

DETEKSJON AV LUNGEKREFT MED SPIRAL-CT OG ”PET-SCAN”

5. ÅRSOPPGAVE I STADIUM IV – MEDISINSTUDIET VED UNIVERSITETET I TROMSØ

LIV INGER VARSJ KULL-02

VEILDERE:

Professor Ulf Aasebø, Avd. overlege Lungeseksjonen,
Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø
Tore Amundsen, Overlege Lungeavd.
St. Olavs Hospital, Trondheim

Tromsø 1. oktober 2007

Sammendrag.....	3
Introduksjon	3
Materiale og Metode.....	3
Resultater og Diskusjon	3
Konklusjon	4
Innledning	4
Materiale og metode	7
Resultater	10
Røyking, lungekreft og tidlige screeningstudier	10
Screening med lavdose spiral CT	12
Andre screenings verktøy	16
Hunder som kreftdetektorer	17
Den anatomiske, fysiologiske og funksjonelle basis for luktesansen.....	22
Diskusjon	25
Kan ELCAP gruppens resultater rettferdiggjøres i screening sammenheng?.....	26
Hva koster lungekreftscreening?	29
Er det mulig for hunder å lukte kreft?	32
Konklusjon.....	40
Referanser	41

Sammendrag

Introduksjon

Lungekreft er et stort helse- og samfunnsmessig problem i den vestlige verden.

Lungekreft i sene stadier gir betydelige plager med blant annet dyspnø og smerter. De terapeutiske virkemidler man kan tilby i dag, har liten suksess i å behandle metastatisk sykdom. I Norge er den totale dødelighet på nesten 90 %. Det finnes få effektive diagnostiske verktøy for tidlig oppdaging av lungekreft. Overlevelsen er relatert til stadiet på diagnosetidspunktet. Populasjonsbasert screening eller masseundersøkelser er systematisk bruk av en diagnostisk test for å identifisere sykdomstilfeller.

Screeningstudier for lungekreft har vært gjennomført de siste 30 år. Spiral-CT er utforsket som verktøy for å påvise lungekreft i tidlige stadier hvor man kan tilby kurativ behandling. Samtidig har andre forskermiljøer kastet seg inn i debatten og man prøver ut ”pet-scan” som et billig og ufarlig verktøy for å detektere lungekreft.

Materiale og Metode

Dette er en gjennomgang av litteratur som omtaler debatten angående lungekreftscreening, og beskrivelse av studier som kan støtte eller forklare fenomenet ”pet-scan” i betydningen hunder i kreftøk.

Resultater og Diskusjon

En tidlig deteksjon fulgt av en definitiv behandling endrer lungekreftens naturlige utvikling. Dermed øker overlevelsen for den enkelte og risikoen for å dø av lungekreft reduseres. 1970-tallets lungekreftscreeningstudier har ikke kunne bevise at screening med

konvensjonell lungerøntgen og sputumundersøkelser reduserer risikoen for verken for avanserte stadier lungekreft eller lungekreftspesifikke dødsfall. Spiral-CT har vist seg som et svært sensitivt verktøy, og kan påvise suspekterte lungeforandringer helt ned til 3 mm i diameter. En deteksjonsrate på over 80 % for stadium I-NSCLC og opptil 92 % langtids-overlevelse for disse tilfellene må sies å være et oppsiktsvekkende resultat. Med den høye sensitiviteten for spiral-CT ser man et stadiumskifte for lungekreft. Man lurer på om det finnes typer lungekreft med ukjent tumorbiologi, og det diskuteres om den endrede stadiefordelingen og økt forekomst av mer ukjente typer er reell. Hund i kreftdiagnostikken har fått mye mediaoppmerksomhet. Smell of Cancer-studien vil muligens kunne supplere en håndfull andre lignende studier. Kanskje kan vi få et klarere svar på om hundens luktesans kan bli dette billige, ufarlige og pålitelige verktøyet i kampen mot å påvise tidlig lungekreft.

Konklusjon

Distinksjonen mellom gode overlevelsesdata og ingen realisert reduksjon i dødelighet ved bruk av spiral-CT, vil være tema for debatt i lang tid fremover. Man må avgjøre i hvor stor grad spiral-CT påviser lungeforandringer som ikke er av malign karakter da dette har store pasientrelaterte og økonomiske konsekvenser. Det er antakelig lenger frem til vi kan få svar på om pet-scan vil bli lungelegens nærmeste medarbeider. Med en patentert luktetest og et doktorat i vente, knytter det seg stor spenning til at resultatene fra SOC-studien skal publiseres.

Innledning

En alvorlig sykdom som kan helbredes etter en tidlig diagnose, er det ideelle utgangspunktet for screening. Screening er systematisk bruk av en diagnostisk test, og hensikten er å oppdage tilfeller av sykdommen på asymptomatiske stadier, for så å øke muligheten for kurativ behandling. Selve testen er det viktigste elementet i et screeningprogram (1). Effekten av screening, spesielt for kreftsykdommer, må vurderes ut fra sykdommens dødelighet. Personene i målgruppen man vil screene, går ikke selv til lege fordi de har ingen symptomer på sykdom. De kan likevel være i et tidlig

sykdomsstadium, eller ha stor nok sykdomsrisiko, til at de ved tidlig diagnostisering kan ha god effekt av videre oppfølging eller behandling. Den samlede nytten av screeningen må være større enn ulempene. Den potensielle fordelene tiltaket vil gi de individene det gjelder, er å redusere risikoen for å dø av sykdommen. Nytte i et større perspektiv, kan være at lungekreft i større grad enn tidligere, rammer relativt unge mennesker, og får konsekvenser for samfunnet (2). Nytte og ulemper må sees i sammenheng med kostnadene av selve screeningen. Det vil koste å behandle eller følge opp alle screeningpåviste tilfeller. Det vil også medføre kostnader å ikke få behandlet personene. Prioriteringsproblemer melder seg, for eksempel de ulike følger tiltaket får for andre enn målpopulasjonen, eller tiltaket kan gå ut over preventive aktiviteter relatert til målpopulasjonen. Debatten omkring screening av lungekreft har pågått de siste 30 år (3-5). Det er en komplisert og til dels uoversiktlig oppgave å vurdere nytten eller effekten i relasjon til den enkelte pasient og samfunnet for øvrig. Ikke minst er det komplisert i forstå alle aspekter knyttet til screeningsproblemet.

Lungekreft er en slik sykdom der man vet at tidlig intervensjon bedrer prognosen. Førtito prosent av de som får påvist lungekreft her i landet, er i langkommet stadium (6). Total dødelighet er på om lag 90 %. Nye tilfeller av lungekreft har økt med femti prosent fra 1995-2004. I 2005 ble det påvist 2252 tilfeller med lungekreft i Norge, og 1914 individer døde av denne sykdommen i 2004. Fem års overlevelse er på 9 % for menn og på 12 % for kvinner. På verdensbasis diagnostiseres det 1,3 millioner nye tilfeller hvert år (7). Det er forventet en betydelig økning av lungekreftforekomst i utviklingsland på grunn av tobakksindustriens aggressive markedsføring nettopp i disse landene.

Det vanlige scenarioet ved lungekreft frem til i dag har vært røykere eller eksrøykere over 60 år som presenterer symptomer på klinisk manifest lungekreft. Ved presentasjon av symptomer er lungetumor allerede i avanserte stadier, og prognosen er dårlig.

Utredningsforløpet ved mistenkt lungekreft starter vanligvis med røntgen thorax (8). CT av thorax som inkluderer øvre abdomen er neste utredningsmodalitet. Morfologisk diagnose stilles vanligvis etter biopsi eller cytologi ved bronkoskopi. Der tumor ikke er tilgjengelig via bronkoskop, gjøres CT- eller ultralydveiledet nålebiopsi transthorakalt. Andre, noe større prosedyrer pasienter må gjennom for å få bekreftet diagnosen, kan videre være mediastinoskopi eller thorakotomi. Hensikten med utredningen er å få svar

på om det foreligger malign sykdom. Tumors størrelse og utbredning kartlegges ved HRCT. Man vurderer samtidig om det er innvekst i nærliggende lymfeknuter, og om det kan foreligge fjernmetastaser. Ved den kliniske undersøkelsen vurderes pasienten med tanke på operasjon eller annen behandling.

I fagmiljøet diskuteres de kliniske effekter av å screene høyrisiko individer. Det diskuteres hvilke metoder man har for å screene med som er billige, ufarlige og sensitive. Skal man overleve lungekreft må den oppdages tidlig nok, noe som betyr at svulsten bør være mindre enn 3cm i diameter, og det må ikke finnes tegn til spredning (9). Kirurgi, strålebehandling og cellegift i er de vanligste behandlingsalternativene man har for denne sykdommen. Utstrakt forskning på nye behandlingsmetoder som radioterapi, og nye kjemoterapeutika har kun vist moderate effekter på prognosen (10). Radikal kirurgi hvor man fjerner tumorvevet med god margin til omliggende friskt vev, er eneste behandlingsform som i prinsippet gir helbredelse. Kirurgisk behandling kan øke femårsoverlevelsen til over 70 % (11).

Røntgen thorax brukt som screeningverktøy reduserer ikke dødeligheten av lungekreft (3-5). Biomarkører for tidlig lungekreftutvikling kan finnes i ekspektorat og i blod (12). Tradisjonelt har sputumcytologi vært bruk i klinikken for stadiumbestemmelse og klassifikasjon av tumor, men har også vært gjenstand for undersøkelse som screeningverktøy (3-5). Nye metoder for analyse av sputum kan potensielt brukes som verktøy i screeningsammenheng (12). Lavdose spiral-CT kan påvise små perifere tumorer i større grad enn røntgen thorax, og viser lovende resultater i jakten på å finne verktøyet for tidlig diagnostisering (13-16). Spiral-CT er lite tidskrevende, er ikke invasiv og har en akseptabel stråledose. Ekspirasjonskondensat fra personer med mistenkt lungekreft og brystkreft har vært forsøkt analysert for flyktige organiske forbindelser og eventuelle molekyllære markører (17-20). Autofluorescensbronkoskopi er svært aktuelt å komplementene spiral-CT med i screeningsammenheng, spesielt for populasjoner med stor forekomst av sentrale plateepitel lesjoner (21). FDG-PET har vært nevnt i diskusjonen, men er ikke egnet som screening verktøy alene (22). Andre forskermiljøer har blitt inspirert til å teste ut enkle, ufarlige og billige metoder til å detektere tidlig kreftutvikling. Pet-scan har fått mye oppmerksomhet, spesielt i media. Luktesystemet hos pattedyr er et høyt spesialisert sanseorgan for oppdaging og identifisering av kjemiske

signalstoffer i omgivelsene (23). I et leserbrev i The Lancet så tidlig som i 1971, ble hunder foreslått som screeningsverktøy for å indikere visse sykdommer (24). For å få indikasjoner hvorvidt man burde utrede pasienter eller ikke, kunne man trene hunder til å påvise abnormale metabolitter fra kroppsvæsker.

Deteksjon på et tidlig stadium av lungekreft er svært krevende. Oppgaven vil se på to forskjellige metoder for tidlig deteksjon av denne krefttypen; lavdose spiral-CT kan oppdage lungekreft i tidlige stadier, samtidig diskuteres det om spesialtrene hunder kan oppdage kreft. I hvilken grad er disse metodene anvendelige som screeningsverktøy?

Materiale og metode

Valgfriperioden på 5. studieår skal avsluttes med en prosjektrapport, denne oppgaven er min rapport fra arbeidet gjort i valgfriperiodene på hhv 4. og 5. studieår. Basert på publikasjonen til Willis og medarbeidere i BMJ i 2004, startet forarbeidet til oppgaven min i valgfriperioden på 4. studieår. Jeg kontaktet forskerne for å avklare om det var mulig å gjøre en observasjonsstudie basert på deres arbeid, og planla 5.årsoppgaven som en studie av fenomenet ”hunder lukter kreft”. Etter veileders råd fordypet jeg meg i utkommet av blærekreftpasienter som var radikalt operert, da det ville være en umulig oppgave å finne ut om hunder kunne lukte blærekreft. I etterkant av 4. valgfri periode, ved bytte av veileder og kontakt med forskere i Smell of Cancer-studien (SOC-studien), er fokus flyttet fra blærekreft til lungekreft. Observasjoner fra SOC-studien i Trondheim, var tenkt å danne basis i materialet mitt. Av praktiske årsaker, ikke nærmere redegjort for, vil observasjonsdelen gå ut av materialet mitt. Jeg har således ingen data fra hundelaboratoriet for analyse. Derfor har dette i all hovedsak blitt en litteraturstudie. Som anført i protokollen er målet med oppgaven å gi en oversikt over fenomenet ”hunder lukter kreft”, samt redegjøre for muligheter og begrensinger ved bruk av spiral-CT som screeningsverktøy. Vektingen av mine to problemstillinger er endret i forhold til det som er protokollført, og hoveddelen av oppgaven omtaler debatten rundt lungekreftscreening. Jeg søker å gi en oversikt over litteraturen om screening av lungekreft. Min seleksjon av publikasjoner gjør at dette ikke er en systematisk oversikt. Jeg inkluderer ikke alle

primære lungekreftscreeningstudier, metaanalyser eller reviews, og definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier mangler for studien min. Via BIBSYS med PUBMED som søkemotor har jeg hentet majoriteten av litteraturen om lungekreftscreening. Jeg brukte søkeord som "SCREENING FOR LUNG CANCER", "LOWDOSE SPIRAL-CT AND SCREENING", "COST-EFFECTIVENESS AND SCREENING", "OVERDIAGNOSIS AND SCREENING", "BREATH TESTS IN MEDICINE" og "ELECTRONIC NOSE AND MEDICINE". Jeg søkte i Cochrane Database of Systematic Reviews og fikk ett treff. I tillegg har jeg brukt andre oversiktsartikler. Noe litteratur har jeg fått fra mine to veiledere. Jeg har benyttet referanser i originalartikler og oversiktsartikler, med forfatternavn som søkeord.

