

# Kjemoprevensjon – primærforebyggende behandling ved høy kreftrisiko

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Solide ondartede svulster medfører fremdeles høy dødelighet og sykkelighet. Kjemoprevensjon – langvarig systemisk behandling for å snu, stoppe eller forsinke kreftutvikling – er et alternativ for å behandle pasienter med høy risiko for kreftutvikling.

**Materiale og metode.** Oversiktsartikkelen er basert på søk i databasene Medline og PubMed for årene 1990–2002, ved bruk av følgende søkeord: «chemoprevention», «tamoxifen», «COX-2», «NSAID», «SERM», «EGFR», «breast cancer», «familial adenomatous polyposis coli», «colorectal cancer», «lung cancer», «prostate cancer».

**Resultater.** Langtids medikamentell behandling av høyrisikopersoner kan redusere forekomsten av flere kreftformer. For at slik kjemoprevensjon skal redusere forekomsten av kreft, kreves imidlertid en tidlig og entydig identifisering av personer med høy risiko for å få kreft.

**Fortolkning.** Primærforebyggende medikamentell behandling vil bli en viktig del av onkologisk behandling av hyppige kreftformer som brystkreft, kolorektalkreft, lungekreft, prostatakreft og sannsynligvis andre kreftformer. For å sikre behandlingseffekt og for å unngå unødige bivirkninger bør slik behandling forbeholdes individer med høy risiko for å få kreft.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Jon Sudbø**

*jon.sudbo@rh.uio.no*  
Avdeling for onkologi  
Fagområdet stråleterapi  
Radiumhospitalet  
0310 Oslo

Nye anslag viser at forekomsten av kreft vil øke med 42 % for menn og 36 % for kvinner frem mot år 2020, sammenliknet med dagens nivå, først og fremst som et resultat av endret alderssammensetning i befolkningen (1). Selv om behandlingen av hematologisk cancer har vist dramatiske fremskritt (2), er solide ondartede svulster fremdeles forbundet høy dødelighet og sykkelighet (3). Allerede for flere tiår siden begynte den medisinske profesjonen med forebyggende tiltak for å forhindre hjerteinfarkt og hjerneslag. Man gikk bort fra bare å bruke ressurser på å behandle sykdom til også å identifisere symptomfrie personer med høy risiko (høyt blodtrykk, høyt serum-kolesterol, overvekt). I dag er det en selvfølge at disse personene gis medikamentell behandling (diuretika, betablokkere, statiner), i tillegg til anbefalinger om endret kosthold og livsstil.

Aktiv medikamentell behandling av høyrisikopasienter før de får klinisk erkjennbar kreft er forholdsvis nytt innen onkologien (4). Selv om forebyggende medikamentell behandling av pasienter med risiko for kreft er mindre etablert enn andre forebyggende tiltak, er denne behandlingsformen de siste 2–3 årene blitt anerkjent som et viktig supplement til standardbehandling (4). Tamoxifen er et medikament som først ble benyttet i behandling av etablert brystkreft, men som i dag også brukes til forebygging hos utvalgte risikopersoner. Grunnlaget for denne endrede bruken er økt forståelse for de molekylære mekanismer som ligger bak utvikling av kreft. Denne økte innsikten har visket ut grensene mellom hva som er markører for sykdom og hva som er sykdom. Derfor er også grensene mellom kjemoprevensjon og kjemoterapi blitt mindre klare.

## Kreftforebyggende strategier

Av aktuelle strategier for å minske forekomsten av klinisk erkjennbar kreftsykdom kan nevnes holdningskampanjer, screeningundersøkelser, hyppige kontroller, aktiv medikamentell behandling for å reversere eller stanse utvikling av kreft på et tidlig stadium (kjemoprevensjon), profylaktisk kir-

