

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. 23 • JANUAR 2018

& debat

**Targeteret behandling af lungekræft**

**Kliniske effektmål i praksis**

**DCCCs vision for kræftforskning**

**Interview med Cai Grau**

## LEDER

# Ambitiøs og visionær indsats overfor kræft

At matche det højeste internationale niveau har været en klar ledestjerne for det danske kræftmiljø de seneste 20 år. Men trods betydelige fremskridt, så er vi der ikke endnu. Derfor har en bred alliance af aktører indenfor kræftområdet – med sundhedsdirektørerne fra de fem regioner i spidsen – sat sig for at etablere Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC), akkrediteret efter internationale standarder. Formålet er at bringe dansk kræftforskning og -behandling op på internationalt niveau.

Det er en ambitiøs og visionær målsætning, fortæller professor, overlæge Cai Grau, formand for Fagligt Udvalg under DCCC i et interview til dette nummer af Perspektiv & debat, og tilføjer: Det kan hvert enkelt universitet eller hospital i Danmark naturligvis ikke gøre alene. Men hvis vi – på tværs af landet – arbejder sammen, så kan vi det hele!

Netop "ambitiøs og visionær" illustrerer også den rivende udvikling, der kendetegner kræftbehandlingen i disse år. Overlæge Morten Mau, Rigshospitalets Fase I Enhed, vurderer, at fremtidens kræftbehandling vil være skræddersyet til den enkelte patient. Det øger kompleksiteten og stiller krav til et tæt samarbejde og udveksling af data på tværs af landegrænser og mellem offentlige og private aktører.

Også i klinikken er "ambitiøs og visionær" velkendte begreber. Tag metastatisk lungekræft som eksempel. Mens kemoterapi var standardbehand-

ling for 15 år siden, tilbydes patienter med såkaldt ALK-mutation eller EGFR-mutation i dag målrettede behandlinger – som er mere veltolererede og effektive. Eller se på tidlig brystkræft. Her undgår to ud af tre kvinder sygdomstilbagefald takket være adjuverende behandling. Et tredje eksempel er den kroniske lymfeknudekræft, follikulært lymfom. Mens denne kræftform for blot 15 år siden blev kategoriseret som uheldelig, beskrives den i dag blandt fagfolk som en kronisk sygdom. Og spørger man forskerne og klinikerne om fremtiden – ja, så udtrykker de et håb om, at follikulært lymfom kan helbredes om 15 år.

Det er sådanne resultater, som er opnået takket være en ambitiøs og visionær indsats og i et tæt samarbejde mellem alle partnere indenfor kræftområdet. Resultater, der driver behandlingen fremad og skaber nyt håb for patienterne.

God læselyst!

Richard Wright

Administrerende direktør

Roche A/S



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 2018

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

TEKST: Molecule Consultancy

FORSIDEFOTO: Peter Kam - Kam & co

ARTIKELFOTOS: Peter Bilde Fogh

(hvor ikke andet er angivet)

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](mailto: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](mailto:morten.wiberg@roche.com)

[www.roche.dk](http://www.roche.dk)

**ISSN: 1902-6110**

# Indhold

- 04 Targeteret behandling af lungekræft:  
Perspektiver og udfordringer**
- 08 Når forskningsresultater møder klinikken:  
Kliniske effektmål i praksis**
- 12 Et kig i krystalkuglen:  
Fremtidens kræftbehandling**
- 16 Danish Comprehensive Cancer Center:  
Sammen skal vi løfte kvaliteten**
- 20 Det mener jeg:  
Nu skal den patientansvarlige læge stå sin prøve**

## Læs Perspektiv & debat på nettet

Du kan læse dette og tidligere numre af magasinet Perspektiv & debat på [www.roche.dk](http://www.roche.dk) og [www.mitroche.dk](http://www.mitroche.dk)  
Du kan også downloade magasinet Perspektiv & debat, ligesom du kan finde anden nyttig information om dansk kræftbehandling.

Klik ind på [www.roche.dk](http://www.roche.dk) og [www.mitroche.dk](http://www.mitroche.dk)



Targeteret behandling af lungekræft



Hvordan indgår effektmål i den kliniske praksis?



Fremtidens kræftbehandling bliver kompleks

## Målrettet behandling af lungekræft:

# Perspektiver og udfordringer

Lungekræftbehandlingen bliver stadig mere skræddersyet. I takt med at forståelsen for tumorbiologien øges, identificeres nye biomarkører, og nye målrettede behandlinger introduceres i klinikken. Men hvordan ser fremtidens perspektiver og udfordringer ud for den målrettede behandling af lungekræft? Dét spørgsmål diskuterede én af verdens førende forskere indenfor målrettet behandling af lungekræft, professor Tony Mok, Chinese University of Hong Kong, og specialeansvarlig overlæge Peter Meldgaard, Aarhus Universitetshospital, da Perspektiv & debat mødte dem under konferencen Visionsprojekt Lungekræft, som Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCCG) var vært for i april måned 2017.

For 15 år siden bestod den systemiske behandling af fremskreden ikke-småcellet lungekræft, den mest almindelige type lungekræft, udelukkende af kemoterapi. For disse patienter er målrettet behandling i dag standardbehandling, hvis de har mutation i EGFR-genet eller translokation af ALK-genet. Men hvordan vil behandlingen af lungekræft udvikle sig fremover?

Vi skal bygge videre på den biologiske forståelse af lungekræft, som vi allerede har etableret, lyder den klare melding fra de to eksperter. Men vi skal også blive klogere på, hvordan vi finder frem til de patienter, der vil få gavn af de enkelte målrettede behandlinger, og hvordan vi bedst håndterer resistensudvikling, tilføjer de.

### Komplekst resistensbillede udfordrer klinikerne

Tumorbiologien ved EGFR-muteret lungekræft og ALK-positiv lungekræft er meget forskellig. ALK-positiv lungekræft har et mere komplekst resistensbillede, og det giver udfordringer i klinikken, forklarer Tony Mok. Peter Meldgaard er helt enig:

- ALK-positiv lungekræft har mange flere resistensmekanismer end EGFR-muteret lungekræft, og det giver os udfordringer i klinikken. Skal vi evaluere

vores ALK-positive patienter igen, når deres sygdom progredierer for at få et billede af deres aktuelle resistensstatus, eller skal vi blot gå videre til næste behandling? Det er noget, vi diskuterer i klinikken, siger Peter Meldgaard.

- Du er jo ekspert i plasma-monitorering, så hvad er dit syn på plasma-monitorering af ALK-positive lungekræftpatienter med henblik på at opdage resistensudvikling tidligt? lyder spørgsmålet fra Tony Mok til Peter Meldgaard.