Da oppgaven har tatt tid å skrive, har jeg vært innom PUBMED ved flere anledninger, ikke angitt antall treff, og det er brukt andre og forskjellige kombinasjoner av søkeord, ikke nærmere beskrevet. I skrivefasen har jeg vært lokalisert forskjellige steder med begrensa tilgang til søkeressurser. I de perioder uten tilgang på BIBSYS har jeg anvendt ISI WEB OF KNOWLEDGE og GOOGLE SCHOLAR. Der det har vært naturlig for ytterligere forståelse av ulike tema i skrivefasen, har jeg søkt etter de aktuelle team. Eksempler på dette er nye analyseteknikker for sputum og biokjemiske markører som screeningverktøy, FDG-PET og bronkoskopi.

Pattedyrs luktefysiologi og det genetiske opphavet for luktesansen hos pattedyr er godt dekket i litteraturen. Det foreligger en del materiale spesifikt for olfaktorisk deteksjon, særlig i sammenheng med trening av spesialsøkshunder. Atferdsbiologi og læringsprinsipper spesifikt for hunder, er et relativt godt dekket felt i litteraturen.

Søkestrategien min for å finne bakgrunnsmateriale til "hundedelen" av oppgaven, har i hovedsak vært utført som følger: sekundære kilder fra basalfag og referanser i publikasjonene med hunder i kreftsøk. Videre har jeg via BIBSYS med PUBMED som søkeverktøy med søkeord som "SNIFFER DOGS", "CANINE SCENTING", "OLFACTION", "DOGS OLFACTION", "CANINE OLFACTION"; "OLFACTION CAPABILITIES", "MAMMALIAN ODORANT RECEPTOR", "VOMRONASALORGAN", ikke minst har jeg søkt på "DOGS SMELL CANCER", "CANINE OLFACTORY DETECTION AND CANCER". Heller ikke her har jeg utført systematiske søk. Det er også gjort søk ved flere anledninger og med kombinasjoner av

søkeordene. Jeg har søkt etter mediaoppslag om kreftsøk med hund via GOOGLE og KVASIR, også her har jeg brukt ulike kombinasjoner av søkeord, ikke nærmere redegjort for.

Observasjoner fra SOC-studien var protokollført å utgjøre hovedmaterialet for oppgaven. Selv om jeg ikke har gjennomført denne delen i forhold til protokollen, er det rimelig å beskrive det som var planlagt. Å trene luktdiskriminering er et viktig grunnlag for å lære opp en spesialsøkshund. Hundene i SOC-studien var allerede spesialtrenet ifht ”lungekreftlukten” på det tidspunktet jeg besøkte hundelaboratoriet. Uten at jeg vet i detalj hvordan opplæring av spesialsøkshunder foregår, men på bakgrunn av noe kjennskap på området, kan jeg tenke meg at gjennom let og finn-leker, har hundene er blitt introdusert for ”lungekreftlukten”. Ved bruk av operante innlæringsbetingelser og ved flervalgsprinsippet som karusellen og den rettlinja innretningen med hull (scentboard) representerer, har hundene lært å markere ved ”lungekreftlukten”. Som en introduksjon til observasjonsdelen min, basert på intervju av hundetrener/hundefører, ville jeg beskrevet hvordan opplæringen av hundene i SOC-studien har foregått. Videre ønsket jeg egne innsamlete data til statistiske analyser ved å observere en eller flere testrunder med hundene i hundelaboratoriet. Jeg har ikke beskrevet de statistiske metodene SOC-gruppen behandler sine data med. Jeg har angitt i protokollen min at et delmål for valgfrioppgaven min, er å lære forskningsrelatert arbeid. Da inngår å behandle egne innsamlete data. For min statistiske analyse tar jeg utgangspunkt i at dette er en eksperimentell studie hvor man etter innledende trening av hundene, tester hundenes evne til å velge de kreftpositive prøvene under kontrollerte betingelser. Dette skjer på hundelaboratoriet. En positiv prøve plasseres tilfeldig i karusellen blant fem matchede kontroller. I blindete og dobbeltblindete testrunder observeres og nedtegnes hundenes antall riktige treff. Riktig treff er at hunden markerer ved den konteineren som inneholder vattdotten med ”lungekreftlukten”, og antall feil-markeringer observeres og nedtegnes. Etter et gitt antall testrunder kan man regne frekvensene for riktige treff. Variablene er riktig prøve (positiv prøve) og feil prøve (prøve fra kontroller uten lungekreft). Treffsikkerheten eller presisjonsnivået om man vil, sier noe om hundenes luktesans er sikker eller pålitelig nok til å påvise lungekreft (i pustepøver). Et tenkt eksempel er at jeg har data fra en eller to hunder, i en eller flere testrunder, for å beregne gjennomsnitts

treffsikkerhet. På grunn av manglende erfaring med statistisk analyse, måtte fått hjelp til å velge statistisk test for å beregne datasettets styrke, p-verdier for mine observerte data og konfidensintervall. Mulig kunne en form av kji-kvadratberegning vært prøvd. Observasjonene ville gitt meg mulighet til å vurdere confoundere ved eventuelle avvikende resultater. Hypotesen er at hunder kan lukte kreft. Jeg ser for meg at resultater fra forskjellige testrunder kan ha større eller mindre variasjoner, eller resultatene kunne avveket totalt fra hypotesen. Jeg har ikke diskutert med forskerne i SOC hvilke faktorer som kan tenkes påvirke resultatene. Jeg måtte tatt stilling til faktorer som potensielt kan påvirke resultatene og bruke multivariate regresjonsmodell for assosiasjoner, dvs om lukten hundene markerer ved kan assosieres med noe annet. Jeg hadde på forhånd valgt å bruke SPSS som analyseverktøy for mine data. Da det ikke ble noen observasjoner, har jeg ikke grunnlag for å gi en fullgod beskrivelse eller diskusjon av metoden for statistisk analyse.

Resultater

Røyking, lungekreft og tidlige screeningstudier

På første del av 1900-tallet var lungekreft en sjelden sykdom. Fra tidlig på 1950-tallet viste undersøkelser at sigarettøyking var sterkt assosiert med lungekreft (25). Antallet personer med lungekreft økte ettersom sigarettforbruket ble mer utbredt. Lungekreft har en flerfaktoriell årsaksforklaring, men sigarettøyking skiller seg klart ut som den ledende årsaken. Sammenlignet med de som aldri har røykt, har røykere 20 ganger større risiko for å utvikle sykdommen (26). Risikoen har sammenheng med varigheten og intensiteten av tobakksforbruket. Røykeslutt vil gradvis redusere risikoen for å utvikle lungekreft uansett alder ved røykeslutt, men eksrøykere vil fortsatt ha forhøyet risiko sammenlignet med de som aldri har røykt. Sigarettøyk inneholder et stort antall aktive karsinogener og prokarsinogener. Enkelte yrkesgrupper har ekstra stor risiko på grunn av påvirkning i arbeidsmiljøet. Ved luftveiens eksponering for kreftfremkallende stoffer fra for eksempel krom- og nikkelindustri i kombinasjon med røyking, vil risikoen for lungekreft mangedobles. Andre årsaker er generell luftforurensing i byområder, eksposisjon for

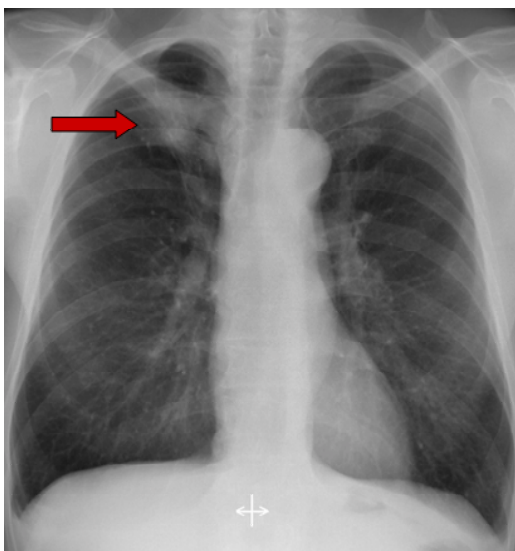
passiv sigarettøyk, radon, uran og asbest. Beregninger som er gjort, viser at om lag 85-90 prosent av alle tilfellene av lungekreft kunne vært unngått dersom ingen nordmenn hadde røykt. I 2005 røykte hver fjerde voksne nordmann.

Maligne tumorer i lungene oppstår i all hovedsak fra bronkialepitelet. Bronkiale karsinom utgjør et bredt spekter av forskjellige histologiske typer (9). Lungekreft er således en svært heterogen kreftform. I klinikken skiller man mellom to hovedgrupper av lungekreft; småcellet lungekreft (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC utgjør om lag 80 % av alle lungekrefttilfellene, og deles inn i undergruppene plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Tidligere utgjorde plateepitelkarsinomene de fleste tilfellene, nå øker adenokarsinomene i forekomst, spesielt hos yngre kvinner (27). I tillegg viser adenokarsinomer større heterogenitet enn plateepitelkarsinomene og de småcellede karsinomene (12). Studier har vist at røyking kanskje er ekstra farlig for kvinner (28), og det er en alarmerende steil økning av nye lungekrefttilfeller blant kvinner (26). Skiller man ut aldersgruppen 40-49 år, det man kaller 68-generasjonen, og yngre kvinner, har disse gruppene tatt igjen menn i forekomsten av lungekreft.

Bronkiale karsinom er resultat av en karsinogenese over flere trinn med mutasjoner i gener som er involvert i vekstreguleringen (12). Dette fører til en rekke forandringer i det normale bronkiale epitelet. Det kan ta opptil 20 år før lungekreft utvikles. For plateepitelkarsinomene er det beskrevet premaligne lesjoner, og for de perifere adenokarsinomene er atypisk alveolær hyperplasi diskutert som et forstadie (29). Kronisk obstruktive lungesykdommer kan øke lungekrefttrisikoen (30).

Det er svært ønskelig å finne en metode for å oppdage lungekreft på et tidlig kurativt stadium. Når den klare sammenhengen mellom røyking lungekreft var etablert på 1950 og 60-tallet, og dødeligheten økte i takt med antall nye tilfeller, ønsket man å screene røykere (31). Med de metoder man hadde til rådighet den gang, ga slike tiltak ingen effekt på dødelighetstallene. Dagens debatt om hvorvidt man skal screene for lungekreft eller ikke, har screeningstudier fra 1970-tallet som bakteppe. Det ble gjennomført randomiserte kontrollerte forsøk med sputumcytologi og lungerøntgen som screeningverktøy. Tre amerikanske studier støttet av det nasjonale cancerinstituttet, Mayo-studien, John Hopkins studien og Memorial Sloan-Kettering-studien (32-34), og en noe mindre studie fra forhenværende tjekkoslovakia (35), er gjentatt referert i denne

debatten (3-5,36,37). Studiene hadde som hovedformål å finne ut om man kunne redusere dødeligheten av lungekreft ved å bruke lungerøntgen alene, eller i kombinasjon med putumcytologi.



Figur 1 Røntgen thorax av pasient med påvist tumor i midtre høyre overlapp (Kilde Amundsen, T)

Felles for resultatene var at begge metodene kunne påvise presymptomatiske stadier, men screeningen reduserte imidlertid ikke risikoen for avanserte stadier. Det ble heller ikke sett noen reduksjon i den totale dødeligheten av lungekreft. I Mayo-studien ble det rapportert en høyere andel opererte i studiepopulasjonen med påfølgende bedret overlevelse, enn for kontrollgruppene, og noe oppsiktsvekkende; en høyere dødelighet i studiepopulasjonen. I en senere gjennomgang av sputumcytologiene fra John Hopkins-studien, kunne man påvise kreftspesifikke molekyllære markører i prøver fra pasienter som hadde negative resultater fra screeningen, men som likevel døde av lungekreft. Disse studiene har vært kritisert på grunn av sine design, manglende reelle kontrollgrupper, analysen av resultatene og bias knyttet til endepunktet.

Screening med lavdose spiral CT

Studiene dannet grunnlaget for at vestlige helsemyndigheter ikke har anbefalt rutinemessig screening for lungekreft (4).

På begynnelsen av 1990-tallet var det blitt utviklet CT-skannere som raskt kunne avbilde lungene i løpet av en inspirasjon (spiral-CT). Dette begrenser bevegelsesartefakter og sammen med forbedret teknikk for bilderesolusjon, har dette vært utnyttet eksperimentelt

som screeningverktøy (4). Mange grupper har rapportert gode resultater med lav-dose spiral-CT i screeningstudier (13-16). Denne lite strålebelastende og hurtige metoden er et sensitivt verktøy. Med introduksjonen av spiral-CT fikk diskusjonen angående rutinemessig screening av høyrisikoindivider fikk sin renessanse (36,37). Likevel, og på tross av at tidlige spiral-CT oppdagete tumorer er blitt både utredet og behandlet, har ikke studier bevist at dette verktøyet har stor nok effekt på lungekreftdød. Helsemyndighetene i Japan innførte rutinescreening med lungerøntgen og sputumcytologi for lungekreft som en del av det offentlige helsetilbudet i 1987. Tiltaket har ikke ført til noen reduksjon av dødeligheten av lungekreft. Ved introduksjonen av spiral-CT har man også i Japan vært interessert i å utforske spiral-CT som mulig screeningverktøy (14-16). Resultatene herfra samsvarer med de vestlige screeningstudier. Spiral-CT er mer sensitiv enn lungerøntgen for små perifere lungeforandringer. Mer enn 60 % av screeningpåvist lungekreft er i stadium I, noen med tumorstørrelse helt ned i 3millimeter i diameter (13-16).

