



Københavns Universitet



Når kræft gør ondt i knoglerne

Hald, Andreas; Hansen, Rikke Rie; Heegaard, Anne-Marie

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2007

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Hald, A., Hansen, R. R., & Heegaard, A-M. (2007). Når kræft gør ondt i knoglerne. *Lægemiddelforskning*.

Når kræft gør ondt i knoglerne

Mange kræftpatienter oplever kroniske smerter, som nedsætter deres livskvalitet. Nye behandlingsmetoder medfører, at patienterne lever længere, og det er derfor vigtigt med effektiv smertelindring, så den sidste tid bliver så god mulig. Vi fokuserer på, hvorfor kræft gør ondt, og hvordan smerten bedst behandles.

Af Andreas Hald, Rikke Rie Hansen og Anne-Marie Heegaard

Risikoen for at udvikle kræft, inden man fylder 75 år, er 34 procent for både mænd og kvinder i Danmark, og 230.000 danskere lever med en kræftdiagnose. Kræft er den næsthøjest dødsårsag forårsaget af sygdom, kun overgået af hjerte-kar-sygdomme.

Kræft udspringer af ondartet cellevækst, og kræftsygdommene medfører en række komplikationer, især stærke og kroniske smerter, som i høj grad forringer livskvaliteten for patienterne. Kræftssmerter bliver traditionelt behandlet med panodil eller aspirin, som suppleres med opioider, fx morfin. Brug af opioider er desværre forbundet med en række bivirkninger, bl.a. forstoppelse og træthed.

En veltiretellig smertebehandling menes at hjælpe op mod 90 procent af patienterne, mens resten ikke kan opnå smertelindring med de nuværende metoder. Det svarer til, at omkring 12.000 kræftpatienter her i landet får en utilstrækkelig smertebehandling. Da nye og effektive behand-

lingsmuligheder medfører, at den enkelte patient lever længere med sin kræftsygdom, er det ekstra vigtigt at udvikle en effektiv smertelindring, så den sidste levetid bliver så god som mulig. Derfor har vi målrettet vores forskning mod at undersøge, hvorfor kræft gør ondt, og hvordan smerten bedst kan behandles. Behandlingsresistente smerter skyldes ofte, at en tumor forekommer i nærheden af nerver eller i knogler, og desværre har nogle typer kræft en stærk tendens til netop at metastasere sig til knoglevæv, hvilket kan give intense smerter hos patienterne.

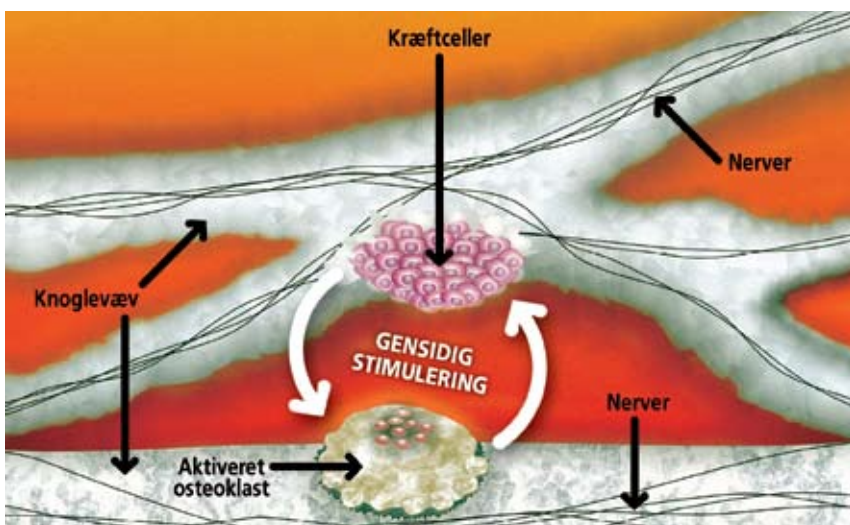
Årsagen til knoglekræftssmerter skal sandsynligvis findes i knoglernes normale tilpasning til, hvordan de bliver brugt. Skelettet bliver ofte fejlagtigt anset for at være et uodynamisk og dødt stativ, der kun tjener til at støtte lemmerne og beskytte de væsentlige organer såsom lunger, hjerte og hjerne. Men skelettet har også andre livsnødvendige funktioner. Fx fungerer det kalkholdige skelet som hele kroppens depot for calcium og er med til at regulere kropsvæskernes calciumindhold, som er af fundamental betydning for alle kroppens celler.

