger.

Arne Notkin er journalist og forfatter til bogen: Sådan overlevede jeg kræften og sundhedsvæsenet. People's Press 2019.