ELCAP (Early Lung Cancer Action Program) er en av de pågående studiene (38). Det knytter seg store forventninger til de endelige resultatene. Protokollarbeidet for ELCAP ble startet i New York i 1992 av Henschke og medarbeidere. Studien er designet for å evaluere lavdose spiral-CT som screeningmetode for personer med høy risiko for lungekreft. ELCAPs pilotstudie inkluderte 1000 symptomfrie individer over 60 år, med en røykehistorie på minst 10 pakkeår (13). Rekrutteringen av deltakere ble gjort via plakater oppslått på samarbeidende sykehus og hos primærleger. Førstegangscreeningen (baselinescreening) resulterte i 233 påviste ikke-kalsifiserte noduler ved bruk av spiral-CT. Ikke-kalsifiserte noduler er en radiologisk betegnelse på mistenkt malignitet i funn. Til sammenligning påviste lungerøntgen 68 tilfeller med ikke-kalsifiserte svulster, det vil si 23 % CT påviste lungeforandringer mot 7 % for lungerøntgen. Tjuesyv (12 %) av de 233 CT påviste lungeforandringene var maligne lungesvulster, og 26 av disse var operable. Tjuetre av 27, det vil si 85 %, var stadium I-lungekreft. Etter histopatologisk bestemmelse var 18 av de 27 svulstene adenocarcinomer. Det var ingen komplikasjoner ved biopsiene som ble tatt for morfologisk bestemmelse. Det ble heller ikke utført unødvendige biopsier for svulster tolket som benigne. Syv av de 233 CT påviste lungeforandringene var klart tolket som benigne, og trengte ingen videre oppfølging. Ytterligere 7 ble tolket som benigne, men skulle følges opp. ELCAP har definert

oppfølgingsopplegget for positive funn. Positivt funn er 1-6 ikke-kalsifiserte noder, eller flere enn 6, hvor den største er minst 5mm i diameter. Resultater fra de første etterundersøkelsene ble publisert tre år etter avsluttet førstegangsscreening (39). Til da var det utført til sammen 1184 etterundersøkelser, og i 30 tilfeller hadde positive funn. Av de 30 ble 7 tilfeller diagnostisert med lungekreft. Seks av disse var NSCLC. En av disse 6 var symptomgivende stadium IIIA adenocarcinom, de resterende 5 var i stadium IA. Oppsummert ble de gode resultatene fra baselinescreeningen opprettholdt ved at de CT påviste maligne svulstene var små (<20mm) og over 80 % stadium I-kreft med en helbredelsesrate på over 80 %. ELCAPs formål er å dokumentere i hvilken grad spiral-CT kan danne grunnlaget for et stadiumskifte mot flere tilfeller av små tumorer oppdaget i tidlig fase. Kliniske konsekvenser vil være å kvantifisere helbredelsesraten av de CT oppdagete tilfellene. Blir disse pasientene med små svulster i stadium I helbredet i utstrakt grad, har forskerne dannet et godt grunnlag for å si at screening er kosteffektivt (38). Etter pilotscreeningen er ELCAP utvidet til en flernasjonalt studie (38). Hver institusjon definerer egne prosedyrer for å rekruttere deltakere til studien. Deltakerne i I-ELCAP er personer over 40 år, med høy risiko for lungekreft på grunn av røykehistorie, yrkesmessig påvirkning eller passivt eksponert for tobakksrøyk. I-ELCAP har gjennomført førstegangsscreening for over 31000 individer og over 27000 er etterundersøkt med intervaller på 7-18 måneder. Totalt var det over 5600 positive funn. Av de 31567 deltakerne hadde 4186 (13 %) positive funn ved screeningstart. Og av de 27456 som deltok i rescreeningen (etterundersøkelsene), ble 1460 (5 %) funn tolket som positive. Alle med positive funn fikk protokollmessig oppfølging. Ved førstegangsscreening ble 405 diagnostisert med lungekreft. Ved den årlige kontrollen fikk ytterligere 79 diagnostisert sykdommen. Samlet ble det påvist 484 tilfeller av lungekreft, hvorav 412 (85 %) personer i stadium I, og 411 pasienter ble operert. Fem av de 484 hadde symptomer på lungekreft ved screeningens start. De 302 pasientene som ble operert innen en måned etter diagnose, har fått en estimert langtidsoverlevelse på 92 %. Resektatene ble patologisk vurdert, og 95 % var invasive typer av NSCLC og de øvrige 5 % var en undergruppe av adenocarcinomer. Denne undergruppen er vurdert som en forstadiumlesjon av invasiv adenocarcinom. Åtte ikke-opererte personer med stadium I-cancer døde innen 5 år etter diagnostisering. I-ELCAP har protokoll for oppfølging av

alle deltakerne med positivt tolket resultat, noe forskjelling oppfølging etter førstegangscreening og etterundersøkelsene. I hovedsak avhenger oppfølgingen av diameteren på den største ikke-kalsifiserte svulsten. Til eksempel vil en størrelse på 5-14millimeter i diameter initiere ny HRCT etter tre måneder. Ved påvist vekst av lesjonen utgjøres finnålsbiopsi. Eventuelt kan FDG-PET gjøres umiddelbart, hvor positiv FDG-PET initierer biopsi. For etterundersøkelsen er alle positive funn definert som nyoppdagete ikke-kalsifiserte svulster uavhengig av størrelse. De siste årlige etterundersøkelsene er utført i 2005. Totalt for de 484 CT påviste tilfellene med lungekreft, har I-ELCAP-gruppen har estimert ti års overlevelse på 80 %. For de 412 stadium I-cancerne, er det estimert ti års overlevelse på 88 %. For de 302 pasientene som ble operert, er det beregnet en ti års overlevelse på 92 %. Konklusivt gir CT screeningen flere tilfeller med stadium I-lungekreft, noe som gir bedret overlevelse fordi presymptomatisk behandling kan tilbys.

Bach og medarbeidere har statistisk vurdert om CT screening realiserer økt frekvens av lungekrefttilfeller og antall opererte, eller om reduksjon i dødelighet og færre tilfeller med avanserte kreft realiseres (40). Frekvensen av screenete lungekrefttilfeller, resekterte, avansert kreft og dødsfall fra tre små studier ble sammenlignet med hva som er tilfellet i fravær av screening. Kliniske effekter av screening er flere eller færre antall nye tilfeller med lungekreft som får oppfølging eller behandles, og flere eller færre diagnostiserte med avansert sykdom. De kliniske effekter er delmål på veien mot hovedmålet, eller endepunktet for screening om man vil, som er reduksjon i dødelighet. Totalt for de tre studiene som inngikk i Bachs og medarbeideres analyse, ble det observert en dødelighetsrate på 3,5 per 1000 personår. Dette samsvarer med dødelighetsratene observert på 70-tallet for både Mayo-studien, den tjekkiske studien og Memorial Sloan-Kettering-studien.

Mahadevia og medarbeidere har utført en studie med en datasimulert modell for å se nærmere på fordelene med å screene for lungekreft (41). Denne studien ser på den potensielle nytten, ulempene for pasientene og kostnadene en årlig CT screening kan få. Det er flere som har sett på de økonomiske sidene ved å screene. Jeg kommer tilbake til resultatene fra denne publikasjonen i diskusjonen. Andre har også vært interessert i de økonomiske aspektene ved screening. Marshall og medarbeidere vurdert potensielle

økonomiske kostnader for årlig screening med spiral-CT for en høyrisikogruppe (42). De har kombinert epidemiologiske data fra hjemlandet sitt (USA) og data fra ELCAP for sin analysemodell. Også resultater fra denne publikasjonen presenteres i diskusjonen.

National Cancer Institute (NCI) i USA har en stor randomisert screeningstudie på gang (43). Den omfatter 50.000 personer og har et budsjett på over 200 millioner USD. Det viktigste spørsmålet de ønsker å avklare med denne studien, er om CT screening redder menneskeliv. En rekke europeiske land har i EU-regi etablert et samarbeid om CT screening for lungekreft. Resultatene samles i en felles database i London (44).

Andre screenings verktøy

Det er stor interesse i fagmiljøet for å utvikle andre metoder enn spiral-CT for å oppdage lungekreft på tidlige stadier. Sputumcytologi har tradisjonelt vært brukt i diagnostikken. På tidlige trinn i utviklingen av lungekreft kan spyttprøver inneholde kreftceller, premaligne celler og forandringer på proteiner (12). Metoden har tradisjonelt hatt lav sensitivitet, på grunn av at den er mest følsom for sentrale lesjoner. Fremskritt innen molekylærbiologien har gitt bedre kunnskaper om gener og cellulære prosesser som har betydning for lungekreftutviklingen. Dette har bidratt til at man i kombinasjon med forbedrete analyseteknikker kan øke sensitiviteten av sputumundersøkelsen. Man kan immunfarge cellene fra oppspyttet eller bruke PCR teknikk for å se etter hypermetylering og mikrosatelitt-endringer på arvematerialet i cellene som uttrykk for tidlig malignitet. Man kan ved datamaskinassistert visualisering av mengden DNA i preinvasive og invasive tumorceller i sputum se etter mutasjoner, eller man kan merke gener for å se etter endret genuttrykk. Alt dette for å se etter mutasjoner som markører for tidlig malignitet. Bronkioalveolær skylling (BAL) er testet eksperimentelt med de nevnte analyseteknikkene (45) Fordelen med denne metoden kan man ta prøver fra mer spesifikke områder, og man får lettere tak i celler fra mer perifert beliggende lesjoner. Studier viser at denne testen er mer sensitiv enn både konvensjonell sputumcytologi og lungerøntgen (45). En av ulempene er at man ikke får høstet celler fra alle de forskjellige tumorene lungekreft kan utgjøres av. Dette begrenser verdien av denne testen. En annen ulempe er at det medfører et visst ubehag for pasientene. En annen metode som også kun er utført eksperimentelt, er påvisning av hypermetylert DNA i serum fra lungekreftpasienter. Siden det må ha skjedd en vaskularisering i lesjonen for at DNA skal

frigjøres til blodet, det vil si at lesjonen er utviklet til et invasivt stadium, er ikke denne metoden egnet for å påvise tidlige premaligne tilstander (12).



Figur 2 Bronkialtumor venstre hovedbronkus avbildet ved bronkoskopi (Kilde: Amundsen, T)

Bronkoskopi har vært nevnt brukt i screeningsammenheng, men er mer en utredningsmodalitet enn et screeningverktøy. FDG-PET i kombinasjon med CT kan forhindre unødvendige biopsier av benigne lesjoner (38), men er lite tilgjengelig og er en svært kostbar undersøkelse. Alkaner, metylerte alkaner, aromatiske forbindelser og benzenderivater er blitt identifisert i utåndingsluft fra pasienter med lungekreft og brystkreft (17-20). Mikroanalyse av disse flyktige stoffene i ekspirasjonsluften, er gjort ved gaskromatografi med massespektrometer kombinert med en mønstergjenkjenning. For pasienter med lungekreft er det påvist 22 flere flyktige organiske forbindelser (VOC) enn i utåndingsluft fra friske personer (17). Flyktige organiske forbindelser er også forsøkt identifisert i pusteprobe fra schizofrene (46), og fra pasienter med inflammatoriske lungesykdommer (47).

Hunder som kreftdetektorer

Andre fagmiljøer har også engasjert seg i kappløpet for å utvikle deteksjonsverktøy til tidlig oppdaging av lungekreft.

