

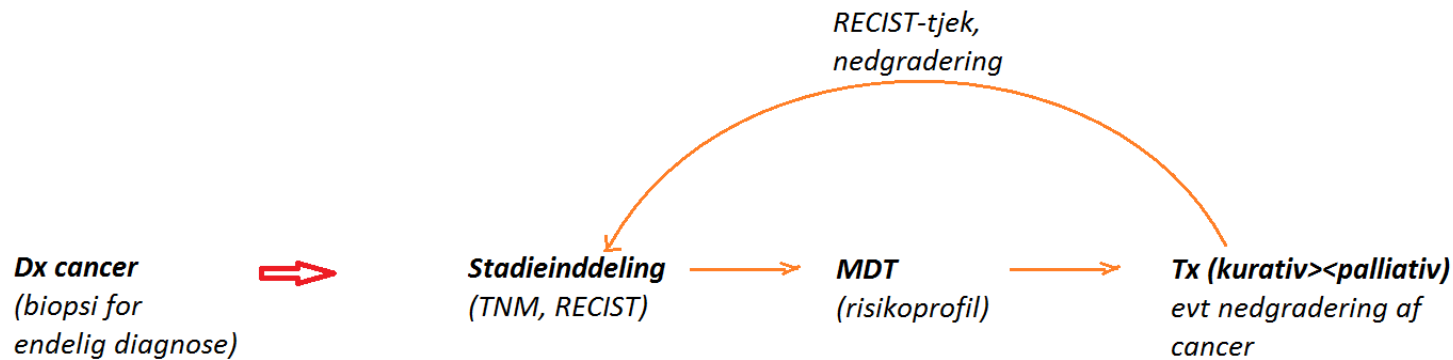
Onkologi

- Sider
 - o www.esmo.org (EU)
 - o www.asco.org (USA)
 - o "den lille onkolog" (OUH) → google (rigtig god teoretisk)
 - o <http://www.cancervideo.dk/> → RIGTIG GOD TIL DE ENKELTE KRÆFTFORMER og PT forklaringer
 - o <http://www.cancer.dk/fagfolk/> → GOD TIL INFO
- Guldkorn:
 - o Pas på escapisme (indgyde falsk håb til patienten – følg hvad patienten gerne vil vide, og hvis i tvivl, vær da ærlig)
 - o Tag ikke det alt for nært (tro på, at du gør noget!) → pas på udbrændthed (stress, er ligeglad om pt dør eller lever etc)

Generelle principper

- Essens/guldkorn om onkologi
 - o Kommunikation = essens (selvom man sjældent kan kurere, så er det vigtigt, at pt føler sig lyttet til / anerkendt)
 - Vær ærlig + forberedt til samtalerne + god kontakt med pårørende (der også går igennem det, som pt)
 - Behandlingsovervejelser
 - Overvejelse om treatment >< non-treatment ("hvilket liv vil du gerne have vi bevarer?" – lettere at få pt'erne selv til at sige det)
 - o "performance score": ECOG (0-5) - nb tager ikke højde for co-morbiditeter
 - 0 = følges ambulant/ som alle normale mennesker
 - 3-4 = katabol
 - 5 = død
 - Hvor langt skal man gå for at redde et liv (cost><benefit) = pengene kunne bruges til at redde børn etc
 - o Fremtidige situation:
 - Problem: Stigende incidens (ældre befolkning, bedre overlevelse med kræft, bedre diagnostik) + stigende pris på specifikke stoffer
 - Løsning: Lægerne fremlægger det rent lægevidenskabelige til politikerne, og så må de tage beslutningen om bekostningerne (hvor grænsen går)
 - o Forskning:
 - Særligt indenfor cytostatika er uvurderligt – den nye tendens går imod at finde drug-targets, kende mekanismen, og så lave stoffer
 - o Transplantationer: man må ikke foretage transplantationer (med obligatorisk immunkomprimering) tidligere end 5 år efter et cancerforløb (da "immun-surveillance" af cancer stopper)
 - Generelt
 - o Organisering i DK (klinisk onkologi)
 - Behandling:
 - Onkologiske centre = Ålborg, Århus, Vejle, Odense, Riget, Herlev
 - Diagnostiske centre (intern medicinsk afdeling)
 - Forskning
 - Videnskabelige selskaber (DSKO)
 - DMCG
 - o Begreber:
 - CIS'er (carcinoma in situ) kan være 2 helt forskellige ting (alt efter organ)
 - 1) Høj malign CIS → progredierer hurtigt til cancer (fx CIS i blære)
 - 2) Dysplasi CIS → lavmalign, og nemt behandlet med kurativ prognose (fx CIS i testiklerne)
 - o Fysiologi / farma
 - o Epi (NORDCAN → cancer epi side)
 - Alle cancere
 - **Incidens = 35.000 / år (fremtiden: 65.000); Prævalens (lever med kræft) = 200.000 (men ca 50.000 har benign hudkræft som basocellulært carcinom); 16.000 dødsfald /år; overall 5 års overlevelse = 60 %**
 - **Livstidsprævalens: 1/3 (= vil få cancer i løbet af deres liv); 1/4 dør af deres kræft**
 - **Ca. 60 % af alle cancer pt'er har dissemineret sygdom ved diagnosetidspunkt**
 - Hyppigste cancer
 - Overall (4000 reglen = alle er ca. 4000): C.mammae/c.prostata; c.colon (colorectal cancer); c.pulm
 - o Pris pr vundet leveår

- Hyppige: c.coli – 26.000; c.mammae – 34.000
 - Sjældne: malignt melanom 3-4 mio (idet NNT er 4, og behandling for én pt pr år er 800.000)
 - Kræft i DK
 - Status: Vi er et af de dårligste lande hvad angår incidens (pga rygning, alkohol)
 - Forbedring af overlevelsen:
 - Profylakse
 - Primær: vaccination, information om rygning/alkohol (holdningsændring)
 - Sekundær: screening
 - Tertiær: behandling (bedres)
 - Øget kapacitet og optimering af logistik (ambulatorier, billedediagnostik, biopsier, kræftpakkeforløb)
 - Ajourføring med internationale standarder ift behandlingstilbud
 - Stråleterapi
 - Medicinsk behandling
 - Kirurgisk (centralisering! = kirurger er eksperter i den type operation, i stedet for at have bred viden om mange og usikkerhed)
- Ætiologi (årsag til cancer)
 - Gener
 - Arv (genetisk disponering – nære familiemedlemmer der har tidlig debut / dødsfald; dokumenteret genetisk fejl)
 - Miljø
 - Alder (jo højere, des højere incidens)
 - Livsstilsfaktorer (nb: alkohol + tobak har ofte additiv effekt for pharynx, oesophagus, strube)
 - **Tobak = hele øvre luftveje/pharynx (lunger, strube, oesophagus, mundhule, lever) + blære**
 - **Alkohol = Oesophagus, Pharynx, Strube + lever**
 - Carcinogener (miljø/arbejdsmedicin)
 - Biologiske
 - Lever: aflatoxin (svamp i våde nødder) + hepatitis C/B (= additiv effekt)
 - Ventrikel: H. pylori
 - C. cervix (HPV)
 - Burkitts/hodgekens (EBV)
 - Kemiske (se arbejds/miljø medicin – asbest, formaldehyd, visse erhvervsgrupper etc)
 - Fysiske (stråling)
 - Ioniseret (alfa > beta > gamma): knoglemarv etc
 - Non-ioniseret (UV):
 - Høj soloeksponering: melanom
 - Kummuleret eksponering: non-melanom
 - Iatrogene
 - Farmaka
 - Cytostatika = knoglemarv/solide tumor
 - Immunosuppressive stoffer = reticuloendotheliale system
 - Hormoner
 - Menopausale østrogener = endometrium, bryst
 - Anabole steroider = lever
 - Tamoxifen = Endometrium
 - Stråling (1 % risiko for at inducere cancer – se strålings afsnittet)
 - Ukendte



- **Udredning (generelt)**

- o Typiske forløb (se tegning herover)
 - Dx: Iatrotrope symptomer opdaget ved egen læge – videresendes til "diagnostisk center" (region-fordelt – ofte en intern medicinsk afdeling) = "kræftpakkeforløb" (alt efter symptomer, kan disse være mere eller mindre aggressive) – nb: der er ingen lov om tid det tager for udredningen (kræftpakkerne er bare en "guideline", men ofte tager det desværre for længe)
 - Nb: Cancerdiagnosen **KRÆVER en biopsi** (= ellers kan man ikke målrette behandling!!! – og nogen gange endda snydes fx angiosarkom, der sidder i leveren og ligner c.hepar!)
 - o Undtagelse: Tårnhøj PSA ved c. prostata med spredning
 - Tx: Finder man cancer, er der lovkrav om, at pt får fremmødemulighed 14 dage efter i onkologisk ambulatorium + senest 4 uger efter Dx skal pt være i behandling (hvis dette ønskes og vurderes rigtigt)

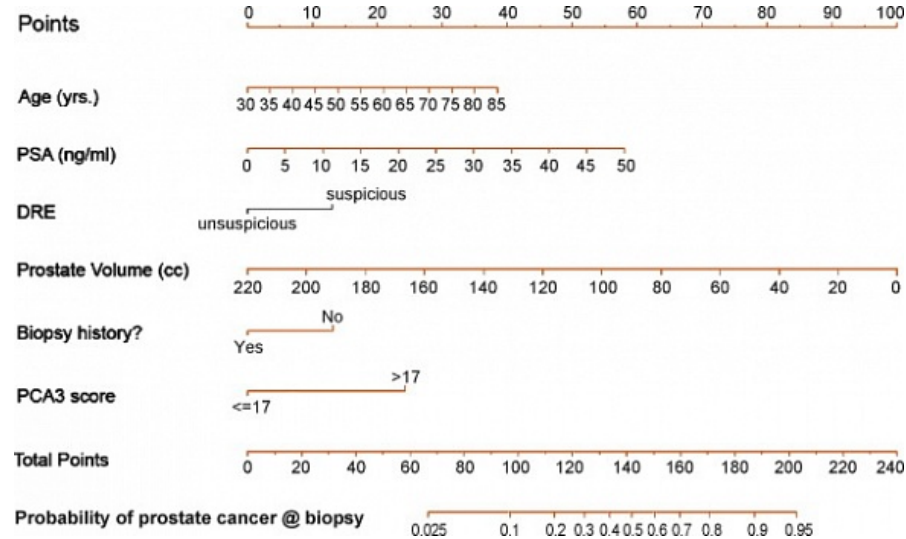
- Udredning (detaljeret)

- o 1) Dx (få cancer diagnosen)
 - Tankegang (i anamnese og objektiv u.s.)
 - Tænk altid ved pt med mistanke om cancer (Dx, Tx)
 - o 1) Primær cancer symptomer
 - o 2) Sekundær metastase symptomer (lunger, CNS, knogler etc)
 - o 3) Paraneoplastiske syndrom-symptomer
 - o 4) B-symptomer eller iatrogen (behandlingsårsag fx kemo eller stråling)
 - Præsentation
 - o Symptomer
 - Generelt: B-symptomer
 - Specifikke symptomer alt efter lokalisation
 - o Objektiv undersøgelse
 - Generelt: Lymfeknuder
 - Specifik undersøgelse
 - Paraklinik
 - Ofte CT giver hint, der fører til UL-vejledt biopsi (KRÆVER BIOPSI (og histo-patologisk diagnose – se også ukendt primær tumor-del))
- o 2) Udredning (staging/gradering)
 - Gradering (sker ud fra biopsi) → histopatologisk
 - Stadieinddeling (TNM → ofte PET/CT eller MR)
- o 3) MDT (risikoprofil) – Multi-disciplinær-team konference (onkolog, patolog, radiolog, kirurg = overvejer Tx-muligheder (ud fra risikoprofil, der tager både stadie/gradering/Risikofaktorer etc i mente) og sætter sammen med pt behandlingsmål)
 - RECIST (onko-radiologisk internationalt vedtaget måde at måle cancer på) – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kriterierne
 - 1) man laver basis undersøgelse (oftest CT) af pt før Tx igangsættes, hvor man måler størrelsen af "målbare parametre" (= skal helst være noget, der kan forsvinde – fx er knogletumor ikke et målbart parameter, da den ikke kan forsvinde helt, men i stedet er solide tumorer i væv det oftest + IKKE nødvendigvis primær canceren! (fx hvis c.pulm ligger hilært, så er det svært at vurdere om Tx har virket, fordi det er svært at skilde hilum fra cancer)

- Den samlede diameter (målt i cm) på samtlige "målbare parametre" registreres (fx hvis man har 3 målbare parametre/metastaser/primær tumor på hhv 3cm , 5 cm og 9 cm, siger man, at RECIST er 3+6+9 =18)
- II) Efter Tx, vil man igen tage kontrol CT, for at se, hvordan respons rent radiologisk har været (i eksemplet, hvis man nu måler kun 2 cm i alt, vil der have været 16/18 respons = B-gruppen) – man arbejder med følgende 4 kasser
 - A) Complete respons (de tidligere målbare parametre, kan nu ikke genfindes overhovedet)
 - B) Partiel respons (> 30 % regression i sum af diameter af de målbare læsioner)
 - C) Progressive disease (> 20% progression, eller nyttilkomne læsioner)
 - D) Stable disease (alle andre)

▪ Risikoprofil

- Rationel klinik (vurdering af den enkelte pt via normogrammer og regressionsanalyse)



- Normogrammer dannet ud fra studier af mange pt'er, viser prognostiske faktorer → man aflæser normogrammet (akkumulering af risikofaktorer), og inddeler pt'en i en risikogruppe (ofte lav, middel eller svær), hvorefter behandlingen indrettes efter dette (dette gøres for næsten ALLE cancers, og er til grund for "lav, middel og høj risikogrupperne")
- Dvs: når det står, at T3 behandles således, og således etc, så er det ikke HELE billedet (man tager altid højde for en masse andre ting, og alt efter hvilken risikogruppe) → fx herover (pt's alder er 60 år; PSA 10; DRE = digital rectal expl: unsuspeious, Vol: 60 → 60 + 10 + 60 = 130 total points (sv.t linjen under "probability of prostate cancer" = 0,4 = 40 %)

- Alternativvis anvendes nederstående type diagram (nogle mener normogrammet er for svært) – til C.prostata anvendes D'amico:

TABLE 3: D'Amico et al risk stratification for clinically localized prostate cancer

Low risk	Diagnostic PSA < 10.0 ng/mL <i>and</i> highest biopsy Gleason score ≤ 6 <i>and</i> clinical stage T1c or T2a
Intermediate risk	Diagnostic PSA ≥ 10 but < 20 ng/mL <i>or</i> highest biopsy Gleason score = 7 <i>or</i> clinical stage T2b
High risk	Diagnostic PSA ≥ 20 ng/mL <i>or</i> highest biopsy Gleason score ≥ 8 <i>or</i> clinical stage T2c/T3

PSA = prostate-specific antigen

- Tx (se også "behandling-afsnittet")
 - Forebyggelse
 - Primær: vaccination (fx HPV, hep C/B etc); information om RF (alkohol, tobak etc)
 - Sekundær: Screening (c.mammæ, c.colon, c.prostata)
 - Tertiær (fortsættelse herunder = behandling af udbrudt sygdom)
 - Behandlingsmål
 - Kurativ: Helbredelse (kurativ – nb: INGEN behandling er 100 % kurativ, men efter 5 år, er de fleste fine)
 - Palliativ
 - Forlænget sygdomsfri overlevelse
 - Minimering af symptomer og bivirkninger ved behandling (balancegang)
 - Behandlingstyper
 - Kirurgi
 - Stråleterapi
 - Medicinsk kræftbehandling
 - Overgrupper
 - Uspecifik: cytostatika (kemo)
 - Fordele: Rammer alle celler (god imod heterogene tumorer)
 - Ulemper: Rammer alle celler
 - Specifik / "targeteret" (god imod non-heterogene tumorer med kendt receptor)
 - Fordel: mulighed for specifik behandling (hvis ikke-heterogen)
 - Ulempe: target-receptor findes også på andre celler i kroppen (ikke specifik nok = ofte flere bivirkninger end kemo) + hvis heterogen, hjælper den ikke, da der måske er 20 forskellige slags cancer-linjer!
 - Behandlingstyper
 - Primær behandling
 - Adjuverende behandling (supplerende behandling til den primære behandling)
 - Neo-adjuverende behandling

Onkoradiologi

- Basic
 - MR>CT (MR har sort kompakta i knoglen)
 - T1>T2 (te-huskereglen = vand er sort på T1 og hvidt på T2) + T1 ser anatomi, T2 patoanatomi

- Kontrastopladning i hjernen er oftest ikke en blødning, men angiogenese! (= cancer)
- Lymfomer kan optræde OVERALT
- Formål
 - 1) Diagnosticere pt (har han overhoved cancer, og i givet fald, hvilken type) – kræver mest patologi for endelig diagnose, men onkoradiologi er supplement
 - 2) Stadie inddeling + behandlingskontrol (RECIST) = hovedsagelig radioonkologisk/nuklearmedicinsk opgave
 - Stadie
 - Lokal = ikke spredt(Tx: kir, radioterapi, lokal stråle etc)
 - Regional = spredt med lymfen (Tx: varierende)
 - Fjernmetastase = spredt med blodet (Tx: kemo!)
- Henvisningen (HUSK)
 - Anamnese + objektiv undersøgelse (så de har lidt klinik at gå ud fra + ved cost/benefit af dosis de skal bruge ift strålehygiejne)
 - +/- kontrast? (skriv altid: hvilket område man ønsker oplyst (fx hjerne) + hvilke type administration af stoffet (fx p.o/rectal etc)
- Epi:
 - Mest anvendte undersøgelser (= kronologisk efter hvor tidligt i forløbet de anvendes)
 - CT (til diagnose) → UL (biopsi) → PET/CT (stadie) + MR/knogleskintigrafi – andet: mammografi

Tumormarkører

- Definition: ”komponent i blodet/væv, hvis tilstedeværelse er relateret til cancer” (PSA er dermed ikke en TM)
- Essentielle ting at tænke på
 - Serumkoncentrationen af TM bestemmes af
 - Ind
 - Tumors blodforsyning (kommer det ud i blodet overhovedet)
 - Tumor sekretion
 - Høj-dysplastiske celler er så de-differentierede, at de ikke producerer NOGEN TM
 - Ved c.prostata, producerer tumor ikke så meget PSA, som normale celler, men pga størrelsen af tumor, vil der være flere celler = netto = højere produktion
 - Ud
 - Halveringstiden af TM (metaboliseringsraten i lever/nyre) → vigtigt ved kontrol, for at se, om TM forsvinder i henhold til dens T½ (når der ikke er nogen produktion)
 - Prøver skal altid gentages, hvis de viser sig at være for høje, før det er diagnostisk (1/20 prøver er forkerte – 95 % grænsen! – se ”overvejelser inden TM-implementering” herunder)
 - TM skal aldrig anvendes til systematisk eller opportunistisk screening, med mindre der er høje risikofaktorer til stede >> Bør ofte anvendes (særligt på onko afdelinger) til at monitorere behandlingsværdien og recidiv
- Generelt
 - Hvad kan tumormarkører (dårlig til screening af raske! → mellemgode til diagnosticering/prognose → rigtig gode til behandlingsmonitorering og follow-up!):
 - Dårlige: Screening (TM er for lidt sensitive = finder ikke de syge, og fanger for mange FP) – kan dog komme på tale i risiko grupper med familiær/genetisk disposition (fx BRCA gen etc)
 - Mellemgode: Diagnose/prognose (fungerer oftest kun som supplement til diagnose; ikke alle cancerer har de pågældende markører, men jo højere de har, des værre er prognosen oftest – nb: dysplastiske, som er højest maligne, producerer dem dog ikke overhoved)
 - Meget gode: Monitorering af behandlingseffekt og follow-up (man finder evt recidiv 5-6 mdr før evt klinisk præsentation)

