

Kjemoprevensjon av munnhulekreft

Sammendrag

Bakgrunn. Sykelighet og dødelighet av munnhulekreft er fortsatt betydelig, og har ikke bedret seg vesentlig de siste 40–50 år. Tidlig forebyggende behandling av personer med høy risiko kan tenkes å bedre behandlingsresultatene.

Materiale og metode. Oversiktsartikkelen er basert på egne publiserte forskningsresultater og søk i databasene Medline og PubMed for årene 1990–2002, ved bruk av følgende søkeord: «oral premalignancies», «oral leukoplakia», «tumor progression», «genomic instability», «aneuploidy», «prognosis», «head and neck cancer» og «chemoprevention».

Resultater. Kjemoprevensjon forutsetter at man kan identifisere personer med høy risiko for utvikling av munnhulekreft, og at dette kan gjøres tidlig i kreftutviklingen. Retinoider har klinisk dokumentert forebyggende effekt mot hode-hals-kreft, men har uakseptable bivirkninger. Selektive hemmere av cyklooksygenase-2 (coxiber) og epidermal vekstfaktorreseptor kan tenkes brukt til forebygging av munnhulekreft.

Fortolkning. Det er i dag mulig å identifisere personer med særlig høy risiko for kreft i munnhulen. Disse personene kan ha nytte av behandling med coxiber eller hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Jon Sudbø

jon.sudbo@rh.uio.no

Det norske radiumhospital

Avdeling for onkologi, Fagområde stråleterapi
0310 Oslo

Munnhulekreft forutgår som oftest av lett erkjennbare forandringer i slimhinnen, noe som gir mulighet for tidlig diagnose og behandling av forstadier til kreft. Likevel øker forekomsten av denne krefttypen, også blant yngre personer (fig 1) (1). Langtidsoverlevelsen etter behandling har heller ikke bedret seg vesentlig de siste 40–50 år (2). Sykeligheten som er forbundet med behandling fortsetter også å være høy, til tross for omfattende forskning for å forbedre stråleterapi, kirurgiske prosedyrer og kjemoterapi (3).

Molekylære mekanismer tidlig i kreftutviklingen

Hode-hals-kreft og lungekreft oppstår som følge av eksponering for karsinogener (tobakk) over et «felt» (munnhule, svelg, strupe, nedre luftveier og spiserør). I en slik «feltkarsinogenese» kan det oppstå uavhengige cellekloner flere steder i det eksponerte feltet (fig 2) (4), gjennom flere trinn (fig 3). Tallrike premaligne lesjoner kan også oppstå ved at én enkelt celleklon utvikler seg og gir opphav til tallrike kloner (fig 4). Disse prosessene er ofte drevet av genomisk ustabilitet (5). Sykdommens multifokalitet gjør at lokal ekstirpasjon av en enkelt synlig lesjon ikke kurerer pasienten for sykdom, selv om inngrepet er radikalt i forhold til denne ene lesjonen. Den genetiske og dermed den biologiske variasjonen som er til stede sent i sykdomsforløpet, gjør det dessuten lite sannsynlig at ett enkelt eller et fåtall medikamenter vil være effektive.

Selv en tidlig klinisk erkjennelse innebærer sannsynligvis en sen diagnose i molekylærpatologisk forstand (fig 3). I dag vet vi at cellekloner kan spre seg lateralt gjennom epitel og på denne måten gi opphav til «metastatiske» lesjoner uten gjennombrudd av basalmembranen. Dette er med på å forklare at den viktigste årsaken til behandlingssvikt ved hode-hals-kreft er en ny primærtumor (6). Et argument for systemisk behandling av munnhulekreft er at det å fjerne kun erkjennbare lesjoner, ikke gjør noe med de premaligne forandringene som ennå ikke er blitt synlige.