- Vi arbejder på at udvikle en metode, hvor Next Generation Sequencing (NGS) kan anvendes til at analysere cirkulerende tumor-DNA i blodet med tilstrækkelig høj sensitivitet. Det vil potentielt kunne bruges til at monitorere disse patienter, forklarer Peter Meldgaard.

De to eksperter ser spændende perspektiver i at anvende en NGS-baseret analyse af cirkulerende tumor-DNA i blodet til at monitorere behandlingsrespons og udvikling af resistens hos ALK-positive lungekræftpatienter hurtigt og minimalt invasivt. Men de er samtidig enige om, at metoden skal afprøves i kliniske studier, før den eventuelt kan implementeres i klinikken og anvendes til at vejlede behandlingsvalget.

” Det handler om biomarkører – både i forhold til at identificere patienterne og i forhold til at træffe de rette valg undervejs i behandlingen.

- Hvis man monitorerer med meget høj sensitivitet, finder man måske en lav frekvens af en resistensmutation, og skal man så skifte behandling på den baggrund? Det er vigtigt at huske balancen mellem de to. Det er også vigtigt at være opmærksom på, at hvis man monitorerer serielt, vil man finde forskellige resistensmutationer undervejs, afhængigt af hvilket fragment af DNA, der er i blodet. Det er meget heterogent, siger Tony Mok.

- Enig. Som jeg ser det, handler det i første omgang om at få udviklet teknologien, så vi kan indsamle information, der kan give os større biologisk forståelse. Derefter skal der sættes kliniske studier op, og først derefter kan den viden, vi opnår i de kliniske studier, konverteres til evidensbaserede beslutninger om den optimale behandlingsstrategi, supplerer Peter Meldgaard.

### **Kan vi undgå hjernemetastaser?**

En anden udfordring, der ifølge de to eksperter er vigtig at få løst, er hjernemetastaser, som er et stort problem hos patienter med ALK-positiv lungekræft. Med anden generation ALK-hæmmere, som i modsætning til første generation er designet specifikt til at hæmme ALK og også virke i hjernen, er vi måske kommet et vigtigt skridt nærmere, lyder det samstemmende:



- De fremtidige perspektiver for den målrettede lungekræftbehandling ligger især i at bygge videre på den biologiske forståelse, som vi allerede har etableret, siger Peter Meldgaard.



- Vi skal blive klogere på, hvordan vi finder frem til de patienter, der vil få gavn af de enkelte målrettede behandlinger, og hvordan vi bedst håndterer resistensudvikling, siger Tony Mok.

- Data har allerede vist, at anden generation ALK-hæmmere er mere effektive i forhold til at behandle hjernemetastaser, og det bliver interessant at se data på, om de også er bedre til at forebygge hjernemetastaser, siger Tony Mok.

- Ja, hvis det viser sig, at vi også kan undgå, at hjernemetastaserne opstår i første omgang, vil det være et stærkt argument for at bruge dem som indledende behandling til disse patienter, siger Peter Meldgaard og tilføjer, at effekt ikke er det eneste, der spiller ind, når der skal vælges behandling. Hvis to forskellige behandlinger har vist lige god effekt i kliniske studier, er det vigtigt at kigge på bivirkningsprofilen og vælge den behandling, patienten tolererer bedst.

### **Stadig brug for mere viden om EGFR**

- EGFR-mutationen er den aktiverende genmutation, vi har størst viden om, blandt andet takket være Tony Mok, som har spillet en central rolle inden for forskningen på det felt. Vi har dog stadig brug for endnu mere biologisk forståelse af EGFR-muteret lungekræft, siger Peter Meldgaard og fortsætter:

- Jeg tror for eksempel, at sygdommen hos nogle af vores patienter med EGFR-muteret lungekræft er meget onkogen drevet – det vil sige, at mutationen i EGFR-genet spiller en væsentlig rolle i kræftudviklingen – mens den hos andre ikke er nær så onkogen drevet. Selvom de har den samme mutation. Men det er noget, vi skal undersøge nærmere.

### **Det handler om biomarkører**

Det handler om biomarkører, slår Peter Meldgaard fast. Ikke kun i forhold til at identificere de patienter, der skal sættes i behandling, men også i forhold til at træffe de rette valg undervejs i behandlingen, når patienterne udvikler resistens.

- Hvor vigtigt er det for eksempel at skifte behandling hurtigt, når en EGFR-muteret patient i målrettet behandling udvikler resistensmutation? Det arbejder vi i øjeblikket på at undersøge ved at sætte et mindre randomiseret studie

## ALK-positiv lungekræft

Ca. 2 % af alle danske lungekræftpatienter har translokation i ALK-genet (Anaplastisk Lymfom Kinase), også kaldet ALK-positiv lungekræft. ALK-positiv lungekræft ses hyppigst hos yngre, ikke-rygere. En analyse af en vævsprøve fra kræftknuden kan vise, om patienten har translokation i ALK-genet.

## EGFR-muteret lungekræft

Mutation i EGFR-genet (Epidermal Growth Factor Receptor) forekommer hos omkring 10 % af danske lungekræftpatienter. EGFR-mutation ses hyppigst hos kvindelige ikke-rygere med en undertype af ikke-småcellet lungekræft, som kaldes adenokarcinom, men forekommer også hos mænd, hos patienter med andre undertyper af lungekræft end adenokarcinom og hos rygere. Ved at analysere en vævsprøve fra kræftknuden kan man afgøre, om patienten har mutation i EGFR-genet.

(Kilder: Cancer.dk samt Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens Referenceprogram 2017)

op blandt EGFR-muterede lungekræftpatienter i behandling med tyrosinkinase-hæmmere, hvis scanninger ikke viser tegn på sygdomsprogression, men hvor vi har påvist resistensmutationen T790M i blodprøver. Disse patienter skal randomiseres, så halvdelen skiftes til en anden behandling med det

samme, mens den anden halvdel bliver på behandlingen, indtil scanningerne viser kliniske tegn på progression, fortæller Peter Meldgaard.

- Det er et spændende studie, som jeg ser frem til at følge, slutter Tony Mok.

# Kliniske effektmål i praksis

Når de europæiske lægemiddelmyndigheder (EMA) i dag godkender nye målrettede kræftlægemidler, sker det ofte på grundlag af kliniske studier, der har surrogatmål som fx invasiv sygdomsfri overlevelse (iDFS) og progressionsfri overlevelse (PFS) som primære effektmål. Disse effektmål afspejler patientens forventede udbytte af behandlingen. Men hvordan fortolkes effektmålene i den kliniske praksis, og hvordan italesætter klinikerer dem i dialogen med patienten? De spørgsmål har Perspektiv & debat sendt videre til overlæge Claus Kamby, Rigshospitalets Onkologiske Klinik, og overlæge, ph.d. Martin Hutchings, Rigshospitalets Hæmatologiske Klinik.