• Screening → (+)

• Diagnose → ++

• Prognose → ++

• Monitorering behandlingseffekt → +++

• Follow-up → +++

○ Overvejelser inden implementering af TM:

- Essens: Der vil i en population man ønsker at teste med TM være både syge og raske. Man har da to valg ift ramme alle (eksemplet herover er PSA)
 - Sætte cut-off point, så man ikke sygeliggør nogen raske (ved 10 mikrogram/L) → dog vil man misse en masse syge
 - Sætter man cut-off point så man får alle syge med, vil man også sygeliggøre en masse raske
- Løsning: Man sætter ofte grænsen midt imellem (så man har 95 % specificitet og 95 % sensitivitet) → grænsen for PSA er derfor 4 ng/L

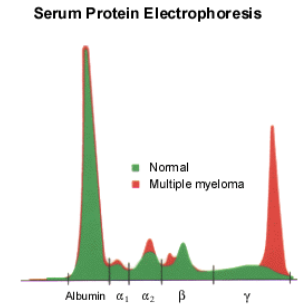
- Typer af tumormarkører

- 1) Markør i væv → patologisk snit ved OP = immunhistokemisk farvning (fx ER eller HER2-receptorer ved c.mammae)
- 2) Markør bestemt ved genetisk undersøgelse → +/- genetisk variant af cancer (kan gøres kvantitativ, hvor man ser hvor mange der har /ikke har gen af tumorcellerne → i fremtiden = tumorspecifik mønster bestemmelse)
 - Onkogener: fx CML (philadelphia chromosome)
 - Tumorsuppressorgener: Rb, BRCA
 - Signalmolekyler (JAK2)
- 3) Biomarkører i blod

Marker	Tumor	Screening	Diagnose	Prognose	Monitorering	Follow-up	
PSA (Prostata specifikt antigen)	Prostata		✓		✓	✓	Enzym
AFP (Alpha-fetoprotein)	Geminal celle		✓	✓	✓	✓	
AFP	Hepatom	(✓)			(✓)	(✓)	Onko-føto-proteiner
HCG (Humant choriongonadotropin)	Geminal celle		✓	✓	✓	✓	
HCG	Chorioncarcinom	✓	✓	✓	✓	✓	
CEA (Carcinoembryonalt antigen)	Kolorektal				✓	✓	Glykoproteiner
CA 125	Ovarium		✓		✓	✓	
Hormoner	Endokrine		✓		✓	✓	Hormoner
M-komponent	Myelomatose		✓		✓	✓	Proteiner Enzym
LDH	Diverse			✓	✓	✓	

- Enzymer
 - PSA (se også urologi)
 - Essens:
 - Kan være falsk forhøjet ved en række tilstande (BPH, urinretention etc) + instrumentering af prostata
 - Skal altid gentages, skal altid tages samme sted (seternes af normale celler og bindes til proteiner – alle steder tager ikke højde for alle bindingsproteiner)
 - Jo højere, des større risiko for cancer (skal altid sammenholdes med DRE)
 - LDH (anvendes ved en lang række benigne og maligne tilstande – for bred til at anvendes til noget andet end monitorering og andre sene ting)
- Onko-føtoproteiner (dannes i føtallivet, men når cellerne udvikles mister de funktionen – cancercellen der de-differentierer vil ofte gå tilbage til et tidligt stadie, hvor der dannes denne TM)
 - AFP (produceres særligt at non-seminomer særligt ved c.testis > c.ovarie (kan være falsk forhøjet ved leversygdom)
 - Beta-hCG (mænd og kvinder har udenfor graviditeten meget lave niveauer 5-10 → gravide har 50-200.000! = god til diagnose; giver mænd gynækomasti)
 - CEA (c.colon monitorering – 70 % har den), kan være FP pga rygning
- Glykoproteiner
 - CA-125 (cancer antigen 125): produceres af endothelet i uterus/ovarie (anvendes til diagnose/prognose af c.ovarie; FP ved **endometriose**, graviditet, leversyge)
 - CA 19-9 → c.pancreas (70-90%) + c.ventrikel, colon, galdeveje (nb: FP risiko)
 - CA 15-3 → c.mammae
- Hormoner (kan skyldes to årsager)
 - Ektopisk produktion (paraneoplastisk syndrom: ACTH, Calcitonin, rhPTH)

- Cancer i hormonproducerende organ (giver sygdom, alt efter hormonet der produceres – fx cushings ved glukokortikoid; mb.conn etc)
- Proteiner
 - M-komponent:
 - En normal plasma-electrophorese (grøn), vil have albumin spike, samt alfa, beta og gamma spikes – gammaspiken består bl.a. af IgG'erne
 - Ved cancer i B-lymfocytter/plasmaceller, vil én klon danne ekstremt meget af én type IgG eller IgA (og trykke resten af B-cellernes Ig produktion ned = hypo-gamma-globulinæmi) → man ser på den unormale electrophorese (rød) en "M-komponent"-spike over gamma-toppen
 - Nb:
 - Positiv M-komponent kan være MGUS (60%); Myelomatose (20%), amyloidosis (8 %), andet
 - Nb: Man måler kun den tunge kæde af Ig'erne (de lette kan ikke måles) - Der kan forekomme "light chain escape", hvor man ikke kan måle M-komponenten, da der kun produceres lette kæder + 20 % af alle myelomatoser har derudover ikke positiv M-komponent



Sygdomme

Specifikke cancertyper

Arvelig cancer

- Generelt

○ Typer

- Familiære syndromer (fx FAP, BRCA etc) = kan screenes for + findes behandlings/kontrol forløb
- Familiær disposition (større forekomst i visse familier af nogle sygdomme -> oftest fordi man endnu ikke kender den genetiske komponent) = kan ikke screenes for + der findes ikke behandlingsforløb for disse

- Hyppige

○ BRCA (c.mammae)

▪ Generelt

- Fys: tumorsupressor-gen
- Epi: 5-10 % af brystcancer skyldes BRCA (1 eller 2); alle mandlige c.mammae er pga dette gen
 - BRCA1: 65 % livstidsrisiko for c.mammae; 40-60 % risiko for udvikling af sekundær c.mammae med primær tumor andetsteds
 - BRCA2: 45 % c.mammae (6 % for mænd), 11 % c. ovarie

• Tx

- Asymptomatisk / primær tumor andetsteds (med risiko for udvikling af sekundær c.mammae tumor) → ingen clear cut behandling (MR-kontrol mellem 30-50 år; bilateral mastectomi sænker risiko med 90 % for både BRCA1/2 evt + oophorectomi)

○ Familiær c.prostata

▪ Generelt

- Fys: multifactoriel
- Epi: 5 % af dem med c.prostatae (de, der får det før 40 år, eller deromkring), evt øget risiko ved BRCA1/2 gen også
- Tx: aggressiv diagnose og behandling, hvis nærfamilie har haft tidl. C.prostatae

○ Familiær c.colon (colorectal cancer)

▪ Generelt

- Epi: 20 % af dem med c.colon; jo flere nære slægtninge – des større risiko

▪ Typer

- Familiær adenomatøs polyposis (FAP)
 - Fys: germline mutation (APC-gen) – børn har 50 % risiko for bærere (penetrans = 100%! Ved 50 år)
 - Tx: kun total colectomy kurerer for carcinoma
- Hereditær non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) / "lynch syndrome"
 - Def: Familiel akkumulering af visse cancer typer (c.colon (HNPCC1) +/- c.uterus, c. ovarie, c. ventrikel, c. nyrepelvis, c. tyndtarm, c.pancreas (HNPCC2))
 - Fys: mutation i DNA-mismatch-repair-gen

- Epi: Ca 10 % af alle colorectal cancer; 70-90 % livstidsrisiko (begge køn), kvinder 40 % risiko for endometriecancer
- Tx: surveillance (sygdom diagnosticeres som regel ved 45 år)
- Peutz-Jeghers syndrome
 - Fys: germline mutation (STK11 = serin threonine kinase)
 - Epi: 10-20 % livstidsrisiko for c.colon
- Andre (sjældne)
 - MEN-syndrom (flere og/eller sjældne endokrinologiske tumorer + unge)
 - Type I (“wermer syndrome”): pituitary, pancreas, parathyroidea
 - Type II (“basal celle naevus syndrome” (CNS/hud)): medullært thyroidea carcinom , phaeochromocytom
 - A (“sipples syndrome”)
 - B
 - FMTC
 - Von Hippel-Lindau (CNS tumor / retinal hemangioblastom / clear celle renal carcinom / phæochromocytom, pancreas neuroendokrin tumor)
 - Fys: AD, mutation I VHL (von hippel lindau) tumorsuppressor gen
 - Retinoblastom (Rb) – “one hit teorien”
 - Fys: fødes med 1 hit, og 2. hit kommer i løbet af ungdommen pga mutation → cancer i øjet
 - Neurofibromatosis
 - Type I (von recklinghaussen) → meget sjælden (helt anden sygdom end type II); neurofibromer dannes ud fra axoner (CNS = café au lait spots +
 - Type II → ikke sjælden (bilateral akustisk neurom; meningiom)

Multifaktorelle

- De 4 store
 - 2 man overlever (c.mammae, c.prostatae)
 - 2 man dør af (c.colon, c. pulm)

Sygdom (og generelt) / ætiologi / epi	Symptomer (b-symptomer +) / tegn	Udredning	Grad / stadie (hvis relevant) / inddeling	Spredning	Tx	Andet
De 4 store (ca 4000 hver)						
C.mammae Typer: Epi: 5000 kvinder pr år, 30 mænd (alle med BRCA); gennemsnitsalder: 65 (kun 1,5 % under 35 – BRCA) Ætiologi / RF: - Gen (BRCA 1/2) ca 10-15 % af cancerne; 50-85 % risiko for udvikling hvis man har BRCA (findes også andre gener) - miljø (udsættelse for meget østrogen) = sen menopause, tidlig menarch, sen første graviditet/ingen graviditet, ingen amning, - Alder, køn, høj socialklasse, etnicitet (vesten->asien) - Protektive faktorer = “old school livsstil” (amning, tidlig graviditet etc)	<u>Symptomer/tegn:</u> - Axil: smerte eller masse - Mammae: masse, indtrækning/ulceration, smerte - Areola/brystvorte: udfådd (pagets disease of the nipple), retraktion - Hud: ødem/erythema Nb: - erythema DDX (mastitis > inflamatorisk c. mammae = ekstrem malign) → kan ikke objektivt skelnes <u>Typer</u> Knude i brystet (u. 35 år = benignt indtil modsatte bevist):	<u>Opdagelse</u> - Tidlig (90-95%) - Lokalt avanceret (5%) - Metastatisk (3-4 %) <u>TYPER</u> <u>Invasive</u> - Duktal carcinom (75%) - Lobulært carcinom (20%) <u>Non-invasive</u> - duktal CIS (30-40 % risiko for cancerudvikling) <u>Dx (trippeldiagnostik)</u> - Palpation - Radiologi (UL + mammografi) - Biopsi (grovnål)	Cancer-fænotyper: - ER+ (65-75%) - HER2+ (15%) - Negativt for alt (“trippel-negativ”) (15 %) Stagnation (TNM): Udføres meget billigt, da der er så mange, der screenes - Basale blodprøver (basisk fosfatase, leveralt, Ca2+) + OP-prøver - Rtg. Thorax Knudetyper: - Benigne (under 30- 50 år) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ikke neoplastiske <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibroadenomatos (20-80 år) → øget bindevæv ▪ Cystedannelse ○ Neoplastiske <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibroadenom ▪ Intraduktelt adenom ▪ Apokrin metaplasi ▪ Andre - Maligne (over 50 år) <ul style="list-style-type: none"> ○ Invasive (adenomer) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duktalt carcinom (80%) ▪ Lobulært carcinom (10%) ○ In situ carcinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ DCIS (ductal) ▪ LCIS (lobulær) 	Lymfogen: lokalt til axil, subclavikulært, parasternalt Hæmatogent: knogler, bløddele, lunger/pleura, lever, hjerne	<u>Primær</u> → Kir (med sentinelnode biopsi) + efterbehandling: - Mastectomi (med primær rekonstruktion) - Lumpectomi (50-80 %) + stråle (ALLE lumpectomi pt'er SKAL stråles) <u>Efterbehandling</u> (adjuverende) - Medicinsk (kemo, anti-hormon – ALTID hvis under 60 år – over 60 år = specifikke kriterier) - Stråle (lumpectomi etc) - Hormon: Tamoxifen, aromatasehæmmer (ER+ tumor); Transtuzumab(HER2+ tumor)	Bivirkninger til OP: - Reversibel/akutte (akut reaktion) - Irreversibel/sene (fibrose, lymfødeme, stråle-induceret pneumonitis, fibrose) Prognose / recidiv: - 10 års overlevelse = 80 % - Tumor kan recidivere op til 30 år efter! (ofte lymfeknuder, hud, lunge, knogle) → Ingen kurative udsigter ved metastaser (evt. systemisk antineoplastisk terapi) Nb: ved indgift af aromatasehæmmer i præ-menopausal kvinde, skal man give østrogenbinder midlertidigt (da der i starten vil komme et østrogen surge) Hyppige komplikationer: - Tværnsnitssyndrom!!!
C.prostatae Epi: 4000 pr år –overdiagnosticering pga opportunistisk PSA, 3 dør pr dag	Lokaliseret cancer: - ofte ingen symptomer - evt. LUTS, mindsket ejakulat og hæmospermi, hæmaturi Lokal avanceret cancer:	Tumormarkør: Ved symptomer eller anden god grund → PSA Obj. Us.: DRE	Inddeling - Adenocarcinom (langt de fleste) Gradering (Gleason-score) + TNM → risikoprofil	- Direkte indvækst i naborogener → lymfogen spredning → hæmatogen spredning (lunger, lever KNOGLER)	Behandlingsmuligheder: - Primær = Kirurgi radikal prostektomi T1-T2 - Sekundær (ikke operable, T3-T4);	Komplikationer: - Knoglemetastaser er hyppige!

<p>RF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Androgen påvirkning - Familiær disposition 	<p>-LUTS ukarakteristiske smerter/ubehag i perineum -evt. ureteraflukning</p> <p>Metastaserende cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Knoglesmerter, medullært tværnsnit, almen symptomer, anæmi m.v. 	<p>Dx:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRUS m. biopsier (efter MR) → hvis positiv så staging (PET/CT) 			<p>NON-kurativ) = hormonmanipulation (kastretning medicinsk eller kirurgisk)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tertiær (kstraktionsresistens cancer) → palliation med kemo (dårlig) eller nye onkostoffer 	
<p>Colo-rectal cancer</p> <p>Epi: 4000 pr år, 5 års overlevelse 50 %; næsten INGEN under 40 år (få familiære – 1 %)</p> <p>Ætiologi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gen (FAP – 1%, HNPCC – 10%, andre – 10 %) - Miljø: (vestlig diæt = rødt kød, få fibre; rygning, alkohol, inflammatorisk tarm sygdom), adenomer (inkl. FAP) 	<p>Hø.sidig (30%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - B-symptomer - Anæmi!!! <p>Ve.sidig + rectal (70%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ændring i afføringsmønster (variation mellem diare/obstipation – evt blyantsfæces; evt let blødning = hæmokult, men oftes ikke nok til anæmi) - Ileus (med de 4 klassiske symptomer) - Koliksmarter 	<p>Alle pt over 40 år med symptomerne (blødning pr rectum, ændrede afføringsvaner i >4uger; jernmangelanæmi, B-symptomer) = udredning (Pakkeforløb)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obj. Us: DRE - Billedediagnostik (endoskopi – sigmoideumskopi, koloskopi, CTabd/rtg thorax) - Andet: fæces for blod - blodprøver: leveralt (mht metastaser) 	<p>Indeling</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adenokarcinom (98%) <p>Vækstformer</p> <ul style="list-style-type: none"> -polypøs, ulcerende, annular <p>Differentieringsgrad</p> <ul style="list-style-type: none"> -Høj, middel, lav <p>Staging(TNM – Dukes anvendes ikke mere):</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1 = gennem muscularis mucosa - T2 = gennem submucosa - T3 = gennem muscularis propria - T4 = gennem serosa/invasion <p>→ Stadie inddeling og 5 års overlevelse</p> <p>Stadie I: T1-2 (75 % 5 års)</p> <p>Stadie II: T3, T4 (40-70 5 års)</p> <p>Stadie III: T1-4 + N1-2 (30 % 5 års)</p> <p>Stadie IV: M1 (og N/T er ligemeget) (5 % 5 års)</p>	<p>Stepwise: Først til lever → siden til lunger (via portae) → siden systemiske lymfeknuder</p>	<p>Primær → Kirurgi (alt efter stadie og type (hø/ve sidig))</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stadie I: Kirurgisk resektion + anastomose - Stadie II: som I + kemo - Stadie III: som I + kemo - Stadie IV: begrænsede kir muligheder + palliativ kemo <p>Kemoterapien (= kombinationsterapi):</p> <ul style="list-style-type: none"> 5FU (backbone) + - Oxaliplatin - Irinotecan <p>= man giver 2 stofsbehandling, og prøver først en kombi, og siden en anden</p>	<p>Prognose: skæres alt ikke væk, dør man inden 12 mdr >< skæres alt væk er der en 25-30 % 5 års overlevelse</p>
<p>C. pulm</p> <p>Epi: 4000 / år, medianalder 69 år (men ofte tidligere)</p> <p>RF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rygning (80-90% af alle c.pulm) = +10 pakkeår (SCLC, og alle NSCLC udover adenocarcinomet); passiv rygning, asbest (synergisme, hvis rygning) 	<p>NSCLC: hæmoptyse, dyspnoe, smerter, hæshed, stokes krave, dysfagi, preicardieekssudat, metastasesymptomer</p> <p>SCLC: hyponatræmi, cushing-lignende sympt., gynækomasti, metastasesymptomer, paraneoplastiske syndromer</p> <p>Generelt: Hoste (65%), hæmoptyse (35%), hæshed (indvækst i n.recurrens) → senere (brystsmarter – 50%, åndenød 60% → b-symptomer</p>	<p>-CT af thorax / abd med kontrast (infiltrater) + PET/CT (mhp staging)</p> <ul style="list-style-type: none"> -biopsi (CT-vejledt) -bronkoskopi (centrale tumorer = tumor sidder oftest hilært) >< perkutan lungebiopsi (perifære) - Pleuraundersøgelser (hvis der findes væske etc) <p>→ Præ-OP undersøgelse af lugefunktion</p>	<p>Inddeling</p> <p>SCLC 20 % (høj aggressiv, spredt sig hurtigt, operation næsten aldrig mulig, men kemofølsom)</p> <p>NSCLC (strålingsensitiv, ofte OP – ikke kemo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinom 35% (ikke-ryge-relateret) - Plancellulært carcinom 35% (rygerelateret) - Storcellet carcinom 10 % 		<p>NSCLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Stadie I og II: kir. + RT (kun 20 %) -Stadie III,IV: kemo (cisplatin+docetaxel) <p>SCLC: kemo (carboplatin+etoposid)</p>	<p>5 års overlevelse = 10 % (uændret modsat alle mulige andre cancere)</p>