Knogler bliver konstant nedbrudt og genopbygget for at kunne yde maksimal styrke i forhold til ydre belastninger. Nedbrydning og opbygning af knoglevæv foretages af to forskellige celletyper, som kun findes i knoglerne: Osteoklaster nedbryder knoglevæv, hvor det er nødvendigt, og efterfølgende genopbygger osteoblaster vævet på ny. Skelettet gennemløbes af nerver, som er ansvarlige for den smerte, der kan føles fra knogler, eksempelvis ved kræft, benbrud eller knogleskørhed.

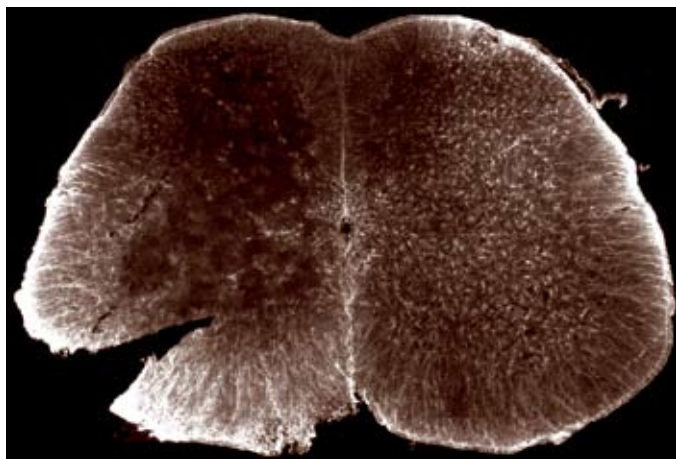
Metastaser i knoglevæv

Kræftceller, der metastaserer til knoglevævet, deler sig og danner svulster. Umiddelbart kunne man tro, at det hårde knoglevæv ville forhindre tumorens vækst, men kræftceller udskiller forskellige hormoner og lokker på den måde osteoklaster til at nedbryde knoglerne. Osteoklasterne arbejder altså til svulstens fordel, så tumoren kan fortsætte sin vækst. Knoglevævet indeholder desuden en lang række forskellige stoffer, der frigives ved nedbrydningen af knogler. Nogle af disse stoffer kan øge kræftcellernes vækst, og på den måde opstår der en ondartet spiral, hvor tumorvækst og knoglenedbrydelse forstærker hinanden.

Både svulster, osteoklaster og stoffer frigivet fra knoglevævet menes at bidrage til udviklingen af de intense smerter fra knoglemetastaser. En voksende tumor udskiller fx nogle af de samme stoffer, som ses i forbindelse med betændelse som følge af infektioner og insektbid, som jo er forbundet med smerte og ømhed. Desuden ætser osteoklaster sig vej gennem knoglerne ved at udskille saltsyre, og når nerver derved blottes, kan dette måske forvolde intense smerter.



I knoglekræft udskiller kræftcellerne hormoner, som får en type celler kaldet osteoklaster til at nedbryde knoglerne. Nedbrydningen af knoglevævet sætter tumoren i stand til at vokse. Knoglevævet frigiver samtidig stoffer, som øger kræftcellernes vækst, og på den måde opstår der en ondartet spiral, hvor tumorvækst og knoglenedbrydelse forstærker hinanden.



En øget forekomst af astrocytter ses i midten af højre side af rygmarven, som svarer til den side, hvor musen har knoglekræftssmerter. Astrocytterne er farvet med et stof, som binder sig til et protein, der findes inde i cellerne. Ved hjælp af et mikroskop og et fintfølede kamera er astrocytterne her visualiseret som hvide prikker.



Cand.scient. Andreas Hald er ph.d.-studerende på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.



Cand.pharm. Rikke Rie Hansen er ph.d.-studerende på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.



Ph.d. Anne-Marie Heegaard er lektor på Institut for Farmakologi og Farmakoterapi.

Endelig mener man, at stoffer frigivet fra knoglevævet øger nervers følsomhed over for andre stimuli og derved forværrer smerterne. De enkelte detaljer i mekanismerne, som fører til udvikling af knoglesmerter, er endnu ikke klarlagt til bunds, og det er derfor vigtigt med forskning på området, som kan føre til udvikling af mere effektive lægemidler.

