



## Historien bag metronomisk lav dosis kemoterapi

10-12-2009

Princippet bag metronomisk lav dosis kemoterapi er en specifik hæmning af dannelse af nye blodkar (angiogenese) i kræftsvulster ved hjælp af små doser kemoterapi. Udtrykket angiogenese blev første gang brugt af den britiske kirurg John Hunter i 1787 i betydningen: dannelse af nye blodkar ud fra eksisterende blodkar.

Vi må derfor se på den historiske udvikling af angiogenesehæmning som starter med grundlæggeren af hele dette forskningsområde, Judah Folkman, fra Dana Farber Institutet i Boston. Judah Folkman blev født 24. februar 1933 og døde den 14. januar 2008.

I en artikel fra 1972 beskrives det, at svulster som har nået en størrelse på 1 mm ikke kan vokse yderligere uden ny blodforsyning. Rigtig mange mennesker går rundt med sovende småsvulster i bryst, prostata, skjoldbruskkirtel etc., og disse svulster kan holde sig sovende i mange år og ikke vokse ud over en størrelse på 1 – 2 mm. Nogle af disse begynder imidlertid at producere såkaldte vækstfaktorer (som Judah Folkman i sin første artikel kaldte "et diffusibelt budskab"), som via receptorer på blodkarrenes overflade udløser neovaskularisation, d.v.s en vækst af nye blodkar fra de eksisterende kapillærer, og som vokser ind i kræftsvulsten. Denne får så næring fra disse, og kan rigtigt begynde at vokse.

Den første vækstfaktor, der blev identificeret og isoleret, var FGF (fibroblast growth factor)(Michael Klagsbrun og Yuen Shing i 1984) og senere fulgte VEGF, PDGF og mange andre.

Judah Folkman og hans medarbejdere rettede hele deres opmærksomhed mod at finde disse vækstfaktorer, og lige så



vigtigt, at finde metoder som kunne hæmme dem. Især det sidste område optog Folkman. I 1980 kom publikationen fra hans laboratorium med mikrobiologen Bruce Zetter som hovedforfatter, om den første rigtige angiogenesehæmmer, nemlig interferon-alfa, som man påviste havde en slående evne til at hæmme endotelcellers (celler i blodkapillærer) bevægelighed. Det viste sig senere, at interferon havde en indirekte effekt på tumorceller ved at stoppe produktionen af FGF. Interferonets angiogenesehæmmende egenskaber ses ved lave doser af interferonet, ikke ved de høje doser.

Det afgørende øjeblik for Judah Folkman kom i foråret 1988, da hans teorier for første gang skulle føres ud i praksis. Tommy Briggs var 12 år gammel i 1987, da han udviklede livstruende hæmangiomer i sine lunger. Hæmangiomer (på dansk kaldet jordbærmærker) er sædvanligvis harmløse karsvulster, som sidder overfladisk i huden, og i langt de fleste tilfælde forsvinder de af sig selv når barnet vokser op. I 10% af tilfældene fortsætter de med at vokse, og i 1% af disse tilfælde er de lokaliseret til livsvigtige organer og bliver livstruende. Steroider som prednison hjælper i en tredjedel af disse tilfælde, og har en vis effekt i en anden tredjedel. I den resterende tredjedel hjælper steroider ikke, og kan sågar forværre tilstanden.

Hans lungespecialist, Carl White i Denver hørte om interferonets virkninger og kontaktede Dr. Folkman. Sammen fik de FDA's godkendelse til at give interferon til Tommy i foråret 1988.

Tommy var det første menneske, som blev behandlet med en angiogenesehæmmer, nemlig interferon-alfa, og han lærte at tage sine interferoninjektioner selv. Han fik en lille dosis på 3 mill. enheder dagligt, som han responderede fint på. Efter 14 måneder blev hans dosis skåret ned til det halve og på dette tidspunkt kunne han begynde sin fysiske træning igen. Han blev en kraftfuld ung pitcher på det lokale baseball hold, og i hans første år på universitet kunne han stoppe sine behandlinger. Han var helt kureret.