Situationen er i sagens natur forskellig, når Claus Kamby sidder overfor den radikalt opererede brystkræftpatient, og når Martin Hutchings sidder overfor patienten med den kroniske lymfeknudekræft, follikulært lymfom. Men udfordringen er den samme: At finde frem til den bedste behandlingsstrategi for den enkelte patient. Spørgsmålet er, hvilke overvejelser gør klinikerer sig i den situation?

## ”Vi skal nedsætte risikoen for tilbagefald...”

Claus Kamby lægger for:

- Som udgangspunkt er vores radikalt opererede brystkræftpatienter jo helbredt ved knivens hjælp. Men vi ved, at nogle af dem har skjult restsygdom i form af subkliniske metastaser, som vi ikke kan påvise. Den adjuverende behandling er en postoperativ efterbehandling, som er rettet mod denne skjulte restsygdom. Formålet er at nedsætte risikoen for tilbagefald – og dermed på længere sigt at øge sandsynligheden for helbredelse, fastslår han og tilføjer:

- Ifølge de internationalt anerkendte St. Gallen kriterier skal radikalt opererede brystkræftpatienter anbefales adjuverende behandling, hvis deres risiko for at dø i løbet af de næste 10 år er bare én procent større end en aldersmatchet baggrundspopulation uden brystkræft, eller hvis deres 10-års-risiko for tilbagefald er større end 10 procent. Den enkelte patients risiko beregnes ved

hjælp af Dansk Bryst Cancer Gruppens database på baggrund af patientens karakteristika såsom alder, tumorstørrelse, lymfeknudespredning og hvilke receptorer, tumoren udtrykker. Herhjemme bliver 95 procent af alle radikalt opererede brystkræftpatienter henvist til onkologisk afdeling med henblik på adjuverende behandling. Det kan være kemoterapi, antihormonbehandling eller HER2-rettet behandling (anti-HER2-behandling).

## ”- og sikre lang og god overlevelse”

Martin Hutchings replicerer:

- Den problemstilling, som brystkræftonkologerne står overfor i den adjuverende setting, er en helt anden end den, jeg står overfor med mine patienter med follikulært lymfom. Jeg ved jo, at alle mine patienter har sygdom. Men jeg ved ikke, hvem der lever 30 år, før de får tilbagefald, og hvem der får fire tilbagefald i løbet af de næste tre år, transformerer til storcellet lymfom og dør i sygesengen.

Martin Hutchings tilføjer, at behandlingen af follikulært lymfom i dag er markant bedre end for bare 10-15 år siden, og han forudser, at der er et paradigmeskifte på vej. Immunterapi og biologiske behandlinger er i fuld gang med at revolutionere behandlingen:



**”** Vi ved, at vi skal behandle 10-15 kvinder med adjuverende behandling for at undgå et brystkræftdødsfald. Det gør vi gerne for at trække den ene patient med.

- Om 15 år kan vi helbrede follikulært lymfom. Det er et håb og en overbevisning, som jeg deler med mange kolleger. Men lige nu er det en kronisk sygdom. Derfor er det vigtigt, at vores patienter lever så længe som muligt og så godt som muligt – med mindst mulig påvirkning af deres almentilstand og organfunktion. Vi skal sørge for, at de behandlinger, vi giver vores patienter, er nøje tilpasset. Forholdet mellem behandlingernes gavn og bivirkninger skal være så gunstigt som muligt, siger Martin Hutchings, og tilføjer:

- Livskvalitet vil aldrig være et primært effektmål i et sammenlignende behandlingsstudie, men det er meget vigtigt, når man som kliniker sidder over for patienterne.

### **Effektmål er nødvendige og relevante i klinikken**

I den adjuverende behandling af brystkræft er målet altså at nedsætte risikoen for tilbagefald hos de radikalt opererede patienter og dermed øge sandsynligheden for helbredelse, mens målet ved behandling af patienter med follikulært lymfom er at sikre så lang og god overlevelse som muligt. Men hvordan vurderer klinikerne, om formålet ved den givne behandling er opfyldt?



- Vi bruger i stigende grad begrebet 'anbefale' frem for 'tilbyde' om adjuverende behandling, fordi vi efterhånden har så meget viden og dokumentation for, at det er det rette at gøre, siger Claus Kamby.

- Indenfor den adjuverende medicinske brystkræftbehandling bruger vi effektmålet recidivfri overlevelse i de kliniske studier. Recidivfri overlevelse måler tiden fra patienten er radikalt opereret, til hun får tilbagefald. Hvis en behandling øger den recidivfrie overlevelse, vil den på længere sigt oftest også blive omsat til øget overlevelse, fortæller Claus Kamby.

” Immunterapi og biologiske behandlinger er i gang med at revolutionere behandlingen af follikulært lymfom. Om 15 år kan vi helbrede follikulært lymfom. Det er et håb og en overbevisning, som jeg deler med mange kolleger.



- Det er vigtigt at få vores patienter til at leve så længe som muligt, men det er mindst lige så vigtigt at få dem til at leve så godt som muligt, siger Martin Hutchings.

Martin Hutchings tilføjer:

- Så lang overlevelse som muligt er altid målet. Men follikulært lymfom er så langsomt udviklende, og vi giver så mange forskellige behandlingslinjer, at der aldrig vil være et studie, der er *powered* til at vise *overall survival*. Det ville

kræve, at man fulgte patienterne i 30 år. Så det er både de europæiske og de amerikanske lægemiddelmmyndigheder, EMA og FDA, gået bort fra for en del år siden. I dag bruges progressionsfri overlevelse i stedet som primært endemål, når effekten af en given behandling til follikulært lymfom måles i et klinisk studie.

Follikulært lymfom er en kronisk sygdom, og patienterne lever generelt mange år med deres sygdom. Derfor handler det både om at give patienterne et langt og så godt et liv som muligt. Livskvaliteten er vigtig, understreger han.

### Dialogen med patienterne

De kliniske effektmål afspejler altså patientens forventede udbytte af behandlingen. Men hvordan italesætter klinikerens dette overfor patienten, når der skal træffes beslutning om opstart af behandling?

- Follikulært lymfom er en kronisk sygdom, så jeg lover ikke patienterne, at de bliver helbredt. Men hvis jeg sidder over for en patient i 30erne, der lige har fået konstateret follikulært lymfom, kan jeg sige, at vi på nuværende tidspunkt ikke kan helbrede sygdommen. Men – uden at kunne love noget – vil jeg være meget overrasket, hvis ikke vi kan det om 10-15 år. Og så kan jeg fortælle, at der med de nuværende behandlingsmuligheder er en stor sandsynlighed for, at han stadig er her til den tid, siger Martin Hutchings.

