

er imidlertid endnu meget varierende fra sygdom til sygdom. Ved nogle cancersygdomme har kemoterapien betydet et gennembrud behandlingsmæssigt, og helbredelse kan nu opnås, ofte i meget høj procent. For den anden gruppe cancersygdomme medfører kemoterapien en betydelig grad af lindring under sygdomsforløbet, men den helbredende effekt er ringe. For den resterende del af cancertilfældene er resultaterne af cytostatisk behandling endnu ret beskedne.

En hovedårsag til den variable respons på cancer kemoterapi er udvikling af resistens under behandlingen. Eksperimentelle undersøgelser bl.a. med anvendelse af transplanterbare, murine tumorer har vist optræden af krydsresistens mellem nogle af de mest anvendte cancer kemoterapeutika tilhørende de to grupper antracyclinerne (eks. daunomycin og adriamycin) og vinca-alkaloiderne (eks. vincristin og vinblastin). Det er fundet, at såvel resistens som krydsresistens i tumorcellerne er relaterede til en markant nedsat intracellulær akkumulation af de respektive cytostatika. Denne ændring i optagelsesmønstret kan primært tilskrives en aktiv uddrivning af de pågældende cytostatika fra de resistente tumorceller.

De hidtidige undersøgelser har ført til antagelsen af en aktiv transportmekanisme i cellemembranen, som er forstærket i væsentlig grad i de resistente celler. Ud fra denne antagelse er der mulighed for omgåelse af resistensmekanismen, hvis transportprocessen kan »lammes« eller »udkonkurreres«. Igangværende forsøg har vist, at dette kan gøres med en række farmaka, der i dag anvendes i klinikken, samt med visse ugiftige antracycliner, som øger optagelsen af de pågældende cytostatika i de resistente tumorceller. I nogle tilfælde er det tillige lykkedes at overvinde resistensen *in vivo* på eksperimentelle tumorer ved at kombinere cytostatikabehandlingen med ovennævnte midler, og disse betegnes nu som »kemosensitizers«. Disse resultater er lovende for udvikling af nye antineoplastiske behandlingsregimer, som tilsigter imødegåelse af resistensudviklingen fra behandlingens start.

De planlagte undersøgelser tilsigter dyberegående undersøgelser af den beskrevne transportmekanisme, som er hovedansvarlig for resistensudviklingen over for antracycliner og vinca-alkaloider. Parellelt hermed vil

der blive foretaget eksperimentelle undersøgelser af potentielle »kemosensitizers« med henblik på at selektere de mest specifikke og mindst giftige midler. Disse eksperimentelle undersøgelser planlægges fulgt op af tilsvarende kliniske undersøgelser.

Et kendskab til ovennævnte transportmekanismes specificitet vil herudover kunne være vejledende for, hvorvidt nye analoger inden for de nævnte cytostatikagrupper kan forventes at besidde krydsresistens til de kendte midler og dermed bidrage til en mere rationel udvælgelse af nye kemoterapeutika. Kendskab til resistensmekanismene indebærer desuden mulighed for udvikling af sensitivitetstest baseret på undersøgelser af de respektive cancer kemoterapeutikas optagelse i tumorceller.

Undersøgelserne planlægges udført i nært samarbejde med medicinsk afdeling, Finsen-institutet og det dertil knyttede forskningslaboratorium.

III. Cytogenetiske undersøgelser af maligne neoplasmer.

Det har gennem de senere år vist sig, at der ved en række cancersygdomme optræder kromosomforandringer, der er specifikke for den enkelte sygdom. Disse kromosomforandringer kan afløres ved mikroskopisk undersøgelse af cancerceller i delingsfasen, og resultaterne kan give en lang række oplysninger. For det første er der i nogle tilfælde fundet en sammenhæng mellem opståelsesmekanismen for cancer ved udsættelse for bestemte kemiske stoffer og specifikke kromosomforandringer. Herudover kan kromosomforandringer give indblik i cellernes arveforhold, de kan formentlig være direkte impliceret i den mekanisme, som bevirker at en celle omdannes fra godartet til ondartet, f.eks. ved at aktivere et onkogen (cancerogen), og endelig kan man ved hjælp af forskellige kromosomforandringer ved samme sygdom opdele patienterne i undergrupper. En sådan opdeling har for en række tumorer vist sig at have afgørende betydning for prognosen for den enkelte cancerpatient og giver dermed mulighed for at vælge en optimal behandling.

Der har indtil nu på de hæmatologiske afdelinger været udfoldet stor forskningsaktivitet inden for dette område, men undersøgelserne har været spredt ud på flere labora-