Musemodel for knoglesmerter

For at udvikle nye og bedre behandlingsmuligheder for patienter med knoglekræftssmerter er det nødvendigt med en dyremodel, der afspejler sygdomsforløbet; herunder den ondartede spiral, hvor tumorvækst og knoglenedbrydelse forstærker hinanden.

I den sammenhæng bruger vi en musemodel, hvor vi på fuldt bedøvede mus specifikt inducerer en tumor i den ene lårbensknogle ved at bore et meget lille hul i ind til marvkanalen og indsprøjte kræftceller. Kræftcellerne begynder nu at dele sig, og der dannes en tumor, knoglen bliver nedbrudt, og der udvikles smerte. Denne model bruger vi til at undersøge, hvilke ændringer der sker i samspillet mellem tumor og knogle, og om forandringerne har indflydelse på udviklingen af smerter. Desuden undersøger vi, hvilken effekt smerten har på de celler i centralnervesystemet, der forbindes med udvikling af kroniske smerter.

Mus kan ikke mundtligt give udtryk for deres smerteoplevelse, og derfor benytter vi indirekte testmetoder til bestemmelse af deres smerteniveau. Bl.a. vurderes det, i hvor høj grad musen halter på det tumorbærende ben, og vi måler, hvor meget vægt musen placerer på benet. Halten og ned-

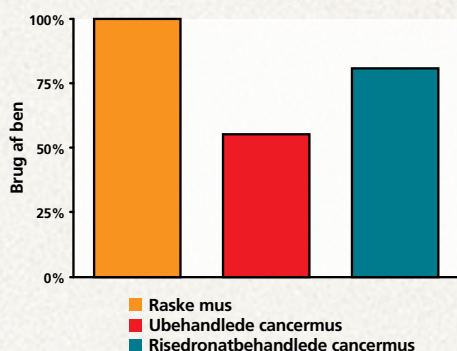
sat belastning af benet tages som et udtryk for smerte. Derudover undersøges det, om musen har øget følsomhed over for berøringer på poten, hvilket bruges som en indikation på en nedsat smertegrænse.

Mus kan ikke sige stop, hvis den smerte, der påføres dem under et eksperiment, bliver for stor. Derfor følger vi musene meget tæt gennem hele forsøgsperioden, og ved ethvert tegn på intense smerter, ubehag eller nedsat almenvel afbrydes forsøget.

Test af lægemiddelstoffer

Musemodellen benyttes til afprøvning af lægemiddelstoffer og til at belyse den grundlæggende mekanisme bag smertedannelsen. For nylig har vi testet lægemiddelstoffet risedronat, der ophobes i knoglevæv, hvor stoffet forhindrer osteoklaster i at nedbryde knoglevæv og dermed også muligheden for tumorvækst. Risedronat viste sig at forhindre knoglenedbrydelse og forsinke udviklingen af smerter. Vi efterforsker også et andet interessant aspekt, nemlig påvirkningen af de celler i rygmarven, som smertesignalerne passerer igennem for at nå hjernen. I den forbindelse lader det til, at en gruppe af neuronernes støtteceller, astrocytterne, aktiveres af smerter og optager mere og mere plads i rygmarven – betydning af dette fænomen er endnu uafklaret. Vort håb er, at forskningen vil føre til ny og bedre behandling af knoglesmerter, som kan øge livskvaliteten for det store antal kræftpatienter, der ikke kan få lindring for deres intense smerter, som forværrer en i forvejen meget svær situation.

EFFEKT AF RISEDRONAT PÅ HALTEN



Lægemiddelstoffet risedronat lindrer knoglesmerter hos forsøgsmus med kræft i lårbensknoglen. Grafen viser stoffets effekt på musenes halten, som er en indikation på niveauet af deres smerter.

FAKTA OM KRÆFT

Kræft er kendetegnet ved sygelig og ukontrollabel vækst af celler i et specifikt væv, fx i lungerne, brysterne eller prostata. Kræftceller kan invadere det omkringliggende sunde væv, og de kan desuden sprede sig til fjerntliggende væv og organer via dattersvulster, som kaldes for metastaser.

Kræftsygdomme blev første gang beskrevet omkring 1600 f.kr., og termen cancer tilskrives den græske læge Hippocrates, som levede 460-370 f.kr. Der er gennem tiderne brugt store summer i kampen for at finde helbredende lægemidler, men på trods af de store investeringer og udviklingen af bedre behandlingsformer er kræft stadig en sygdom, der ofte er forbundet med et langstrakt sygdomsforløb og en høj dødelighed.