Claus Kamby supplerer:

- Når jeg sidder over for en radikalt opereret patient, der opfylder kriterierne for adjuverende behandling, siger jeg: ”Nu er du blevet opereret, og det er lykkedes at fjerne sygdommen helt. Alt tyder på, at du nu er helbredt for brystkræft. Men vi ved, at sygdommen hos nogle kan dukke op igen. Vi har undersøgt de forskellige karakteristika ved din svulst og kan se, at der er en vis risiko for, at det kan ske for dig. Derfor vil jeg anbefale, at du får efterbehandling for at nedsætte risikoen for, at sygdommen kommer igen – og dermed øge sandsynligheden for helbredelse.”

Claus Kamby understreger, at han bruger begrebet "anbefale" frem for "tilbyde", fordi der er så meget dokumentation for, at adjuverende behandling er det rette at gøre.

- Vi ved, at vi skal behandle 10-15 patienter med adjuverende behandling for at undgå et brystkræft-dødsfald. Det gør vi gerne for at trække den ene patient med. For vi ved, at hvis vi ikke gør det, og patienten får tilbagefald med spredt sygdom, så vil hun formentlig dø af sin brystkræft, forklarer han.

- Når vi taler om adjuverende medicinsk behandling, er det især kemoterapien, der giver bivirkninger, hvorimod antihormonbehandling og anti-HER2-behandling er mere veltolereret. Men selv for kemoterapi har man fra internationalt hold afvejnet effekten og bivirkningerne af den adjuverende behandling og vurderet, at det er det værd.

*Men hvordan italesættes risikoen for overbehandling overfor patienten?*

- Jeg siger til patienten, at der ikke findes en test, der kan påvise, at det lige præcis er hende, der vil få tilbagefald, hvis hun ikke får adjuverende behandling. Derfor er der en mulighed for, at hun bliver overbehandlet. Men jeg vil alligevel anbefale, at hun får behandlingen, fordi den mindsker risikoen for tilbagefald og dermed øger sandsynligheden for helbredelse, fortæller Claus Kamby.

Han tilføjer, at brystkræftpatienter, der får adjuverende behandling, generelt ikke er bekymrede for overbehandling. Tværtimod spørger nogle patienter faktisk, om de nu også har fået tilstrækkelig behandling.

Inden for hæmatologien oplever Martin Hutchings en lignende udfordring i dialogen med de patienter, der ikke sættes i behandling på diagnosetidspunktet.

- Hos knap 1/3 af patienterne med nydiagnosticeret follikulært lymfom vurderer vi ud fra nogle definerede kriterier, at deres sygdom vil udvikle sig så

## Kliniske effektmål

**Overall Survival (OS):** Den samlede overlevelse. Tiden fra behandlingsstart til død uanset årsag.

**Progressionsfri Overlevelse (PFS):** Tiden fra behandlingsstart til sygdomsprogression, relaps (recidiv) eller død uanset årsag.

**Invasive Disease-Free Survival (iDFS):** Tiden fra behandlingsstart til tilbagefald af invasiv sygdom (dvs. in situ hændelser medregnes ikke) eller død uanset årsag.

**Disease Free Survival (DFS):** Kaldes også Recidivfri Overlevelse eller Sygdomsfri Overlevelse. Tiden fra behandlingsstart til tilbagefald eller død uanset årsag.

(Kilder: NCI Dictionary of Cancer Terms, tilgængelig på Cancer.gov, og Hudis CA, et al. J Clin Oncol 2001; 25: 2127-2132)

langsomt, at de vil kunne leve udmærket uden behandling i den første tid. De bliver i stedet fulgt med såkaldt *watchful waiting* og startes først op på behandling, når der er kliniske tegn på, at deres sygdom udvikler sig. Rationalet herfor er dels at undgå at overbehandle patienterne, og dels at "gemme krudtet" til senere i behandlingsforløbet. Imidlertid kan det være en udfordring at fortælle patienten, der lige har fået en malign diagnose, at han ikke skal have nogen behandling nu, men at 95 % af alle patienter på et tidspunkt vil få behandlingsbehov, slutter Martin Hutchings.

Et kig i krystalkuglen:

# Fremtidens kræftbehandling

De seneste 15 år er der sket store fremskridt indenfor den medicinske kræftbehandling med udviklingen af målrettede biologiske behandlinger og senest cancerimmunoterapierne. Men hvad kan vi forvente os af fremtidens kræftbehandling, og hvad skal drive det næste store fremskridt i kræftbehandling? Vi har bedt overlæge Morten Mau, der som leder af Fase 1-enheden på Rigshospitalets onkologiske klinik arbejder med tidlige kliniske forsøg med nye kræftlægemidler, om at tage et kig i krystalkuglen.

- Historisk set har udviklingen i kræftbehandling været båret af de mange små skridt på vejen. Der har været enkelte kvantespring – som for eksempel cisplatin til behandling af testikelkræft, de målrettede biologiske behandlinger til HER2-positiv brystkræft og kronisk myeloid leukæmi, og senest immunterapien. Men overordnet set har det været de mange små skridt, der tilsammen har bragt os langt – og sådan vil det også være fremover, forudser Morten Mau.

Han peger på tre overordnede punkter, der skal drive fremtidige fremskridt i den medicinske kræftbehandling: Vi skal opnå større forståelse af kræftens biologi hos den enkelte patient, vi skal angribe kræften fra flere sider, og sidst men ikke mindst er der brug for mere samarbejde på tværs af centre og landegrænser.

## Vi skal forstå kræftens biologi

- Den måde, vi har udviklet kræftlægemidler på tidligere, har været meget tilfældig. Vores viden om kræftens biologi er markant større i dag end for 10-15 år siden. Det gør os i stand til at udvikle lægemidler på en intelligent måde. Vi har opdaget, at der findes flere hundrede former for kræft, som drives af forskellige mutationer, og nogle af dem er meget sjældne. Vi skal bygge videre på den viden og forstå kræftens biologi hos den enkelte patient endnu bedre, så vi kan finde frem til en behandling, der virker på netop hans eller hendes sygdom. Derfor tager vi flere vævsprøver undervejs i forløbet og analyserer dem med nye diagnostiske metoder som Next Generation Sequencing (NGS), siger Morten Mau.