Denne helbredelse gik ikke upåagtet hen. To kolleger på Dana Farber Instituttet, Alan Ezekowitz, og John Mulliken begyndte sammen med Judah Folkman at behandle andre



små børn med livstruende hæmangiomer. Det gik særdeles godt med behandlingerne.

Fidler fra M.D. Anderson i Houston opdagede, at almindelige hudceller producerer store mængder interferon-alfa, og at hæmangiomer opstår, hvor der af en eller anden grund er produceret for lidt interferon.

Huden reagerer, når der er for lidt interferon, som om der er en skade, der skal repareres, og starter derfor en produktion af vækstfaktoren FGF. Dette fører så til øget karvækst og dermed hæmangiomer. Man kan derfor hos sådanne patienter finde en øget mængde FGF i deres urin.

De to første børn, man behandlede, blev nærmest mirakuløst kureret, og inden for de to første år havde de tyve børn at fortælle om i en artikel i 1992 New England Journal of Medicine. Dette bevirkede at Bostons Childrens Hospital blev oversvømmet med alvorlige hæmangiom tilfælde fra hele verden.

Behandlingen med interferon var en kæmpesucces. Før denne døde 60% af de alvorlige hæmangiom tilfælde, der kom ind, i 1992 40%, og i perioden 1993 – 96 døde 9%, i 1997 døde kun eet barn, og fra 1998 var der ingen der døde på Childrens Hospital i Boston.

Judith Folkman havde dermed vist, at man virkelig kan hæmme angiogenesen effektivt, ikke kun i laboratoriet.

Meget interessant viste det sig nu, at det ikke kun er hæmangiomer, der øger produktionen af FGF.

Folkman og nogle kolleger gik i gang med at måle FGF og en anden vækstfaktor VEGF i urinen hos ikke mindre end 2000 unge cancerpatienter på Childrens Hospital. Resultaterne var i den grad forbløffende, at man udvidede undersøgelsen til at omfatte også voksne cancer patienter fra to nærliggende hospitaler. Man undersøgte alle cancertyper og fra 1993 begyndte resultaterne at blive interessante.

Hos patienter med cancer i urinblæren viste det sig eksempelvis, at målinger af FGF i urinen var en sælsomt



præcis forudsiger af et recidiv af canceren. FGF i urinen begyndte at stige en måned før andre undersøgelser kunne vise at canceren voksede igen.

Jennifer La Chances sygehistorie skal nu fortælles. I 1994 blev den 5-årige Jennifer opereret for en gigantcelle svulst på venstre underkæbe, men den kom igen et par måneder efter den første operation. Man måtte operere igen og denne gang fjerne halvdelen af hendes underkæbe og erstatte den manglende del med en titaniumplade. Tre måneder efter operation nummer 2 kom svulsten igen, og den nye svulst blev fjernet. Man betragtede nu situationen med stor alvor, fordi svulsten kom igen med det samme, svulmede op til en størrelse som en appelsin og vansirede venstre side af Jennifers ansigt.

I sin nød gik kæbekirurgen over på den anden side af gaden til Judah Folkman, som foreslog at man målte FGF i Jennifers urin. FGF var 28 gange højere end det skulle være, og man begyndte herefter på daglige interferoninjektioner. Efter næsten et års forløb, hvor interferondosis to gange måtte sættes i vejret, var svulsten væk. Man fortsatte endnu et stykke tid med interferoninjektionerne, men svulsten kom ikke igen, og Jennifer er fuldstændig kureret i dag.

Dette var en triumf for Judah Folkman, fordi man for første gang havde vist at en fast solid svulst kunne fjernes ved angiogenesehæmning. Et andet forbløffende træk ved Jennifers sygehistorie var i øvrigt den kendsgerning, at den del af kæbeknoglen som kirurgen havde fjernet var vokset ud igen, så hun ikke behøvede nogen knogletransplantation.

Det kan tilføjes at man i Danmark kan få målt FGF i urinen på Seruminstituttet i København.

Fortsættes.....