De næststørste

<p>C. testis</p> <p>Epi: 300 / år (germinalcelle = 95 %); 20-40 år (seminomer lidt ældre end non-seminomer)</p> <p>RF: Kryptokisme (nb: ofte vil der være kontralateral CIS)</p>	<p>– Uøm svulst (20-30%) adheareret til testis; tyngdefornemmelse, ubehag – evt gynækomasti, lymfeknude, afløbshindring i ve. testis, smerter, reaktiv hævelse</p> <ul style="list-style-type: none"> - B-symptomer (aggressiv spredning!, men kurrabel pga Cisplatin)-> metastaser (20 % S>< 70 % NS) 	<p>Tumormarkør (AFP, hCG = særligt NS), LDH</p> <p>Diagnose vha: UL + orkiektomi med frysebiopsi</p> <p>Staging (CT-abd/thorax)</p>	<p>Typer</p> <ul style="list-style-type: none"> Germinalcelle (95%) Seminomer (55%) = lidt bedre prognose, lidt mindre aggressiv Non seminomer (45%) (AFP+hCG) -embryonal carcinom -teratom -koriocarcinom -endodermal sinustumor -blandingstumor <u>Non-germinale (5% = leydig/sertoli celler)</u> <p>Stadie</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIS - I: ingen metastaser - II: metastaser (under diaphragma) - III: metastaser (over diaphragma) 	<p>Lymfogen (retroperitonealt), hæmatogen (mest NS)</p>	<p>Primær (alle grader):</p> <ul style="list-style-type: none"> Spermedepoering + Frysemikroskopibiopsi → orkiektomi (+ biopsi af kontralateral testis mhp CIS) <p>Sekundær (grad II, III): NS (cisplatin = da stråleinsensitiv)><seminom (stråleinsensitiv + evt kemo, hvis spredt)</p>	<p>Prognose: 95 % kureres efter cisplatin</p>
<p>C. blære</p> <p>Epi: 2000 / år; 50 % invasive; 80 % recidiv efter resektion (derfor grundig kontrol)</p> <p>Ætiologi (RF):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permanente (køn (3/4 = mænd), alder (90 % over 55 år) - Livsstil (rygning, aromatiske aminer) 	<p>Hæmaturi (monosymptomatisk – længerevarende + RF) eller +/- LUTS</p>	<p>Hæmaturi-udredning:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT-urografi + Cystoskopi → hvis mistanke om tumor (TUR-B + farvning = bioptering) 	<p>Indeling</p> <ul style="list-style-type: none"> -Transitioncellulære (>95%) -Pladeepitelcelle (Bilharziose) (3%) - Adenokarcinomer (<1%) <p>Vækstformer:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Papillomatøs (hyppigst), solid eller ulcerende <p>Grad (Bergkvist):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grad 1: ikke invasiv -Grad 2: måske invasiv -Grad 3: CIS, invasiv -Grad 4: invasiv <p>Nb: 2 typer</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIS = høj malign, og går ofte direkte til metastasering!!! - TNM (gennemgår hele forløbet): Ta (non-invasiv) T1 (gennem sub-epithel), T2 (invasion af overfladisk muskel), T3 (gennembrud af overfladisk muskel), 	<p>Som prostata</p>	<p>Non invasiv (Ta, T1a,b)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TUR-B (kirurgisk fjernelse) - BCG (kun ved CIS) <p>Invasiv</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cystektomi (T1c; T2-T3b) → lave ny blære ud af tarm) - Stråle (T2-T4a) - Kemo (T4, N+,M+) 	<p>Nb: KONTROL er vigtig:</p> <ul style="list-style-type: none"> - low grade hver 4 – 12 mdr (alt efter high eller low grade) i 5 år → cytologi + billeder <p>Recidiv / avanceret</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kurativ kemo, men oftest palliation (stråle, kemo)

			T4 (invasion af omkringliggende organer)			
C. nyre Epi: 500 / år (M:K 2:1) RF: - Miljø: Rygning, overvægt, - Gen: Von Hippel Lindau, ADPKD	Den klassiske triade (10-15%): -Hæmaturi (oftest! = monosymptomatisk 60 %) -Flanke/lænde/mave smerter (20-40%) -Udfyldning i flanken Andet: B-symptomer/metastasesymptomer, anæmi, forhøjet SR, nyrepåvirkning (reninforhøjelse, hypercalcæmi, hypertension), sympt. på ektopisk hormonprod., metastasesympt.	Hæmaturiudredning (som ved c.blære) -Hæmaturi (for blære) + CT-urografi (for øvre urinveje) Blodprøver (ESR) + nyreprøver (krea)	<u>Nyretumor</u> Tumor udgået fra nyreparenkymet (85-90%) -Renalcellecarcinom (RCC) (90%) (malign) -Onkocytom (3%) (ofte benign) -Angiolipom (3%) (benign). Pelvis-tumor udgået fra uretlet (ligesom blæretumores) (10-15%) <u>Tumortyper</u> - Clearcelle (von-hippel-lindau genet er 60 %), 70 % - Andre	-Tumortromber i v. renalis og v. cava -Direkte indvækst i naboorganer -Lymfogen -Hæmatogen (Hyppigst lungemetastaser)	Primær: kirurgi = kun ved N0, M0 = (radikal)<nyrebevarende → øget dødelighed ved radikal, pga manglende nyre – dog større cancer recidiv = vægtning) Andet: Stråler (palliation), kemo (hjælper ikke – dog targeteret behandling med INF-alfa, IL-2 ved RCC)	Prognose: T1: 85% T4: <30 %
Modermærke kræft (se plastkir)						
C. oesophagus Epi: 500 / år RF: Alkohol + rygning , Andet (reflux / barrets oesophagus = præ-malign), achalasi, coeliaki)	-progredierende dysfagi -vægttab -regurgitation -smerter (sent) -hæshed -hoste+ekspiration ved indvækst i bronkie	Oesophagusdoudenoskopi +biopsi -Rtg. Af thorax -UL af hals+lever -Endoskopisk UL -CT af thorax+øvre abdomen -levertal	Adenocarcinom Squamous cancer	OSB: Virchows glandel -lever	Kirurgi: ved involvering af nedre 1/3, evt. interposition af tyndtarmssegment RT: ved øvre 1/3 KT: neoadjuverende(pre-op)5-FU evt palliativ stent	DDx: -benign oesophagusstriktur -achalasi
C. pancreas Epi: 600 / år RF: rygning, ellers ukendt!!	-dybtliggende borende smerter -anorexi -vægttab -pancreasinsufficiens -icterus -opkast	-UL -evt CT -cytologisk undersøgelse -ERCP (mulighed for gv-drænage) -EUL mhp. På resektabilitet	-Adenocarcinom (85%) -mucinøse-, hormonproducerende tumor oa.	-kun mulig ved papilcancer, da disse viser tidlige symptomer. <10% radikalt operable -palliativ (endoskopisk drænage af gv fx)	-Kronisk pancreatit -Prognose: kun 9% lever over et år. Bedre prognose ved hormonproducerende tumor.	
C. ventrikel Epi: 500 / år RF: H.pylori, alkohol, rygning, gen (FAP, HDC1-gen etc), Pernaciøs anæmi/autoimmun gastritis	-apettitløshed (kardinalt) -vægttab (kardinalt) -ved cardia:dysfagi -ved pylorus:opkast af ufordøjet føde+dårlig ånde+udspilling af epigastriet -anæmi+træthed -ved perforation:peritonit	Oesophagusdoudenoskopi +biopsi -Rtg af thorax -UL af hals+lever -GU -Hb -levertal	Adenocarcinom MALT lymfom (infektiøst udløst af Hp) 5%	OBS: Virchows glandel -ovaries -umbilicus (lig. falciforme) -supraclavikulær lkn. -lunge -peritoneum -knoglemarv	Kirurgi: kurabel eller palliativ evt + KT (5-FU, doxorubicin, mitomycin C) -Hp eradikation ved MALT lymfom	DDx: ulcus, tumor i colon/pancreas/lever, kronisk pancreatit, kronisk cholecystit
C. thyroidea Epi: 150-200 / år, (M:K – 1:3), unge (god prognose = typen af cancer >< ældre → anaplastiske) RF: stråler imod hoved/hals; familiær disponering (fx MEN), alder (anaplastiske = ældre)	Alle: STRUMA Specifikke - papillifære, follikulære = ingen - medullære (produktion af serotonin, prostaglandin og andre hormoner = diaré, slaphed) - anaplastiske (hurtigtvoksende, 100% dødelighed)	UL / scintigrafi (kold knude) → biopsi (nb: et fåtal af varme knuder kan være maligne)	<u>Typer</u> Adenom (10%) Carcinom (90%) - God prognose: Papillære (unge kvinder, kolde, 80-90%) + Follikulære (samme som papillære + fjernmetastaser ofte) - Dårlig prognose: Medullære (c-celle tumor) - Meget dårlig prognose: Anaplastiske (kun ældre, død inden 1 år, kolde)		Kirurgi (alle): tumorresektion (ofte subtotal/hemi- thyrectomi) Radioiod-terapi (follikulære, papillære) → livslang substitutionsbehandling (eventuelt)	Nb: metastaser kan optræde selv efter meget lang tid (20 år!) = langvarig kontrol Prognose: - Papillifære (5 års 95 % → 90 % 10/ 20 års overlevelse) - Follikulære (5 års 90% → 85 % 10 år) - Medullære (5 år 80% → 60 % 10 år) - Anaplastiske (median overlevelse = 4 mdr; alle døde efter 1 år – ekstremt få langtids)
Gyn cancerne						
C. cervix Epi: 400 / år (50 % dør); CIN (cervikal intraepithelial neoplasme) = 4000 / år! RF: Altid efter CIN → seksuelt overført - HPV 16,18,31 (i mindre grad 6 og 11) - Herpes (VZV, HSV II) - Mange seksualpartnere, tidlig debut, manglende vaccination før debut, mandlig partner med mange kontakter, rygning, p-piller	- Initialt få til ingen - Ændret blødningstendens - Diffuse dybe mavesmerter - blødning ved korties Senere - B-symptomer - svær vaginal blødning - Metastase eller gennemvækst symptomer	- cytologisk screening (3 år) ved swoop med vatpind til mikroskopi af endocervicellceller Ved positive fund - kolposkopi (kikkert) - biopsi - cervixabrasio (Skrib) - cytologisk undersøgelse	Dysplasien foer kommer i overgangssonen mellem vaginas plade epithel og uterus cylinder epithel (squamo-columnar junction). -Planocellulært carcinom (80-85%) -Adenocellulært carcinom - (small celle carcinoma + neuroendocrin) • CIN I svarer til let dysplasi • CIN II svarer til moderat dysplasi • CIN III svarer til svær dysplasi og carcinoma in situ. C. Cervicis Stadium 0-4 - 0 CIS - 1 Begrænset til cervix uteri - 2 Udbrædelse til øver 2/3 af vagina - uden udbrædelse til bækkenvægen - 3 indragelse af nedre 1/3 af vagina, spredning til bækkenvægen eller kompression af ureteres. - 4 Spredning udenfor pelvis eller til blære eller rectum. (eller metastase)	Først til vagina - senere Oftest ved gennemvækst til Blære eller rectum. Senere bækken knogler. - peritonal spredning - samt hæmatogen og lymfogen spredning	Afhængig af stadiet 0 - Konisatio (kæglesnit) 1- hysterectomi (fjernelse af hele uterus samt øvre dele af vagina). til stadie IA2 fjernes lymfeknuder også. Til stadie I (under 4 cm) tilbydes også bracerterapi eller extern RT og cisplatin-baseret chemo. hysterectomi kræver ofte adjuvant RT, eller cisplatin chemo. 2-4 - avanceret stadier tilbydes RT og cisplatin-baseret chemo. Americanerne bruger et nyt drug hycamtin sammen med cisplatin.	?? - menses - kroppen ordner i 90 % af tilfældene selv CIN, selv til de sene stadier.
C. endometrie	Blødninger hos postmenopausale kvinder.	Gynækologisk undersøgelse Diagnosen stilles ved en biopsi af	-Adenocarcinom udviklede fra endometriehyperplasi	Gennemvækst (vagina, vesica, colon) peritolant	-Behandlingen af livmoderkræft består af abdominal hysterectomy, bilateral	Prognose: 75% to 95% for stage 1

Epi: 600 / år, > 40 år RF: Metaboliske syndromer-ting (DM II, Hypertension, høj BMI), øget østrogenpåvirkning (se c.mammæ)	- Hos kvinder i den fertile alder er det hyppigste symptom pludselig kraftig blødning. - Blødning mellem menstruationerne kan være det eneste symptom. - udfald af en ukarakteristisk type, ofte idelugtende og blodtilblandet, som følge af døende væv	livmoderslimhinden. Derudover bruges ultralyd, CT eller MR skanning til at diagnosticere og stadieindele. Tumormarkør: CA-125	O: CIS IA-C: Tumor begrænset til endo og myometriet IIA: endocervical glandelinvolvering. IIB: cervical stromal invasion IIIA: tumor invaderer serosa eller adnexa, eller malign peritoneal cytologi IIIB: vaginal metastasering IIIC: metastasering til pelvis eller para-aortale lymfeknuder IVA: invasion af blærer eller colon. IVB: fjern metastase, intraabdominal eller inguinal lymfeknuder	retroperitoneale lymfeknuder	salpingo-oophorectomy, para-aortal lymfeknude sanering. Hos kvinder, hvor operation ikke er muligt, eller som supplement til endometrie-cancer i et sent stadie, anvendes strålebehandling. Hos nogle kvinder med meget fremskreden kræft, eller hvis der er tale om en ellers kureret kræftsygdom, som er vendt tilbage, kan der anvendes hormonbehandling til at hæmme udviklingen (men det kurerer ikke).	50% for stage 2 30% for stage 3 less than 5% for stage 4
C. ovarie Epi: 600 / år RF: BRCA I, II gen; P-piller har BESKYTTENDE effekt	Opdages generelt meget sent!!! (da dybtliggende organ) - B-symptomer + madlede - øget abdominal omfang - meteorisme - urge - suprapubiske/pelviske smerter - Hormonproducerende tumore # Både godartede og ondartede svulster kan give væske i bughulen og brysthulen.	- serum BHCG - serum alpha-fetoprotein (AFP) - lactate dehydrogenase (LDH) - serum CA-125 til follow up - CT - trans-vaginal UL - MR - biopsi	Ovarian epithelial carcinoma (serøs 50% eller mucinøs 30%) - Sex cord-stromal tumor (østrogen-producerende granulosa cell tumor og virilizing (Sertoli-Leydig cell) tumor og arrhenoblastoma. 8% - Stamcell (oozyter) tumor 5% - endometrioid 15% - Blandede. - (Brenner tumore 5% benign) Staging Stadige 0-4 (0 CIS) Stadige I - Begrænset til en eller begge overier - med og uden kapsel gennemvækst. Ingen maligne celler i acides eller peritoneal skyld. Stadige II - spredning til uterus, slapix eller pelviske strukturer eller positiv skyld. Stadige III - mikroskopiske/makroskopiske (<2cm) peritoneale metastaser/implantater uden for pelvis, eller begrænset til pelvis med udbrændelse til ilium eller colon eller omentriet Stadige IV - fjern metastase til lever eller andre organer uden for det peritoneale gebet Para-aortic lymfeknude metastaser betragtes som lokale (Stadige IIIC).	peritoneal carcinose lever para-aortiske lymfeknuder colon + ilium.	- Tidlige stadier I-II : unilateral oophorectomy eller bilateral oophorectomy. II salpingectomy, hysterectomy. Til tidlige stadie IA laves kun unilateral salpingo-oophorectomy," USO - Til senere stadier III-IV: Fjernelse så meget af tumormassen som muligt (debulking surgery). Samt intrapreotonal chemo.	DDx - POS - ekstruterin graviditet
Atypiske (men hyppige) cancere						
C. CNS						
Hæmatologiske cancer (se hæm. Note)						

Ukendt Primær Tumor (CUP) – patologisk disciplin mest

- Generelt

- o Def: Sygdomsgruppe, hvor man på biopsi har verificeret metastaseret sygdom fra primær udgangspunkt (men hvor man trods omfattende udredning/Dx, ikke er i stand til at identificere primærtumor) → heterogen sygdomsgruppe
 - Karakteriseret ved: tidlig og uforudsigelig spredning, svært/umuligt at finde primær tumor, korte sygdomsforløb – delvist fordi man ikke finder tumor, og delvist fordi at tumortypen oftest er højaggressiv
 - CUP: Cancer of Unknown Primary Origin (navn der gives til den metastase, hvis primær tumor, man endnu ikke har fundet) –
 - Histologi: adenocarcinom (50 %) > udifferentieret carcinom (25%) > planocellulær carcinom; ubestemmelig (10% hver) > andet
 - Primære cancer: oftest lokaliseret i dybe/svært tilgængelige regioner = lunge (25%); pancreas (23%) > lever/galde ; nyre/binyrer; colon (hver 8 %)
 - Metastase (CUP'en) lokalisation: **Lunge (50 %) > Lymfeknuder (35%) > Lever (25 %) > knogle, hjerne (15 %) > abdomen (10%)**
- o Essentielle problem:
 - Effektiv Tx af cancer kræver en tilgrundlæggende Dx, da Tx skal være målrettet (evt targeteret) → uden en ordentlig diagnose, kan man ikke påbegynde behandling hurtigt nok (= derfor høj dødelighed blandt denne sygdomsgruppe)
- o Typer sygdom
 - **Favorable gruppe (15 %)** = der hvor man finder tumor (se Dx) – ofte en "nem" tumor, hvor alder, køn, og lokalisation spiller og/eller IHC/biopsi giver godt svar (nb: har dog stadig lavere overlevelse end resten, pga. cancertypen ofte er meget aggressiv)
 - **Ufavorable gruppe (85%)** = Tumor findes ikke (ofte lever/hjerne metastaser eller multiorganinvolvering 30-50%)
- o Epi

- Udredning (Dx)
 - o Tankegang:
 - Incidens: 3-5 % af alle nyopdagede cancere
 - **ALDER + KØN + LOKALISATION** (af metastasen – ofte ligger canceren i regionen, hvis det er lymfespredning – dog kan det være hæmatogen spredning, og potentielt fjermetastase) – kombiner disse 3 ting, og man ved oftest, hvor man skal lede først/mistænke til lokalisation af primær cancer