Kjemoprevensjon

Kjemoprevensjon – bruk av naturlig forekommende eller syntetisk fremstilte substanser til å bremse eller snu kreftutvikling – kan hindre utvikling av primære eller sekundære svulster. Studier omkring kjemoprevensjon av brystkreft og kolorektalkreft tyder på at behandling må foregå over lengre tid og gis til utvalgte personer med høy kreftrisiko dersom reduksjon av kreftutvikling skal oppnås. De fleste personer som er aktuelle for kjemopreventiv behandling, vil oppfatte seg selv som friske og vil som regel ikke ha noen symptomer på sykdom. Deres slik behandling må opprettholdes over lang tid, er det derfor påkrevd med individuell og pålitelig dokumentasjon av at det foreligger betydelig økt risiko for utvikling av kreft.

Systemisk bruk av medikamenter for å hindre utvikling av karsinomer, som utgår fra ikke-vaskulariserte vev, kan være meningsfylt. Ved å bryte opp signalveiene mellom epitel og stroma kan man indirekte innvirke på veksten av de epiteliale cellene (fig 5).

Retinoider

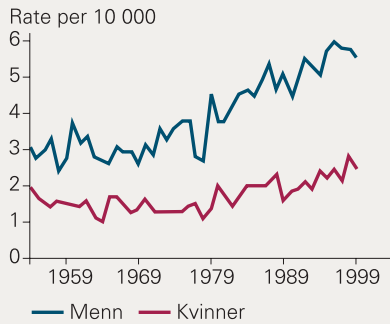
Retinoider har vært brukt i flere forsøk på å behandle personer med hvite flekker i munnslimhinnen, og er den eneste gruppen substanser som i kliniske forsøk er vist å kunne ha en kjemopreventiv effekt mot hode-hals-kreft (7, 8). Retinoinsyreanaloger, hvorav 13-cis-retinoinsyre har vært mest brukt, modulerer steroidreseptorer som finnes i epiteliale cellekjerner. Disse reseptorene er involvert i celledifferensiering og er nedregulert i dysplastiske lesjoner i munnhulen. Behandling med 13-cis-retinoinsyre i 6–12 måneder fører til oppregule-



Hovedbudskap

- Det er fortsatt høy sykelighet og dødelighet ved munnhulekreft
- Munnhulekreft kan kanskje forebygges ved bruk av coxiber eller hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor
- Dette forutsetter at behandling begrenses til utvalgte personer med høy kreftrisiko
- Slik behandling bør kun gis som ledd i en randomisert studie

Figur 1

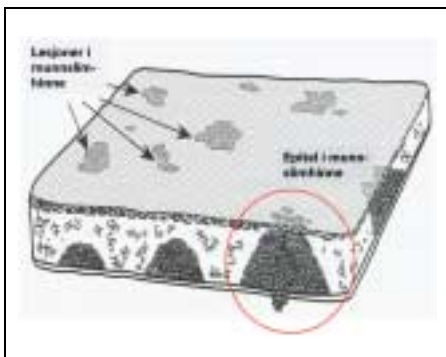


Aldersjusterte insidensrater i Norge samlet for kreft i tunge, munnhule og pharynx i årene 1954–99