En elektronisk nese kan i teorien etterligne pattedyrs nese i å identifisere og kvantifisere mange ulike flyktige kjemiske stoffer (48). Teknisk sett har elektroniske neser flere sensorer, hver med sine distinkte, brede og overlappende følsomhet for mange odører. Elektroniske neser kan teoretisk programmeres til å reagere på alle luktmolekyl, noen sterkere enn andre. Prinsippet er at når ukjente luktmolekyl blir presentert for denne

nesen, vil en mønstergjenkjennelses prosess starte og sammenligne det nye luktmønsteret med lagrede templat. I teorien skal den gi samme respons for hvert ”møte” med programmert lukt. Slike innretninger er følsomme for bakgrunnsstøy som ytre luftforstyrrelser og temperatur, strømningshastigheten til luften gjennom nesen og varierende luktkonsentrasjon. En slik innretning er i utprøving for å bestemme holdbarheten på matvarer, og er testet på sprengstoff i mineleting. Resultatene ved mineleting har gitt liten grunn til optimisme siden følsomheten ikke er god nok. I dette miljøet har hunder fortsatt størst tillit. Det store omfanget av landmineproblematikken i verden, har gjort at minesøkshunder har en uvurderlig verdi (49). Tjenestehunder har tradisjonelt et utbredt bruksområde, og spesielt er hunder brukt til søksformål. I noen land finnes det spesialsøkshunder for oppdaging av brannkilder, til søk etter savnede personer i vann og for oppdaging av smuglede matvarer (50). Politi, tollvesenet og militæret i Norge bruker majoriteten av sine spesialsøkshunder for sporing av savnede personer, narkotika og eksplosiver. Hunder trent for søk og redning i laviner, i leire- og jordras og i sammenraste bygninger etter jordskjelv eller andre katastrofer, holdes som regel i privat regi. Spesialsøkshunder kan brukes til søk etter muggsopp, gass og oljelekkasjer i bygninger eller andre innendørs forurensinger (51). Det finnes spesialtrente hunder til søk etter kriminelle, id-hunder for identifisering av personer mistenkt for drap og andre kriminelle handlinger, og innen den rettsmedisinske disiplinen bruker de hunder i søk etter menneskelige levninger (50). De siste par årene har hunder i diagnostikken fått mye mediaoppmerksomhet. Hundens luktesans til medisinske formål er forsøkt testet vitenskapelig. I 1989 rapporterte dr. Williams og dr. Pembroke i *The Lancet*, om en vanlig hund som viste stor interesse for en hudlesjon på sin eier (52). Hudlesjonen viste seg å være et malignt melanom. Historien om hunder som lukter kreft fortsatte i 2001, hvor en lignende erfaring med dette fenomenet ble rapportert, også i *The Lancet* (53). Maligne melanom kan frigjøre metabolitter til urin og blod. Melanuri kan være diagnostisk for metastatisk sykdom, og det er forsøkt funnet precursormetabolitter som tegn på tidlig sykdomsfase (54,55). Det er utført en studie om hundens luktesans kan skille hudvev med malignitet fra friskt hudvev (56). Basert på de nevnte hverdagsberetningene der hunder har vist særlig interesse for sine eieres hudlesjoner, og med hypotesen om at maligne hudlesjoner avgir lukt til omgivelsene som hunder kan

oppdage, startet Pickel og medarbeidere sin hundestudie. Først ble hundene trent med søk, finn og belønning. Ekscidert hudmateriale med ulike typer hudkreft ble gjemt i en liten beholder og plassert ut slik at hundene kunne søke etter beholderne. Deretter ble vevsbiter med frisk hud og en vevsbit med hudkreft lagt i en ti-hulls rektangulær boks for testing av presisjonsnivået. Dette kalles ”flervalgstrening” og er en anerkjent metode i utdanning av spesialsøkshunder (61). De testet med en ”vanlig” hund og en spesialsøkshund. Ved flervalgstreningen oppnådde spesialsøkshunden et presisjonsnivå på 99 %. Videre ble en malign vevsbit og friske hudbiter plastret på en frisk person, og hundene skulle søke seg fram til, og markere ved den med kreft. Spesialsøkshunden fant den aktuelle vevsprøven med nesten 100 % treffsikkerhet. Tilslutt testet de hundene på syv frivillige personer som hadde erkjente maligne melanom og noen med ubekrefta, men suspekta hudlesjoner. Spesialsøkshunden markerte for hudkreft hos 6 av 7 personer, og den andre ”vanlige” hunden markerte rett hos 4 av de 7 testpersonene. Omtrent samtidig med Pickel og medarbeideres arbeid, startet en hundetrener, en lungelege, en patolog og en fysiker på et samarbeid for å finne ut om det var mulig for en spesialsøkshund å lukte lungekreft i blodprøver. De var på jakt etter en måte å stille tidlig diagnose. Med en innretning utformet som en karusell, skulle hunden markere der vattdotter med blod fra lungekreftpasienter lå. Det ble rapportert gode resultater, og media viste prosjektet stor oppmerksomhet (51,58). Prosjektet strandet på manglende finansiering. Forskere ved Amersham Hospital i England var de første som vitenskapelig testet hunders evne til å lukte kreft (57). Dr. Willis og medarbeidere søkte svar på om hunder, etter noe tids trening, kunne bruke luktesansen til å skille urinprøver tilhørende pasienter med blærekreft fra urinprøver til friske mennesker. De fikk publisert resultatene i BMJ i 2004. Også denne forskergruppen brukte flervalgsmetoden. Totalt hadde de seks hundene en treffprosent på 41, det vil si, hundene markerte i gjennomsnitt ved blærekreft-urinprøvene i 22 av 54 tilfeller. Sannsynligheten for at hundene ville markert ved tilfeldige urinprøver var på 14 % (1 av 7). Malignitet i urinveiene har vist seg å avgi analyserbare stoffer til omgivelsene (58). Det er ikke ulogisk at hunder kan oppdage og identifisere en eventuell urinodør spesifikk for malignitet, når man ser det i lys av de svært lave konsentrasjoner av eksplosiver og narkotika de kan oppdage (49). Selv om det er svært langt frem til bruk hunder i diagnostikk, ønsker forskerne å bidra i diskusjonen om å utforske screeningstester

basert på lukt. Slike tester er enkle å utføre, ufarlige for pasientene og rimelige kostnadmessig. Som en kuriositet i studien til dr. Willis og medarbeidere markerte noen av hundene gjentatte ganger ved en av urinprøvene som inngikk som en frisk kontroll. Denne ble undersøkt nærmere, og det viste seg å dreie seg om en uopdaget nyretumor.



Figur 3 Hund markerer ved positiv flervalgsprøve (59)

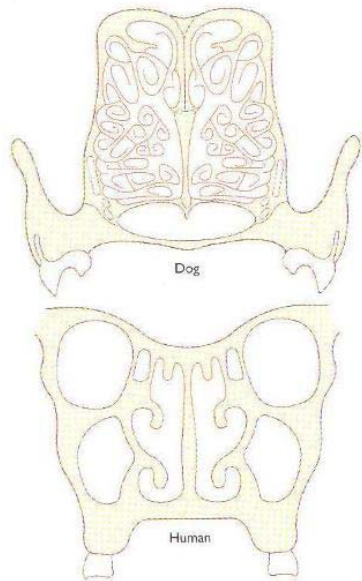
En annen forskergruppe som har vært interessert i fenomenet hunder lukter kreft, ønsket å teste om hunder kunne lukte prostatakraft i urinprøver (59). Prostatakraft kan potensielt også avgi analyserbare stoffer fra urin til omgivelsene (58). Så å si parallelt med blærekreftstudien, drev Cambridge-gruppen med en studie hvor de testet om hunder kunne oppdage prostatakraft i urinprøver. Det er ikke publisert noen resultater fra denne studien, men BBC har laget en tv-reportasje med utgangspunkt i denne hundestudien I England. Det engelske kreftforskningsinstituttet uttrykte sin skepsis til bruk av hunder på denne måten. Ved et senter for alternativ medisin i California (Pine-Street studien), er det nylig gjort kreftsøk med hunder (60). McCullogh og medarbeidere publiserte resultatene i 2006. Ved Pine-Street trente forskerne fem vanlige hunder i tre uker. Hundene søkte etter kreftlukten i utåndet luft fra pasienter med lungekreft og brystkreft. Små beholdere med denne luften var plassert i et tilsvarende scentboard som de andre hundestudiene har brukt. Når hundene hadde tilfredsstillende resultater fra flervalgstreningen, testet de hundenes presisjonsnivå. Hundene oppnådde en nøyaktighet på 99 % for lungekreft, og 88 % for brystkreft. Også forskerne i California baser seg på at flyktige organiske forbindelser i maligne tumorer avgis til omgivelsene, og at stoffer i pasienters utåndningsluft som potensielt er diagnostisk for kreft, kan oppfattes av hundenes lukteorgan. Det høye presisjonsnivået ble opprettholdt selv etter at resultatene var justert i

forhold til blant annet røykevaner og siste inntatte måltid. Forskerne i Pine-Street-studien erkjenner at man ikke vet hva det er hundene lukter, og det vanskeliggjør slike studier. I Trondheim pågår det et spennende og ambisiøst prosjekt med hunder i kreftsøk (51). Observasjoner fra Smell of Cancer-studien skulle danne bakgrunns materialet mitt i utforskning av fenomenet hunder lukter kreft. Fordi lungekreft spesielt ved avansert sykdom har et fatalt utkomme, og kun 1 av 5 kan tilbys kurativ kirurgisk behandling, har forskere ved St. Olavs Hospital og Trondheim Hundeskole startet sin studie av hunder i kreftdiagnostikken. Sammen med de negative resultatene fra screeningstudier med lungerøntgen og spiral-CT, og det faktum at ingen andre medisinske diagnostiske tester har vist seg effektive nok til å oppdage denne sykdommen på tidlige og kurable stadier, vil SOC-gruppen utforske om hunders luktesans kan bli dette verktøyet for tidlig oppdaging av lungekreft. De har utviklet en metode hvor spesialtrente hunder kan søke etter kreftlukten (61). Lederen ved Trondheim Hundeskole har søkt patent på metoden. Forskerne ønsker vitenskapelig å dokumentere hundenes evne til å oppdage kreft. Metoden går ut på at pasienter ved informert samtykke, avgir en pusteprøve på en standardisert måte til en testtube som inneholder en sterilisert bomullsdott. Testtubene transporteres til hundelaboratoriet som er geografisk atskilt fra der pasientene avgir pusteprøvene. Det er standardiserte prosedyrer for transport og oppbevaring av testtubene. Selve luktetesten foregår ved bruk av en seksarmet karusell eller langs et rettlinjert testbord, oppsatt med spesielle containere. I en av containerne plasseres testtubens innhold og negative kontroller plasseres i de øvrige. Forskerne randomiserer plasseringen av positivt prøvemateriale for hundene, blinder og dobbeltblinder testrundene. SOC-studiens formål er altså å vurdere evnen spesialtrente hunder har til å lukte lungekreft i pusteprøver. Forskerne ønsker å dokumentere luktetestens sensitivitet, spesifisitet og prediktive verdier. Det vil stilles strenge krav til kvaliteten på luktetesten da testresultatene har stor betydning for pasientene. Det er ønskelig for forskerne å teste hundenes deteksjonsevne fra annet prøvemateriale enn bare ekspirasjonskondensat. De vil utvide prosjektet til å omfatte urin, blod og lungevev (biopsimateriale og materiale fra resektat). Selve lukten skal overføres til bomullsdottene. I følge protokollen skal den første runden gjennomføres med 20 personer. Resultatene herfra blir avgjørende om testen blir utvidet. Forskerne tar ikke mål av seg til å gjøre en statistisk sammenligning

mellom skolemedisinens aksepterte diagnostiske verktøy og luktetesten. Dette er tenkt å være en studie hvor de søker etter bevis for om metoden kan brukes for tidlig oppdaging av lungekreft. Dersom studien blir gjennomført i sin helhet, vil 100 pasienter inkluderes over et år, og en oppfølgingstid av pasientene er også beregnet. Det vil altså ikke foreligg resultater for publikasjon de nærmeste par årene. Det tenkt at studiens resultater kan inngå i en doktorgrad. I Smell of Cancer-studien vil de i tillegg søke å identifisere feromoner eller aromatiske molekyler fra prøvematerialet med væskekromatografi og massespektrometer. Det er angivelig en identisk studie pågående i Japan der de prøver hunder i søk etter lungekreft. Ved forsøk på å finne opplysninger om denne studien, kom jeg over en morsom hjemmeside (62). Et teknologisk firma har utviklet biomimetiske helsesjekker, med en alternativ innfallsvinkel til sykdommer. De sammenligner rektumkreft med lukten av vårens nyspirte gress, og uteruskreft lukter av kunstige kjemiske tilsetningsstoffer. De har utgitt en bok (finnes kun på japansk) med tittelen ”Diagnosing by Smelling”. I Trondheim pågår det ytterligere en hundestudie (63). Der driver de i likhet med Pickel hunder til å detektere vev fra malignt melanom. De vil undersøke om man ved vanlige treningsmetoder for opplæring av søkshunder greier å trene opp en hund til å detektere vev fra malignt melanom (64). Jeg kontaktet hudlegen ansvarlig av studien. Jeg ønsket å vite litt om bakgrunnen til studien og metodene de bruker. Jeg fikk ingen positiv respons.

Den anatomiske, fysiologiske og funksjonelle basis for luktesansen

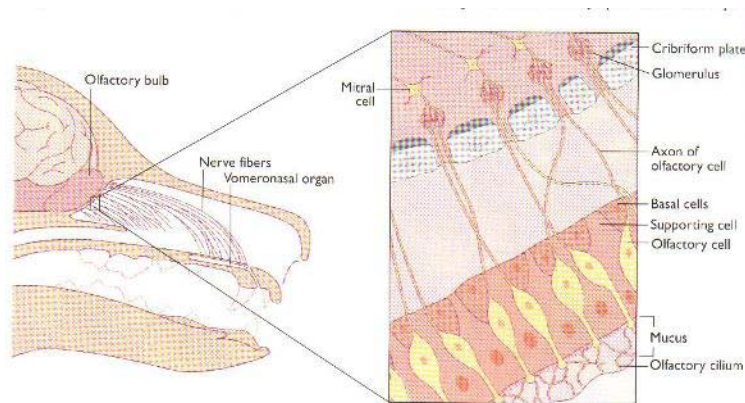
Neseborenes utforming har betydning for aerodynamikken både ved sniffing og hvordan utåndingsluften blir behandlet. Selve nesehulen er delt i to av en skillevegg (65). De tre nesemuslingene deler hver nesehalvdel i 3 ”etasjer”. Nesemuslingene bidrar til at det dannes et stort overflateareal med sine foldinger. Epitelet ved neseborene, og i vestibulum har en annen oppbygning enn selve slimhinnen. Slimhinnen består av flerradet sylinderepitel med cilier på overflaten. I det løse vaskulære bindevevet i lamina propria, ligger mukøse og serøse kjertler. Når inhalert luft passerer nesehulen, blir den delvis rensa for mikroorganismer og andre partikler, varmet opp til kjernetemperatur og mettet med vanndamp. Turbulensen som dannes rundt nesemuslingene, reiser ciliene. Lukteepitelet er lokalisert på to steder i nesehulen.



