

# Humlegaarden



## Metronomisk Kemoterapi (MKT)

En metronom er en rytmegiver inden for musikkens verden, der meddeler en hurtig regelmæssig rytme.

På samme måde kan man i kemobehandlingen af cancer patienter anvende enten en hyppig dosering dvs. dagligt eller hver anden dag med en lille mængde af kemostoffet eller den sædvanlige, hvor man giver kemoterapien i den maksimalt tolerable dosis (MTD) hver anden eller tredje uge.

Fordelen ved MKT er, at den sædvanligvis gives i tablet form, og at den anvender så små doser, at der sædvanligvis kun er meget få bivirkninger. MKT angriber ikke cancercellerne, men derimod de såkaldte endotelceller, som udgør væggene i blodkarrene i canceren, således at en nydannelse af blodkar (angiogenese) ophører, eller reduceres. Denne terapi angriber imidlertid også de eksisterende blodkar i kræftsvulsten, hvorfor svulstens ernæring vanskeliggøres, i mange tilfælde med svind af tumorstørrelse eller fuldstændig destruktion af tumor som følge.

Det gode ved denne terapi er, at den kan anvendes også til patienter, som tidligere har modtaget en eller flere slags kemoterapi og som nu er stoppet fordi cancercellerne er blevet resistente. Ved den metronomiske kemoterapi er det ligegyldigt, om cancercellerne er resistente, da det ikke er cancercellerne, man angriber.

MKT bør altid kombineres med andre terapier som cox 2-hæmmere, angiogenesehæmmere eller andre kemosubstanser i metronomisk dosering. Det er som regel en billig terapi, da den sædvanligvis gives i tablet form i en ikke særlig høj dosering.

Man kan tilsyneladende behandle alle slags tumorer med MKT, og faktisk kommer man over tid op på den samme eller højere total dosis af kemoterapi end hvis den gives på sædvanlig vis hver 3. uge.

### Hvad sker der under kemoterapi?

Ved vanlig kemoterapi hver 2. eller 3. uge:

Såvel cancerceller som endotelceller lider apoptosedøden. I den nødvendige pause på grund af bivirkningerne i knoglemarv og tarmslimhinder vokser mikrovaskulaturen ud igen. Efterhånden bliver cancercellerne resistente, og man stopper behandlingen eller skifter til en anden kemoterapi.

# Humlegaarden



Når man begynder på metronomisk kemoterapi går først endotelcellerne i apoptose, måske efter 5-6 dage, fordi den metronomiske kemoterapi kun dræber endotelcellerne, og først 4-5 dage senere går cancercellerne i apoptose på grund af den manglende blodforsyning.

Her udvikles kun sjældent resistens, fordi endotelcellerne er mere genetisk stabile.

Ved store tumorer kan det være en god idé at påbegynde vanlig kemoterapi for at reducere størrelsen af tumor hurtigt og så omgående følge op med metronomisk kemoterapi.

Selv under metronomisk kemoterapi alene kan man undertiden se store tumorer forsvinde.

Vi står således overfor et nyt og spændende behandlingsprincip inden for kræftbehandling, som er langt mere patientvenligt, fordi der er langt færre bivirkninger af de små doser kemoterapi, hvilket er selvindlysende.

Ud fra de forsøg som er lavet ser det ud som om virkningen af den metronomiske kemoterapi kan øges væsentligt, hvis den kombineres med andre angiogenesehæmmere.

Af midler med ren angiogenesehæmmende virkning kan nævnes Avastin, Angiostatin og Endostatin (eller den kinesiske variant heraf Endostar), og af midler, som foruden den angiogenesehæmmende virkning også har andre virkninger kan nævnes: Celebex, Iressa, Herceptin, Rosiglitazon (et peroralt antidiabetikum), Taxol (i ultralav dosering), Zometa (bisfosfonat) samt Erbitux, Tarceva, thalidomid og interferon-alfa (i lav dosis) og grøn te.

Lavdosis interferon-alfa var den første angiogenesehæmmer, som blev brugt til mennesker. Dette skete i 1988 hos verdens berømteste angiogenese forsker Judah Folkman i Boston. Dosering 2-3 mill. enh. pr. m<sup>2</sup> overflade dgl.