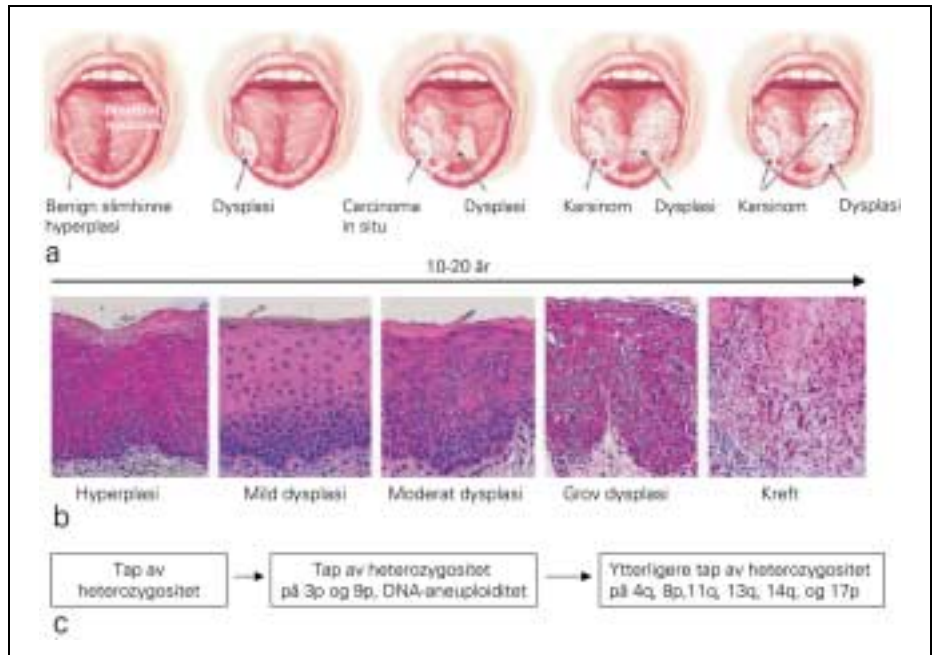
ring og normalisering av steroidreseptorer i epiteliale celler, og dette samsvarer med normalisering av vevsarkitekturen i munnhuledysplasier (8). Dette viser imidlertid ikke at kreftforekomsten reduseres. For å få avklart dette må man gjennomføre prospektive studier med mange års oppfølging, og slike er til nå ikke gjennomført. Bivirkninger ved bruk av retinoider, i form av kronisk hodepine, påvirkning av leverenzymverdier, økt plasmanivå av triglyserider og tørre slimhinner, gjør dem uegnet til langtidsbehandling (9). Det kan imidlertid tenkes at de har en gunstigere bivirkningsprofil dersom de brukes i reduserte doser i kombinasjon med annen medikamentell behandling, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID).

Selektive hemmere

av *cyklooksygenase-2 (COX-2)*, *coxiber* Cyklooksygenase-2 (COX-2) er vanligvis ikke uttrykt i normalt vev, men oppreguleres i forbindelse med patologiske prosesser,



Figur 2 Multifokal klonal vekst: «feltkarsinogenese». Eksponering for karsinogen (tobakk) skjer i hele slimhinnens overflate, og det kan oppstå uavhengige cellekloner flere steder i det eksponerte feltet. Feltet kan i denne sammenheng være munnhule, svelg, strupe, nedre luftveier og spiserør. Lokal ekstirpasjon av én enkelt (synlig) lesjon (merket med rød sirkel) kurerer ikke pasienten for sykdom, selv om inngrepet er radikalt

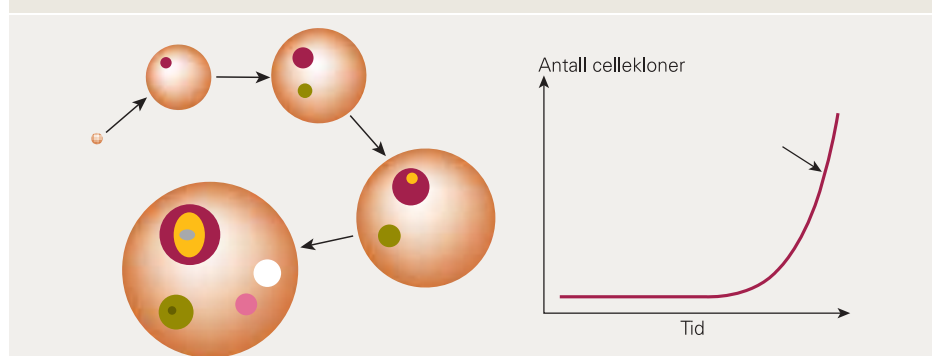


Figur 3 Klinisk, patologisk og molekylær utvikling av munnhulekreft. a) Klinisk utvikling av karsinom i munnhulen. Utvikling fra en dysplastisk lesjon tar 3–5 år. b) Histologiske forandringer under utvikling av munnhulekreft. c) Ulike kombinasjoner av 6–12 gener er antatt å ha betydning for utvikling av hode-hals-kreft. Selv klinisk normal slimhinne kan inneholde genetiske forandringer. Videre utvikling til dysplasi i ulike grader er forbundet med ytterligere genetiske forandringer, som tap av heterozygositet på 3p og 9p, med amplifikasjon av *Cyclin D1*, som regulerer cellesyklus. Hvilke genetiske forandringer som oppstår, vil avhenge av hvilke karsinogener man eksponeres for (tobakk, betelnøtter, humant papillomvirus i forbindelse med orofaryngeal cancer) og av genetisk betinget følsomhet for karsinogener (for eksempel helikasedefekter som reduserer evnen til DNA-reparasjoner). Carcinoma in situ vil inneholde de fleste av de forandringer man ser i invasive karsinomer