Figur 4 Tverrsnitt av nesehulen hos hund og menneske. Hos hund danner nesemuslingenes større overflate grunnlaget for lukt epitelet samt strukturelle forskjeller i turbulensutvikling (67)

Det ene stedet er øverst i taket av nesehulen og utbredt noe ut mot sideveggene (hos hunder), befinner de spesialiserte reseptorene for luktesansen seg (67). Det andre området ligger et par centimeter inne i vestibulum, nederst på hver side av neseskilleveggen. Området er det aksessoriske lukteorganet og kalles det vomeronasale organ. Det består av et par utstrakte væskefylte ”sekker” med åpninger inn i nesene og ned bak de øvre insisivene til munnen. Reseptorene her er anatomisk forskjellig fra det regulære lukteepitelet. De mangler cilier, men har mikrovilli på celleoverflaten. Lukteimpulsene herfra går til et område av hypotalamus som assosieres med seksualatferd og sosial atferd. Man tror at dette sanseområdet er viktig for deteksjonen av feromoner. Denne teorien danner grunnlaget for at pattedyr kan gjenkjenne og identifisere andre individer ved luktinntrykk (68). Lukteepitelet er et høyt flerradert sylinderepitel med tre typer celler; reseptorcellene, støtteceller og basalceller (69). Støttecellene har samme funksjon som gliaceller. Basalcellene har mitotisk deling. Olfaktoriske reseptorer dør kontinuerlig, regenererer og vokser i en syklus på 4-8 uker. Det er en av de få nevronene hos pattedyr som jevnlig erstattes hele livet i gjennom. Luktereseptorene, sansecellene eller de olfaktoriske reseptorene om man vil, er bipolare nevroner. Hvert nevron har en dendrittisk utløper, som ender i en oppsvulming mot slimhinneoverflaten. Cilier fra dendrittene og mikrovilli

fra støttecellene ligger som et tett teppe over epitellaget. I den andre enden av nevronet projiseres det myeliniserte aksonet i små bunter sentralt gjennom skallebasis til bulbus olfactorius. Buntene utgjør n.olfactorius. Kjemopersepsjon er utviklingsmessig den eldste formen for sanseoverføring, og har basale og universale fordeler. Muligheten til å gjenkjenne og respondere på kjemiske signaler i miljøet, tillater individene å finne næring, unngå skade, tiltrekke seg en partner, navigere, samt regulere fysiologiske prosesser (68). Oppgaven de luktereseptorene har, er å oppdage oppløste molekyler, identifisere ulike konsentrasjoner av odorantene og videreformidle luktinformasjonen til CNS (66). Sniffing er en viktig prosess for å levere odoranter til lukteepitelet (69).



Figur 5 Tverrsnitt av hundens lukteorgan med utsnitt av lukt epitelet (67)

Før odorantene får kontakt med reseptorene må de oppløses i, og diffundere gjennom det tynne slimlaget. Slimet har både et viskøst lag og et vannlag, det produseres kontinuerlig og erstattes hvert 10.minutt (69). I slimet er det blant annet odorantbindende proteiner og enzymer. De odorantbindende proteinene er transportproteiner som antakelig avhjelper diffusjonen av odorantene mot reseptorene. Man tror det er de hydrofobe odorantene spesielt som gjør bruk av transportproteiner. Enzymene hjelper til med å rense slimet for odorantmolekyler. Selve kontaktstedet mellom odorant og reseptor er på ciliene som stikker ut i slimlaget. Via en G-proteinkopla prosess som inkluderer en betydelig signalamplifikasjon, formidles kjemisk informasjon fra det ytre miljøet via luktelappen til primære luktebark (66). Bulbus olfactorius er ikke bare en simpel omkoplingsstasjon, man tror atskillig behandling av innkommende stimuli finner sted i her. Endeområdene for tractus olfactorius er relativt godt utforsket. Barkområdene som behandler

luktinformasjonen er lokalisert i fremre deler av tinninglappen. I nær relasjon til den primære luktebarken ligger amygdala. Informasjon om luktestimuli går videre til hypothalamus og andre barkområder. I relasjon til områdene som mottar luktinformasjon i hypothalamus, ligger reguleringsområder for appetitt, matinntak og fordøyelse. Andre barkområder som har med visuelle og somatosensoriske stimuli å gjøre, får også luktinformasjon til behandling. Det samme gjelder for områder som behandler smaksimpulser, og ikke minst områder med relasjon til motivasjon, følelser og hukommelse mottar luktinformasjon. De områdene av storhjernen som står i luktesansens tjeneste hos hunder er relativt mye større enn hos mennesker. Samtidig er lukteepitelets areal hos noen hunder på over 170cm² (sammenlignet med menneskets 10 cm²), med 100 ganger flere reseptorer på hver cm² enn mennesker arter. Dette uttrykker forskjellene i lukteskarpheten mellom mennesker og hunder (49). Lukter er ofte en blanding av mange odoranter, og luktintrykk er nært relatert til hukommelse. Mennesker kan skille mellom hundretusener av lukter, og med dette i bakhodet, kan man bare gjette seg til omfanget av hunders evne til å skille ut lukter. Substanser som stimulerer sansecellene i lukteepitelet kalles odoranter (23). Dette er små organiske molekyler. Vannløselige odoranter må være til stede i høy konsentrasjon for å fremkalle luktrespons. Fettløselige odoranter kan detekteres i svært lave konsentrasjoner. Termen feromon er blitt introdusert for å definere lukst substanser som utskilles av et individ i den hensikt å fremkalle spesifikke reaksjoner hos individer av samme art. Atferdsendringer som aggressjon og redsel, utviklingsmessige prosesser som pubertet og aldring, samt fysiologiske prosesser, som hormonsekresjon og østrus, er påvirket av feromoner (68). Feromoner er til stede i urin, svette og andre kroppssekreter.

Diskusjon

Lungekreft er en alvorlig kreftsykdom med dårlig utkomme. Det finnes effektive behandlingsmuligheter dersom sykdommen blir oppdaget i tide. Screening er en silingsundersøkelse der man skal bestemme hvem som er friske og hvem som mistenkes som syk. De syke må videre med undersøkelser og eventuelt behandling. Man bruker en følsom test for å oppdage sykdomstilfeller i faser av sykdommen hvor man kan tilby

kurativ behandling. For at screening skal være effektiv, er det særlig to krav som må oppfylles (1). For det første må det være en preklinisk fase av sykdommen. Dette kravet kan oppfylles for lungekreft, da stadium I lungekreft vanligvis er asymptomatisk. Det kan gå fire år før dette stadiet av lungekreft gir symptomer (12). For det andre må det være en veletablert behandlingsstrategi for presymptomatiske faser som endrer den naturlige historien av sykdommen (1). Til tross av at lungekreft kan oppdages ved screening, har man ikke funnet metoder effektive for å redusere den totale dødeligheten av sykdommen (4). I fagmiljøet er det mange som har synspunkter på det å screene for lungekreft. Noen er svært positive, andre er mer moderate i sin entusiasme.



Figur 6 CT bilde av thorax med stor tumor i høyre lunge (Amundsen, T)

Kan ELCAP gruppens resultater rettferdiggjøres i screening sammenheng?

ELCAP-gruppen kan gjennom sitt arbeide i snart 15 år, vise til gode resultater med spiral-CT i screeningsammenheng. En estimert ti års overlevelse opptil 92 % for stadium I lungekreft, er oppsiktsvekkende (13). I Norge har man tilsvarende fem års overlevelse for stadium I lungekreft på 60 % (12). ELCAP bruker overlevelse som mål på effekten av screening. Det overordna målet ved kreftscreening generelt, er å spare liv. I vitenskapelig terminologi betyr dette å redusere mortaliteten. Selv om overlevelse kan oppfattes som et speilbilde av dødelighet, er ikke dette tilfelle. ELCAPs studiepopulasjon var på midten av 1990-tallet større enn for sammenlignbare screeningstudier, noe som ga flere prevalente

tilfeller. Samtidig var alderen på populasjonen høy i pilotstudien, og med lengre oppfølgingstid enn sammenlignbare studier, ga dette flere påviste tilfeller i etterundersøkelsene. Imidlertid var andelen døde den samme som forventet i tilsvarende aldersgruppe med samme røykevaner.

Overlevelse som endepunkt i screeningstudier har vist seg å bli påvirket av ulike bias (70). Noen av de erkjente følger av screening er overdiagnostisering, lead-time og length-time bias. Overdiagnostisering ved kreftscreening kan defineres som påvisning av svulster som ellers aldri ville blitt oppdaget i pasientens levetid (40). Lead-time bias (fremskyndingstid) er forflytningen av diagnostidspunktet frem i tid. Fremskyndingstid kan være første indikator på effekten av et screeningprogram da prevalensen stiger umiddelbart etter screeningstart, fordi man oppdager mange tilfeller med små svulster som tradisjonelt oppdages på et senere tidspunkt (41). Length-time bias (utviklingstid) sees ved svært langsomt voksende tumorer. Overdiagnostisering er en slags length-time bias og begge er opphav til de mange falske positive resultater som er det negative for svært sensitive diagnostiske tester.

I følge Bach og medarbeideres studie av CT screeningens effekter, kan overdiagnostisering, falske positive resultater og bruk av overlevelse som mål, få kliniske konsekvenser (40). I deres tre små studier var frekvensen av diagnostiserte med lungekreft høyere i studiepopulasjonene enn hva som ville vært tilfellet i fravær av screening. Det vil si totalt 144 observerte lungekrefttilfeller sammenlignet med 44,5 forventede tilfeller. Tilsvarende var frekvensen av reseksjoner høyere, med 100 totalt antall opererte sammenlignet med 10,9 forventede. Det ble ikke observert noen redusert risiko for avansert sykdom. Til sammen i studiene var det 42 tilfeller med avansert lungekreft mot 33,4 forventet i en statistisk sammenligning. Dette utgjør 8 flere tilfeller med avanserte former for lungekreft enn det man ville forventet dersom CT screening realiserer bedre prognose. Dr. Bach og hans medarbeidere kan heller ikke vise til noen mindre risiko for å dø av lungekreft, selv etter deltakelse i screening (38 observerte døde, mot 38,8 statistisk forventet for studiepopulasjonen). Det var kun ett dødsfall det første året etter baseline (screeningstart). Uten screening skulle det vært 9 døde det første året, dersom studiepopulasjonen representerte de som vanligvis får lungekreft. Denne observasjonen kan skyldes kravet om symptomfrihet ved rekrutteringen.

Stadiedistribusjonen av lungekreft samsvarte i stor grad med andre CT screeningstudier. Det vil si stadium I-lungekreft utgjorde 67 % totalt (96 av 144). Disse individene hadde en god prognose. Kun 12 med stadium I-NSCLC døde innen 2 år. Sammenlignet med den totale dødeligheten i Norge som er på 90 %, gir det disse 12 individene en dødelighetsrate på 13 % i Bach og medarbeideres materiale. De 13 som døde hadde lungekreft i stadium III og IV. Dette gir en dødelighet på 34 %. Det er et resultat verdt å reflektere over, da personene ved førstegangsundersøkelsen skulle være symptomfrie.

To års overlevelse for stadium I-tilfellene i Bach og medarbeideres studier, var på 90 %. For stadium III og IV hadde individene to års overlevelse på 47 %. Sammenlignet med tallene for Norge kan dette se bra ut, siden vi her hjemme har total femårsoverlevelse på under 15 % (12). Helbredelsesraten som dr. Henschke er svært opptatt av var i dr. Bachs tilfelle på 94 % for de med CT påvist stadium I-lungekreft. Resultatene må sees i lys av at Bach og medarbeidere har gjort denne studien uten en reell kontrollgruppe. En prediksjonsmodell som bruker individuelle risikofaktorer til å beregne risikonivåer, var bakgrunnen til kontrollgruppen. For å summere opp: Bach og medarbeidere har i likhet med så å si alle screeningstudier, vist at screening øker antallet diagnostiserte lokaliserte resektable svulster. Men – i dr. Bachs materiale korrelerer ikke bruk av CT med en redusert risiko for å få påvist avansert lungekreft, eller redusert risiko for å dø av lungekreft. Dette samsvarer med observasjoner fra 70-tallets screeningstudier. Hva kan forklaringen på dette være? Length-time bias kan være den ene forklaringen. Mange av de påviste små lesjonene kan være av en saktevoksende type, eller indolente i sin form om man vil, og gir aldri noen klinisk manifestasjon. Hvis man ikke screener, vil ikke disse bli oppdaget. Det er usannsynlig at disse tilfellene vil ha noen virkning på dødelighetsraten. Disse pasientene dør med sine lungelesjoner i stedet for av dem. Dersom disse små lungelesjonene (ikke-kalsifiserte noder som Henschke og medarbeidere har definert dem som) ikke ble behandlet, ville det ført til klinisk sykdom og død. Men oppdager man dem ved screening, ville dette redusert den totale dødeligheten.

Bach og medarbeidere har i materialet sitt funnet 100 flere diagnostiserte lungekrefttilfeller ved CT screening, det vil si 3 ganger flere enn forventet. De mener at forklaringen på en uforandret dødelighet på tross av screening, skyldes at mange av de

små lesjonene som oppdages og opereres har enten et redusert metastatisk potensial, eller de vokser så pass sakte at de har en annen naturlig historie enn de svulstene man er kjent med i dag. Altså at det dreier seg om lungekreft hvis tumorbiologi ikke er kjent til dags dato. Konsekvensen er at mortaliteten går ikke ned dersom slike svulster finnes. Da skal man vel heller ikke screene. Det vil ikke gi redusert dødelighet, og det vil koste for mye å operere, samtidig som operasjonen vil skade disse personene. Fordelen eller nytten av tiltaket faller da bort. Man kan ikke rettferdiggjøre punkt en, å betale så mye for screening, og punkt to, utsette pasienter for unødvendig behandling. Å bli behandlet for lungekreft er ikke bagatellmessig på noen måte.