Han tilføjer, at de nye diagnostiske metoder betyder, at der bliver brug for langt flere matematikere og bioinformatikere:

- De genomiske analyser giver os nogle enorme datasæt, som skal analyseres og fortolkes. Der ligger et stort arbejde i at vurdere, hvilke af de identificerede genmutationer der er *driver-mutationer*, og dermed spiller en rolle i kræftens vækst, og hvilke der bare er *passenger-mutationer*. Og så skal vi se på mønstre, signalveje og samspillet med immunsystemet. Hidtil har vi kigget efter enkeltstående biomarkører. Det er en simplistisk tilgang til et komplekst problem, forklarer han.

## Flere ubesvarede spørgsmål

I takt med at vi får mere viden om kræftens biologi, bliver kompleksiteten tydeligere. Jo mere viden vi får, jo flere spørgsmål opstår der, siger Morten Mau. Han uddyber:

- Vi er kommet langt i forhold til at identificere de mange forskellige genmutationer og afdække deres rolle i kræftens opståen og udvikling. Når det drejer sig om en mutation, der fører til overaktivering af en signalvej, kan vi ofte også udvikle en behandling, der kan lukke denne overaktivering ned. Det er derimod sværere, hvis det drejer sig om en mutation i et *tumorsuppressor-gen*, som bevirker, at genet mister sin evne til at hæmme kræftcellens vækst. Det er meget vanskeligt at genetablere en komplet biologisk funktion.

Et andet problem er stamcellen:

- Selv når det lykkes at udrydde alle kræftcellerne, vil kræftens stamcelle stadig være i stand til at producere nye kræftceller, så sygdommen kan vende tilbage. Hvis vi kan finde en måde at identificere stamcellen og lukke den ned – og dermed slukke for hovedafbryderen – vil det være et stort fremskridt for kræftbehandlingen, siger han.

### **Vi skal angribe fra flere sider**

Indtil det lykkes at finde hovedafbryderen, skal vi bekæmpe kræften ved at videreudvikle de angrebsteknikker, som har vist sig at have god effekt – for eksempel at angribe kræften fra flere sider, fortsætter Morten Mau:

- Kræft er en sygdom med en høj grad af heterogenitet og genomisk instabilitet. Kræftcellerne udvikler sig hele tiden, og når vi behandler en kræftcelle, kan den mutere, så der opstår nye subkloner, der er resistente over for behandlingen. Det har derfor vist sig at være en effektiv strategi at angribe kræften fra flere sider. Det kan være ved at kombinere målrettede behandlinger med forskellige mål eller ved at kombinere forskellige typer af behandling, som for eksempel immunterapi og målrettede behandlinger. Den strategi skal vi arbejde videre med.

Et andet behandlingsprincip, der angriber kræften fra flere sider, er de såkaldte bispecifikke antistoffer og konjugerede antistoffer, som Morten Mau og hans kollegaer på Fase 1-enheden kører en række forsøg med. Et bispecifikt antistof aktiverer immunforsvaret ved at binde sig til to forskellige mål – et på kræftcellen og et på immuncellen, der bekæmper kræften. Derved bliver kræftcellen og immuncellen bragt sammen, så immunforsvaret bedre kan bekæmpe kræften. Konjugerede antistoffer består af et målrettet antistof og et andet kræftdræbende middel – for eksempel kemoterapi. Antistoffet bærer kemoterapien hen til det mål på kræftcellen, som antistoffet er målrettet imod. Derved frigives kemoterapien præcis der, hvor den gør gavn, og ikke i hele kroppen.



*Vi har identificeret flere hundrede mutationer, som spiller en rolle i udviklingen af kræft. Men der er endnu kun udviklet behandlinger mod et fåtal af dem. Hvis vi skal ændre på det, kræver det samarbejde på tværs af centre og landegrænser, siger Morten Mau.*

### **- og rykke de gode behandlinger frem tidligt i forløbet**

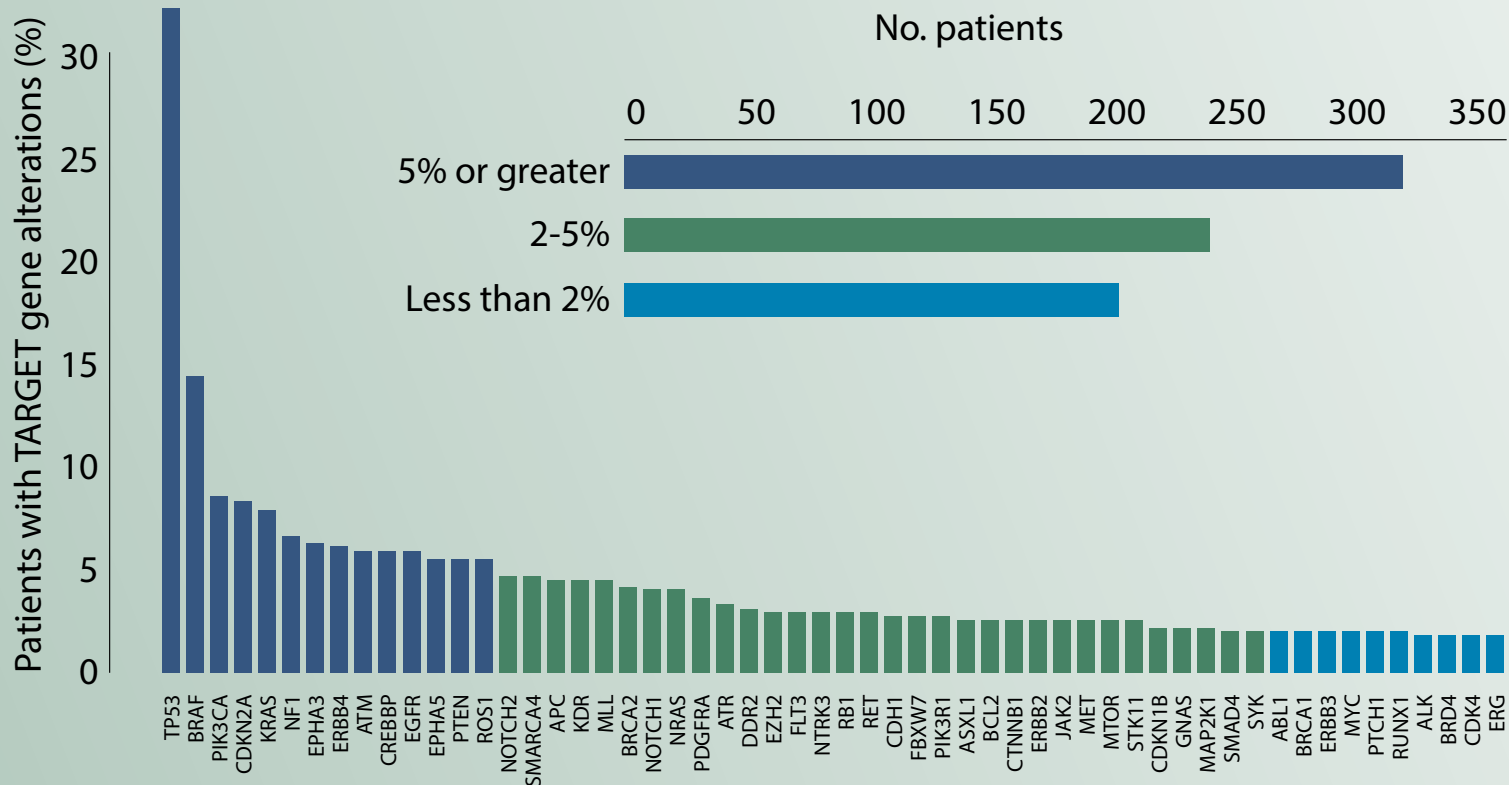
- Vi skal også fortsætte med at rykke de behandlinger, der har vist god effekt i den metastatiske setting, op i den adjuverende setting, som man for eksempel har gjort med anti-HER2-behandlingen indenfor brystkræft. På den seneste