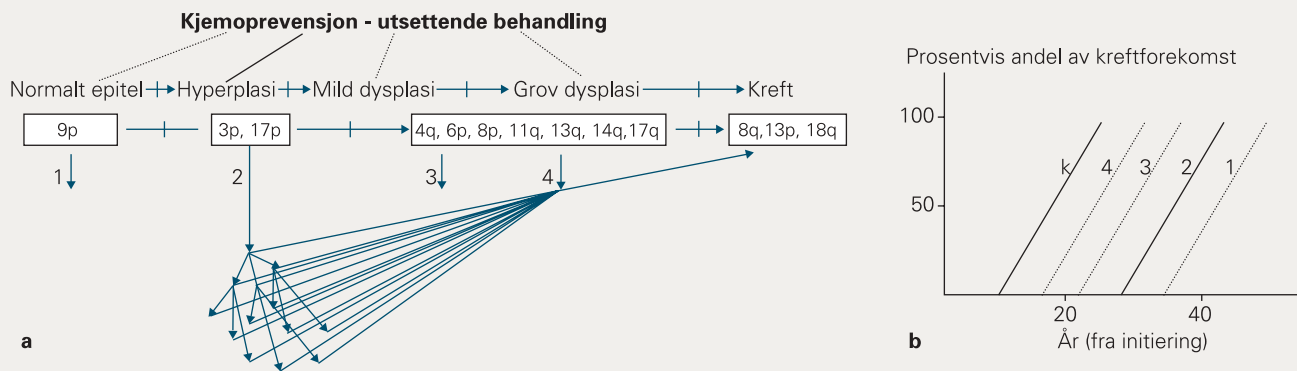
urgi og vaksiner. Holdningskampanjer mot røyking har pågått i flere tiår, men hvordan slike kampanjer best skal utføres for å få en effekt på røykevaner, er ikke klarlagt (5). Nytt av screeningundersøkelser for å minske kreftforekomst har solid dokumentasjon for kreft i livmorhals (6), mens nytteeffekten av mammografiscreening fremdeles er omdiskutert (7). Hyppige kontroller har som målsetting tidlig identifisering av kliniske symptomer og tegn på sykdom, slik at behandling kan igangsettes tidligst mulig. Ulempen ved en slik tilnærming er at man ikke griper inn før det kommer til klinisk erkjennbar sykdom. Det som fra et klinisk synspunkt fremstår som tidlig diagnose, vil ut fra et molekylærpatologisk synspunkt ofte representere langt fremskreden sykdom, som ikke alltid er mulig å kurere (8).

Forebyggende mastektomi er vist å gi en klar reduksjon i forekomst av invasiv kreft hos kvinner med BRCA1- og BRCA2-mutasjoner. Disse kvinnene har en livstidsrisiko på 30 % for utvikling av brystkreft (9). Tilsvarende effekt på forekomst av eggstokkreft har man sett etter profylaktisk ooforektomi hos kvinner med de samme mutasjonene (10). For mange vil slik kirurgi fremstå som et urimelig dramatisk inngrep når det likevel ikke utelukker senere kreftutvikling (11). Vaksiner til forebygging av viralt relaterte kreftformer, som for eksempel kreft i livmorhals, antas å kunne forhindre en million krefttilfeller per år (12). Vaksiner mot kreft i livmorhals er spesielt egnet i geografiske områder hvor infrastrukturen ikke tilsier regelmessige kontroller hos lege. Selv om randomiserte studier har vist at slike

## Fakta

- Kjemoprevensjon betegner systemisk behandling for å snu, stoppe eller forsinke kreftutvikling
- Dersom kjemoprevensjon skal være effektivt, må behandlingen gis over flere år
- Kjemoprevensjon bør derfor begrenses til utvalgte personer med høy kreftrisiko
- Slik målrettet langvarig behandling krever tidlig og pålitelig identifikasjon av personer med økt kreftrisiko