Observasjonen av at det ikke er noen reduksjon i risikoen for avansert kreft, er enklere å forstå mener Bach og medarbeidere. Dersom alle de CT påviste små svulstene blir behandlet, vil færre mennesker få utviklet avansert lungekreft. Hvilket ikke er tilfelle. Personlig forstår jeg ikke hva Bach og medarbeidere mener her. Behandler til eksempel ELCAP-forskerne indolente former av lungekreft, lungekreft med redusert metastatisk potensial eller svært saktevoksende tumorer? Dr. Henschke og dr. Bach er altså motpolene i mitt materiale hva screeningsspørsmålet angår, og synliggjør misforholdet mellom gode overlevelsesdata og den uforandrad dødeligheten. Det er påfallende at ELCAP-forskerne ikke fokuserer på dødelighet i tolkingen av sine data. Studien er blitt karakterisert som misvisende ved at overdiagnostisering, fremskyndingsbias og length-time bias har påvirket de gode overlevelsesdataene. Lederen av ELCAP gruppen avviser kritikken med at fremskynding (lead-time) er en viktig faktor for å vurdere effekten av screening. Spiral-CT er et verktøy for å oppdage tidlige stadier av lungekreft. Når diagnosetidspunktet flyttes frem, vil også behandling kunne tilbys på et mer fordelaktig tidspunkt. Dr. Henschke avviser også at screeningen ga mange overdiagnostiserte tilfeller som potensielt ga en høyere prevalens. Det ble patologisk bekreftet at alle de 302 resektatene var malign sykdom. I mangel av fokus på dødelighet i ELCAP-gruppens tolking av egne data, har andre tatt til orde for kostnader forbundet med screeningen.

Hva koster lungekreftscreening?

Henschke og medarbeidere har beskrevet de reelle kostnader for screeningen deres, og oppgir at førstegangscreeningen med spiral-CT koster 2500 USD for et spart liv per år.

Bare hvis overdiagnostiseringen økte til over 50 %, ville screeningen koste 50000 USD for et spart liv per år. Screening med spiral-CT etter ELCAP-algoritmen har samme kostnader som mammografiscreeningen (43).

Som nevnt i resultatene har Mahadevia og medarbeidere diskutert økonomiske aspekter ved screening (41). For en tenkt populasjon på 100000 røykere og eksrøykere, menn og kvinner over 60 år, vil det være 553 færre dødsfall av lungekreft over 20 år. Dette tiltaket koster mer enn det gir. I tillegg til de belastninger falske positive resultater gir for pasientene, må det tas med i betraktning hva screeningen vil belaste helsevesenet med. Det vil koste mye i ressurser, spesielt innenfor den radiologiske spesialiteten. Videre koster utstyr, lønn, transport av pasienter, konsultasjoner, de videre testenes kostnader, og de potensielle skadene ved invasive prosedyrer. Mahadevia og medarbeidere har i tillegg med kreftomsorg, morbiditet og postoperative komplikasjoner med i regnestykket sitt. De tar til orde for at screeningpåviste lungeforandringer man tror er benigne, bør diskuteres med livskvalitet som bakteppe.

De samfunnsmessige kostnadene med årlig spiral-CT for høyrisikogruppen er svært høy. Mahadevia og medarbeidere har estimert screeningkostnader for de om lag 50 millioner menn og kvinner som er dagligrøykere i aldersgruppen 45-75 år. Hvis 50 % av denne gruppen screenes årlig vil det koste 115 billioner dollar, noe som vil tilsvare noe sånt som 58 milliarder norske kroner. De har videre estimert at 20 % av de 50 millioner dagligrøykerne vil få påvist lesjoner av uvisst karakter. Selv i høyrisikogrupper vil de fleste lungeforandringer være benigne. Hvis screening tilbys lavrisikogrupper, vil frekvensen av unødvendig invasiv testing eller operasjon øke fordi benigne lesjoner finnes i større grad hos denne gruppen enn hos høyrisikogrupper. Med et sensitivt verktøy som spiral-CT er vil man påvise disse benigne forandringene i stor grad. For den tenkte studiepopulasjonen vil screening resultere i mer enn tusen falske positive tilfeller som vil måtte gjennomgå invasiv testing og operasjon for benigne pulmonære lesjoner. Det er viktig å ta risikoprofilen i betraktningen når en skal definere målgruppen for et screeningprogram. Definerer man grupper ut fra enkle demografiske faktorer, alder eller røykestatus, kan det hende at disse ikke vil være under høy nok risiko til at en rutinemessig populasjonsbasert screening skal lønne seg økonomisk. Grupper under svært stor risiko vil ha mest å vinne på et program, men dette vil begrense screeningen til en

liten populasjon. Kliniske faktorer som til eksempel asbesteksposisjon hos røykere eller tilstedeværelse av KOLS, kan identifisere grupper som virkelig er under høy risiko for å utvikle lungekreft. Individene med slike karakteristikk, vil kanskje ikke være kvalifisert for operasjon pga alvorlig komorbiditet, noe som igjen gjør screening mindre fordelaktig. Marshall og medarbeidere oppgir at 5 års screening med spiral-CT vil koste 19000 USD for hvert leveår som spares, og de sammenligner disse kostnadene med årlige kostnader for behandlingen av de ulike stadier av lungekreft. Behandling for stadium I lungekreft ligger i størrelsesorden 16.242 USD. For stadium II og III oppgir de teten kostnad på 28.731 USD og for stadium IV koster det helsevesenet 56.507 USD. Om disse beløpene er sammenlignbare for norske forhold, kan jeg ikke svare på her.

Resultater fra NCI-studien i USA og multisenter-studien i Europa, er ikke ventet før tidligst i 2009. Screeningstudien i USA har statistisk styrke til å oppnå en 50 % reduksjon i dødelighet etter to år, og en 20 % reduksjon etter 6 års oppfølgingsstid (73). Kanskje resultatene fra disse kan gi en nærmere pekepinn på om den endra stadiedistribusjonen er reell, slik at man ser en nedgang i lungekrefttilfeller med fatal utgang.

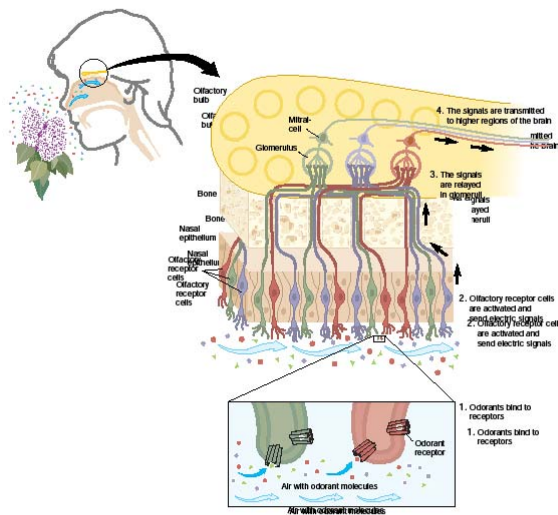
Av de snart 2400 som årlig får diagnosen her i landet, blir kun 16 % operert (12). Fem års overlevelse har ligget stabilt de siste femti årene. Lungekreft er hovedårsaken til kreftdød her i landet. Det er foreslått en norsk randomisert screeningstudie (74). Den skal inkludere 23000 individer som randomiseres i to grupper. 11500 individer skal screenes årlig i 5 år og følges opp i 7. Sputumcytologiske undersøkelser skal utføres i tillegg og generelle helsesråd samt hjelp til røykeslutt blir besørget. Kriterier for deltakelse er alder 57-71 år, kvinner og menn som har identifisert seg som røykere i tidligere helseundersøkelser. Kontrollgruppen er uinformerte individer som observeres mhp utvikling av lungekreft. Det er beregnet statistisk styrke på 80 % for å få en dødelighetsreduksjon på 20 %. Endepunkt er lungekreftmortalitet og annen årsaks mortalitet. Der andre screeningstudier har selvrekrutterte deltakere, har Norge en unik mulighet til å unngå seleksjonsbias på bakgrunn av et register fra tidligere helseundersøkelser. En nøyaktig utvalgsstørrelse kan beregnes med data fra kreftregisteret. Det liten risiko for kontaminering da kontrollgruppen er uinformert og den spesielle norske geografien gir liten risiko for opportunistisk screening. Mobil spiral-CT skal benyttes og kjøres rundt i en buss Det er lave kostnader initialt. Utstyr og

kompetanse er de eneste investeringer, studiens infrastruktur er på plass. Det er søkt om 90 millioner kroner for å gjennomføre denne studien (Aasebø i personlig meddelelse 27.09.07). Et poeng det også er verdt å merke seg er at debatten rundt lungkreftscreening også når målgruppen for screening. Man kan se for seg at bekymrede pasienter vil komme til sin egen lege for å be om screening. Det er foreløpig ikke noe stort press fra pasientene her i landet. Uten at jeg har noe data på det, vil jeg tro det er en mer aktuell problemstilling i USA, hvor private institutter annonserer stort slike tilbud. Jeg vet ikke i hvor stort dette presset er der, men med 50 millioner dagligrøykere, og et stort mediafokus, vil primærleger måtte ta stilling til dette spørsmålet. Nylig har American Cancer Society og United States Preventive Services Task Force endret anbefalingene angående screening (82). Fra å fraråde rutinemessig screening av lungkreft går de til det skrittet å råde den enkelte pasient til å diskutere sin individuelle risikoprofil for utvikling av lungkreft og den fordelene screening kan gi med legen sin. Distinksjonen mellom gode data for overlevelse og ingen redusert dødelighet ved screening med spiral-CT, kan være forvirrende, ikke desto mindre er det for primærleger å reflektere over hva et slikt tilbud vil ha å si for personer i risikogrupper.

Er det mulig for hunder å lukte kreft?

Det er en kjent oppfatning at hunders verden først og fremst består av lukter. Der vi mennesker bruker synssansen for å ta inn impulser fra omverdenen, består hunders verden av mengder av luktinntrykk og mindre av synsinntrykk.

Odorant Receptors and the Organization of the Olfactory System
 Odorant Receptors and the Organization of the Olfactory System



Figur 7 Skjematisk oversikt over odorant reseptorer hos mennesker med bindingen mellom odorant og reseptor i utsnitt (45)

Nobelprisen i fysiologi eller medisin ble i 2004 tildelt Axel og Buck for deres studier om luktreseptorer og organiseringen av luktesystemet. Axel og Buck publiserte en artikkel om luktereseptorer allerede i 1991. det var mange som ble overrasket over det store antallet luktereseptorer (75). Hos mus er det mer enn 1000 reseptorer, noe som betyr at mer enn 1000 gener koder for reseptorene i lukteorganet. Musegenomet består av ca. 30000 gener og rundt 3 % av alt arvematerialet står i lukstens tjeneste. Mennesket har til sammenligning 300 funksjonelle gener for luktereseptorer. I materialet mitt er det ikke noe som forteller om antallet gener som koder for luktereseptorene i hundens lukteorgan, men noe av hemmeligheten bak hundens suverene nese er at hunden har tre ganger så mange typer luktereseptorer enn oss og dessuten mange flere sanseceller (49). Siden det er møtet mellom odoranten og reseptoren som forteller hvilken lukt man er eksponert overfor, øker følsomheten, eller lukteskarpheten om man vil, med antallet reseptorer som kjenner igjen akkurat den duften. Flere sanseceller og flere reseptorer for en bestemt lukt gir altså en høyere følsomhet.

Brennan og Kendrick har gjort et stort arbeid for å undersøke pattedyrs kjemosignaler (68). Pattedyr frigjør en stor mengde molekyler til omgivelsene. Noen er spesifikke kjemosignaler, mens andre er produkter av metabolske prosesser. De rangerer i størrelse fra små flyktige molekyler til store proteiner og frigjøres blant annet via urin, avføring, hudsekresjon, reproduksjonsorganer eller fra spesialiserte kjertler. Kjemosignalene gir informasjon om blant annet kjønn, alder, reproduktiv tilstand og helsetilstand, og er således individets odørprofil som igjen kan oppfattes av andre individers lukteorgan. Den evolusjonære bakgrunnen for slik kjemosignaler er pattedyrs høyt utvikla evner til å ta vare på sitt avkom. Avkommet må kjenne igjen sine mødre og vise versa, og forut for dette skal en suksessfull parring ha funnet sted. Alt dette i hovedsak på bakgrunn av kjemiske signaler. På tross av kompleksiteten i pattedyrs sosiale systemer, kan enkle molekyler opptre som klassiske feromoner for å vekke oppmerksomhet. Kjemosignaler med relativt høy flyktighet kan avgis fra et individ og oppfattes av det primære lukteorganet til et annet over lange avstander. De fleste pattedyr har i tillegg et aksessorisk lukteorgan som er spesialisert til å oppdage relativt ikke-flyktige kjemosignaler ved direkte kontakt mellom individer. Enkle tiltrekningsmolekyler som via svært spesifikke reseptorer overføres via bestemte signalveier, virker sammen med mer komplekse sammensetninger av odørmolekyler for å signalisere individets identitet. Polymorfe gener i MHC-komplekset antas å spille en rolle for den genetiske basisen for kjemosensorisk identitet. Den individuelle profilen av flyktige molekyler som utgjør individets odørprofil, oppfattes av det primære lukteorganet med sine mange reseptor typer. For eksempel antas det at MHC genotypen influerer på urinodøren hos mus. Evnen til å gjenkjenne andre individer eller dets genetiske tilhørighet spiller en viktig rolle for pattedyrs sosiale tilpasning. Balseiro og Correia har foreslått at forklaringen på hunders evne til å lukte kreft kan finnes i kreftimmunologien (76). De har en hypotese om at de aromatiske molekylerne som produseres av kreftsvulster er produkter av MHC-gener. Dette sier de på basis av at HLA-uttrykk er en luktidentifikator og at kreftutvikling er sterkt relatert til endringer i HLA-uttrykk.