CUP		Unge år		Voksne	
Lokalisation	Børn	Mand	Kvinde	Mand	kvinde
Lunge	Ews (knogle), GCT(genitalia), Wilms tumor(nyre)	Osteosarkom, EWS(knogler)	Do	GI, PB, Nyrer, Prostata	Mamma, GI PB, Ovarier, Nyrer,
Liver	GCT(genitalia) neuroblastom (hjerne) Wilms tumor(nyre)	Melanom, hud	Do	GI, PB, Genitalia (seminom),	Do
Hjerne		Melanom, hud	Do	Lunge, melanom, nyrer, GI, PB	Gyn, lunge, bryst, melanom, nyrer, GI, PB
Knogle	Neuroblastom (hjerne)		Cervix	Prostata, lunge, bryst,, thyroidea, nyrer	Lunge, bryst, thyroidea, nyrer

- Fx
 - o Ung + kvinde + halsmetastase → tænk: melanom eller thyroidea ; gammel + mand + knogler → c.prostatae ; gammel + mand + halsmetastaser → lymfom, c.pulm, c.ØNH (specielt hvis alkohol/ryge anamnese)

- Hjælpemidler

- Billedediagnostik (CT, PET/CT)
- Makroskopisk patologi
 - o Clues: farve, konsistens, struktur (solid, cystisk, nekrotisk)
- Histologi (mikroskopisk) → ud fra følgende clues i sekundær tumor, man man oftest sige noget om primær tumor (men ikke altid, hvis de enten ligner EKSTREMT og ligger lige ved siden af vævet ELLER, hvis de er så de-differentierede, at man ikke kan erkende primærtumor):
 - o Vækstmønster
 - Solidt; kirtelformationer (adenocarcinom), Duktusstruktur, irregulær kirtelformation; ekstracellulært materiale (keratin, pigment, slim, kolloid, grundsubstans, knoglemateriale)
 - Vævsreaktion (desmoplasi; blødning, nekrose, inflammation, regression)
 - o Cytomorfologi ("cytologiske malignitetskriterier" + pleomorfi, bluecells, signetring-celler, sarkomatøs etc)

	<i>Vævsmønstre</i>
Lunge	Adenosquamos, prominente kirteldannelse, småcellet morfologi, neuroendokrine træk
Bryst	Solide reder, ductstrukturer, trabekulær og cribriform vækstmønster, comedonekrose, beskeden kerneatypi
Prostata	Små monomorfe kirtler, prominente nukleoler, mangel på mucin, ingen/beskeden kerneatypi (pleomorfi)
Colon	Irregulære kirtler udklædt af pseudolagdelte cylinderepitelceller med cigarkerner, nekrose, evt mucin
Ventrikel	Mucinproduktion, signetringceller

	<i>Cytomorfologi</i>	
Cellemorfologi	Mand	Kvinde
Clear cells	Nyrer	
Signetringcelle	Ventrikel, GI	Ventrikel, GI
Neuroendokrin	Lunge, GI	Lunge, GI
Sarkomatøs	Lunge, nyrer	Lunge, nyrer
Bifasisk	Oropharynx, lunge	Genitalia, lunge, oropharynx

- o Ekstracellulært materiale
- o Vævs-reaktion (desmoplasi? Inflammation? Angiogenese?)

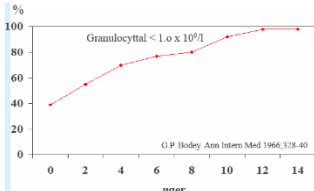
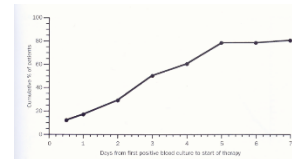
- Immunhistokemi (grovnålsbiopsi) – kan ikke ses med blotte øje
 - Linie bestemmelse (vha stof-reaktion med immunohistokemisk farvning) → epithelial >< mesenkymal >< neuroendokrin >< hæmatologisk (lymfom)
 - Bestemmelse af primær organ ("immun-paneler")
 - Organspecifikke fx PSA ved c.prostata (farves vævet op, kan det KUN være den type tumor)
 - Organ-vejledende (giver hint om hvilket organ det kunne være)
- DNA-microarray (fremtid? Genetisk bestemmelse af metastase, så man på database, kan se hvilken vævs-sekvens den ligger tættest på = primær tumor findes → virker IKKE endnu af mange årsager
- Materialer
 - Finnålsbiopsi (kan ikke være diagnostisk, men kan give et hint!)
 - Grovnålsbiopsi (hvis man finder noget på finnål, må man lave grovnål, idet man med denne kan farve med immunhistokemi = diagnostisk!)
 - Andet: resektat, ektomi
- Det normale forløb:
 - Lymfeknude (eller anden CUP) findes
 - 1) forsøg på at visualisere (evt UL, men altid CT abd/thorax + MR hoved/hals, columna, bækken)
 - 2) Blodprøver (inkl. Relevante tumormarkører – se disse under tumormarkører! – fx ved ung mand 20-30 SKAL man altid have AFP og hCG tidligt i forløbet)
 - 3) grovnålsbiopsi (helst, da denne er diagnostisk, og kan anvendes til immunhistokemi)
 - 4) hvis positiv, vil man lede med lys og lygte efter primær cancer (PET/CT, skopier af alle slags etc) = 20 % findes og behandles målrettet – resten gør ikke og har kort levetid
- Tx
 - Favorable gruppe (her findes primær tumor) → specifik behandling (bedre prognose end ufavorabel gruppe (85%))
 - Ufavorabel gruppe (tumor findes ikke) → behandles på Riget, OUH eller Århus, hvor de har regimer (= generelt ingen standard behandling findes, men ofte 3-stofs-behandling stærkt skræddersyet) – ofte taxaner + platiner

Akutte onkologiske tilstande

- Akutte cancer diagnoser / ved at dø ved diagnose-tidspunktet pga akut påvirkning af krop (= tumorer, der kan give akutte problemer på diagnosetidspunktet pga meget aggressiv vækst) – men ikke dem, der giver nedenforstående komplikationer (dette kan være alle typer cancer)
 - Højaggressive lymfomer (lymfoblast-lymfom, burkitt's lymfom)
 - Akutte leukæmier
 - Germinative tumorer (særligt non-seminom)
 - Anaplastiske thyroidea cancer
 - Inflammatorisk c.mammæ (mastitis carcinomatosis)
 - C.pulm (SCLC, mesotheliom)
 - C.pulm med knoglemarvsindvækst
- Udredning tankegang
 - Dx
 - Symptomer (SOCRATES) og kliniske fund:
 - Tumor >< behandlingskomplikation (lige efter behandling) → "Tidsrelation"
 - Hvor lang tid efter behandling?
 - Debut (hurtigt indsættende symptomer som fx smerte i ryggen akut, er meget mere alvorlige, end symptomer, der er kommet over tid)
 - Tænk altid i 1-4 (primær tumor, sekundær tumor/metastaser, paraneoplastisk syndrom; kemo/b-symptomer)
 - Tx
 - Effektiv behandlings overvejelser
 - Hvor meget tidligere behandling har pt fået (og er den effektiv, hvis pt præsenterer med akut onkologiske symptomer som nu?)
 - Skal behandling rettes imod tumor (årsag) eller akutte komplikationer (palliation)
 - Er der konkurrerende lidelser af betydning, som skal tages højde for?
 - Behandlingsformål
 - Kurativ >< pallierende? (hvilke mulighed har vi?); Fordele<> ulemper (risk-benefit) ved behandlingerne → skal man evt undlade behandling pga terminal sygdom?
 - Skal det behandles akut eller kan det vente?

Organsystem	Akut onkologisk tilstand	Årsag	Sympt/fund	Paraklinik	Tx	Komplikation ved non Tx
Kardiovaskulære	- Hjerttamponade / perikardie eksudat	- Indvækst af maligne celler i perikardiet = producerer	Kræver 400 mL eksudat (norm = 10 mL)	- Rtg Thorax (særligt vaseformet hjerte)	Akut - Symptomatisk: Ilt (maske hyperbar)	Hjertestop

<p>Andet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iskæmisk hjertesygdom - CHF - Arytmier 		<p>eksudat (oftest direkte indvækst fra c. pulm/oesophagus eller metastaser fra andre cancere fx c.mammae, lymfom, leukæmi, melanom, GI, sarkom)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stråleinduceret 	<ul style="list-style-type: none"> - Bechs triade (↓ BT, ↑JVP = se vener; St.c = dæmpet hjertelyde) = sjældent alle tre, men pathomonisk - Andre symptomer: Åndenød, hoste, retrosternal smerte 	<ul style="list-style-type: none"> - EKG (dæmpning) - EKKO (bedst!) → viser væske i perikardie 	<ul style="list-style-type: none"> - Årsag: Pericardiesetese <p>Kronisk (profyaktisk så det ikke recidiverer):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kemo, stråle, pleuropericardielt vindue 	
<p><u>Respiratoriske</u></p> <p>Andet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstruktion af luftveje - Hæmoptyse - Pneumoni /pneumonitis - Pleura-eksudat 	<p>- Vena cava superior syndrom</p>	<p>Blokering af de store vener (v.cava superior oftest – nb: ikke CHF)</p> <p>Cancertype:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 70 % = c.pulm (oftest SCLC) - 10 % hver (3 stks) = (malignt lymfom - andre maligne sygdomme (c.mammae metastaser; c.test/ovarie - non-maligne sygdomme (CVK thrombose) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dyspnø+ødem (hals, ansigt, OE), venestase (evt Stokes krave!!!) - Andet: hoste, brystsmerte, hæshed, kollateraler (caput medusae på thorax) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rtg/CT thorax - Histologisk diagnose (nb: syndromet er sjældent livstruende i sig selv, og man har tid til biopsi/ordentlig diagnose) → bronkoskopi, glandelbiopsi 	<p>Alt efter biopsi svar (cancer type) →</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kemo = 90-100 % effektivt (SCLC, lymfom, germinativ cancer) - Stråle = mindre sandsynligt, at det fjernes (andre tumorer) - Kir → oftest stent <p>Anden årsag = fjern CVK, evt AK eller thrombolyse?</p> <p>Støttende Tx: Stent, ilt, steroid, diuretika, morfika</p>	
<p><u>Gastro-intestinal (GI)</u></p> <p>Andet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - blødning 	<p>- Ileus (mekanisk = obstruktion eller paralytisk = ofte pga stråle)</p>	<p>Obstruktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumorindvækst (mave/tarm tumor, gyn.cancer) - peritoneal - carcinose/ascites (c. ovarie) 	<p>Se m/t note for ileus-4 klassiske symptomer (mavesmerter, udspilet abdomen, afføring/flatus stop, opkast/kvalme evt fækulent)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tom CT over abd (væskespejl, dilaterede tarmslynger) - Blodprøve! (nb: Elektrolytforstyrrelser) 	<ul style="list-style-type: none"> - Korrektion af elektrolytforstyrrelser - Kir (lokaliseret = aflastning med stomi/intern anastomose) >> tarmdysfunktion = konservativ behandling) 	
<p><u>UG (urologi)</u></p> <p>Andet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blødning 	<p>- Afløbshindring (øvre og nedre)</p>	<p>Øvre</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstruktion pga c.colli uteri, ovarii, blære, prostata, recti) - Idiopatisk (ardannelse efter kir/stråle) - Nb: Tumor lysis syndrom (kan give urinsyre sten) <p>Nedre</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumortryk (c.prostatae, c. blære) - Striktur (strålefibrose) - Koagler (tumorblødning) - Medullært tværsnitssyndrom (cauda equina) 	<p>Se urologi note for urolithiasis (akut: smerte>< langsomt udviklende = monosymptomatisk anuri)</p> <p>Se urologi note for urolithiasis (infravesikal):</p> <ul style="list-style-type: none"> - smerter over blæren + LUTS 	<ul style="list-style-type: none"> - Blodprøve: s-krea - UL (hydronephrosis), CT-abd (lokalisering af obstruktion), Renografi (enkelte nyres påvirkning) 	<ul style="list-style-type: none"> - Behandl grundmorbus (evt aflastning med nefrostomi) – evt stent eller urinafledende OP 	
<p>CNS / neuro</p> <p>Andet: intrakranielt blødning</p>	<p>↑ICP (intracranial pressure)</p>	<p>Hjernemetastaser (obstruktion af CSF, hjerneødem, mass-effect) → ↑ICP</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Globale: hovedpine, kvalme/opkastning, synspåvirkning, bevidsthedssvækkelse, krampes - Fokale: Pareser, sensibilitetsudfald (nb: modsidige) 	<ul style="list-style-type: none"> - AKUT MR (evt CT) 	<ul style="list-style-type: none"> - AKUT neurokir (shunt for CSF) / stråle → indtil da "staaaler" man (høj dosis prednisolon, antikonvulsiva fx diazepam) 	
	<p>Medullært tværsnit/ "tværsnitssyndrom"</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-10 % af alle onko pt'er (for 10 % er dette det iatrotrope symptom der giver cancerdiagnosen) - 35 % af pt er i live efter 1 år (= Tværsnit er prognostisk dårligt tegn – indikator for tumorprogression = dødsårsag) 	<p>Årsag: Knoglemetastaser i columna (hyppigst) >> epidural metastase, indvækst fra paravertebrale tumorer (sjældent)</p> <p>Ætiologi og overlevelse: c. mammae (6-9 mdr), c. prostata, c. pulm (3 mdr), lymfom (12 mdr), myelomatose</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cauda-equina symptomer (tænk akutte rygpatient): Smerter + svaghed > Sensibilitetsudfald (ANS, PNS) = kraftnedsættelse, sphinctersympt 	<ul style="list-style-type: none"> - MR (70 % = thorakale pga c. pulm/c.mammae – 20 % lumosacralt – 10 % cervikalt) 	<p>Præsentationssymptom>< terminal pt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generelt: Høj dosis prednisolon (mindsker ødem) → Akut kirurgisk indgreb (altid ved ukendt histologi = præsentationsymptom) / stråle (oftere ved terminale pt'er, hvis kir ikke mulig) 	<p>Præsentation og funktionel status:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ingen neurologiske udfald (80% har gangfunktion efter) - Lette neurologiske udfald (50 % har gangfunktion efter) - Paraplegi (5 % genvinder gangfunktion)

<p>Endokrinologi (metaboliske tilstande)</p> <p>Andet: - HypoMg2+, HypoNa+ (SIADH), Dehydratio</p>	<p>Malign hypercalcaemi (Ca2+) -> oftest paraneoplastisk syndrom (PTHrP produktion)</p> <p>Tumor lysis syndrome (hyperK+ = inde i de lyserende celler; Hyperurea = purin problem)</p> <p>→ lymfom/leukæmi = de dårligt differentierede (AML, ALL, burkitts)</p> <p>Typer: - Behandlingsrelateret TLS - Spontan TLS (uden behandling) hurtig lysering = urat udskilles</p>	<p>Epi: 10-20 % af avanceret kræftsygdomme (Størst risiko: Myelomatose > c.pulm (NSCLC), c.mammae, esophagus etc)</p> <p>Årsag: Ukendt (formentlig rpPTH = paraneoplastisk syndrom + cytokiner fra knoglemetastaser) + (osteoklastfremkaldt resorption)</p> <p>- Komplikation til behandling af leukæmi/lymfom (men nogle gange uden behandling) → pludselig stor nedbrydelse af celler (= frigivelse af intracellulære stoffer som purin = urea, K+ etc)</p>	<p>Stones, bones, moans & groans:</p> <p>CNS: Depression, konfusion, coma, muskelsvaghed Hjerte: Blok, asystoli (kort QT, bred T-tak) GI: Anoreksi, kvalme, opkastning, forstoppelse, smerte Renal: dehydrering, polyuri/dipsi</p> <p>- Akut nyreinsufficiens (pga hyperphosphor eller uric acid); gout</p> <p>- HyperK+, HyperPhosphatæmi, HypoCa2+ (opbruges af Phosphat, og udfældes); Hyperurea; lactoacidosis</p>	<p>- Blodprøver: PTH, rpPTH, Ca2+, D-vit (hele) Hyperparathyroidea-pakken)</p> <p>Blodprøver</p>	<p>Symptomatisk: - Rehydrering (NaCl 3-6 l/døgn)</p> <p>Årsag: - Antineoplastisk behandling - Bisfosfonater (hæmmer osteoklastfunktion – ingen øget overlevelse, smertestillende effekt, færre frakturer)</p> <p>Andet: loop (efter gendannet plasmavol), steroid, calcitonin</p> <p>Hæmodialyse</p>	<p>S-Ca2+, er indikator for overlevelse ved c.mammae (1,41 = 18 mdr) > 1,51 (3 mdr)</p>
<p>Hæmatologi (thromboemboliske sygdomme)</p>	<p>DVT, PE, DIC</p>					
<p>Behandlingsrelaterede komplikationer</p> <p>Andet: - Anafylaksi (muse-monoklonale antistoffer), GI-problemer, Knoglemarv, hjerte, urinveje, psykisk</p>	<p>Febril neutropeni</p> <p>Def: feber (nb: de kan ikke altid give en reaktion!!!) + - granulocytalt under 0,5 ELLER - lymfocytalt under 1,0</p> <p>Generelt: → får at vide, at de skal ringe direkte til onkologisk afd (udenom AMA) → Dette er MIDLERTIDIG neutropeni (kemo) = bakterier > Skal skelnes fra langvarig neutropeni (HIV, transplantations pt'er), hvor VIRUS er et stort problem – for disse problemer er problemet bakterier og/eller svamp (særligt leukæmi og lymfom)</p> <p>GRAF: antal procent, der udvikler infektion pga neutropeni (efter x- antal tid) = alle får infektion indenfor 12 ugers neutropeni</p>  <p>2 typer neutropeni infektioner alt efter cancer: - Onkologisk (solide tumorer = bakterier >>> svampe) - Hæmatologisk (flydende tumorer = bakterier > svampe)</p> <p>Bakterielle agens: - Onkologiske (Solide tumorer) → bakterier (95%, svampe 5%)</p>	<p>RF (nb: alle der er neutropene ud fra def., vil udvikle infektion af nogen type over 6 uger): - Alder (jo ældre) - Performance status (ECOG) + co-morbiditeter - Metabolisme/elimination (nedsat lever/nyre funktion eller ændret fordelingsvol. Fx 3rd spaced) - Hypoplasi af knoglemarv (Metastaser, fibrose, kemo/stråle terapi – afhænger af dosis og type kemo: mild, moderat, svær neutropenisk effekt) - Obstruktion (stase/manglende clearance i fx tarm, galde, urin, luftveje) - Læsion på anatomisk barriere (= infektionsadgang!) – nb: mucositis, fremmedlegemer (katetre!)</p>	<p>Nb: pga immunosuppression, vil pt IKKE kunne give et ordentligt respons!!! = ekstrem syg pt kan se total upåvirket ud</p> <p>Sympt: feber (DDx: kemo-feber – fås ofte tidligt efter kemo, imens neutropeni er uger efter kemo)</p>	<p>FOKUSJAGT: - Anamnese + obj u.s. - D+R (blod, urin, sår etc), podninger, hæmatologi, CXR</p>	<p>JO HURTIGERE BEHANDLING IGANGSÆTTES, des større overlevelse! (herunder</p>  <p>overlevelseskurve for E.coli – kan være MEGET værre) → Ale skal dog ikke have Antibiotika – det, der er afgørende er: - Grad af febrilia/ AT-påvirkning/kliniske tegn på infektion (nb: kan måske ikke få feber) + CRP - Grad af neutropeni</p> <p>Empirisk antibiotika (Piperacilin/Tazobactam) + - Aminoglykocid (= synergisme effekt; CAVE: cisplatin behandling, da stoffet potentiierer aminoglykocid's nefrotoksiske effekt ekstremt!) - Metronidazol (hvis mistanke om anaerob bakterie fx i tarmen)</p> <p>→ Efter dyrkningssvar (snæver behandling)</p> <p>Prognostiske faktorer (for overlevelse): - Grad/varighed af neutropeni - Starttidspunkt for Antibiotika!!! - Infektiose agens (svamp er livsfarligt,</p>	<p>NB: hvis pt kommer tilbage med fortsat feber efter - 2 dage (gør ingenting, hvis vedkommende allerede er på antibiotika) - 7 dage uden virkning (se D+R og tag ny D+R → giv evt svampemiddel, hvis dette er indiceret)</p>