Figur 1



Forsinkelser av kritiske genetiske forandringer i en flertrinn kreftutvikling. Fenotypisk ser man forandringer i vevsarkitektur, fra normal slimhinne til manifest karsinom (øverste rad, panel a). En avledning av kreftutviklingen kan skje tidlig, som ved omvei 2, og gir betydelig forsinkelse av kreftutviklingen (panel b). Ut fra denne modellen ville omvei 3 og omvei 4 resultere i mindre uttalt forsinkelse av kreftutviklingen. Jo lenger ut i prosessen man kommer, desto større blir behovet for kombinasjonsbehandling, mens bruk av ett enkelt medikament er mest aktuelt svært tidlig i kreftutviklingen, når den genetiske og biologiske kompleksiteten i sykdomsprosessen er minst uttalt

vaksiner har uttalt evne til å igangsette et immunsvær og hindre HPV-16-infeksjon hos personer som er negative for humant papillomavirus (13), vil det ta lang tid å få avklart om vaksinasjon virkelig minsker forekomsten av livmorhalskreft. Det er heller ikke dokumentert hvor ofte vaksineringen må gjentas for å opprettholde varig immunisering.

## Kjemoprevensjon

En annen kreftforebyggende strategi ville være å identifisere høyrisikopersoner (14, 15) og behandle dem aktivt dersom det foreligger markører for høy kreftisiko (16). Det grunnleggende prinsipp bak kjemoprevensjon er at kreft utvikles i flere trinn og er multifokal (4), og at viktige molekylære markører identifiseres tidlig, slik at man ved behandling kan forebygge kreftutvikling (fig 1). National Cancer Institute (NCI) i USA fikk for om lag 20 år siden en egen avdeling som utelukkende arbeider med kjemoprevensjon, og om lag 100 kliniske studier med primær kjemoprevensjon som siktemål er i gang i regi av instituttet. På den annen side er det påfallende at manualen til EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) for 2002 (Organization Activities and Current Research 1962–2002: 40 years of excellence in developing new standards of cancer care) ikke omtaler noen aktuelle studier innen kjemoprevensjon.

## Brystkreft

Fleire store studier har vist at medikamentell behandling av pasienter med meget høy risiko for brystkreft kan minske forekomsten av invasiv og metastatisk kreftsykdom (17). Det amerikanske legemiddelverket godkjente i 1998 det østrogenreseptorblokkerende medikamentet tamoksifen til bruk som kjemopreventivt medikament hos per-

soner med høy risiko for utvikling av brystkreft (14). Retningslinjer for bruk av tamoksifen til primær- og sekundærforebygging av brystkreft er nylig utgitt (18). En stor, randomisert studie som inkluderte 13 338 kvinner med økt risiko for brystkreft (18), viste at fem års behandling med tamoksifen kan redusere forekomsten av brystkreft med opptil 50 %. Resultater fra denne undersøkelsen

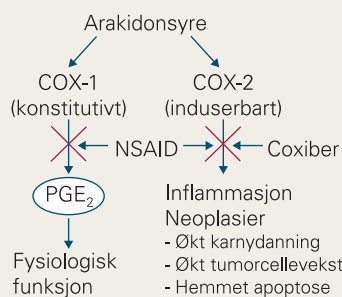
viste at tamoksifen var virksomt hos kvinner med BRCA2-mutasjoner, men ikke hos kvinner over 35 år som hadde BRCA1-mutasjoner.

To andre studier viste imidlertid ingen kjemopreventiv effekt av tamoksifen: Royal Marsden-studien (2 471 kvinner, 30–70 år) (19) og en italiensk studie (5 408 kvinner, 35–70 år) (20). Royal Marsden-studien var rettet mot personer med genetiske risikofaktorer, og man har forsøkt å forklare de negative resultatene med at tamoksifen ikke virker på pasienter med genetisk betinget økt risiko. Etersom kvinnene i den italienske studien hadde gjennomgått hysterektomi og nesten halvparten også hadde fått eggstokkene fjernet, var det få pasienter som utviklet brystkreft både i behandlings- og kontrollgruppen. Disse motstridende resultatene har medført at en fjerde undersøkelse av kjemoprevensjon mot brystkreft er blitt gjennomført og nylig publisert (21). Denne randomiserte studien inkluderte 7 152 kvinner i alderen 35–70 år til fem års behandling med enten tamoksifen 20 mg/dag eller placebo, og viste at langtidsbruk av tamoksifen i primærforebyggende øyemed reduserer forekomsten av dukalt karsinoma in situ eller invasivt karsinom med en tredel (21). Denne studien – hvor man definerte individuelle risikonivåer hos friske kvinner ut fra anamnesticke opplysninger, histologisk vurdering av godartede lesjoner og av svulster hos nære slektninger – er en endelig bekreftelse på at aktiv behandling med tamoksifen av friske kvinner over lang tid kan minske forekomsten av brystkreft i betydelig grad.