ESMO-kongres blev der for eksempel fremlagt data, som viste, at både immunterapi og målrettet behandling af typen BRAF-hæmmere har god effekt som adjuverende behandling af malignt melanom. Hvis vi skal lykkes med at helbrede kræft, skal vi rykke de gode behandlinger op i de tidlige linjer, hvor patienten kun har minimal sygdom, siger Morten Mau.

**Internationalt samarbejde er nødvendigt**

Erkendelsen af, at kræft består af flere hundrede forskellige sygdomme drevet af forskellige mutationer, stiller også helt nye krav til samarbejde på tværs af centre og landegrænser, forudsiger Morten Mau:

- Vi skal samarbejde om at identificere patienter med de sjældne mutationer og sende dem til det rette center i det rette land, hvor der kører et klinisk studie med en relevant behandling. Her spiller cooperative grupper og organisationer som ASCO og ESMO en vigtig rolle. Vi skal vide, hvilke studier der foregår rundt omkring i verden – så vi kan sende vores patienter derhen, og så vi undgår 'lemminge-effekten', hvor vi alle løber efter den samme bold og sætter de samme studier op i stedet for at samarbejde, siger han og tilføjer, at lægemiddelvirksomhederne også skal være med i samarbejdet, for det kræver kapital at udvikle nye kræftlægemidler.



” - Det har vist sig at være en effektiv strategi at angribe kræften fra flere sider. Den strategi skal vi arbejde videre med.

**Vi skal dele data**

Behovet for øget samarbejde gælder også, når det gælder deling af data:

- Vi skal i højere grad lægge de biologiske data op i globale registre, hvor de er tilgængelige for alle. Det er nødvendigt for at sikre, at der er materiale nok til at teste nye spændende hypoteser og finde mønstre, der kan vise, hvilke behandlinger der virker på de enkelte sjældne mutationer.

Samarbejde og organisering er altså vejen frem. Det gælder også i forhold til at høste frugterne af de fremskridt, der allerede er sket i kræftbehandlingen:

- Et af de allerstørste fremskridt er HPV-vaccinen. Det lykkedes WHO at udrydde kopper med koppevaccinen. Hvis vi får HPV-vaccinen udbredt til tredje verdens lande, hvor livmoderhalskræft er et kæmpestort problem, har vi rent faktisk en chance for – for første gang – at udrydde en kræftform. Det er jo fantastisk. Men det kræver, at vi arbejder sammen og organiserer os rigtigt, slutter Morten Mau.

**Lang hale af klinisk relevante genmutationer**

WES-analyse (Whole Exom Sequencing) af tumorer fra 511 kræftpatienter fra seks tidligere WES-studier viste en "lang hale" af somatiske mutationer i klinisk relevante gener\* hos en undergruppe af patienter. Disse mutationer var ikke statistisk signifikante i de enkelte kohorte-studier, men kan have klinisk betydning for de enkelte patienter. 39% (201/511) af patienterne havde således mutationer i mindst et TARGET gen, som var muteret hos færre end 2% af patienterne i den samlede kohorte.

\*I WES-analysen blev klinisk relevante gener beskrevet som TARGET genmutationer (Tumor alterations relevant for genomics-driven therapy).



Kilde: Adapteret fra Nature Med 20, 682-688 Van Allen (2014)

Danish Comprehensive Cancer Center:

# Sammen skal vi styrke kræftforskningen

I marts 2017 blev Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC) officielt søsat ved et møde i Landstingssalen, som DMCG.dk og Kræftens Bekæmpelse var vært for. Der er tale om et ambitiøst projekt, der har til formål at opruste, styrke og skabe sammenhæng i dansk kræftforskning og -behandling. Men hvordan skrider arbejdet frem? Perspektiv & debat har bedt Cai Grau, formand for Fagligt Udvalg i DCCC, om at give en status.

Forventningerne til Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC) er store. Med god grund. En bred alliance bestående af universiteterne, regionerne, DMCG.dk, Danske Regioner og Kræftens Bekæmpelse er nemlig – bl.a. støttet af en bevilling fra Finansloven – gået sammen om dette projekt, som har til formål at løfte dansk kræftforskning og -behandling op på internationalt niveau. Men hvad indebærer det konkret? Det spørgsmål har Perspektiv & debat sendt videre til Cai Grau, der, udover professor og overlæge på Aarhus Universitets-hospitals kræftafdeling og forskningsleder ved Dansk Center for Partikelterapi, kan skrive formand for Fagligt Udvalg i DCCC på sit visitkort.

Cai Grau har indvilliget i at fortælle nærmere om Fagligt Udvalgs vision for DCCC, om barriererne for at realisere denne vision, og om de konkrete aktiviteter, DCCC har iværksat. Først visionen.

## **Visionen: Et dansk kræftmiljø i international klasse**

- DCCC's vision er at skabe optimale forhold for dansk kræftforskning ved at fremme samarbejde og koordinering og gerne også tiltrække opmærksomhed og midler fra de store fonde, industrien og EU. DCCC har samtidig et ønske om, at dansk kræftforskning og -behandling skal akkrediteres som et International Comprehensive Cancer Center og opfylde de kvalitetskrav, der stilles til et stort cancercenter. Det kan hvert enkelt universitet eller hospital i Danmark naturligvis ikke gøre. Men hvis vi – på tværs af landet – arbejder sammen, så har vi det hele! Alt fra avanceret screeningsværktøj til det mest avancerede molekylær-

biologiske apparatur. Det er den store vision: At den danske kræftindsats kan beskrives som én stor fælles organisme, siger Cai Grau.