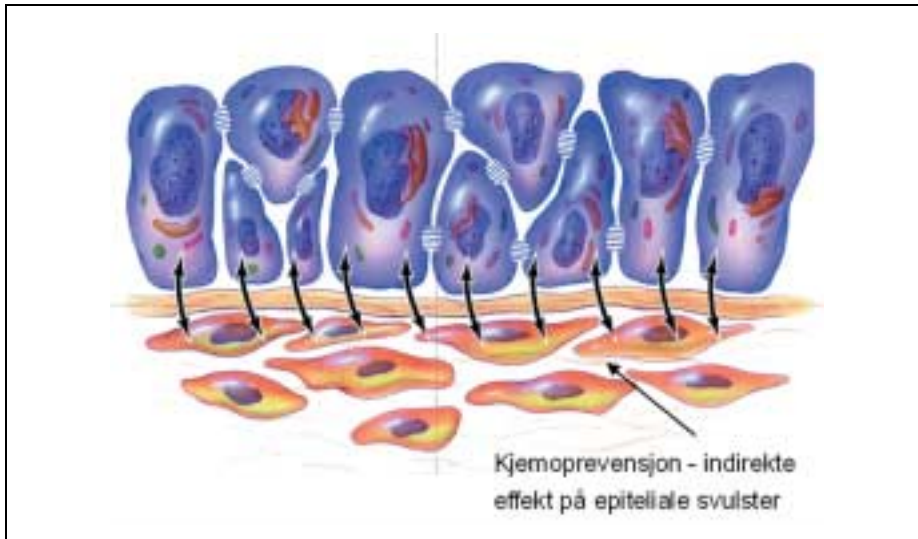
som betennelse og malign transformasjon. COX-2 er også oppregulert i orale epitelceller som gjennomgår malign transformasjon (10). Selektive hemmere av enzymet cyklooksygenase-2 (coxiber) kan derfor være aktuelle til kjemopreventiv behandling av munnhulekreft. Oppregulering av COX-2 skjer blant annet gjennom oppregulering av

Ras-onkogen og aktivering av proteinkinase C-avhengige signalveier. Både COX-2- og proteinkinase C-avhengige signalveier aktiverer *Cyclin D1*, som er et protein som initierer cellesyklus. Tumorsuppressorgenet *p53* (villtype) har motsatt effekt og gir nedregulering av COX-2-aktivitet. Ved munnhulekreft er *p53* ofte mutert og har mistet sin