På grunn av tamoksifenets antiøstrogene egenskaper har man forsøkt å fremstille andre spesifikke østrogenreseptormodulerende medikamenter (Specific Estrogen Receptor Modulators, SERMs). Raloksifen er et slikt stoff som er godkjent til bruk for forebyg-

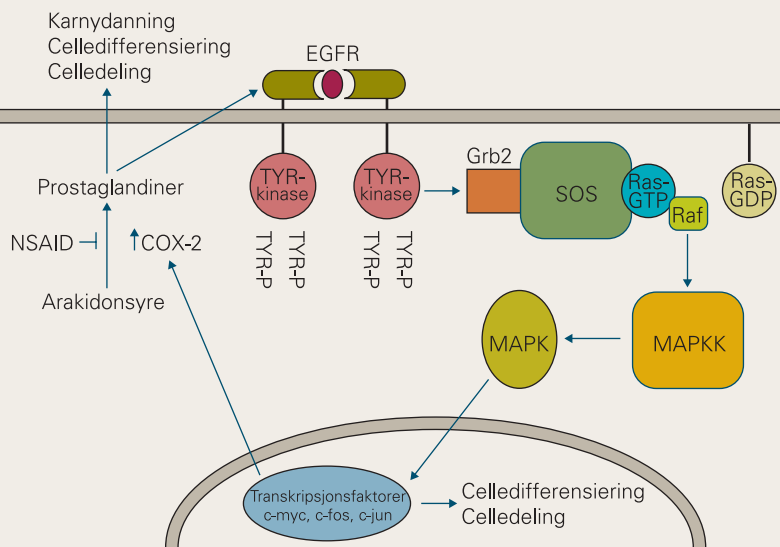
Figur 2

## Spesifisitet i hemming av cyklooksygenase



Cyklooksygenase-1 (COX-1), som er et konstitutivt uttrykt enzym, er viktig for produksjonen av prostaglandiner som beskytter mageslimhinnen. Cyklooksygenase-2 (COX-2) er et induserbart enzym, som produserer prostaglandiner som medierer smerte, betennelse, hemmer apoptose (programmert celledød) og stimulerer til karnydning. Ikke-selektive NSAID-produkter hemmer begge isoformer av enzymet. Coxiber, som rofecoksib og celecoxib, hemmer COX-2 selektivt, og man har derfor ment at coxiber vil minske symptomene på betennelse eller kan hemme karsinogenese uten å ha de samme uheldige gastrointestinale bivirkningene som uselektive hemmere av cyklooksygenase

Figur 3



Interaksjon mellom epidermal vekstfaktorreseptor og COX-signalveier. Oppregulering av COX-2 fører til økt dannelse av prostaglandiner, som i sin tur øker karnydanning, celledeling og celledifferensiering ved en autokrin eller parakrin effekt. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler hemmer denne prosessen. Prostaglandiner fremmer karnydanning og celledeling, men i tillegg stimulerer de epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Dermed fosforileres tyrosinresiduer i den intracellulære delen av reseptoren, og dette aktiverer en signalvei som inkluderer Grb2, SOS (Son of Sevenless) og G-proteinet Raf. Raf aktiverer mitogenaktivert proteinkinase (MAPKK) og mitogenaktivert proteinkinase (MAPK). MAPK aktiverer nukleære transkripsjonsfaktorer (c-myc, c-fos, c-jun), som regulerer celledeling og celledifferensiering. Det kan tenkes at coxiber og medikamenter som hemmer epidermal vekstfaktorreseptor kan ha additiv eller synergistisk effekt

ging av postmenopausal osteoporose. I 1999 observerte Jordan og medarbeidere at kvinner som fikk raloksifen, hadde signifikant redusert forekomst av brystkreft sammenliknet med en kontrollgruppe (22). Dessuten økte beintettheten, og bruddfaren ble redusert. På bakgrunn av disse funnene gjennomføres for tiden STAR-studien (Study of Tamoxifen and Raloxifen, P-2) (23), der man sammenlikner tamoksifen og raloksifen med henblikk på effekt mot forekomst av brystkreft og bivirkningsfrekvens.