		- Hæm (lymfom/leukæmi) → bakterier 90%/80% > svampe 10/20%			ligesom visse bakterier fx pseudomonas >> E.coli) - Valg af antibiotika	
--	--	--	--	--	--	--

- Akutte syndromer ved onkologi:
 - o "tumor lysis syndrom": ved kemoterapi ved svær non-hodgekin og leukæmi → hurtig celledød, med release af intracellulært K+, PO4+ + urea (Tx: Iv-fluids, elektrolyt-rettelse individuelt)
 - o Hypercalcæmi (Tx: Iv-fluid, diuretica, bisfosfonater)
 - o Tværsnitssyndrom (Tx: steroid + MRI)
 - o Pericardiel tamponade (Tx: som normalt)
 - o Vena Cava Superior syndrome

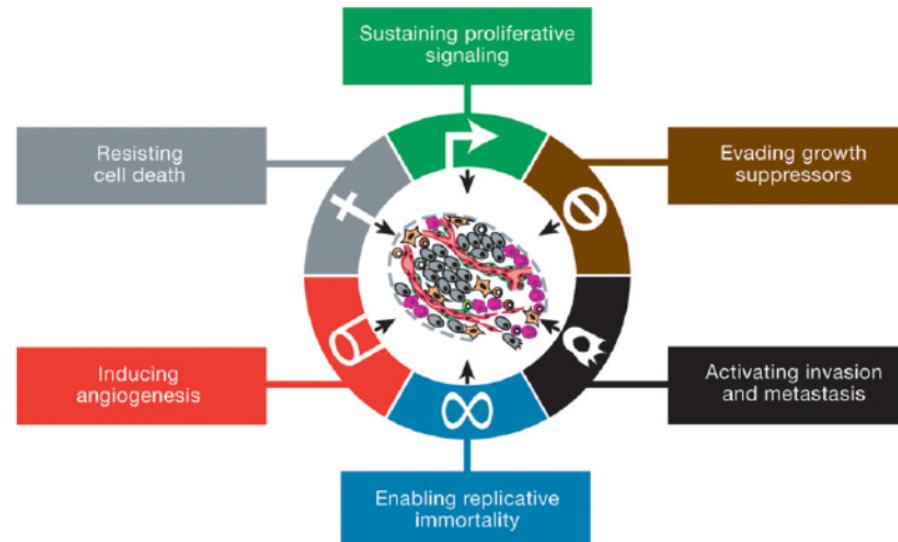
Behandling af cancerpatienten (klinisk farma)

Fysiologi / patofysiologi

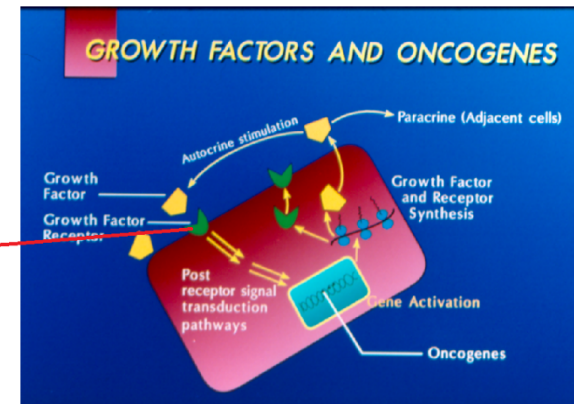
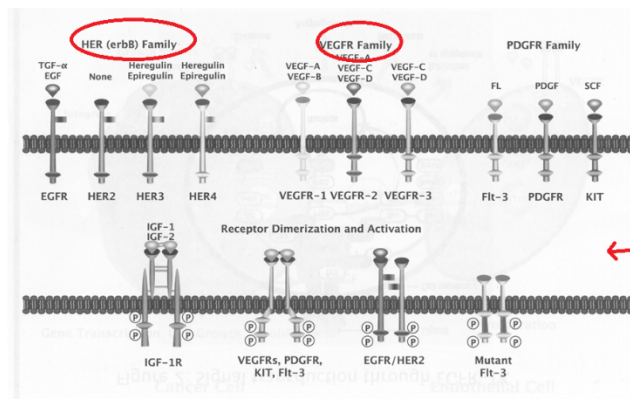
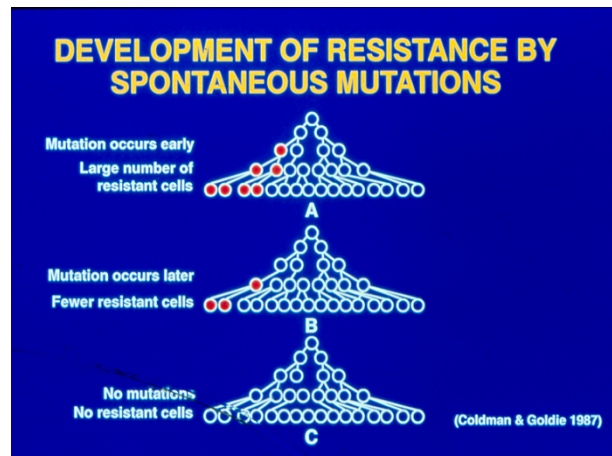
- Generelle principper
 - o Begreber
 - Neoplas: celle, der afviger regulering fra kroppen
 - o Terminologi (nb: der er dog undtagelser – fx er lymfomer altid maligne)
 - o Klassifikation af cancer
 - Overgruppe: Carcinom, sarkom, lymfom, neuroendokrin tumor
 - Undergruppering: adenocarcinom, planocellulært carcinom, SCLC, malign melanoma, T-/B-lymfom etc etc

	Benign	Malign
Epithel	- om	- carcinom
Bindevæv	- om	- sarkom (fås generelt kun i 0-30 års alderen)

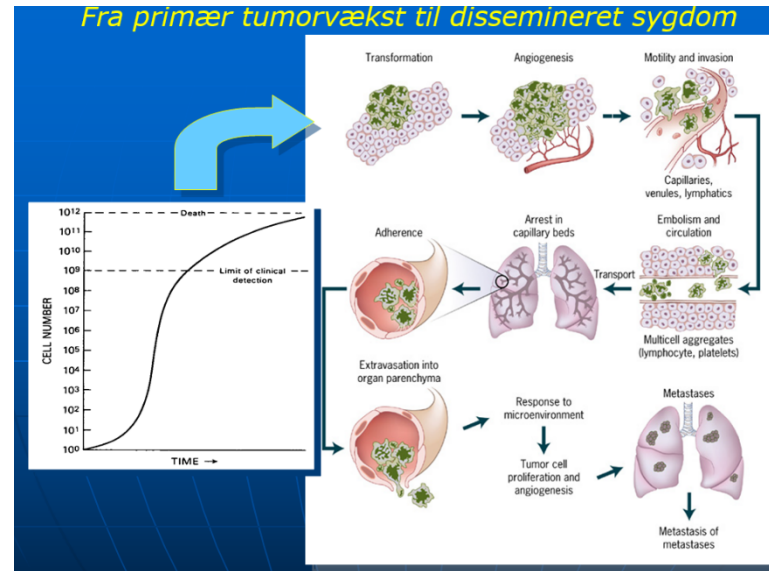
- Patofysiologi
 - o Carcinogenesen (sker som følge af exponering – se ætologi del):
 - Tumorcens fænotypiske karakteristika (Forskellen mellem den normale celle og cancer cellen → nb: alle disse mekanismer er farma-targets)
 - **Ukontrolleret vækst**



- Proto-onkogen → onkogen (speeder i bund)
 - Tumor suppressor gen mutation (bremsen slået fra) fx p53
- Udødelighed
 - Defekt i apoptosen (øget ekspresion af Bcl2)
 - Vækstpotentiale uendeligt (telomerase)
- Potentielle egenskaber
 - Angiogenese (nb: "det angiogenetiske skift", når cellegruppen er nødt til at udvikle karforsyning er når tumoren vokser sig udover 1-2mm)
 - Invasion og metastasering (kræver en masse genetisk ekspresion, som cellen kun kan erhverve gennem mange mutationer → "bad soil" teorien)
- Genetisk instabilitet (= fører til heterogenicitet / øget resistens = problem for target terapi)
- **Heterogenicitet** (pga genetisk instabilitet og vækst potentiale som overstående beskrevet, vil carcinogenesis med tid føre til, at canceren går fra at være monoklonal til poly-clonal tumor, med mange forskellige cellelinjer)
 - Problem:
 - Svært at ramme med target terapi
 - Hvis bred kemoterapi gives, er der risiko for resistensudvikling

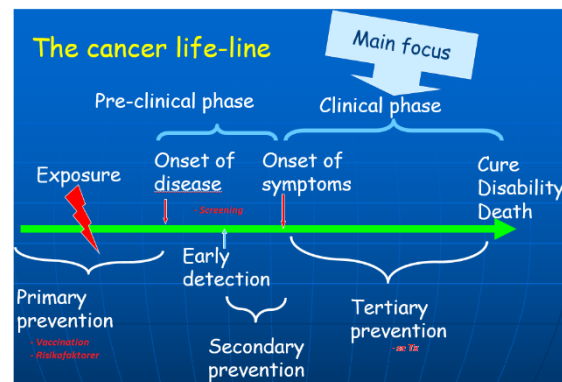


- Cellens autoregulation sker via para/autokrin sekretion af vækstfaktorer /receptor – nogle af de vigtigste receptorfamilier er:
 - HER-receptorer (EGFR = ligand)
 - Subfamilier (der alle måske en dag kan rammes af specifikt stof)
 - VEGFR-receptor (angiogenese)

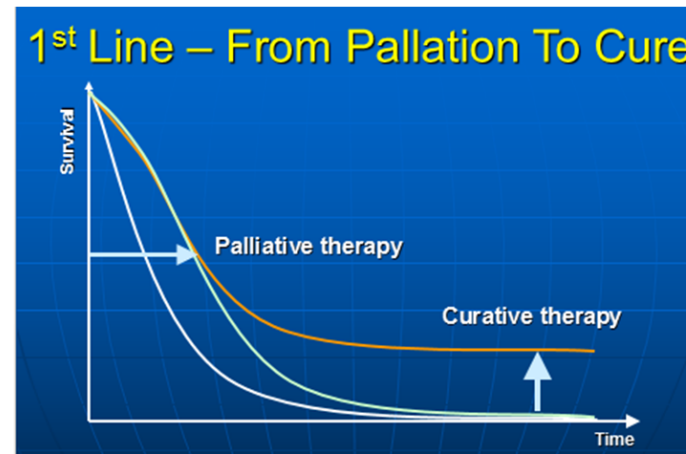
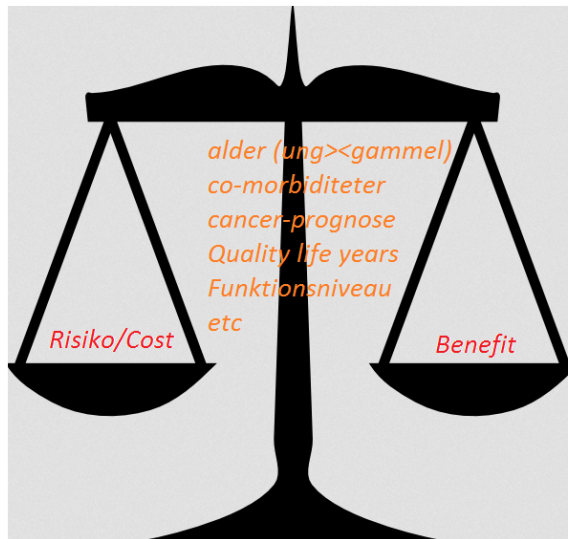


- Metastasing/invasions processen:

Behandlingsmuligheder
- Generelt



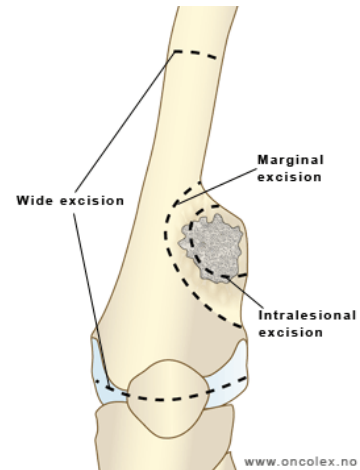
- Behandlingsoversigt:
 - Profylakse
 - Primær (vaccination + epidemiologi/forebyggelse af Risiko Faktorer (RF)) → mål: sygdom ikke opstår
 - Sekundær (Screening) → mål: fange sygdom i tidligt stadie og fjerne exponering/behandle
 - Tertiær (behandling Tx) → mål: kurativ < palliativ
 - Stråling (se stråle afsnit under behandling)
 - Extern
 - Intern
 - Brachyterapi
 - Radio-iodbehandling etc)
 - Medicinsk (se herunder)
 - Kemo
 - Targeteret
 - Kirurgi
 - Understøttende/palliativ behandling
- Behandlingsmål



- Essens: det er EKSTREMT vigtigt at gøre det klart for pt og sig selv, hvad MÅLET er med behandlingen, idet man skal indordne HELE forløbet efter dette (graf herover viser, forløbet for hver af understående behandlingstyper i oversigt – hvid streg = uden behandling, vil alle dø efter en given tid, men med palliativ medicin, vil man kunne øge livstiden, men alle vil stadig dø med tiden – ved kurativ behandling, vil der derimod være en procentdel, der "helbredes":
 - **Kurativ behandling:** Helbredende behandling (fjerner "al" cancer fra kroppen → nb: man bliver ALDRIG rask, men man siger, at efter 5 år, er der god risiko for, at der ikke kommer recidiv – nb: fx c.mammae/malignt melanom recidiverer 20-30 år efter!) – med den kurative behandling får man oftest "**understøttende**" **behandling** (se under palliationsafsnittet), der fjerner værste bivirkninger, og gør den kurative behandling mere tolerabel.
 - **Adjuverende behandling:**
 - Def: Supplerende (adj)/forebyggende behandling, man får tilbudt **EFTER** (tilsyneladende) radikal operation, hvor der ikke er TEGN på restsygdom (for at nedsætte risikoen for recidiv/mikrometastaser fx fra 10 % til 5 %) – kan være alle modaliteter af behandling (stråle, medicinsk – både kemo og targeteret, immuno, hormoner)
 - Fx: alle kvinder der er lopectomeret SKAL have adjuverende terapi (modsat radikal); c.olon, c.pulm (NSCLC)
 - Effekt: ofte kun 5-10 % (rykker altså IKKE det store)

- **Neoadjuverende behandling:** supplerende behandling INDEN operation (ofte for at gøre tumor operabel, ved at mindske størrelsen) = **downstage tumor**, så den bliver operabel (og kurativ)
- **Konkormitant behandling:** Strålebehandling, der suppleres af små doser kemo på samme tid (for at potentiere strålen) (anvendes fx ved særligt følsomme områder som c.oesophagus)
- **Palliativ behandling / "understøttende behandling"**
 - **Formål:**
 - Tumorsvind
 - Øget overlevelse
 - Nedsæt bivirkninger ved cancer / øget livskvalitet

Kirurgi

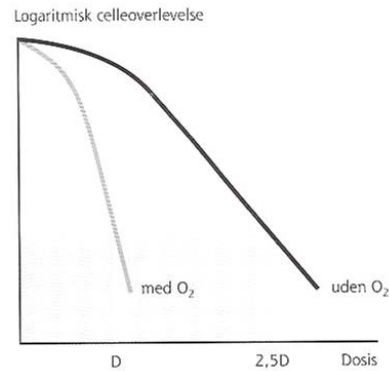


- Princip: Man skærer tumor ud på 3 typer af måder
 - A) Intralæsionær excision (man ved, at man lader en del af tumor tilbage, idet man skærer igennem den "intralæsionær")
 - B) Marginal excision (man udskærer tumor + sikkerhedsmargin, hvor man mener, at der kunne være cancer) fx malignt melanom
 - C) Wide excision (ved højmalig og aggressiv cancer, kan det være nødvendigt at fjerne store dele af området) fx c.ani

Stråleterapi

- Essens:
 - Mål
 - Kurativ
 - Palliativ
 - Forudsætninger for stråle

- Øget strålefølsomhed (keyword: angiogenese!):



Figur 14:12 Celleoverlevelse efter bestråling med og uden ilt.

- **Høj iltning** (idet der så er større mulighed for induktion af **oxidativt stress!** - problem når store dele af cancercellen er anaerob, da der ikke kan dannes oxidativt stress) = potentiierer dosis (se kurve herover)
- **Høj dysplasi** (lav differentieringsgrad) = befinder sig oftest i den "sårbare G/M-fase"
- **Høj hgb** (anvend dog ALDRIG EPO til at få hgb op, da det dræber) – vil jo give højere ilt til canceren pr blodgennemstrømning

- Kontraindikation

- **Manglende endelig diagnose** (nogle cancer vil have **gavn af den øgede mutation stråling giver den** → **biopsi/histopatologisk diagnose skal være definitiv**) + **TNM**
- **T (i TNM), må ikke være for høj!** (kræver for store doser i for lang tid at dræbe en stor + større risiko for at den er anaerob mange steder)

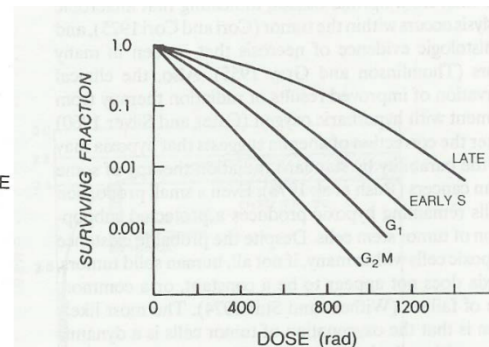
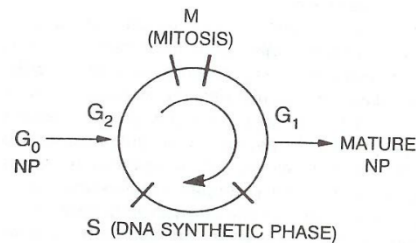
- Behandlings-seponering

- Da strålen dræber ved at danne frie-radikaler, skal anti-oxidat indgift standses (vit-E etc)

- Følsomme tumorer:

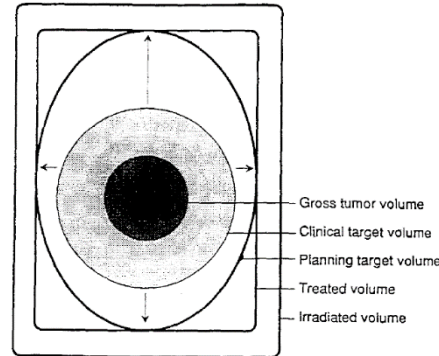
- Lymfom (+ anden terapi hvis højmalign)
- C.testis (kun seminom)
- C.mammae
- C.cutis
- C.cervix (konkomitant behandling)
- C.blære
- Hoved/hals kræft (nb: lav compliance gruppe, da risikofaktorer er alkohol/rygning! = stort problem, da denne kræver højfraktioneret lav dosis behandling)
- Børnetumorer

- Stråle-behandlingen



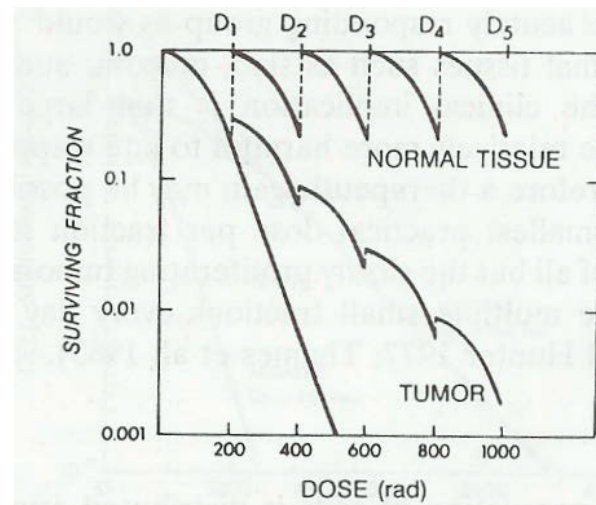
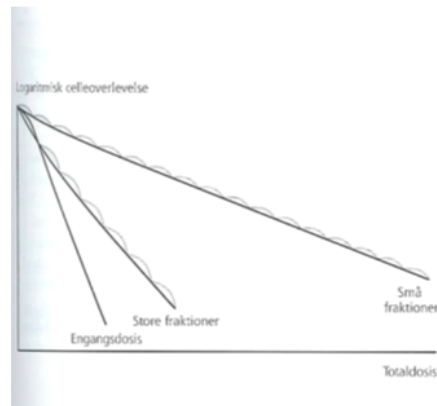
○ Generelt:

- Virkningsmekanisme:
 - Strålen virker ved a) direkte brud på DNA b) inducere oxidativt stress (kræver høj ilt, og evt hgb)
 - Man ønsker at ramme canceren i dens mest sårbare faser (G2 til M) = hvor den deler sig, og ikke i dens stabile fase (S-fasen) → de celler, der er mest dysplastiske er mest sårbare
 - Man håber, at cancercellens celler har en LANGSOMMERE reparation end VORES celler (der også bliver ramt) = forudsætning for hele behandlingen
- Stråle effekt (ved behandlingsforløb):
 - Timer: nedsat celleproliferation,
 - Dage: GI- og nervesystems ødelæggelse
 - Mdr: Hæmopoetiske celledød, akut hudskade/organskade, senkomplikationer
 - År: Carcinogenese (Sekundær iatrogen cancer ca 1 % af strålebehandlede)



- Hvor rammer man?
 - Som ved kir (se under denne), fjerner man ikke kun tumor intralæsionært, men man forsøger at stråle i området omkring (dette er særligt besværligt, når tumor er på et sted, som bevæger sig – fx lunge (vejrtrækning) eller prostata)

○ Dosering



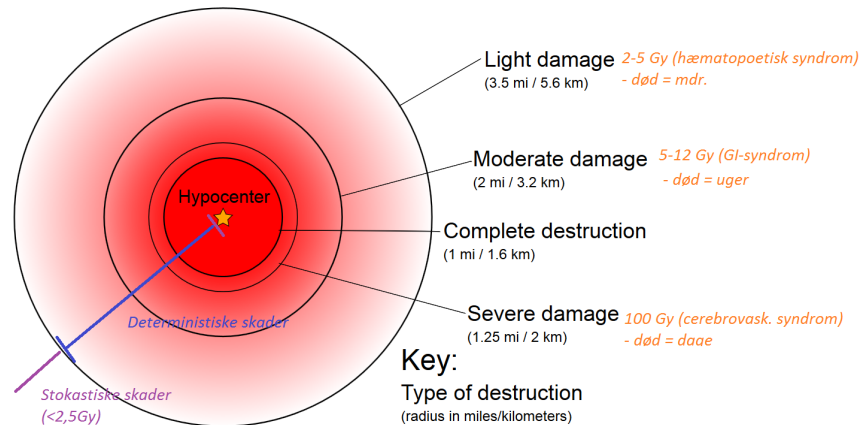
- Regimer (se kurve - groft sagt 3 typer – variableerne er a) dose pr gang b) antal gange)

- Ekstrem høj dosis x 1 (2Gy/min) = "kort fraktionering"
 - Anvendelse: meget sjældent (få tilstande) – oftest til knoglemarvsødelæggelse før knoglemarvstransplantation
 - Biv: jo højere dosis pr gang, des større risiko for bivirkninger
 - Mellem dose, mellem antal gange (2Gy/time)
 - Anvendelse: oftest (balance mellem dosis og antal gange) = effektivt
 - Mange små doser (0,5 Gy/time) = "lang fraktionering"
 - Anvendelse: sjældent (ineffektivt), kan være nødvendigt visse steder
 - Biv: giver stor total dosis, risiko for kinetisk resistens (tumor reparation)
 - Maksimal dosis: Grundet risiko for udvikling af sekundær iatrogen cancer, er man nødt til at have et loft for, hvor stor stråling man må afsætte i patienten (en af årsagerne til, at store tumorer er umulige, med mindre de er særligt følsomme, idet de bare vil kræve for store doser overall – nb: med pauser, kan man muligvis få en restitution, så man "opsamler" dosis pr pausemåned til en evt ny dosering)
 - Behandlingstyper
 - Extern stråleterapi
 - Elektronstråling (beta-stråler)
 - Photon-stråling (hyppigst)
 - (proton stråling) → børn, hvor man vil være MEGET præcis for ikke at ramme kranie (som alfa-stråling = tumor stopper stråle, så man ikke rammer knoglen bagved)
 - Intern stråling
 - Brachyterapi (c.prostata) – strålen er mindre end 5 cm fra målet
 - Isotopbehandling (radio-iod-terapi) c. thyroidea
- Forløb
 - Praktisk gennemførelse: Diagnose → henvisning (til onko) → visitation → stadie TNM → ambulant fremmøde → klinisk vurdering (bivirkninger, ernæring, fysisk/psykisk pleje, sociale forhold) → indikation → behandling (CT-terapi → dosisplan-lægning → MR → PET → verifikation)
 - Information til pt:
 - Formål (korrekt indikation)
 - "Slagets gang" information
 - Bivirkninger (akutte, sene)
 - Risikoorganer
- Bivirkninger/skader
 - Tid
 - **Akutte (deterministiske)** = pga celledød – der findes en "GRÆNSEVÆRDI", for hvilken om man kommer over den, man får skaden):
 - Lokale
 - CNS: hovedpine, træthed, opkastninger, anfald, "lerhmitt" tegn
 - Lunger: Hoste, kortåndethed, slimhinder
 - Mediastinum: slimhinder
 - GI: kvalme, opkast, diaré, smerter, ileus (paralytisk)
 - Hudforandringer
 - Helkrops (sjældne)
 - **Sene (stokastiske)** = mutation – lineær sammenhæng "LNT" – linear Non-Threshold dose relation = selvom risikoen for cancer stiger lineært, er der INGEN GRÆNSEVÆRDI – risikoen øges bare)
 - **Cancer (1 % - latensid 5-45 år) → Sarkomer + leukæmi (ikke carcinomer)**
 - Recidiverende infektioner etc
 - Pr CT-scanning stiger risikoen for cancer med 0,05 % (som det er nu) – dog svært at sige = afhænger mest af alder
 - Lokalisation
 - Helkrops (0,5 Sv = akut stråleskade; 3 Sv = 50 % død; 6 Sv = 100 % død)
 - Lokal huddosis (2 Sv = forbigående erytem; 10 Sv = fibrose; 18 Sv = nekrose)

Strålehygiejne (nuklearmedicin/radiologi)

- RF:
 - **Ved unge (generelt under 40 år – jo yngre des værre) har en potentiel mutaiton lang nok tid til at udvikle sig til cancer** (>< ved ældre); risiko stiger lineært med exponering (0,005 % pr mSv)
 - Dx og Tx med stråler bør derfor ALTID være efter ALARA-princippet (mindst mulig dosis til det man vil erkende = kvalitet og dosis er variablene, som man skal tænke over)
- Parametre (hierakisk)
 - Absorberet dosis (D): den energi, der afsættes i væv af stråle [Gy = grey = 1joule/kilo] →

- Ækvivalent dosis (T): den stråling der afsættes i væv + vægtes efter strålings type (vægtning: $\alpha > \beta > \gamma$) – [mSv = milli Sievert] →
- Effektiv dosis: Som T + tager højde for organ-følsomhed (fx højfølsom = gonader, slimhinder, epithel ; rød knoglemarv >> lavfølsom = hud) = T x vævsfaktor
- Stråle set i perspektiv
 - Baggrundsstråling pr år: **3-4 mSv / år**
 - Kosmisk stråling: Flyvning (0,03 mSv = x100 af normal stråling pr tid), bjergtop (0,9 mSv/år)
 - Anden stråling: Radon i boliger (2,0 mSv / år = lad ikke børn være i kælder i gamle bygninger uden at tjekke det først)
 - Risiko for cancer (påviseligt) = >200mSv pr livstid
 - 1 Sv = risiko for cancer øges med 5 %
 - LD 50 = 4 Sv
 - Akut død fra stråling = 200 Gy = 200 Sv (i helkrop)
 - Iatrogen (i relation)
 - Rtg. Thorax: 0,04 mSv (som fly)
 - Mammografi: 0,4 mSv (1/7 af hvad man plejer at få pr år)
 - CT abdomen (10 mSv = x3 pr år!) – nb: alle kvinder i fødedygtig alder skal have taget s-hCG før evt CT scanning!
 - Fuld PET/CT (20 mSv = x 8)
- Skadetyper
 - Deterministisk = akut (pga celledød; Tærskelværdi = der findes en tærskel, som, hvis man går over den, vil gøre, at man udvikler specifikke skader – skelnes mellem helkropdosis og lokaldosis)
 - Alvorlige (tjernobyl, hiroshima) – LD50 = 4 Sv
 - Skader (se diagrammet, der viser skader i en radius fra hypocenteret, hvor bomben i hiroshima sprang)



- Mindre alvorlige (se lige ovenfor ved bivirkninger til stråleterapi)
- Stokastiske skader = kronisk (der findes ingen tærskelværdi for at udvikle stokastiske skader/cancer, men risikoen stiger lineært med dosis)
 - Hyppige cancers
 - Leukæmi (ved personstråling) → børn udvikler hurtigere leukæmi end voksne (men er ikke mere følsomme, idet samme strålingsmængde vil inducere samme mængde leukæmi i voksne, bare strukket mere ud i tid fra stråling til udvikling af cancer)
 - Thyroidea (da stråling rammer mad, og opsamles i iod)
 - Reproduktionsproblem (infertilitet)

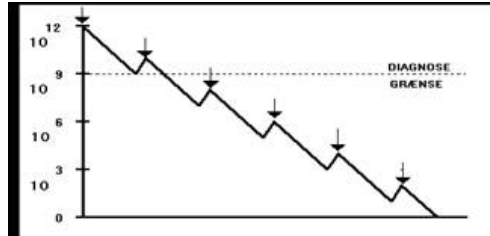
Medicinsk behandling af cancer (farma)

- Generelt
 - Tænk antibiotika = at der findes to typer: bred (cytostatika), og "smalt" (targeteret – dog ikke særlig smal)
 - Vigtigt om kemo
 - Doserer efter: Vægt (BMI) + overflade (nb: stort problem med dem, med fx stor muskelmasse, da de har en meget større overflade end "gennemsnitspersonen" på trods af den høje vægt → bliver derfor ifølge guidelines og i praksis UNDERBEHANDLET med kemo og har dårligere overlevelse!!!!)
 - Skru op indtil bivirkninger er ulidelige og derefter en tak ned (max tolerabel dosis indenfor terapeutiske vindue)

- **PAS PÅ:** hvis der findes 3rd space væske noget sted i kroppen (ascites, pleura exudat etc), SKAL dette dræneres (medmindre meget lidt), idet kemo opkoncentrerer (clears til exudatet) sig her og vil blive i kroppen alt for længe → intoxication!

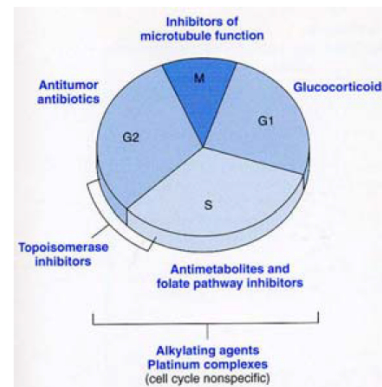
- Begreber

- **Log-kill begrebet:** et enkelt cytostatika dræber altid KUN en delmængde/procentdel af canceren (fx 9/10 eller 99/100) → ved indtag af samme dosis vil kurven asymptotisk nærme sig 0 %, men aldrig nå den (dog er det muligt, at ens immunsystem kan dræbe resten ved immune-surveillance) – dette betyder klinisk at:



- Man fortsætter behandling, selvom tumor ikke kan detekteres
- I visse tilfælde, vil tumor være i stand til at vokse frem i restitutionsperioderne mellem behandlingerne, hvis den er meget aggressiv (fx burkitts lymfom , ALL – dette fænomen kaldes ”kintetisk resistens”

- **Kombinationsterapi:**



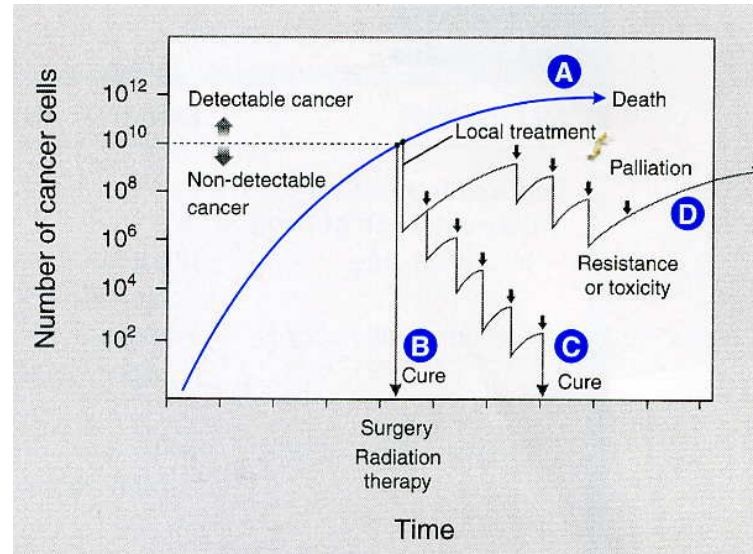
- **Fordele**
 - Additiv effekt indenfor tumorcelle drab (særligt hvis man kombinerer stoffer, der rammer tumor i forskellige stadier), men INGEN additiv effekt af bivirkninger!
 - 2 eller flere stoffer dræber/rammer forskellige delmængder af cellelinjer (måske til at komme udenom log-kill fænomenet)
 - Spredning af bivirkningsmønster
 - Evne til at dræbe tumorstørrelser som mono-terapi teoretisk umuligt kan
- **Ulempe**
 - Jo flere stoffer man tilføjer, des lavere er dosis nødt til at være, hvis stofferne er marv-toxiske (= balance mellem antal stoffer og effektiv dosering) – oftest max 3-4 stoffer (evt + non-marv toxiske stof)

- **Resistensudvikling** (tumorcelles evne til at afvige kemoterapeutikas lethale effekt)

- **Primær resistens** (cancer typen er fra naturens side ikke modtagelig)
- **Sekundær resistens** (lille cellegruppe udvikler resistens imod cytostatika’et, og opnår en overlevelsesfordel, således at denne type vokser frem og bliver den nye primære cellelinje i tumor)
 - Nb:
 - Sandsynlighed for udvikling af resistens afhænger af
 - Spontan mutations rate (dysplasi grad , cancer type etc)
 - Antal af tumorceller (tumors størrelse – stor tumor = flere cellelinjer)
 - Krydsresistens findes også i kemoterapi-verdenen

- Ved mono-terapi vil 1 ud af 10^6 celler udvikle resistens, hvilket effektivt vil betyde, at kliniske manifesterede tumorer (se "diagnosegrænse"/kliniske manifestationsgrænse på kurven herover), ikke kan dræbes pga deres større celledetal
- Der findes mange resistens mekanismer → man kan bryde mange af dem ved dosisøgning (dvs: formentlig bedst med høj dosis terapi i kort tid → max tolerable doser)
- **Supplerende behandlinger (adjuverende, neo-adjuverende, konkomitant) – se starten af afsnittet for beskrivelse**
 - **Adjuverende behandling** (efter primær behandling, for at mindske risiko for recidiv)
 - **Neo-adjuverende behandling** (Før potentiel primær behandling, for at downgrade og forhåbentligt gøre det muligt, at gøre den operabel)
 - **Konkomitant behandling** (stråle + kemo)