Disse første behandlinger var baseret på interferonets evne til at nedsætte endotelcellers bevægelighed, såvel i laboratoriet som i museforsøg. Desuden opdagede man, at interferonet havde den egenskab, at det kunne nedsætte produktionen af den meget vigtige vækstfaktor FGF, som mange svulster benytter sig af for at kunne vokse. En del svulster benytter sig kun af denne vækstfaktor. Det drejer sig eksempelvis om livstruende hæmangiomer og kæmpecelletumorer i overkæbe og underkæbe, og i bækken. Det kan også være angioblastomer, og karakteristisk er det, at tumorerne kan forsvinde fuldstændigt, selvom det kan vare nogle år. Hos sådanne patienter måler man sædvanligvis FGF i urinen, og hvis denne er klart forhøjet, kan man påbegynde interferonbehandling. Mange cancere f. eks. brystkræft producerer imidlertid

# Humlegaarden



ikke kun FGF, men op til 5-6 forskellige vækstfaktorer. Interferonet har derfor ingen større interesse i sådanne tilfælde. Her kan man bruge den metronomiske kemoterapi, som virker bredt.

Under de mange års erfaringer med interferon-alfa har man opdaget, at dgl. dosering er bedre end hver anden dag, og at lave doser er mere effektive end høje doser. Tumorcellerne udvikler heller ikke resistens overfor interferon-alfa.

MKT bør også kombineres med cox-2-hæmmere.

Cox-2 enzymet produceres i næsten alle svulster og har som hovedfunktion i menneskekroppen omdannelsen af arachidonsyre til prostataglandin nr. 2, som på sin side er en stærk angiogenese-promotor.

Af velkendte cox-2 hæmmere kan nævnes aspirin, Celebrex, ingefær, hørfrøolie og hvidløg.

## Behandlingstid

Den sædvanlige højdosis kemoterapi gives sædvanligvis i en engangsdosis eller i periode på 21 til 28 dage afbrudt af en pause på 3 uger eller længere til restitution og på grund af bivirkninger. Metronomisk kemoterapi gives sædvanligvis dgl. eller hver anden dag.

## Bivirkninger

Som al anden effektiv medicin kan metronomisk kemoterapi naturligvis have bivirkninger, men disse er langt mindre og mere sjældne end ved den konventionelle kemoterapi.

Der er langt mindre påvirkning af knoglemarven, men vi kontrollerer alligevel rutinemæssigt blodprocent, blodplader og hvide blodlegemer en gang om måneden.

Der kan undertiden være lidt kvalme og lidt smerter i toppen af maven, måske betinget af let mavekatar.

Hvis der under behandlingen skulle optræde generende symptomer bedes man naturligvis kontakte Humlegaardens læger for at det kan afgøres, om behandlingen skal ændres.

Den metronomiske kemoterapi kan kombineres med en lang række andre behandlinger, herunder hyperthermi, som synes at øge virkningen. Derimod kan den ikke kombineres med vanlig kemoterapi. Det er der i hvert fald indtil nu ingen, der har forsøgt.

# Humlegaarden



## Vigtigt

Såvel kvinder som mænd i den fertile alder skal anvende svangerskabsforebyggende midler så længe de er i behandling med metronomisk kemoterapi, fordi metronomisk kemoterapi kan påvirke fostret og kan virke mutagent.