**Kolorektalkreft**

Et stort antall epidemiologiske studier viser at ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) motvirker kreftutvikling (24), sannsynligvis ved minsket produksjonen av prostaglandiner (fig 2). Disse substansene, og spesielt coxiber, som er spesifikke hemmere av enzymet syklooksygenase-2 (COX-2), gjenoppretter apoptose i celler fra pasienter med familiær adenomatøs polypose i tykktarm. Nylig ble også et coxib, celecoksib, godkjent av det amerikanske Food and Drug Administration til bruk i behandling av pasienter med familiær adenomatøs polypose, basert på en randomisert fase 2-studie (25). Personer med genotype for familiær adenomatøs polypose har en nær 100 % livstidsrisiko for utvikling av kolorektalkreft (25). Den eneste mulighet til å unngå dette er

en reseksjon av colon eller colon og rectum. Pasienter som fikk 400 mg celecoksib to ganger daglig, fikk signifikant reduksjon i antall og størrelse av kolorektale polyper.

Imidlertid har en annen studie vist at sulindak ikke synes å hemme utviklingen av kolorektale polyper hos svært unge pasienter som genotypisk hadde familiær adenomatøs polypose, men som ikke hadde utviklet polyper ved oppstart av behandlingen (26). Man kjenner ikke noen god forklaring på dette. En mulighet er resistensutvikling ved langvarig monoterapi med NSAID-preparater. Man kjenner heller ikke malignitetspotensialet i de polyppene som utviklet seg under primærprofylaktisk bruk av sulindak. Det er ikke endelig klarlagt hvorvidt antall og størrelse av colonpolyper etter behandling med celecoksib virkelig har sammenheng med redusert forekomst av kolorektalkreft.

De mulige toksiske effektene av COX-2-hemmere har gjort at man har vært tilbakeholden med å anbefale disse substansene til kjemopreventiv bruk. Uheldige kardiovaskulære effekter, som perifere ødemer, hypertensjon og økt plasmakonsentrasjon av kreatinin, later imidlertid særlig til å være forbundet med rofecoksib i doser over 25 mg per dag (27), mens man i alle kjemopreventive studier med coxiber har brukt celecoksib.

**Lungekreft**

Kjemopreventionsstudier mot lungekreft er et eksempel på at ikke all kjemoprevensjon har gunstige effekter, og at epidemiologiske data ikke uten videre kan omsettes i praktisk klinisk utprøving (28, 29). Alfatokoferol-beta-karotenstudien (ATBC-studien), viste – helt uventet – økt forekomst av lungekreft, men redusert forekomst av prostatakreft hos mannlige røykere (28). En annen studie viste at bruk av vitamin A og vitamin E i kombinasjon over fire år ikke reduserte, men økte forekomsten av lungekreft og hjerte- og karsykdom hos personer som brukte tobakk (29). I en tredje studie fant man verken gunstige eller uheldige effekter av at friske personer fikk kosttilskudd med betakaroten i 12 år (30). Biologisk målrettet behandling, så som hemming av epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ved bruk av ZD1938 (Iressa) kan tenkes å gi bedre effekter, enten alene eller i kombinasjonsregimer. Likevel er det sannsynligvis kritisk viktig med tidligst mulig oppstart av behandling. Det er for eksempel vist at Iressa i kombinasjon med strålebehandling og kjemoterapi ikke bedret overlevelsen hos pasienter med langt fremskreden lungekreft.