- **Administrations og bivirkninger**



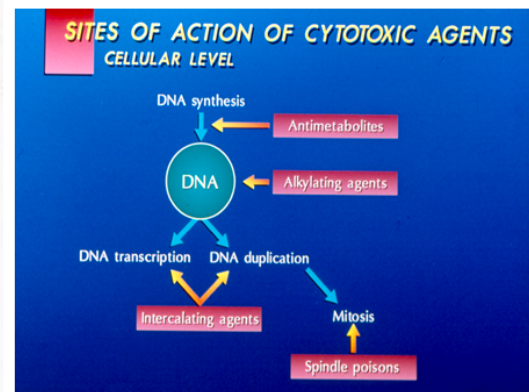
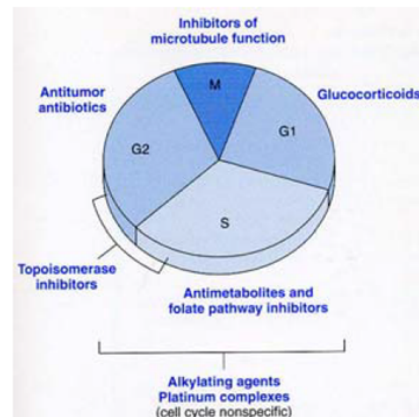
- Regimer
 - Kombinationsterapi >> monoterapi (se herover) → Max tolerable dosis (skru op indtil de ikke kan mere, og så en tak ned)
 - Dosisreduktion:
 - Præ-matur: for mange bivirkninger (generelle: stomatit/kvalme i udpræget grad; specifikke: organpåvirkning (ellers er det marv-depression, der er ultimative mål for pauserne))
 - Behandlingscyklus (mellemrum på 21-28 dage) pga knoglemarvsrestitution (= problem ved "kinetisk resistens", hvor tumor kommer sig i mellemtiden)
 - Administrationsform (udfordringer: lokalirritation; gennembrydning lokalt fx BBB, metabolisering):
 - Sjældne: P.o (sjældent – de fleste optages ikke så godt), I.M/subcutant (sjældent – lokalirriterende)
 - Hyppige: I.V (bolus = stoffer der ikke elimineres hurtigt >< kontinuerligt = hurtig metabolisering)
 - Specielle: Ofte lokaladministration = Intratekalt (pga BBB kan være ekstrem svær at bryde igennem med høj dosis)
- **Bivirkninger / toxicitet (= alle væv rammes, særligt dem, der deler sig ofte)**
- Kontraindikationer: Graviditet (1.trimester) – relativ kontraindiceret i 2. eller 3. trimester (men ændrer sig efterhånden, da der forskes meget indenfor dette!)
 - Typer
 - **Generelle** (alle stoffer giver dem = effekt af kemoterapiens generelle celledødelige effekt → rammer hurtigt voksende celler)
 - Normale
 - Akutte (reversible – se palliativ behandling)
 - Knoglemarvsdepression (det man indretter administrationscyklerne efter = 21-28 dage)
 - Epitheliale bivirkninger (gastrointestinale, hårtab)
 - Gonadale bivirkninger (infertilitet)
 - Brækcenter-stimulering (dosisrelateret)
 - Sene (irreversible)

- Alvorlige
 - Tumor lysis syndrom, neutropeni / pancytopeni (alle cellelinjer er væk = få immunceller (sepsis/infektion), lavt hgb (anæmi), lav thrombocytter (blødning))
- **Specifikke** (særlige stoffer = *organpåvirkning*) – dosisrelateret, betyder ofte at man må stoppe det pågældende medikament (= restitution/totalt ophør, idet visse skader er irreversible) – vigtige eksempler
 - Cardiotoxicitet = anthracyclin (reversibelt i starten)
 - Nefrotoxicitet/høretab = Cisplatin
 - Neuropati = Vinca-alkaloider; Cisplatin, Taxaner
 - Lungetox = bleomycin
 - Infertilitet (alle – særligt alkylende)
 - Hud/negle = bleomycin, anthracycliner, 5FU
 - Sekundær leukæmi (alkylende midler)
- Forløb:
 - 1-3 dage: kvalme, infertilitet → 5-10 dage: GI-symptomer (mucositis, diarré) / marvsuppression / blæreproblemer / allergisk reaktion → 4-6 uger: hårtab
- **Problemer ved behandling**
 - Manglende årsagsbehandling:
 - **Man behandler kun symptomatisk (ikke årsag til tumor) = ændrer ikke genstrukturen / virus der inducerer canceren (= aldrig kurativ)**
 - **Cytostatika virker på tumormasse, men ikke progress/metastasering (den enkelte tumormasse/metastase dør, men problemet er, at de mutationer, der gjorde det muligt persisterer ved de få celler, der er tilbage, og således kan det ske igen)**
 - Bivirkninger
 - Rammer alt væv (mangler selektivitet i de fleste tilfælde)
 - Praktiske tumorproblemer
 - KRÆVER BLODKAR (anaerobe cancer, kan den – som antibiotika – ikke nå)
 - Resistensudvikling (som bakterier)
 - CAVE: personale (særligt gravide)

Farma (stofgrupper)

Kemoterapeutika

- 1A) Cytostatika/kemo (Rammer alle celler = "bred antibiotika behandling, men også hurtig resistens + bivirkninger")
 - Generelt:
 - Stoffer, der rammer DNA i tumor (og egne) celler → hæmmer DNA-syntese/repikation eller proteinsyntesen (for alle celler i kroppen, men rammer særligt canceren, der vokser hurtigt – dernæst vores egne hurtigtvoksende celler (epithel, stamceller etc) – nb: de har et meget smalt terapeutisk vindue)
 - Kombineres altid, således at
 - Bivirkningerne mindskes (da de ikke adderes)
 - Man rammer tumorcelle i alle dens faser

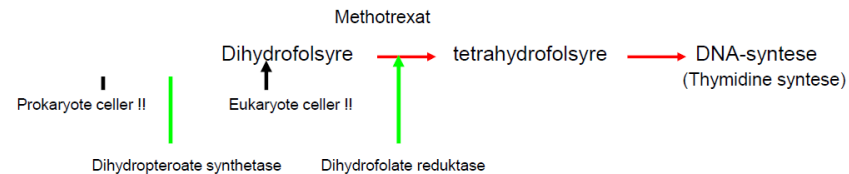


o Stofgrupper:

▪ 1) Alkylerende midler og platinforbindelser

- Virkningsmekanisme: Alkylerende midler har to aktive grupper, der begge binder til DNA'et og dermed krydsbinder ("cross-linking"), som resulterer i distorsion af sekundære/tertiære struktur af DNA → ingen replikation – rammer primært celler, der deler sig meget
 - o Polyfunktionelle stoffer (fleste): cross-linking er hovedvirkningen
 - o Monofunktionelle: strengbrud
- Typer
 - o **Klassiske alkylerende midler**
 - Kvælstofsennepegas derivater
 - **Cyclophosphamid (pro-drug)**
 - o Ind. (Bred): c.mammae, c.ovarie, myelomatose, hæmatologiske cancer
 - o **Nyere alkylerende midler**
 - Platin'erne (platinholdige stoffer)
 - **Cisplatin**
 - o Ind: c. testis/c.ovarie (revolutionerende = succeshistorie!)
 - Carboplatin
 - o Ind: anvendes i stedet for cisplatin pga færre bivirkninger / anderledes bivirkningsprofil
 - Oxaliplatin
 - Nitrosourea derivater
 - Andre
 - Dacarbazine; Procarbazine
 - o Ind: anvendes i kombination til hodgekims lymfom

▪ 2) Antimetabolitter

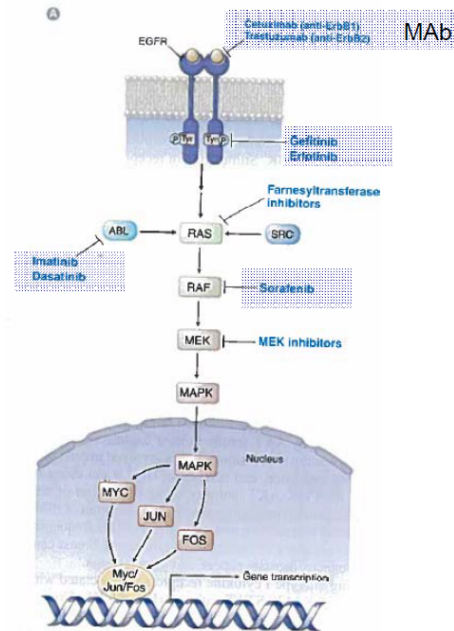


- Virkningsmetode: Virker før DNA sættes sammen
 - o Folat-antagonister (methotrexat): Hæmmer purin/pyrimidin syntesen, ved at konkurrere med DHF-reduktase, og dermed hæmme dannelse af THF fra DHF (se herover) – virker særligt på de humane celler (modsat fx trimethoprim/sulfo, der virker på samme kaskade, men i bakterielle celler).
 - o Purin/pyrimidine-analoger: Fungerer som "falske"/ ufunktionelle nukleotid analoger, hæmmer dermed DNA's dannelse (polymerisation)
- Fase:
 - o S-fasen (de, der rammer DNA)
 - o Bred (de, der rammer RNA)
- Typer
 - o **Folat-antagonister** (nødvendigt stof til DNA bygning):
 - Methotrexat
 - o **Purin-analoger** (DNA byggeklovs – A og D):
 - Fludarabide (A – analog)
 - Mercaptopurin/Azathioprin (imorel) (G-analog)
 - o **Pyrimidine-analoger** (DNA byggeklovs T og C + RNA: U):
 - Capecitabin (xeloda) / cytarabine (C-analog)
 - Gemcitabin (Gemzar)
 - 5-fluorouracil (5FU) (U-analog)
 - Ind: Backbone i behandling af c.colon!!! (kombineres med et af to andre stoffer)
- 3) Antimitotika
 - Virkningsmetode: Deriveret fra planter (tax-bær, som findes i alle haver) – Vil hæmme cancer i mitosefasen, grundet indvirkning på mikrotubuli. Stofferne binder til mikrotubulis tubulin og hæmmer enten dannelse (vinka-alkaloider) eller nedbrydelse (taxaner = stabiliserer dem) af mikrotubulien

- Fase: M-fase-specifikke (derfor kombineres de OFTE med alle mulige andre stoffer, og er vidt anvendte)
 - Typer
 - **Vinca alkaloider** (binder til tubulin og hæmmer DANNELSE og DE-POLYMERISERINGEN af mikrotubuli – M-fasen; indikation: c.mammae/c.pulm, akut leukæmi, malignt lymfom)
 - Vincristin
 - Vinblastin
 - Vinorelbine
 - **Taxaner** (binder til mikrotubuli og stabilisere, og virker ET ANDET STED end vinca-alkaloiderne; Ind: c.mammae/c.pulm/c.prostatae/c.ovarie)
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - **4) Topoisomerasehæmmere**
 - Virkningsmekanisme: Kroppen har to enzymer, der hæmmer coiling/supercoiling af DNA:
 - Topoisomerase I: Binder til én DNA og nedsætter supercoiling (mange og alvorlige bivirkninger fx GI – livstruende diaré = begrænset anvendelse → anvendes KUN når man ikke har andet tilbage)
 - Topoisomerase II: Binder til begge DNA strenge, kompleks virkning (mindre bivirkninger, anvendes hyppigt)
 - Typer
 - **Topoisomerase I-hæmmere**
 - Camptoteciner (-tecan):
 - Irinotecan: C.colon
 - Topotecan: bred (metastaser, c.ovarie – særligt cisplatinresistens, SCLC)
 - **Topoisomerase II-hæmmere**
 - Etoposider
 - Anthracycliner (doxorubicin, epirubicin): ALL, AML
 - Amsacrin: akut leukæmi
 - **5) Andre**
 - Eribulin (nyt stof fundet fra en dybhavssvamp)
 - DNA-fragmenterede stoffer
 - Metal-chelaterende glykopeptid (binder DNA → oxidation = frie radikaler → giver dobbelt og enkeltstrengsbrud):
 - Bleomycin: c.testis, hodgkins lymfom
- **1B) Targeteret behandling ("Cytostatika-lignende")** (teoretisk færre bivirkninger, men klinisk ses dette ikke særligt)
 - Generelt:
 - Potentielt smal, men har også bred effekt pga receptorer i eget væv = samme/værre bivirkninger end normale cytostatika – undtagelse er hormonerne, med egne bivirkninger; def:)
 - Stofgrupper
 - 1) Signaltransduktionhæmmere
 - Generelt

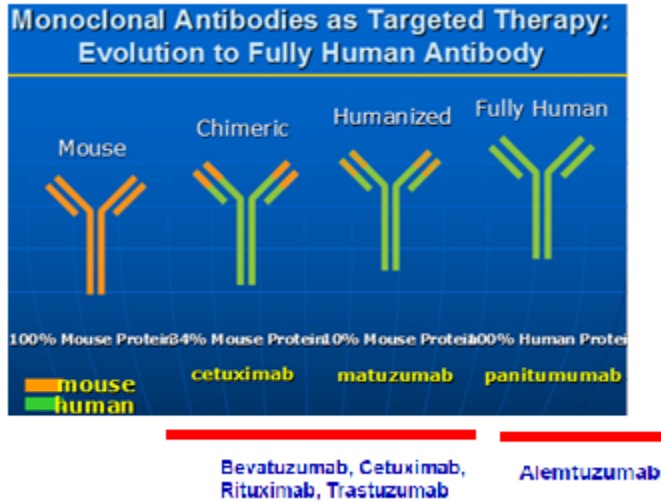
- Virkningsmekanisme: Har en helt anden effekt end den klassiske cytostatika (1-5), idet de ikke rammer DNA, men rammer cellen ved at hæmme dens vækst via **signaltransduktion**. Dette gøres oftest ved at ramme **tyrosin-kinase-systemet**, der oftest er opreguleret i mange cancerceller. Stofferne kan designes til at binde to

RAS-MAP kinase pathway

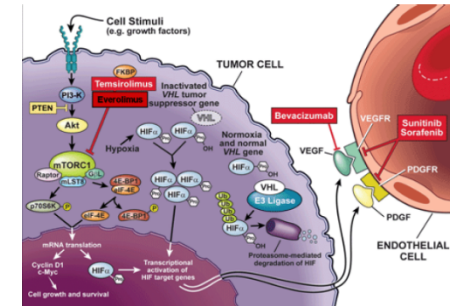


forskellige steder (extracellulært eller intracellulært) – nb: RAS-MAP-pathwayen vist herunder, er kun en af mange, der kan blive opreguleret, og er kun et eksempel for imatinib m.fl. stoffer

- Stofferne, i denne gruppe har **-ib** til efternavn (de stoffer, der er zumab etc, er antistoffer, der overlapper i definition med denne gruppe stoffer)
- **Stoffer**
 - Proteinkinasehæmmere/tyrosin-kinase hæmmere (rammer oftest RAS-MAP-kinase pathwayen – undtagelser skrives i detaljer under)
 - BCR-ABL/C-kit-PDGFR inhibitor: **Imatinib** (Revolutionerende indenfor CML behandling!!! → den specifikke translokation, der danner Philadelphia-kromosomet og genet BCR:ABL gør, at en helt ny pathway opreguleres i cancercellen – denne kan specifikt rammes **med imatinib**)
 - EGF-receptor antagonist: erlotinib, cetuzimab
 - Erb2/HER2-inhibitorer: Trastuzumab, tabatinib
 - VEGFR og PDGFR inhibitor: Sorafenib
 - VEGFR inhibitor: Sunitinib
- II) Antineoplastiske antistoffer (Monoklonale antistoffer - nb: receptorerne findes i andet væv end canceren, men canceren har flere receptorer (= brede bivirkninger) + allergisk reaktion, hvis muse-antistoffer)
 - Generelt:
 - Virkningsmekanisme: Antistofferne (der er et eller andet sted imellem mus og fuld human), vil rettes specifikt imod enten a) ligand, b) receptorer eller c) immunsystemsaktivering (fx komplement etc). Nogle ekstra fordele ved denne stofgruppe er, at de kan anvendes til ekstrem lokalterapi ved at binde stoffer til antistoffet ("antibody-conjugated kemoterapi")
 - Radioterapi med radioaktivt iod bundet til antistoffet (anvendes ved tositumumab CD20)
 - Giftstof bundet til antistoffet for at få forholdsvis lokalt drab af tumor (anvendes ved Gemtuzumab ozogamicin imod AML)



- Stofferne
 - Vækstfaktor hæmmere (**Virkningsmekanisme b/a**) = binder til receptor eller ligand, der findes på visse typer af cancer)
 - HER2-hæmmere (EGFR) (receptor = b)
 - Trastuzumab (c.mammae ca 20-30 %)
 - Anti-HER1 (EGFR) (receptor = b)
 - Panitumumab
 - Anti-VEGF (ligand = a)
 - Cetuzimab → anvendes ved metastaserende c.colon!!!
 - EGFR-hæmmer (ligand = a)
 - Cetuximab (c.colon)
 - CD-systemet (**Virkningsmekanisme c**) = immunomedieret drab ofte ved at kalde på komplementsystemet)
 - CD52 hæmmere: alemtuzumab (kronisk leukæmi) → binding til CD52 inducerer komplementmedieret cytolyse (CLL)
 - CD33 (CD33 findes på myeloide celler) hæmmere: gemtuzumab ozogamicin = kombination af antistof og cytotatika (CD33= myoblastin-markør = 80 % af AML pt'er) – nb: dræber cellen helt! (mere effektiv end resten)
 - CD20 (B-celle markør) hæmmere: Rituximab, tositumomab = kombination af antistof med radio-iodterapi (CD20 = B-celler maligne og non-maligne = NHL B-celle lymfomer)
- III) Angiogenese hæmmere (targeteret til en specifik process i canceren)
 - Generelt/stoffer: Gruppen er sammensat af stoffer fra gruppe I og II indenfor targeteret terapi. Fælles for dem er, at de anvendes til at hæmme cancerne ved at nedsætte angiogenesis via hæmning af VEGF pathwayen (cancer auto-seternerer VEGF når den senser lav oxygen, hvilket giver vaskularisering). Stofferne herunder har 3 forskellige virkningsprincipper
 - A) Tyrosinkinasehæmmer (targeteret terapi) = -ib (VEGFR hæmmere: Sunitinib)
 - B) Monoclonalt antistof = -mab (VEGF-hæmmere = nedsat vaskularisering af tumor) = Bevacizumab (metastaserende c.colon)
 - C) Enzym hæmmer, der mindsker dannelse af hormonet = såkaldte "IMiD" (immuno modulating drugs) (iMiDs: Thaladomid, lenalidomide (2.gen))
- 1C) Endokrin terapi
 - Typer endokrin behandling:
 - Ablativ (kirurgisk fjernelse, fx oophorektomi, orkiektomi)
 - Inhibitiv (aromatasehæmmere, LHRH-analoger)
 - Additiv (østrogen, gestagen)



- Kompetitiv (antiøstrogen, antiandrogener)
- Typen (nb: ved enhver form for behandling, der pludseligt cutter hormonet af (aromatasehæmmere, antihormoner), er man nødt til at give "bindere" i starten, for at forhindre "benzin-på-bålet" effekt når der kortvarigt kommer kompensatorisk surge af hormonet)
 - Hormoner (kræver, at receptor er udtrykt i tumurvæv) = agonister, der stimulerer immunsystemet, og dermed hæmmer cancer
 - Glukokortikoider (lymfatisk leukæmi, lymfomer, myelomatose) → udnytter den katabole/anti-anabole virkning (dæmper inflammation + inducerer cancerdrab)
 - Gestagen (metastatisk endometrie- og c.mammae)
 - Somastatin-analoger (væksthormon og gastro-entero-pankreatiske-endokrine tumorer)
 - Antihormoner (kræver at receptorerne er udtrykt i tumurvæv) = hormonreceptorantagonister / partielle agonister
 - Antiøstrogen: tamoxifen / raloxifen (c.mammae) → nb: SERM (selektiv Estrogen Receptor Modulator) = ER er udtrykt forskelligt i forskellige væv, og den specifikke receptor har forskelligt udtryk i forskellige væv (således vil tamoxifen i brystvæv have hæmmende effekt, men god effekt i knogle og endometrievæv – Raloxifen har anderledes virkningsprofil på receptorerne, og således anvendes de forskelligt)
 - Anti-androgener (c.prostata – medicinsk kastraktionsbehandling)
 - Enzymhæmmere
 - Aromatasehæmmere (hæmmer koncentration af cirkulerende østrogen – nb: gives sjældent præ-menopausal)