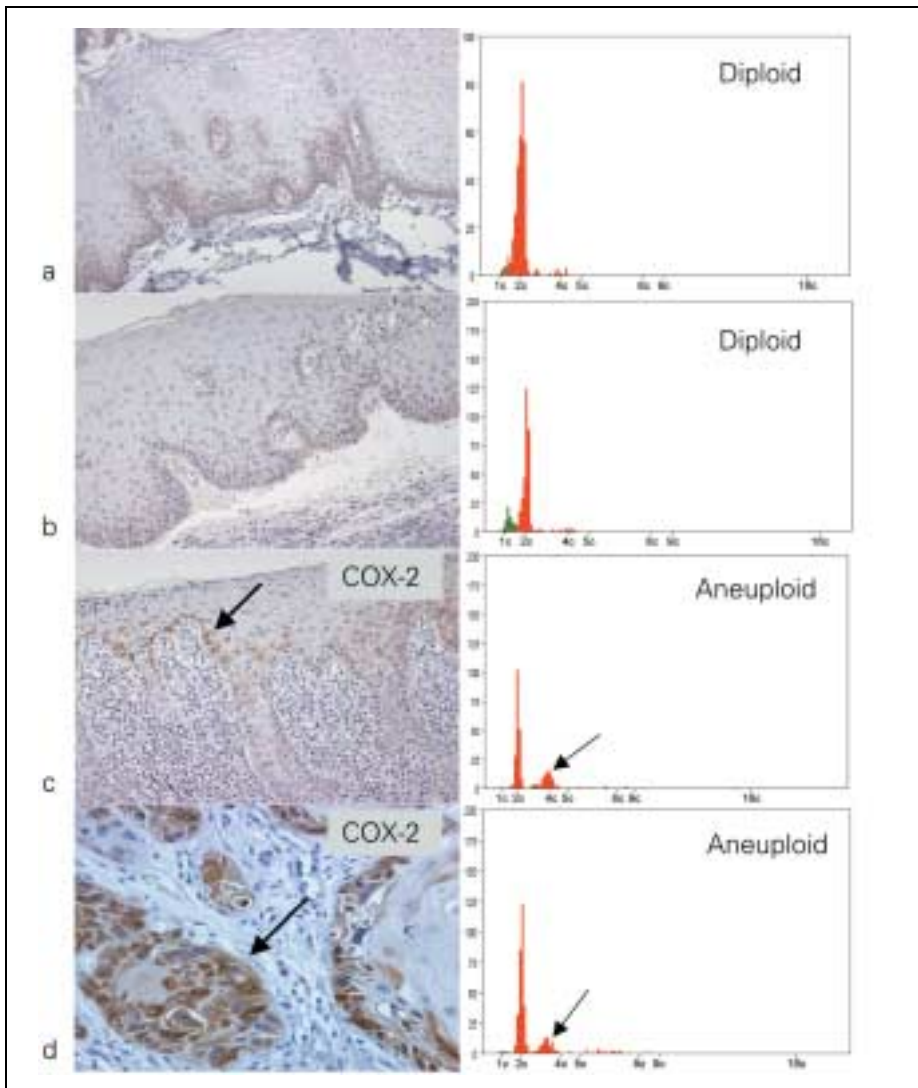
Figur 4



Klonal ekspansjon av kreftceller. En enkelt celleklon (oransje) ekspanderer, og det oppstår etter hvert mutasjoner som fikseres i levedyktige datterceller, som etablerer nye kloner (rød, grønn). Med tiden vil alle klonene ekspandere, og nye mutasjoner gir opphav til flere kloner (gul), videre ekspansjon i ulike lokalisasjoner gir opphav til ytterligere kloner (grå, mørkegrønn, hvit, rosa). Fra en langsom økning i antall cellekloner tidlig i kreftutviklingen vil etter hvert antall cellekloner øke eksponentielt, slik det er angitt i kurven til høyre. Pilen indikerer tidspunkt for klinisk diagnose



Figur 5 Utveksling av signalsubstanser mellom epitel og stroma ved utvikling av epitelial kreft. Pilen angir at kjemopreventive medikamenter har indirekte effekt på epiteliale celler, ved å bryte opp signalveier mellom epitel og stroma



Figur 6 Oppregulering av COX-2 ved utvikling av kreft i munnhule. a) COX-2 er ikke oppregulert i normal munnslimhinne. b) COX-2 er heller ikke oppregulert i dysplastiske lesjoner med diploid DNA-innhold i cellekjerner. c) COX-2 er oppregulert i dysplastiske lesjoner med aneuploid DNA-innhold i cellekjerner. d) COX-2 er alltid massivt oppregulert i karsinomer, og da spesielt i den invasive fronten (c). De to svarte pilene til venstre i panelene c og d angir ekspresjon av COX-2 (brunt)

hemmende effekt på COX-2-ekspresjonen. Det er ikke COX-2-aktivitet i seg selv som har betydning for utvikling av kreft. Ett av endeproduktene ved COX-2-aktivitet er prostaglandiner. Prostaglandiner antas å være viktige i patogenesen ved kreft på grunn av effekter på celledeling, karnydaning, immunsystem og apoptose. Antakelsen at prostaglandiner bidrar til karsinogenese underbygges også av epidemiologiske og eksperimentelle funn, hvor hemmere av COX-2 (og dermed prostaglandiner) ser ut til å beskytte mot danning av en rekke svulsttyper.