**Behov for intermediære markører – surrogatendepunkter**

Selv om kjemoprevensjon innbefatter behandling av høyrisikopasienter, er målsettingen å behandle individer hvor kreftutviklingen er i et tidlig stadium. Det vil derfor ta lengre tid å vurdere effekten av behandlingen enn ved behandling av aktiv sykdom, fordi de forventede hendelsene (klinisk manifest kreftsykdom) ligger lenger unna i tid. Dette har man forsøkt å avhjelpe ved å ta i bruk intermediære markører som surrogatendepunkter for kreftutvikling eller effekt av behandling (for eksempel histologiske forandringer eller ekspresjon av retinoidreseptorer i epiteliale celler). Verdien slike intermediære markører må imidlertid avklares ved å relatere dem til forekomst av nye svulster, noe som hittil ikke er gjennomført (31). Dette kan bare gjøre ved langtidsoppfølging, og her har de skandinaviske landene et stort fortrinn ved sine validerte krefregistre (32).

**Kombinasjonsbehandling**

Kombinasjonsregimer av faktorer som hemmer epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) og coxiber er vist å hemme utvikling av kolorektale adenomer i dyreforsøk. EGFR-hemmere i kombinasjon med coxiber gir en synergistisk effekt som kan skyldes at disse medikamentene påvirker konvergerende signalveier (fig 3). Dette er et eksempel på at ved å kombinere to medikamenter i lavere doser enn de ville blitt brukt hver for seg, kan man oppnå bedre effekt på kreftutviklingen og mindre bivirkninger (33). Kombinasjonsbehandling kan også redusere mulighetene for resistensutvikling. Dette er vel kjent, for eksempel i forbindelse med behandling av tuberkulose.

## Konklusjon

Det er anslått at antall krefttilfeller vil ha doblet seg de neste 50 årene, først og fremst som et resultat av endret alderssammensetning i befolkningen. Behovet for å forebygge kreft er altså økende, og kjemoprevensjon er en mulig tilnærming (34).

Kjemoprevensjon erstatter ikke hyppige kontroller av personer med økt kreftrisiko. Disse personene vil måtte følges tett selv om de får aktiv medikamentell behandling. Forebyggende behandling må ikke gi en falsk trygghet for at kreftsykdom ikke kan oppstå. Likevel vil kjemoprevensjon kunne være et viktig supplement til screening og hyppige kontroller, fordi det er en mulighet til intervensjon tidlig i kreftutviklingen. Det er rimelig å anta at en tidlig målrettet behandling av kreftforstadier vil gi en behandlingsgevinst.

De fleste personer som er aktuelle for kjemopreventiv behandling vil oppfatte seg som friske. Det er derfor lite som kan aksepteres av bivirkninger i forbindelse med slik behandling. Betydningen av å unngå bivirk-

ninger understrekes av at de fleste studier så langt tyder på at den medikamentelle behandlingen må foregå over flere år dersom man skal oppnå varig utsettelse av kreftutvikling. For at kjemoprevensjon skal ha mening må to forutsetninger foreligge: En tidlig og pålitelig identifikasjon av høyrisikoindivider, og tilgjengelige substanser som virker inn på kritiske molekylære mekanismer tidlig i kreftutviklingen. Dette burde i større grad enn i dag omsettes i klinisk utprøving.

*Jeg takker Albrecht Reith og Wanja Kildal ved Universitetsklinikken Det norske radiumhospital HF for nyttige kommentarer i utarbeiding av dette manuskriptet.*

## Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533–43.
2. Prevention of cancer in the next millennium: report of the Chemoprevention Working Group to the American Association for Cancer Research. *Cancer Res* 1999; 59: 4743–58.
3. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 537–43.
4. Lippman SM, Hong WK. Cancer prevention science and practice. *Cancer Res* 2002; 62: 5119–25.
5. Is prevention really better than cure? *Lancet Oncol* 2002; 3: 645.
6. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286: 2251–6.
7. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817–24.
8. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946–52.
9. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–35.
10. Gupta RA, DuBois RN. Combinations for cancer prevention. *Nat Med* 2000; 6: 974–5.