Vejen til denne vision skal gå gennem tre hovedmålsætninger: At styrke nationalt samarbejde på kræftområdet, at bringe forskningsresultater hurtigt ud i klinikken, og at sikre bedre samarbejde som grundlag for at tiltrække ekstern finansiering af forskningsprojekter i klinikken.

- Kan vi blive enige om at arbejde sammen, så kan vi også udnytte de forskellige ekspertiser, der findes på universiteterne og hospitalerne, og brede dem ud nationalt. Men det kommer ikke til at ske fra den ene dag til den anden. Der er mange barrierer, der skal ryddes af vejen først, siger han.

Men hvordan kan visionen omsættes i praksis? Det spørgsmål stod øverst på dagsordenen, da Fagligt Udvalg i DCCC mødtes i august.

- Vi var samlet 28 faglige nøglepersoner fra de kliniske miljøer og universiteterne. Udvalgets rolle er at være idéskabende og udvikle samarbejder, der kan fremme dansk forskning indenfor kræftområdet. Udover forskellige specialer repræsenterede vi mange – også personlige – erfaringer og indfaldsvinkler. Vi lagde ud med at brainstorme om barriererne for DCCCs tre hovedmålsætninger, fortæller Cai Grau.



- Det viste sig hurtigt, at det altoverskyggende spørgsmål er: Hvorfor er det så svært at drive forskning i klinikken? Det spørgsmål blev analyseret indgående, og vi kom frem til tre væsentlige barrierer: Vi samarbejder ikke om klinisk forskning, klinisk forskning er ikke prioriteret i den kliniske hverdag, og der er ingen systematisk dialog mellem forskere og klinikere.

### **Vi samarbejder ikke nok om klinisk forskning**

- I dag er klinisk kræftforskning typisk finansieret via eksterne midler fra for eksempel Kræftens Bekæmpelse, fonde og Det Frie Forskningsråd, som oftest gives til et projekt på én kræftafdeling. Det betyder, at landets kræftafdelinger konkurrerer om forskningsmidlerne. Det er sundt med konkurrence, for det får folk op på mærkerne, men profileringen er med til at skabe en barriere for et nationalt samarbejde mellem afdelingerne, fordi vi maler os selv op i nogle hjørner, konstaterer Cai Grau og fortsætter:

- Det giver ikke mening at konkurrere på den måde, når Danmark ikke har et større patientgrundlag end en metropolregion som Hamborg.

### **Klinisk forskning er ikke meritgivende**

En anden barriere er det dalende aktivitetsniveau indenfor den kliniske forskning.

- I Fagligt Udvalg stillede vi os selv spørgsmålet: Hvorfor er det så svært at drive forskning i klinikken? Svaret var, ikke overraskende, at mange klinisk arbejdende forskere oplever færre muligheder for og mindre tid til at forske. Det skyldes blandt andet besparelser og stigende produktivetskrav. De effektive patientforløb og pakkeforløbene, som vi allesammen er glade for, er også med til at presse vilkårene for den kliniske forskning.

- Der var også en bred enighed om, at det ikke altid er meritgivende for lægerne at bedrive klinisk forskning. Det blev samtidig fremført, at ledelsen ofte er mere optaget af at overholde produktivetskrav end at deltage i forskning. Ikke kun på de mindre sygehuse, men også på de største universitetsafdelinger, hvor



FOTO: PRIVAT

*Værdien i kvalitetsarbejde er jo ikke at få et stempel – det er det at begynde at tænke over, hvad der er kvalitet, siger Cai Grau.*

man måske kunne forvente mere forståelse for vigtigheden af klinisk forskning, siger Cai Grau.

” *Det er den store vision: At den danske kræftindsats kan beskrives som én stor fælles organisme.*

### **Ingen systematisk dialog mellem forskere og klinikken**

En tredje barriere er den mangelfulde kontakt mellem basalforskning, den translationelle forskning, den kliniske forskning og den daglige praksis.

På universiteterne, i laboratorierne og i det translationelle felt forskes der i dag i blandt andet i nye behandlingsformer, nye molekulære targets og nye former for skånsom strålebehandling. Imidlertid er forskerne på universiteterne kun sjældent i tæt faglig dialog med klinikkerne, påpeger Cai Grau og uddyber:

- Hvorfor ikke hjælpe med til at disse mennesker møder hinanden? De behøver ikke at mødes om et specifikt projekt. Bare det at have et netværk eller færdes og mødes i fælles fysiske omgivelser vil være givtigt. I praksis vil det give lægerne mulighed for at diskutere ideer til behandlinger med forskerne, og at forskerne kan udvikle nye behandlinger i laboratoriet, som lægerne kan afprøve i klinikken.

- Den form for vidensdeling foregår langt fra alle steder i dag. Mange forskere på universiteterne har ikke kontakt til de kliniske miljøer, og rigtig mange indenfor de kliniske miljøer har ikke nogen særlig direkte adgang til dem, der arbejder med den basale og translationelle forskning.

Der findes næppe nogen enkle løsninger på de barrierer, Fagligt Udvalg har identificeret. Alligevel er det værd at hæfte sig ved, at DCCC allerede har iværksat et initiativ med støtte til netværksdannelse, der skal bidrage til at afhjælpe nogle af disse barrierer.

### **Initiering af faglig dialog og netværk**

- I tråd med målsætningen om at få forskere og klinikere til at danne netværk og vidensdele uddeler DCCC blandt andet støtte til etablering af nye former for samarbejde og netværk. Det kan være til en seminarrække eller et møde med udenlandske foredragsholdere, hvor folk fra både universiteterne og hospitalerne fortæller om deres projekter indenfor et specifikt område. Det ser ud til, at der er et behov. Der er i hvert fald nok af ideer, konstaterer Cai Grau og tilføjer:

- Der kan søges op til 200.000 kr. pr aktivitet. Det er et krav, at et netværk skal være nationalt funderet, involvere minimum tre afdelinger og have deltagelse af afdelinger fra både øst og vest. Der kan indsendes ansøgning til DCCC fire gange om året, og midlerne uddeles af DCCC's Styregruppe.

### **Akkreditering som løftestang for bedre kvalitet**

Perspektiv & debat har efterhånden fået svar på alle sine spørgsmål. Et spørgsmål står dog fortsat på blokken. Akkreditering. Hvordan skal det foregå i praksis?

- Akkreditering af dansk kræftmiljø som et International Comprehensive Cancer Center efter standarder som for eksempel Organisation of European Cancer Institutes (OECI) var et centralt ønske, da kredsen bag DCCC indledte sine forberedelser for to år siden. Ønsket om akkreditering er der stadigvæk. Udfordringen er imidlertid, at der endnu ikke findes standarder for at akkreditere et helt lands kræftforskning og -behandling; omend der er bevægelser i den retning, fortæller Cai Grau.