Epidermal vekstfaktorreseptor

Det er velkjent at vekstfaktorer er viktig for differensering og proliferasjon av celler gjennom påvirkning av reseptorer på celleoverflaten. Svulstceller uttrykker ofte økte mengder av vekstfaktorreseptorer. Blokkering av slike reseptorer kan tenkes å stanse utvikling av kreft. Det er vist at hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor kan hindre utvikling av kreft fra kreftforstadier (11). Det er dessuten vist at en bestemt hemmer av epidermal vekstfaktorreseptor (EKB 569) har en synergistisk eller additiv effekt til celecoxib i å hindre utvikling av polypper i colon. Epidermal vekstfaktorreseptor er også oppregulert i hode-hals-kreft (10, 12). Bruk av epidermal vekstfaktorreseptor alene eller i kombinasjon med celecoxib er derfor en mulighet for kjemopreventiv behandling av munnhulekreft. Toksisiteten for ulike hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor må imidlertid vurderes nøye, etter at man nylig observerte utvikling av pneumonitt ved bruk av Iressa hos pasienter med langt-kommet lungekreft.

Identifikasjon av høyriskopasienter

Vi har nylig demonstrert at COX-2 ser ut til å være selektivt oppregulert i DNA-aneuploide lesjoner i munnhule (13) (fig 6). DNA-aneuploide lesjoner har svært høy risiko (femårs risiko på 85–95 %, treårs risiko på 50 %) for kreftvikling (14–16). Det er derfor mulig at coxibere kan brukes til kjemoprevensjon ved munnhulekreft i en utvalgt gruppe personer med DNA-aneuploide lesjoner og således betydelig økt kreftrisiko. Dette bør gjøres som ledd i en klinisk utprøving, og derfor har vi ved Radiumhospitalet tatt initiativ til en dobbeltblind, randomisert, placebo-kontrollert studie for behandling av personer med betydelig økt risiko for hode-hals-kreft (PROTOCOL: Prospective Randomized and Observational Trial on Oral Cancer from Oral Leukoplakia). I denne studien vil celecoxib i doser på 400 mg bli gitt to ganger daglig i kombinasjon med en hemmer av epidermal vekstfaktorreseptor over en periode på tre år. Kun personer med DNA-aneuploide slimhinneforandringer vil bli inkludert i studien, som har forekomst av munnhulekreft som endepunkt.

Surrogatmarkører for lungekreftisiko

Kreft i munnhule, strupe og luftveier har en felles risikofaktor i tobakk. I tillegg har biologien i disse kreftypene en rekke likheter, blant annet har mutasjonsmønstrene i munnhule- og lungekreft mange fellestrekk. Forandringer i kromosom 3p21 opptrer tidlig ved begge kreftformer. Pasienter som har hatt munnhulekreft og kureres for denne, får ikke sjelden nye tilfeller av kreft i strupe eller andre deler av luftveiene (17). Alt dette peker mot at slimhinnene i munnhule, luftveier og spiserør må sees på som ett felt som er blitt eksponert for et karsinogen, og som har økt risiko for malign transformasjon i flere lokalisasjoner (18–21). Ut fra dette er det ikke urimelig å se på premaligne lesjoner i munnhule som varsel om påfølgende kreft i luftveiene (22). Kliniske forsøk har vist at langtidsbehandling med retinoider hos personer som har hatt munnhulekreft reduserer forekomsten av nye tilfeller av munnhulekreft og kreft i luftveiene (21).