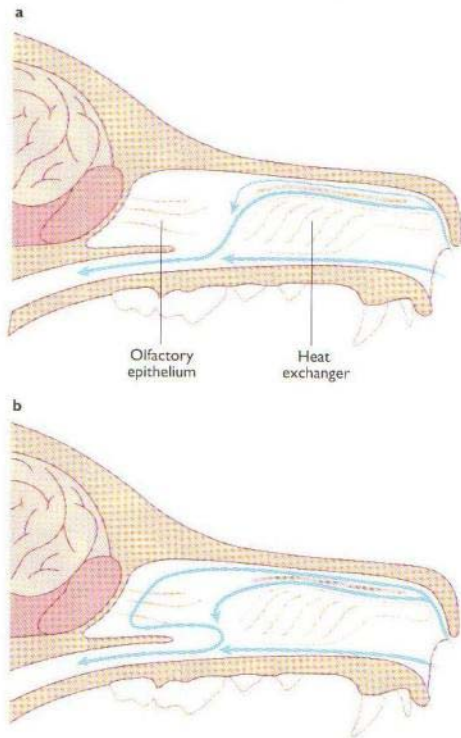
Ved en prevalens av lungekreft i hver testrunde på 16 %, har SOC-forskerne resultater fra treningstester med hundene sine. I SOC-protokollen er det angitt et presisjonsnivå for luktetesten på over 99 % (61). Dette er fra treningsrundene, og isolert sett er dette et

svært godt resultat. Det samsvarer med Pine-Street-studien og Pickel-studien. Til sammenligning hadde hundene i blærekreftstudien et presisjonsnivå på kun 41 % (59). Etter første gjennomførte del av SOC-studien får de nærmere indikasjon på hundenes evne til å detektere kreft. For deltakerne i studien, representert ved bomullsdottene kontaminert med kreftlukten, er forventet prevalens av lungekreft på 50 %. De første resultatene foreligger allerede. I et så banebrytende arbeid, vil forskergruppen publisere sine resultater selv. Willis og medarbeideres resultater avviker mye fra de øvrige hundestudiene (57). Resultatene fra odøranalysen i Willis og medarbeideres publikasjon kan kanskje være noe av forklaringen på en så lav sensitivitet som 41 %. Hundene her hadde en variasjonsbredde i presisjonsnivå på 0-6. Hvorfor treffsikkerheten hos de seks hundene var så spredt har ikke forskerne beskrevet i studien sin, det var heller ikke hensikten med studien. Til eksempel var tre av urinprøvene testet positive for aromatiske molekyler (av hundene), fire hadde ingen ”blærekreftpositive” aromatiske molekyler og for to var det usikkert. Hvor mange positive markeringer må man ha for å få en sterk indikasjon på at det er kreft i de positivt markerte urinprøvene? Dette beregner man statistisk. Når 3 av 6 hunder markerer ved samme urinprøve, kan man (statistisk sett) være sikker på at det er blærekreft lukt i den aktuelle prøven. Dersom ingen eller kun en hund markerer ved positiv prøve, kan man statistisk sett si at det var ikke noe å oppdage i den urinprøven. Slik kan man fortsette å beregne for alle 9 testrundene i Willis og medarbeideres studie. Poenget er at man kan være skeptisk til den lave sensitiviteten til hundene (41 %) på flere måter. Hundene kan ha ”gjettet” seg til de positive prøvene, på tross av at forskerne statistisk har beregnet at det ikke er mulig. Man kan hevde at det ikke er mulig for hunder å skille ut en spesiell kreftlukten, eller man kan si at det rett og slett ikke finnes noen spesifikk kreftlukten. Jeg har ikke diskutert forskerne i SOC hva som kan ligge til grunn dersom hypotesen ikke stemmer. Jeg kan bare gjette meg til hva avvikende eller dårlige resultat kan skyldes. Det kan være biologiske forhold hos hundene. Som biologisk system kan sykdom, hormonelle og fysiologiske faktorer og dagsform påvirke prestasjonsnivået. Med dagsform mener jeg banale faktorer som søvn og hvile, matinntak og væskeinntak kan virke på motivasjon og konsentrasjon. Videre vil antakelig små eller store endringer i omgivelsene påvirke resultatene. Forhold hos personene i omgivelsene kan tenkes å være en faktor. Da hund og hundefører kan sees

som et lag, kan det være naturlig å tro at hundefører på ulike måter kan innvirke på hundens prestasjonsnivå. Forhold ved prøvene har jeg nevnt. Man har som sagt ikke per i dag funnet ut hva det kan være ved malignitet som kan trigge hunders respons. Faktorer ved selve verktøyet, altså hunden, kan være gjenstand for diskusjon. Det er ikke tvil om at hunder har en skarp luktesans, men å bruke den i diagnostikken, kan diskuteres. Jeg vil i det følgende presentere en del resultater fra studier som er gjort i forhold til hunder og søksformål.

Det hevdes at alle substanser som avgir luktstoffer i utgangspunktet gjøres interessante for hunden (49). Hunder luktesans er genuin, og opprinnelig er hundens luktesenter programmert til å registrere lukter som skyldes kjemiske prosesser i organisk materiale. Dette er prosesser som pågår hele tiden i slikt materiale enten det er levende eller dødt. Hunder er åtselere av natur. Dersom det er slik at hunder lukter en spesiell kreftluk, kan det kanskje være inflammasjon eller nekrotiserende prosesser i tumorvev den i forbifarten har luktet. I så fall skal svært godt gjøres å overføre denne lukten til et annet materiale, som også har sitt eget luktbilde. Teknisk sett har jeg ingen forutsetninger til å si hva som er mulig. Men generelt er det mulig å få en hund gjennom forsterkning og belønning å interessere seg for et spesiell mållukt. Kadaverhunder brukes innen den rettsmedisinske disiplinen. Slike hunder er trent til å søke etter lukten fra menneskelige levninger. Vass og medarbeidere har forsøkt å identifisere en "luktsignatur" unik for nedbrytingsprosessen av menneskelige levninger (77). Luktsignaturen til stoffer fra delvis og helt dekomposterte menneskelige levninger, ble analysert fra luften over likrestene og fra jorden like over og under graven. Det resulterte i 8 hovedklasser av kjemiske odører, derav 420 spesifikke flyktige forbindelser forskerne mener kan assosieres med begravde og delvis nedbrutte menneskelige levninger. Forskerne brukte kromatografi- og spektrometrianalyser. Hensiktene med denne studien fra det rettsmedisinske miljøet, var å bestemme bedre treningsprosedyrer for hundene, basert på et mer spesifikt luktbilde. Sekundært ønsket forskerne å utvikle et analyseinstrument som kan brukes når hunder ikke er tilgjengelige. Med et stort antall odører kan det bli vanskelig å standardisere, validere og "kalibrere" hundens nese for slike komplekse luktsignaturer. Når man ikke vet hva det er hunden eksakt lukter, må man bare gå ut fra at hvert biologisk eller organisk materiale har et særegent luktbilde. Hundens lukteorgan

kan kalibreres på ulike luktbilder. Det betyr at hunden søker etter det den er trent til å finne. Setter man gjenstander inn med lukter, eller plasserer mållukten inne i en beholder, vil hunden kunne diskriminere mållukten fra andre lukter. Hunden lærer seg til at det lønner seg for den å markere på et visst luktbilde, og da forholder den seg til dette.



Figur 8 Forskjeller i luftstrømmen i hundens nesehule ved vanlig pusting (øverst) og ved aktiv sniffing (nederst) (67)

Settles og medarbeidere har studert den eksterne aerodynamikken hos sniffende hunder (78). Sniffing danner en mer turbulent luftstrøm i nesehulen. Dette reduserer diffusjonsdistansen for ny luft til reseptorene og dermed øker sensitiviteten for odører sammenlignet med vanlig luftstrøm. Disse forskerne ville vite mer om de underliggende prinsippene ved sniffingen hos hunder. Ved å forstå prinsippene, kunne de skaffe et grunnlag for å designe utstyr som kan etterligne det eminente deteksjonssystemet som hunden ibesitter. Hundens nese er utformet slik at luftstrømmen i ekspirasjonsluften under sniffing går i nedre deler av nesehulen. Antakelig er dette et resultat av evolusjonær adaptasjon. Den øvre delen av nesens "lukkes" for ekspirasjonsluften i en elegant designet prosess ved å sende luftstrømmen lateralt og ned ut gjennom neseborene. Luftstrømmen unngår slik å komme i kontakt med lukteepitelet øverst i nesens hulrom.

Nesevingene deltar samtidig ved å sende luftstrømmen bort fra selve luktkilden. Dette er antakeligvis for å ikke ødelegge den aerodynamikken ved sniffing. Det dannes en jetstrøm fra ekspirert luft direkte utenfor neseborene. Dette er heller ikke tilfeldig. Det gir antakelig hunden mulighet til å utforske luktkilden ytterligere. Bevegelsene til hunden samtidig studert. Forskerne observerte hvordan hundene beveget hodet og nesene i forhold til luktkilden. Konklusjonen fra studien var at det kan bli vanskelig å få utviklet mobilt luktdeteksjonsutstyr som kan etterligne dette unike naturlige systemet. For å gjøre en slik potensiell konstruksjon enda mer komplisert har Groismatre og medarbeidere utført en studie hvor de påviser at lukteorganet til pattedyr kan reagere på både kjemiske og mekaniske stimuli (79). Dette sikrer at endområdene for lukteimpulsene får overført informasjon både via luktmolekyler og med luftstrøm (trykk). De fleste sansesystemer er primært spesialisert til å detektere en sansemodalitet for så å omgjøre ytre stimuli til intracellulære signaler. Som nevnt er inspirasjon av luft gjennom nesene er basen for olfaktorisk persepsjon. Spesielt den aktive sniffingen øker som sagt intensiteten for lukten. Trykk som oppstår ved luftstrømmen gjennom neseborene er en stimulus som induserer mekaniske responser i lukteepitelet, og spesielt når reseptorene blir for svakt stimulert av odorantmolekyler.

Det er mulig at teknikkens begrensinger har vært en av årsakene til at et filterdeteksjonssystem er utviklet av norske hundetrenere i samarbeid med andre fagdisipliner (80). Systemet går ut på at lukt som skal analyseres samles ved en støvsugerlignende innretning i spesialfiltre som blir sendt til analyse. Det er spesialtrente hunder som står for analysen på et laboratorium. Ved flervalgsmetoden, det vil si i en spesialdesignet karusell får hundene anledning til å markere hvilke prøver som er positive. Dette deteksjonssystemet brukes i hovedsak i minesøksarbeid. Ved å bruke hunden på labb-oratoriet, skjer søkeprosessen under mer kontrollerte betingelser enn ute i felt. Man kan ikke glemme at hunden er et biologisk system. I felt hvor minehunder tradisjonelt jobber, er ikke betingelsene på langt nær standardisert. Dette kan virke inn på prestasjonene. Gazit og medarbeidere har påvist at pesing senker snifferaten og dermed lukteeffektiviteten (81). Effektene av lange arbeidsintervaller ved for eksempel søksoppdrag i ekstreme fysiske omgivelser og hva det har å si for lukteskarpheten er forsøkt avklart i denne studien. Til tross for at hunder brukt til søksformål ofte arbeider

under nettopp ekstreme og stressende forhold vet man lite om variabler som kan påvirke hunders deteksjonsevne. Laviner i kalde omgivelser, minesøk i varme og farlig omgivelser og på flyplasser som ofte er fulle av mennesker og støy, er tøffe omgivelser for hunder. Effekten av slike fysiske og miljømessige variabler på hunders deteksjonsevne er kun delvis forstått.

Russel hevder at alle hundens funksjoner kan inkorporeres inn i roboter (48). Hunder har et organ for kjemisk sansing, de har motivasjon og de er mobile. Odørdetekterende roboter kunne vært i stand til å kommunisere det de oppdager direkte til deres menneskelige førere. Ved å bruke hunder i spesialsøk, er man avhengig av at hunden pålitelig kommuniserer sine funn til oss mennesker. Et av de største argumentene mot bruk av hunder i kreftsøk er at det er vanskelig, eller så å si umulig å vite hva hunden lukter. I mange tilfeller er det ikke mållukten i seg selv men et vell av lukter eller biprodukter som detekteres. Sniffing er en naturlig prosess for hunder, så selv om luktesansen er svekket på noe vis, er det vanskelig for føreren å vite. Samtidig kommer de nevnte miljømessige faktorene inn. Hunder er vare for endringer i omgivelsene. I noen situasjoner kan dette få seriøse konsekvenser, spesielt der man må kunne stole på hundenesen. I minesøk er dette som nevnt et ekstremt viktig poeng. I tillegg behøver hunder trening i utstrakt grad. De må bli tatt hånd om av mennesker som vet hva de holder på med. De har korte oppmerksomhetsintervaller, og deteksjonssystemet blir uttrettet. Dessuten er opptrening og vedlikeholdstrening av en effektiv hund med fører en betydelig investering i tid. Det trengs et visst volum arbeid for hunden med fører for å opprettholde denne kompetansen opprettholdes. Russel mener roboter kan gi fordeler på alle disse områdene. Mange sensorsystemer er allerede tilgjengelig for å detektere og analysere flyktige forbindelser. Valgene spenner seg fra massespektrometer til mer enkle sensorer som for eksempel brukes til å analysere alkohol i utpust. Russel hevder at det ikke er noen nedre konsentrasjonsgrense for slike kjemiske sensorer. Problemet er bare at slike ikke finnes. De som er tilgjengelige har ikke sensitiviteten og selektiviteten biologiske system har.