- Indtil videre har det ikke været diskuteret i Fagligt Udvalg, men en mulighed er, at vi kan starte med at akkreditere alle afdelinger i Danmark i henhold til for eksempel OECI – og så bygge en paraply ovenpå. En anden mulighed er, at vi sammen med for eksempel OECI definerer standarderne for akkreditering af et lands kræftforskning og -behandling, tilføjer han.

- Lige nu har Fagligt Udvalg fokus på at skabe netværk og samarbejde på tværs af landsdelene og mellem universiteter og hospitaler. Akkreditering har en længere tidshorisont.

- Sådan er kvalitetsarbejde helt generelt. Værdien i kvalitetsarbejde er jo ikke at få et stempel – det er det at begynde at tænke over, hvad der er kvalitet. Det, synes jeg, er langt mere interessant, slutter Cai Grau.

## Om Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC)

### Organisationen

Bestyrelsen er øverste besluttede organ. Den består af Regionernes sundhedsdirektørkreds. Bestyrelsen nedsætter Styregruppen og udpeger dens formand for fire år ad gangen. Styregruppen er ansvarlig for DCCC. Den betjenes af DCCCs sekretariat.

Styregruppen består af én repræsentant fra hver region, Danske Regioner, hvert universitet med sundhedsvidenskabeligt fakultet, Kræftens Bekæmpelse, en kræftpatient samt Fagligt Udvalgs formand.

Fagligt Udvalg består af nøglepersoner med særlig viden om specifikke kræftområder og med et bredt nationalt og internationalt netværk. Udvalget skal udvikle samarbejder, der kan understøtte translationen af nationale og internationale landvindinger på kræftområdet.

### Økonomien

På Finansloven 2017 er der afsat 5 mio. kr. årligt fra 2017 og frem til aktiviteter i DCCC, herunder etablering og drift af et landsdækkende

sekretariat. Kræftens Bekæmpelse har samtidig reserveret 2 mio. kr. årligt i en femårig periode til aktiviteter i DCCC.

### Støtte

Styregruppen har afsat en pulje på 2,5 millioner kroner til kompetenceudvikling og til at danne nye nationale, tværfaglige miljøer og netværk på kræftområdet. Du kan søge om op til 200.000 kr. til én aktivitet.

Styregruppen i DCCC vurderer og prioriterer alle ansøgninger ud fra tre kriterier, der støtter op om nationale, tværfaglige aktiviteter på kræftområdet:

- Involvere flere specialer, discipliner og/eller bygge bro mellem basal og klinisk forskning
- Involvere deltagere på tværs af landet
- Involvere mindst tre hospitaler, regioner og/eller to universiteter

Læs mere på [www.dcccancer.dk](http://www.dcccancer.dk)



## Nu skal den patientansvarlige læge stå sin prøve

Lisbeth Lintz, formand for Overlægeforeningen

Efter tre års forarbejde er vi nu i fuld gang med at føre den patientansvarlige læge ud i livet. En fast læge, der sikrer overblik, kontinuitet og tryghed for patienterne. Kræftafdelingerne er forrest i processen.

Mange kræftpatienter har komplicerede forløb, og behovet for en patientansvarlig læge er åbenlyst. Det var en af grundene til, at Kræftens Bekæmpelse og Overlægeforeningen i 2014 gik sammen for at finde en løsning. Et arbejde, som førte til forslaget om en patientsansvarlig læge sammen med Yngre Læger, Danske Patienter og Danske Regioner – og som Folketinget førte ud i livet i 2016.

Målet er, at alle kræftpatienter skal have en patientansvarlig læge fra 1. januar 2018. Ordningen skal sideløbende indføres for alle andre patientgrupper. Mit håb er, at vi kan give en bedre behandling og øge arbejdsglæden. Det kræver, at vi i begyndelsen investerer tid. Meget tyder på, at vi får investeringen tilbage igen senere, fordi vi i mange tilfælde kan spare tid.

### Gør vi det, vi siger?

”Det er da sådan, vi allerede gør”, vil nogle måske sige. Men er det rigtigt? Erfaringer fra mere end 20 pilotprojekter viser, at virkeligheden er mere nuanceret. Mange patienter i ambulante forløb fortæller, at de ser forskellige læger, selv om patienten er tilknyttet samme læge – måske fordi andre opgaver forhindrer lægen i at følge alle sine patienter.

Skal vi lykkes, kræver det ledelsesfokus og en kulturændring af vores praksis. Lad mig nævne nogle af de vigtigste udfordringer:

For det første vil det mange steder kræve en omlægning af arbejdsgangene. Hvis man en hel uge passer ambulatorium og næste uge er på operationsstuen, bliver det svært at fungere som patientansvarlig læge. Derfor arbejder flere afdelinger med en mere flydende arbejdstilrettelæggelse, så det er muligt

at følge patienterne. For det andet går behandlingsforløbene for en del patienter på tværs af afdelinger og sygehuse. Det er i realiteten disse patienter, der har mest brug for en patientansvarlig læge. Men det er også her, at ordningen er sværest at realisere.

### Lokale løsninger

En vigtig erfaring fra pilotprojekterne er, at der ikke findes en løsning, som passer til alle afdelinger. Det er nødvendigt, at man finder en model, der fungerer lokalt.

Nogle steder fungerer det måske godt at overdrage stafetten fra afdeling til afdeling og fra sygehus til sygehus. Andre steder fungerer det måske bedre, når det er en læge, der bevarer overblikket og koordinerer forløbet også på tværs af afdelinger og sygehuse.

Desværre er erfaringerne begrænsede netop her, hvor udfordringerne med koordinering er størst. Derfor vil jeg gerne opfordre alle onkologer og andre læger til at melde tilbage til regionerne – og meget gerne til Overlægeforeningen – om hvordan man bedst hjælper navnlig de komplekse patienter.

### Ikke 24/7-læger

Jeg ved, at der blandt en del læger – også i onkologien – er bekymring over tidsforbruget. Heldigvis viser erfaringer, at det faktisk er muligt at spare tid. Især fordi vi kommer til at kende vores patienter bedre, og skal sætte os ind i færre nye patienter.

Når det gælder patienterne er der ingen tvivl. Tilfredsheden stiger overalt, og det er jo ikke så mærkeligt, for forudsætningen for at føle sig tryk og for at blive taget med på råd er jo, at man ved, hvem der har ansvaret. Alene af den grund giver det mening at indføre ordningen.