Diskusjon

De fleste tilfeller av munnhulekreft er forutgått av lett erkjennbare forandringer i munnslimhinnen. Det er derfor mulig å fange opp forstadier til kreft uten bruk av kompliserte eller kostbare prosedyrer. Likevel vil bare noen få av disse forandringene føre til kreft i munnhulen. For å avklare om kjemopreventiv behandling reduserer forekomsten av invasiv kreftsykdom bør behandling begrenses til personer med betydelig kreftrisiko. Grunnene til dette er flere. For det første vil det være praktisk vanskelig å gjennomføre studier med statistisk styrke dersom alle personer som kan tenkes å få kreft, skal behandles. Sannsynligvis ville flere titalls tusen mennesker måtte behandles og følges opp i flere tiår dersom en klar konklusjon skulle kunne trekkes fra en slik studie. For det annet er medikamentell behandling over lang tid alltid beheftet med bivirkninger i større eller mindre grad. Behandling av symptomfrie personer med økt risiko for utvikling av kreft setter særlige grensebetingelser. De fleste personer som er aktuelle for en slik studie, vil oppfatte seg selv som friske. Det er dermed svært lite som kan aksepteres av bivirkninger i forbindelse med behandlingen. For det tredje er det ikke realistisk å anta at personer som oppfatter seg som friske og som ikke har symptomer på sykdom, vil være villige til å innta medikamenter regelmessig over lang tid dersom det ikke foreligger gode argumenter for det.

Konklusjon

Retinoider er den eneste gruppen substanser som har klinisk dokumentert kjemopreventiv effekt mot hode-hals-kreft (7, 8, 23). Retinoidene har imidlertid bivirkninger som gjør dem uegnet til langtidsbruk i forebyggende hensikt. Det er holdepunkter for at andre substanser, som coxiber eller hemme-

re av epidermal vekstfaktorreseptor, også kan brukes til kjemoprevensjon av hode-hals-kreft. Disse substansene antas å ha færre og mindre alvorlige bivirkninger enn retinoider. Likevel vil mulige bivirkninger begrense bruken av slike substanser i forebyggende hensikt. Det å kunne angi en femårsrisiko på 85–95 % eller en treårsrisiko på 50 % for å få munnhulekreft (14–16) fra lesjoner som tradisjonelt blir sett på som forstadier til kreft, vil være et viktig argument for bruk av slike substanser til forebygging. Den høye forekomsten av munnhulekreft fra antatte forstadier understreker at etter som kunnskapen om kreftutvikling øker, vil grensene mellom kreft og forstadier til kreft og likeledes grensene mellom kjemoprevensjon og kjemoterapi viskes ut.

Jeg takker Magne Bryne ved Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo, og Wanja Kildal ved Det norske radiumhospital for nyttige kommentarer i utarbeiding av dette manuskriptet.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Mork J. Forty years of monitoring head and neck cancer in Norway – no good news. *Anticancer Res* 1998; 18: 3705–8.
- Brunin F, Mosseri V, Jaulerry C, Point D, Cosset JM, Rodriguez J. Cancer of the base of the tongue: past and future. *Head Neck* 1999; 21: 751–9.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963–8.
- Hittelman WN. Genetic instability in epithelial tissues at risk for cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952: 1–12.
- Boysen M, Loven JO. Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncol* 1993; 32: 283–8.
- Lippman SM, Heyman RA, Kurie JM, Benner SE, Hong WK. Retinoids and chemoprevention: clinical and basic studies. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22: 1–10.
- Lotan R, Xu XC, Lippman SM, Ro JY, Lee JS, Lee JJ et al. Suppression of retinoic acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1405–10.
- Cohen EE, Vokes EE. Searching for a standard. *J Clin Oncol* 2002; 20: 359–61.
- Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck* 2002; 24: 792–9.
- Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, Kinzler KW, Vogelstein B, Wissner A et al. Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. *Nat Med* 2000; 6: 1024–8.
- Reith A, Sudbø J. Impact of genomic instability in risk assessment and chemoprevention of oral premalignancies. *Int J Cancer* 2002; 101: 205–9.
- Sudbø J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakias. *N Engl J Med* 2001; 344: 1270–8.
- Sudbø J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen HE, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncol* 2001; 37: 558–65.
- Sudbø J, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbø A, Danielsen HE et al. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol* 2002; 20: 456–62.
- Hays GL, Lippman SM, Flaitz CM, Brown RS, Pang A, Devoll R et al. Co-carcinogenesis and field cancerization: oral lesions offer first signs. *J Am Dent Assoc* 1995; 126: 47–51.