Konklusjon

Resultater fra de store screeningstudiene i USA og Europa, er ikke ventet før tidligst i 2009. Det er foreslått en screeningstudie i Norge. Jeg har ikke data på når den er tenkt realisert, eller om forslaget er opp til behandling hos de rette myndigheter.

Hvis jeg har forstått den økonomiske diskusjonen rundt screening eller ikke screening, koster det mer å screene for å oppdage stadium I lungekreft enn å behandle pasienter med denne sykdommen. Det betyr at kostnadene for hvert liv som spares hver år ved screening, overgår det de behandlingmessige kostnadene man per i dag har for hvert liv spart per år. Screening vil bli svært radiologisk ressurskrevende, det vil kreve at mange personer med påviste forandringer må utredes. ELCAP viser til en høy helbredelsesrate uten effekt på total dødelighet. Forklaringen kan være på at mange av de små lesjonene som oppdages og potensielt unødvendig opereres, har enten et redusert metastatisk potensial, eller de vokser så pass sakte at de har en annen naturlig historie enn de svulstene man er kjent med i dag.

Hundestudiene har varierende resultater. Det er mange feilkilder her selv om det er hevet over en hver tvil at hunder har et svært godt utviklet lukteorgan. Alle pattedyr frigjør aromatiske molekyler til omgivelsene. Kjemosignalering er basale funksjoner i naturen. Mennesker i miljøer som driver med opplæring av spesialsøkshunder erkjenner at selv om hunder lukter noe, er det så å si umulig hva det er den lukter. I prinsippet kan alle stoffer som avgir lukter gjøres interessante for hunden. Hunder kan søke det den er trent til å søke. "Pet-scan" kan ennå ikke brukes i deteksjon av lungekreft. Man vet ikke hva dette verktøyet finner, og man vet ikke hva det er ved verktøyet som oppdager "kreftlukten."

Mens man venter på klarere svar på spørsmålene vedrørende screening, bør primærleger i Norge drive case-finding, samt ta alle nyoppståtte luftveissymptomer på alvor hos spesielt utsatte pasienter. Overordnet bør man ha et fortsatt skarpt fokus på de primærforbrygende tiltakene rettet mot unge. Norsk lungecancer gruppe jobber med å korte ned tiden for utredning og bedre kvaliteten på utredningen av disse pasientene (83). Lungekreft er en mer eller mindre tidsfølsom sykdom, og ventetiden på operasjon her i landet har vist seg å være for lang. I tillegg finnes det holdepunkter for at man kan være

mer pågående i å velge ut pasienter for operasjon (12). Samtidig diskuteres det å samle fagmiljøet ved lungekreftkirurgi. Til sammen bidrar dette til bedre behandling av en stadig mer vanlig kreftsykdom. Distinksjonen mellom gode overlevelsedata og ingen realisert reduksjon i dødelighet ved bruk av spiral-CT, vil være tema for debatt i lang tid fremover. "Pet-scan" er en spennende tanke, men jeg tror det vil være et ubesvart spørsmål i lengre tid enn det som gjelder for spiral-CT screening - uansett gode hensikter og stor vilje i visse miljøer til å få svar på dette.

Referanser

1. Eskild A. Screening med det rare i? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 552-
2. Kristiansen IS, Stavem K, Linnestad K, Pedersen KM. Evaluering av medisinske metoder - kan vi stole på kostnad-effekt-analyser? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 657-60
3. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for Lung Cancer The Guidelines. Chest 2003; 123; 83-88
4. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abrahamson M, Campbell D. Screening for lung cancer (Review). Cochran Database of systematic Reviews 2004, Issue 1
5. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for Lung Cancer. Chest 2003; 123: 83-88
6. Rostad H, Naalrud A, Norstein J, Jakobsen R Aaløkken TM. Er behandlingen av lungekreft i Norge god nok? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122; 2258-64
7. Lungcancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
8. Kåresen R, Wist E. Kreftsykdommer en basisbok for helsepersonell. 2005. Gyldendal akademisk. Oslo.2. utgave
9. Am. Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual 2002

10. Black C, Versteuil R, Walker S, Ayres J, Boland A, Bagust A, Waugh N. Population screening for lung cancer using computed tomography, is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. *Thorax* 2007; 62; 131-38
11. Strand TE, Rostad H, Møller B, Norstein J. Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax* 2006; 61: 710-15
12. Haugen A. Molekylærbiologisk diagnostikk ved lungekreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 23, 2005; 125: 3283-5
13. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
14. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-45
15. Soube T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kabayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu KN, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncology* 2002; 20; 911-20
16. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802
17. Phillips M, Gleeson K, Hughes JMB, Greenberg J, Cataneo RN, Baker L, McVay PW. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-33
18. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, Kwon SC, Rahbari-Oskoui F, Wong C. Volatile markers of breast cancer in the breath. *The Breast Journal* 2003; 9; 184-91
19. Di Natale C, Macagnano A, Martinelli E, Paolesse R, D'Arcangelo G, Roscioni C, Finazzi-Agro A, D'Amico A. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. *Biosensors & Bioelectronics* 2003; 18; 1209-18
20. Machado RF, Laskowski D, Deffenderfer O, Burch T, Zheng S, Mazzone PJ, Mekhail T, Jennings C, Stoller JK, Pyle JD, Dweik RA. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath. *Am J Respir Crit Care Med* 2005. 171; 1286-91

21. McWilliams A, Lam S. Lung cancer screening. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11; 272-77
22. Bach-Gansmo T, Bogsrud TV, Aas M, Fischer BM. Positronemisjonstomografi i utredningen av lungekreftpasienter *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124; 1088-9
23. Bjerding S, Idsø I, Deinboll JM. Luktesansen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3719-25
24. Mulder DJ. Dogs in diagnoses. *Lancet* 1971; September 4; 555
25. Bjartveit K. Den største utfordring til forebyggende Helsearbeid. *Norsk Epidemiologi* 1995; 5: 93-106
26. Cancer in Norway 2005. Cancer incidene, mortality, survival and prevalence in Norway.
http://www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2005/cin2005.pdf
27. Henschke CI, Mettinen OS, Yip M. Womans's susceptibility to tobacco carcinogenes and survival after diagnosis of lung cancer. *Jama* 2006; 296; 180-84
28. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years observation of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 366-76.
29. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA. Early Detection of Lung Cancer: Clinical Perspectives of Recent Advances in Biology and Radiology. *Clin Cancer Res* 2001; 7; 5-22
30. Cecil. Textbook of medicine. 2004. Saunders. Philadelphia. 22nd edition
31. Evidende of benefit. Chest x-ray and sputum cytology.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/lung/HealthProfessional/page3>
32. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561-65.
33. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins Study. *Chest* 1986; 89:324-25
34. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53

35. Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
36. Manser RL, Irving LB, de Campo MP, et al.: Overview of observational studies of low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *Respirology* 10 (1): 97-104, 2005
37. Petty TL. Screening Strategies for Early Detection of Lung Cancer. *Jama* 2000; 284: 1977-80
38. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71
39. Henschke CI, Mettinen OS m.fl. Early Lung Cancer Action Project. Initial Findings on Repeat Screening. *Cancer* 2001; 92: 153-59
40. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB, Computed Tomography Screening and Lung Cancer Outcomes. *Jama* 2007; 297: 953-61.
41. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung Cancer Screening With Helical Computed Tomography in Older Adult Smokers A Decision and Cost-effectiveness Analysis. *Jama* 2003; 289: 313-22.
42. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu CW. Economic decision model of screening for lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 14: 1759-67
43. Oken MM, Marcus PM, Hu P, et al.: Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 24: 1832-9
44. International Cancer Screening Conference, Oslo, Norway 30 November - 1 Desember. Summaries. <http://www.cancerscreening-oslo.info/>
45. Ahrendt SA, Chow JT, Xu LH, et al.: Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. *J Natl Cancer* 1999; 4: 332-9
46. Phillips M, Erickson GA, Sabas M, Smith JP, Greenberg J. Volatile organic compounds in the breath of patients with schizophrenia. *J Clin Pathol* 1995; 48: 466-96
47. Exhaled Biomarkers
Kharitonov S, Barnes PJ, *Chest* 2006; 130: 1541-4646

48. Russell RA. Survey of Robotic Applications for Odor-Sensing Technology. The International Journal of Robotics Research 2001; 20; 144
49. Hunden i laboratoriet. <http://www.fjellanger.net/artikler/Flervalg%20Rune.pdf>
50. Jalakas I. Den nyttiga nosen. 2000. Stockholm. Bilda Forlag
51. Mednose AS. <http://www.mednose.no/>
52. Williams H, Pembroke A .Sniffer dogs in the melanoma clinic? Lancet 1989; 734
53. Church J, Williams H. Another sniffer dog for the clinic? Lancet 2001; 358: 930
54. Yamada K, Walsh N, Hara H, Jimbow K, Chen J, Ito S. Measurement of eumelanin precursor metabolites in the urine as a new marker for melanoma metastases Arch Dermatol.
55. Hara H, Walsh N, Yamada, Jimbow K. High Plasma Level of a Eumelanin Precursor, 6-Hydroxy-5-Methoxyindole-2-Carboxylic Acid as a Prognostic Marker for Malignant Melanoma. Journal of Investigative Dermatology 1994; 102: 501-5
56. Pickel D, Manucy GP, Walker DB, Hall SB, Walker JC. Evidence for canine olfactory detection of melanoma. Applied Animal Behavior Science 2004; 89: 107-16
57. Willis CM, Church SM, Guest CM, Cook WA, McCarthy N, Bransbury AJ, Church MRT, Church JCT. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. BMJ 2004; 329: 712-15
58. Spanel P, Smith D, Holland TA, Al Singari W, Elder JB. Analysis of formaldehyde in the headspace of urine from bladder and prostate cancer patients using selected ion flow tube mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 1999; 13: 1354-9
59. Can dogs smell cancer?
<http://www.bbc.co.uk/bbcfour/documentaries/features/can-dogs-smell-cancer.shtml>
60. McCulloch M, Jezierski T, Broffman M, et al. Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. Integr Cancer Ther 2006; 5:30-39
61. Smell of cancer-protocol. Amundsen T. (leder SOC-studien) Lungeavd. St.Olavs Hospital, Trondheim.

62. Cancer can be detected by its smell!
http://www.seems-inc.com/en/development/medical_treatment/index.html#02
63. Gjerding L, Johansen OG. Jerco (2) skal avsløre kreft. VG 2005; 9. oktober s 20
64. Folkehelseinstituttet. Biobankregisteret.
http://129.177.219.11/bbr5/sok_resultat.asp?m=1&p=497&s=1&q=dalaker&sok=og&t=fb03
65. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. 1999. Canada. Lippincott Williams & Wilkins. Fourth Edition.
66. Brodal P. Sentralnervesystemet. 2001. Oslo. Universitetsforlaget. 3. utgave
67. Sjøstad Ø.V. Hove, K. Sand O. (2003) Physiology of Domestic Animals. Scandinavian Veterinary Press, Oslo
68. Brennan PA, Kendrick KM Phil. Mammalian social odours: attraction and individual recognition. Trans. R. Soc. B 2006; 361:2061-78
69. Boron WF, Boulpaep. Medical physiology. 2003. Philadelphia. Saunders Elsevier Science
70. Parkin DW, Moss SM. Lung Cancer Screening. Improved Survival But No Reduction in Deaths—The Role of Overdiagnosis. Prevention and Early Diagnosis of Lung Cancer. Supplement to Cancer
71. Bremnes Roy M, Fred R. Hirsch Fred R. Screening for lungekreft – hva nå? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 212: 1600-4
72. What is NLST? <http://www.cancer.gov/nlst>
73. Lungekreftscreening i Norge.
<http://www.cancerscreening-oslo.info/>
<http://www.kreftregisteret.no/ramme.htm?start.htm>
74. Buck L, Axel R. (1991) Cell, vol. 65, 175-187
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/index.html
75. Balseiro SC, Correia HR. Is olfactory detection of human cancer by dogs based on major histocompatibility complex-dependent odour components? – A possible cure and precocious diagnosis of cancer. Medical Hypothesis 2006; 66: 270-272.

76. Vass AA, Smith RR, Thompson CV, Burnett MN, Wolf DA, Jennifer A. Synstelién JA, Dulgerian N, Eckenrode BA. Decompositional Odor Analysis Database. J Forensic Sci 2004; 49, No. 4
77. Settles GS, Douglas A. Kester DA, Dodson-Dreibelbis LJ. The External Aerodynamics of Canine Olfaction. A chapter in Sensors and Sensing in Biology and Engineering, ed. F.G. Barth, J.A.C. Humphrey, and T.W. Secomb, Springer, Vienna & NY, 2002.
78. Grosmaître X, Santarelli LC, Tan J, Luo M, Ma M. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. Nature Neuroscience 2007; 10: 348 -54
79. FDT-systemet. <http://www.gichd.org/26.0.html>
80. Gazit I, Terkel J. Explosives detection by sniffer dogs following strenuous physical activity. Applied Animal Behaviour Science 2003; 81: 149-61
81. Recommendations om screening
http://www.cancer.org/docroot/NWS/content/NWS_1_1x_Study_CT_Scan_Can_Find_Small_Lung_Tumors.asp
82. Bremnes RM, Plessen C, Stein Sundstrøm S. Lungekreft – mer aktuelt enn noen gang? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1940