Immunomodulerende terapi

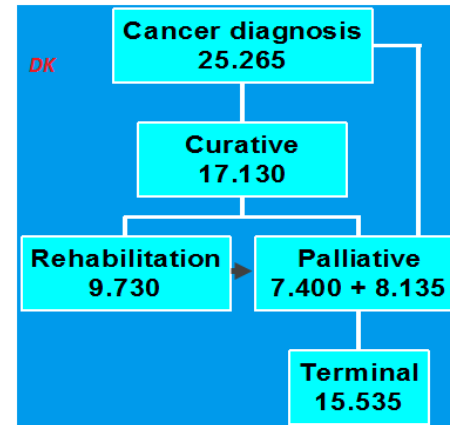
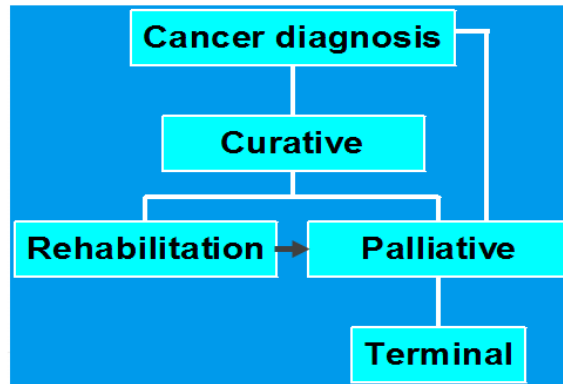
- Immunomodulerende terapi
 - Generelt:
 - Virkningsmekanisme: Denne stofgruppe kan anvendes både som led i kemoterapi (særligt cancer, der rammer immunsystemet = hæmatologiske cancerere), men anvendes oftest til immunosuppression af folk, der skal have transplantation (anvendes altså IKKE til inflammatoriske tilstande)
 - Stofgrupperne
 - Immunosuppressiva
 - Selektive immunsuppressiva (ingen cytostatisk virkning = TRANSPLANTATION)
 - Hæmning af calcineurin (T-cellefunktion): Tacrolimus, ciclosporin
 - Anti-T-thymocytglobulin (T-cellefunktion)
 - IL-2-receptor-antagonist (Th1-hæmning): basiliximab, daclizumab
 - Andre (med cytostatisk virkning) -
 - Antimetabolitter: azathioprin → mercaptopurin (G-analog)
 - Glukokortikoider
 - Immunstimulerende stoffer
 - Biologiske stoffer (cytoregulatorer)
 - Interferoner (alfa = leukæmier/myelomatose/lymfomer/melanom, carcinoid tumor etc , beta, gamma)
 - Alfa: mange tilstande; Beta (MS), gamma (meget sjælden cancer type)
 - Interleukiner (IL2) – Renal celle carcinom
 - Hæmopoietiske vækstfaktorer (kan stimulerer alle pathways i hæmatopoiesen alt efter hvilken cellelinje, man ønsker at få op)
 - rhEPO / darbepoetin (NESP) (anvendes ALDRIG mere til onko, da vækst-faktor agtig øgning af tumor = øget dødelighed)
 - Induktion af F-hæmoglobin (fx seglcelleanæmi): Hydroxyurea
 - Stimulering af leukocyt produktion: rhG-CSF (filgrastim), rhGM-CSG (sargramostin)
 - Induktion af trombocytproduktion (rhTPO)
 - Immunstimulering som led i anti-neoplastisk behandling (interferoner, IL2, levamisol, tretinoin (ATRA) – ATRA anvendes til type 3 AML (pro-myeloid leukæmi), der translokerer og danner Vitamin A-følsom receptor (= stoffet er et anti-vit-A)
 - Andre: BCG (anvendes ved CIS blærecancer – øger tid til recidiv)
 - Antistoffer (TGN1412 → skræmmeeksempel)

Antidoter

- Generelt
 - For nogle cytostatika-stoffer, er der udviklet antidoter, idet deres virkning, ifald at de løb ved siden af, var irreversibelt vævs-nekrotiserende (topoisomerasehæmmerne)
 - Fx:
 - Der findes nu et stof, der binder til topoisomerasen i cellen og beskytter den imod angrebet fra topoisomerasehæmmeren

Palliativ / Understøttende behandling (herunder palliation)

- Nb: er i de seneste år blevet evidensbaseret (Bispebjerg hospital)
- Generelt
 - o Def: Den behandling man giver for at **øge livskvalitet** ved pt'er med livstruende sygdom (både potentielt kurative og non-kurative) → mål: så tidligt så muligt behandle symptomer/side effekts fra sygdom og den primære behandling
 - Primær behandling → fokus: tumors størrelse svinder
 - Understøttende behandling = palliativ behandling = supportive care → fokus: patientens velvære
 - o Det normale cancerforløb (oversigt) + epi

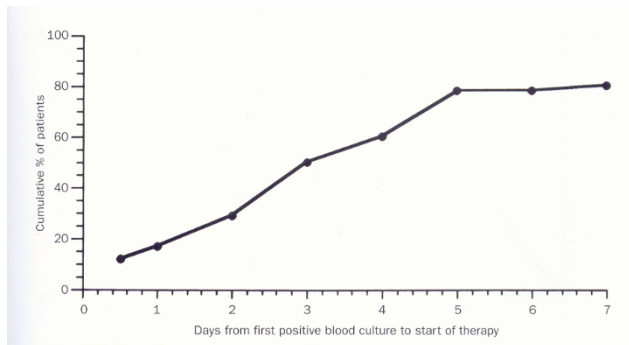


- o Bivirkninger (hyppighed)
 - Advanceret cancer
 - Hyppige (85-60 %): Smerter (85) >> Træthed/svaghed/uoplagthed, madlede (60-70 %)
 - Almindelige (50 – 60 %): mundtørhed > Forstoppelse, hurtig mæthed, vægttab over 10 %; dyspnø
 - Nb: Subfebrilia
 - Iatrogene (kemo) – nb: opdeles i **generelle** (som følge af celledrab pga kemo af hurtigt voksende celler = gælder alle stoffer) >< **Stofspecifikke** (bivirkningerne er altid en blanding, men visse stoffer kan give større grad af "generelle")
 - Hyppige (75-65 %): Hårtab, kvalme, træthed
 - Almindelige (40-50 %): Opkastning (50%), Øget vandladning (SIADH etc), hudgener, appetitløshed, søvnproblemer, smagsændringer, mundtørhed
 - Nb: **Anæmi, febril neutropeni**
- Vurdering (Dx) af behov for understøttende behandling (de to metoder anvendes som supplement til hinanden)
 - o 2-dimensionel vurdering (1-10 skalaer som pt udfylder spørgeskema omkring = smerte, træthed, etc etc (EORTC, ESAS, MMSE, HADS scorer))
 - Fordele: Pt får luftet de problemer, som denne har, og som denne måske ofte ikke gider fokusere på (pga fokus på kurativ behandling) eller lægen ikke spørger ind til; meget anvendeligt og man kan score ændringer
 - Ulemper: I nogle tilfælde simplistisk (kræver flere dimensioner)
 - o Fler-dimensionel vurdering (Udspørgelse til de enkelte symptomers karakter (SOCRATES) – særligt vigtigt indenfor smerte)
 - Fordele:
 - 1) man rammer såkaldte "**symptom clusters**" (fjernes et symptom som fx depression, fjernes en lang række som træthed, appetitløshed etc) = man symptom behandler ikke bare, men ofte årsagsbehandler man
 - 2) Behandlingen kan målrettes (vigtigt fx ifb smerter, hvor neuropatiske smerter skal behandles med 2. analgetika >< andre smerter med 1. analgetika)
- Behandling (Tx)
 - o Generelt
 - Ved diagnosen: (til spørgsmålet "hvad kan jeg gøre?", når de får diagnosen)

Patienters rangstilling af de fem værste bivirkninger til kemoterapi

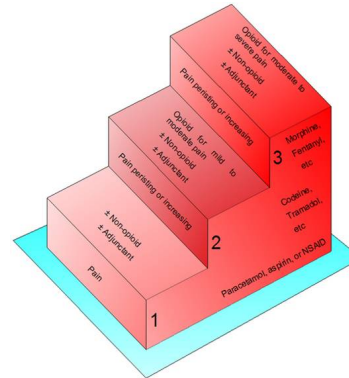
Rang	1983	1993	1995
1.	Opkastning	Kvalme	Kvalme
2.	Kvalme	Træthed	Hårtab
3.	Hårtab	Hårtab	Opkastning
4.	Tanken om næste behandling	Påvirkning af familie	Træthed
5.	Varighed af behandling på hospital	Opkastning	Angst for injektioner

- Motion/bevægelse/aktivering + bliv på jobbet så længe så muligt
- Hold vægten (og fokuser på at du SKAL spise og spise KALORIERIGT)
- Stop rygning
- De bløde værdier
 - Kommunikation
 - Psykosocial indsats
 - Uddannelse
 - Hensynstagen til alder
 - Rehabilitering
- Andet
 - Operation/strålebehandling af irriterende tumorer
 - Aflastende lokal behandlinger (fx KAD, drænage etc)
 - Toxicitetsreducerende stoffer
- Specifikke (husk altid cost-benefit + bivirkning < livskvalitet)
 - **Træthed** (patologisk træthed, som IKKE kan soves væk) → **AKTIVERING/ MOTION** (gå, cykle etc = hold sig i gang, da trætheden er multifaktorel, og motion giver en multifaktorel hjælp og velvære!) +/- **Ritalin (eller prednisolon)**
 - **Anæmi** → Cancer relateret (kronisk sygdoms anæmi) = **komplex og svær at behandle; jo længere kemo, des værre**
 - **Nb!:**
 - Kan være alle de andre DDX-anæmier – som kan kureres! – de hyppige ved cancer pt'er udover den nævnte er:
 - Blødningsanæmi (jernmangel anæmi)
 - Dyshæmopoetisk anæmi (makrocytær) = pt'er i kemoterapi (risiko øges med antal kemoterapier) – særligt platin-indholdige stoffer (= c.testis/ovarie)
 - Megaloblastisk (B12,folat mangel) = ofte pga malnutrition (som følge af cancer/iatrogen)
 - Giv Aldrig EPO (pga overdødelighed)
 - **Infektion** (DDX febril neutropeni – se akutte onkologiske tilstande):
 - Pt'er vil ofte få recidiverende infektioner og er mere "prone" til at få dem (også specielle opportunistiske infektioner – tænk på HIV pt'en) –
 - **Nb:**
 - Som tommelfingerregel er det ofte mere G-neg end G-pos (hvis ikke svamp, virus)
 - **Kan ofte ikke give en ordentligt immunrespons og har således FÅ SYMPTOMER = alvorligt ved 38 Tp og granulocytter <2** (særligt for cancer pt'er) + mere
 - **Tx (Vigtigt at behandle tidligt! Og aggressivt)**



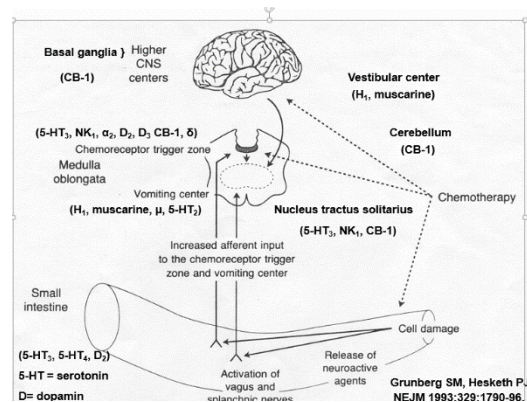
- Empirisk: Pip-tazo;
- Når/hvis organisme kendes (D+R – nb: dog desværre ofte negative): specifik behandling
- **Smerter (kroniske)**
 - **Typer**
 - **Somatiske (70% har det)** – Bindevævssmerter (knogle, muskel) = distinkt/skarp smerte/inflammation → Tx: Primær analgetika
 - **Viscerale smerter (30% har det)** – Thorakale/abdominale = ofte reffered pain (strålende op til skulder – ofte ved c.pancreas)
 - **Neuropatiske smerter (40% har det)** – heterogen gruppe smerter, der ofte enten er direkte nerveindvækst eller fantom smerter etc → Tx: Sekundær analgetika
 - **Behandlingstyper**

- Pharmacologiske:
 - Analgetika
 - Primær
 - Opioid
 - Stærke (morphin + oxycodon; fentanyl (plaster))
 - Svage (Tramadol, kodein)
 - Non-opioid (NSAID)
 - Sekundære (TCA, gabapentin)
 - Andet: Spinalanalgetika, radioterapi, kemoterapi
 - Kirurgiske: Orthopædi, neurokirurgi
 - Adjuverende terapi: Sekundær analgetika, psykoterapi etc
- Behandlingsregi (efter WHO's smertetrappe)



- Generelt:
 - Der er 3 trin, og pt skal behandles med alt indenfor det enkelte trin → er smerten fortsat til stede i uacceptabel mængde, må man gå videre til næste trin (i DK vil man ved cancer pt'er ofte springe trin 2 over, da man ved af erfaring, at tramadol/kodein ikke hjælper).
 - Ved hver opgradering af trin, skal man vurdere, om det er nødvendigt at forsætte med behandlingen fra tidligere trin (dette er ofte relevant fra 1-2, men fra 2-3 vil man stoppe med tramadol / kodein og ofte også NSAID)
 - Step 3: Nb: kontinuerlig dosis (fentanyl plaster) er godt for stabile smerter, men meget dårligt imod "gennembrudssmerter" (ustabil smerteforløb, der kommer og går), hvor p.n. morphin er bedre (kontinuerlig administration i dette tilfælde vil bare give store problemer i form af resistens!!!)
 - Den adjuvante behandling er til for alle (psykolog, motion etc)
- Ved behandlingsresistens (efter trin 3) – smerteklinik + :
 - A) Skift administrerings (prøv fx plasterform i stedet for i.v)
 - B) Spinal administration
 - C) Opioid-rotation (usikkert om det virker)

▪ Kvalme/opkast



- Årsager (Multifaktorell / kompleks)
 - Påvirkede områder
 - Central
 - Hjernestammen (centrale brækcenter i hjernestammen provokeres)
 - CNS: psykosocial (fx man ved, at man skal have kemo)
 - Perifær (mave/tarm)
 - Typer
 - Akut kvalme/opkastning: indenfor 24 timer efter kemo (kan behandles med profylakse)
 - Sen kvalme/opkastning: 24-120 timer efter kemo (kan ikke behandles med profylakse)
 - Forventningskvalme/opkastning: Dage til timer før start af kemo (kan ikke rigtig behandles → Tx: berolige, kommuniker, evt beroligende middel etc)
 - RF
 - Individuelle faktorer
 - Alder, køn,
 - Kvalme-prone (tendens til køresyge/søsyge; kvalme i graviditeten)
 - Manglende resistens (ikke alkoholiker)
 - Midler
 - Høj risiko (>90 %): Cisplatin; stråle imod hjernen etc
 - Mellem risiko (30-90%): Den gruppe de fleste stoffer er i
 - Lav risiko (< 10 %): Vinka-alkyl stoffer, methotrexat, strålebehandling af hud/mammae/ekstremiteter
 - Tx
 - Tankegang: Hvor kommer kvalmen fra (akut – sen – forventningskvalme) → behandles forskelligt og med forskellig effekt
 - Nb: persistente kvalmer (sene kvalme/opkastninger); refraktær K&O, Gennembruds K&O, Multi-kemo serier; højdosis kemo
 - Symptombehandling
 - Farma (anti-emetika)
 - Stof-arsenal:
 - Dopamin-antagonister (primperan)
 - Virkning: ANS i tarm og CNS
 - Serotonin-antagonister (zofran)
 - Virkning: Hæmmer serotonin signalstof i CNS = brækreflexen hæmmes
 - Neurokinin-antagonister (emend)
 - Virkning: Hæmmer substans P i CNS
 - Andre
 - Prednisolon
 - Lorabenz (forventningskvalme)
 - Regimer
 - Høj-emetogen kemoterapi/mange RF: Kombination x3 (Ofte prednisolon + serotonin-antagonist + neurokinin-antagonist); sen kvalme er en x2 kombi (ofte kortikosteroid + neurokinin-antagonist)
 - Moderat emetogen: Kombination x2 (ofte prednisolon + serotonin-antagonist); senkvalme (mono-behandling med et af stofferne som anvendes i kombi)
 - Lav emetogen: Monobehandling = Forebyggelse imod akut kvalme (enkelt anti-emetikum fx dopa-antagonist)
 - Årsags udredning (ikke altid nødvendig, men vigtigt at have alle DDx med til kvalme/opkast – fx ileus, anden medicinering etc)
- Mundhulekomplikationer (mucositis)
 - Typer
 - Direkte skade på slimhinden (cytostatika, stråle)
 - Infektion (ofte som supplerende komplikation): C.candida > virus, bakterier
 - Tx
 - God mundhygiejne + analgetica + antibiotika/mykotika

- Ernæringsproblemer
 - Årsag:
 - Generelt: Mucositis, infektion, smerte, kvalme/madlede/opkastning, angst, smagsændring
 - Forværrende omstændigheder: Tumor i ØNH-område, dårlige spisevaner, tobals/alkoholmisbrug
 - Tx
 - Diætist (kostråd)
 - Sondeernæring (Nasogastrisk eller PEG)
 - Parenteral

- Hyponatriæmi/SIADH
 - Årsag:
 - Normalt: overhydrering (marathon løberen, der mister salte ved sved, men kun drikker vand)
 - Ved cancer = fortyndingshyponatriæmi (pga SIADH – syndrome of inappropriate ADH-secretion = fortyndings hypo-natriæmi → symptomer: træthed, konfusion, psykose, kramper, coma)
 - Årsag til SIADH:
 - Fra hypofysen (lungeinfektion, CNS-metastase/trauma/blødning/infection)
 - Fra Ektopsik /paraneoplastisk syndrom (c.pulm = SCLC ; carcinoid tumor)
 - Tx (nb: pas på ikke at rette det for hurtigt!!! = risiko for pontin myelinolysis)
 - Symptom: Tolvaptan (ADH-receptorantagonist) – loop, salttabletter, væskerestriktion
 - Årsag: behandling af maligne sygdomme

- Andet
 - Hårtab (alopeci)
 - Årsag:
 - Kemo (alkylerende stoffer, anthracykliner) → starter efter 2-4 uger, men kommer igen efter 3-6 mdr efter behandling (Nb: dog ændret!!! – fx tidligere glat hår får pludselig krøller eller gråt hår får farve!)
 - Tx
 - Profylakse: kan forebygges ved nedkøling af skalpen (ved visse stoffer)
 - Ulemper: ubehageligt + risiko for recidiv af tumorceller netop i hårbunden!
 - Lymfødem
 - Knoglemetastaser (hvis akut → Tx akut OP + behandling med bisfosfonater + stråling/radioterapi)

- Den terminale patient
 - I.V.væske? → ikke nødvendigt i store doser (2L), da de bare får ødem
 - P.o? → ja hvis de har lyst til at spise