## Den specifikke virkning af metronomiske kemoterapi:

1. Væksten af endotelceller, dvs. de pladeepitelceller, som i et enkelt lag beklæder den indre side af væggen i blodkarrene, hæmmes af ganske små koncentrationer af kemoterapi, og man kan bruge et bredt spektrum af kemo-stoffer i denne hensigt.  
A – Imidlertid er det kun tumor endotelceller, der påvirkes på denne måde, ikke normale endotelceller. Dette kan skyldes at tumor endotelcellerne er aktiverede i sammenligning med normale endotelceller.  
B – Aktiveringen sker gennem ændringer i cytokinmiljøet omkring svulsten.  
C – Det øgede proliferationsindex hos tumor endotelcellerne åbner muligheden for et tilstrækkeligt terapeutisk index af den metronomiske kemoterapi.
2. Thrombospondin 1 (=TSP-1) ekspressionen på endotelceller øges under metronomisk kemoterapi, og denne
  - 1) hæmmer angiogenesen gennem en hæmning af endotelcelle proliferationen
  - 2) øger apoptosen
  - 3) fjerner VEGF fra endotelcellerne
3. Nedsætter ekspressionen af HIF – 1 alfa protein, som er et vigtigt checkpoint for mange proangiogenese gener.
4. Nedsætter antallet og levedygtigheden permanent af cirkulerende endoteliale precursor –celler (CEP's) dvs. forstadier til endotelceller, med efterfølgende angiogenesehæmning af tumor cellerne til følge.
5. Fører tumorcellerne til apoptose gennem en aktivering af caspase-9 og en nedregulering af Bcl – 2.
6. Nedsætter mængden af regulatoriske T – celler (de såkaldte T-regs) og får dermed en direkte positiv virkning på immunsystemet evne til at ødelægge tumorceller.
7. En anden virkning på immunsystemet er, at den metronomiske kemoterapi bevirker et TH2 – TH1 skift i retning af mere TH1 og dermed igen en positiv stimulerende virkning på immunsystemet.

# Humlegaarden



8. Man kan heller ikke udelukke en vis mindre effekt af den metronomiske kemoterapi på selve tumorcellerne, selvom den overvejende del af virkningen beror på en hæmning af angiogenesen.
9. Da der i tumorcellerne altid vil være en vis fraktion, der er i delingsfasen, vil almindelig kemoterapi (MTD) også have en vis virkning på disse, men i de sædvanlige 2 – 3 ugers pause mellem MTD kemoterapien vil tumorcellerne vokse ud igen, på samme måde som også cellerne i knoglemarven regenererer i behandlingspausen.

Den metronomiske kemoterapi rammer især endotelcellerne i svulsterne og lige uden for svulsterne (peritumoralt). Tumorcellerne udvikler ofte ret hurtigt resistens overfor en given kemoterapi på grund af deres genetiske ustabilitet og på grund af selektionen af resistente kloner, men endotelcellerne har en større genetisk stabilitet og er dermed mindre tilbøjelige til at udvikle resistens.

## **Sammenfatning:**

Man skal forstå, at den metronomiske kemoterapi – behandling er inde i en rivende udvikling, hvor den for visse kræftsygdomme og for visse patientkategorier repræsenterer et ægte alternativ til MTD – kemoterapien.

Man kan pege på ældre patienter og patienter i en dårlig almentilstand, som ikke så godt tåler MTD – kemoterapien (dvs. vanlig kemoterapi i Maksimal Tolerabel Dosis)

Man kan pege på kræfttyper som eksempelvis pancreas cancer og prostata cancer, hvor man ikke indtil nu har set de store gevinster af traditionel kemoterapi.

Man kan naturligvis også pege på de kræftpatienter, som har udviklet resistens over for den givne kemoterapi, fordi den metronomiske er uafhængig af denne resistens, idet den ikke rammer kræftcellerne, men blodkarrene. Kræftcellerne kan være lige så resistente de vil. Vi angriber endotelcellerne, ikke kræftcellerne, og det er derfor muligt at behandle med det samme stof, man har udviklet resistens for, blot i en lav dosis.

Der er efterhånden mange interessante sygehistorier med komplette remissioner og partielle remissioner og langvarige forløb, og der er udviklet protokoller som f.eks. KEES – protokollen fra Sahlgrenska i Göteborg for prostatacancer og KLEIN – protokollen fra Köln for solide tumorer.

Det, der er fælles for disse protokoller og i det hele taget for en effektiv metronomisk kemoterapi er, at den består af en kombination eller en cocktail

# Humlegaarden



om man vil af forskellige kemostoffer, angiogenesehæmmere, svampemidler etc.

Det drejer sig altså om at finde den effektive kombination. Finder man den, kan resultaterne være forbløffende.

Lad os bringe to sygehistorier fra Humlegaarden, hvor den metronomiske kemoterapi er det væsentlige element: