

Kreft – ikke bare uflaks!

Nylig ble det publisert en artikkel i *Science* der det ble satt spørsmålstegn ved nytten av forebyggende tiltak mot mange kreftformer. Etter vår vurdering er det ikke vitenskapelig grunnlag for å trekke en så pessimistisk konklusjon.

I en artikkel i *Science* diskuterer Cristian Tomasetti & Bert Vogelstein fra Johns Hopkins University i USA hvorfor noen kreftformer oppstår oftere enn andre (1). De har evaluert sammenhengen mellom kreftfrisiko og antall stamcelledelinger i det respektive organet for 31 kreftsykdommer. Risikoen for å få kreft gjennom livet, livstidsrisikoen, ble hentet fra amerikanske studier (SEER-databasen), data om antall stamceller og stamcelledelinger ble hentet fra litteraturen.

Hovedresultatet var funnet av en tilnærmet lineær sammenheng mellom antall stamcelledelinger og livstidsrisiko – det betyr at det i organer med et høyt antall stamcelledelinger er en høyere livstidsrisiko for kreft. Den forklarte variasjonen var 65 % (95 % KI: 39–81) (fig 1), dvs. to tredeler av variasjonen i risiko på tvers av de inkluderte kreftsykdommene kunne forklares av antall stamcelledelinger.

I en redaksjonell kommentar i samme utgave av *Science* ble dette omtalt som «uflaks» (2). I studien ble kreftsykdom-

mene delt i to grupper på bakgrunn av en skår forfatterne mente avspeilet graden av innflytelse fra arv og miljø. De konkluderte med at primærforebyggende tiltak som vaksinerer eller endring av livsstil mest sannsynlig ikke er særlig effektivt når det gjelder 22 av de 31 analyserte kreftsykdommene.

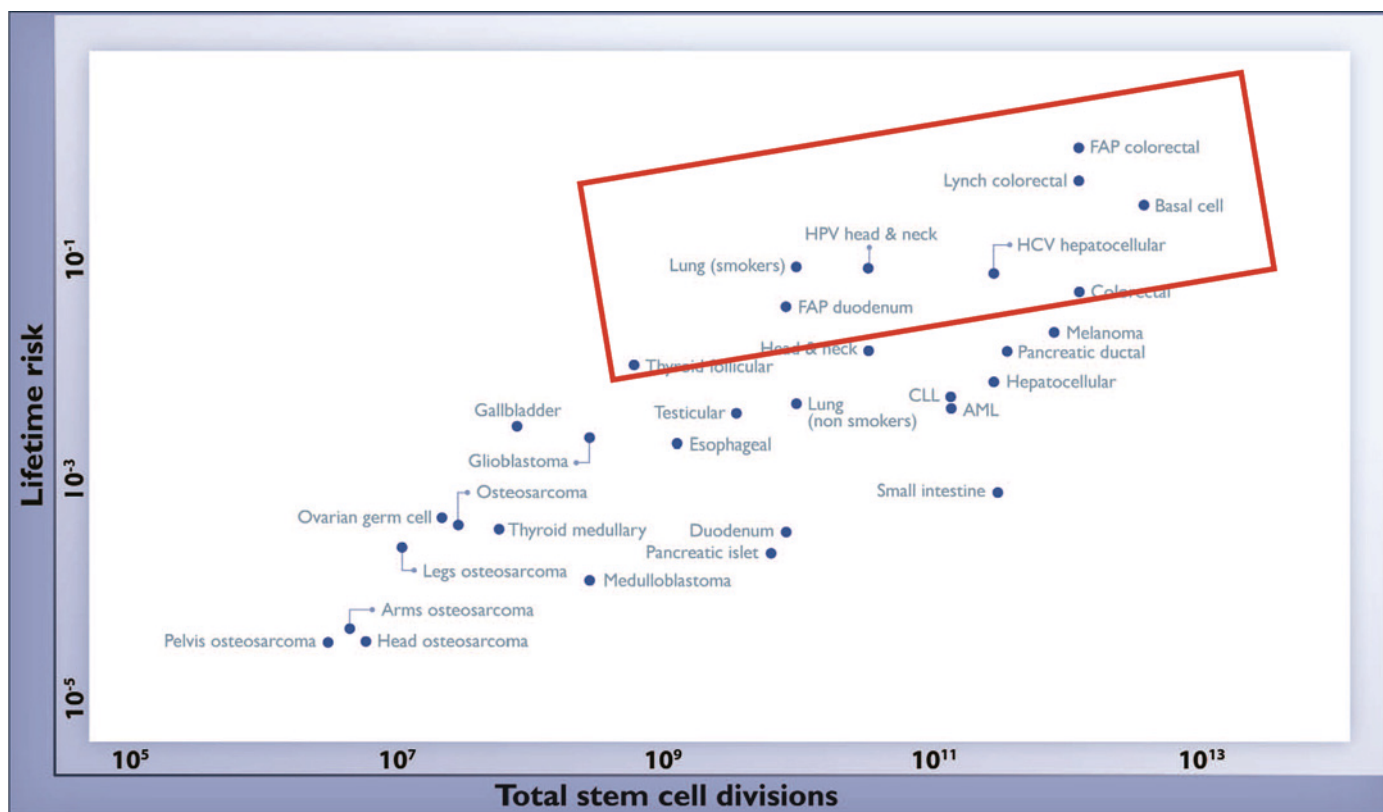
Bare uflaks?

I kjølvannet av publiseringen ble disse forskningsresultatene kommentert i både norske og internasjonale medier. Studien er flere steder blitt feiltolket som at to tredeler av alle krefttilfeller skyldes «uflaks» (3, 4). Forskerne uttalte seg imidlertid ikke om individuell kreftfrisiko eller risiko på befolkningsplan, de ga en mulig forklaring på hvorfor risikoen for kreft varierer mellom vevstyper eller organer. I og for seg er denne observasjonen både viktig og interessant, og den stemmer godt med det man er kommet frem til i andre deler av forskningslitteraturen: Celler som ikke deler seg, kan ikke gi opphav til kreft, og når mange celler deler

seg, vil det oftere oppstå feil i celledelingsprosessen.

Ved hver celledeling er det altså en liten risiko for at det oppstår feil som kan videreføres og ende opp som en kreftsykdom. Å omtale de tilfellene der celledelingene går galt som «uflaks», signaliserer at de ikke kan påvirkes. Men vi vet at mange miljøfaktorer og arvelige tilstander nettopp øker sannsynligheten for at det oppstår genskade. De kan påvirke reguleringen av cellevekst, celledeling, innvekst av blodkar, evnen til spredning eller DNA-reparasjonsarbeidet gjennom genetiske og epigenetiske mekanismer. Det blir altså for enkelt å skille det tilfeldige elementet (antall stamcelledelinger) fra påvirkningen fra arv og miljø.

En rask optelling viser at 30 av de 31 kreftformene som ble inkludert i den omtalte studien, utgjør under halvparten av alle kreftdiagnoser som stilles i Norge. Den siste av de 31 kreftformene er en svært vanlig, men veldig «snill» form for hudkreft, basalcellekarinom, som ikke registreres systematisk her i Norge, blant annet på grunn



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia

Figur 1 Sammenhengen mellom antall stamcelledelinger (gjennom livet) og livstidsrisiko (LTR) for kreft for forskjellige kreftformer. Kreftsykdommene i det røde rektangelet er gruppen der påvirkning av miljø og arv er sannsynlig, ifølge beregningene presentert i *Science*-artikkelen. Figuren er modifisert fra Tomasetti & Vogelstein (1). Gjengitt med tillatelse fra *The American Association for the Advancement of Science* og Cristian Tomasetti

av det lave malignitetspotensialet. Viktige kreftformer som bryst-, prostata-, nyre- og blærekreft var ikke inkludert.

Om samvariasjonen mellom antall stamcelledelinger og kreftisiko er like overbevisende når man regner med alle kreftsykdommer som vi har god oversikt over, gjenstår derfor å se. I tillegg var noen av kreftsykdommene i artikkelen delt inn på det vi synes er ikke-intuitive måter. Ett

«Selv om ikke all kreft kan forebygges, er det vist at en stor del av dagens krefttilfeller kunne vært unngått med riktige tiltak»

eksempel er osteosarkom, som var inndelt i fire ulike sykdommer i henholdsvis arm, bein, hodeskalle og bekken, et annet lungekreft, som ble regnet som to sykdommer – hos henholdsvis røykere og ikke-røykere.

For å klassifisere kreftsykdommene i to grupper etter grad av innflytelse fra arv og miljø, beregnet forfatterne en «extra risk score», som skal forstås som risiko utover det stokastiske (tilfeldige) elementet som forklares av antall stamcelledelinger. Den ble definert som produktet av livstidsrisiko og antall stamcelledelinger gjennom livet (på en logaritmisk skala). Omformulert er skåren logaritmisk proporsjonal med en slags justert kreftisiko, justert for antall stamcelledelinger i det tilsvarende organet.

Kreftformer med høyt antall stamcelledelinger og høy livstidsrisiko utgjør gruppen der påvirkning av miljø og arv er sannsynlig (rødt rektangel i figur 1), mens det motsatte antas å være tilfellet for verdier i den andre enden av skalaen. I beregningen er det hovedsakelig livstidsrisikoen som avgjør om kreftformen havner i gruppen av arvelige og miljøpåvirkbare kreftformer. Dette gir et sterkt forenklet bilde av situa-

sjonen. Det er langt fra innlysende at denne skåren gjenspeiler den potensielle innflytelsen fra arvelige faktorer og miljøfaktorer. Likevel brukes skåren til å sortere sykdommene i de to gruppene som er beskrevet over ved hjelp av en metode som kalles «klyngeanalyse».

Analysen bygger her på kun én verdi per kreftform, og grensen trekkes der skåriforhølet mellom to grupper blir maksimal (og minimal innenfor hver gruppe). Grensen har dermed ikke uten videre noe med graden av skåren eller påvirkning fra arv og miljø å gjøre. Så ser vi da også at malignt melanom havner i gruppen med lav innflytelse av arv og miljø, mens vi vet at arvelige egenskaper som hudfarge og miljøpåvirkning fra ultrafiolette stråler har svært mye å si for forekomsten av denne forebyggbare sykdommen.

Mange kreftformer kan forebygges

Vi synes det er veldig interessant at mye av variasjonen i livstidsrisiko for kreft mellom organer kan forklares av antall stamcelledelinger. Men en studie som ikke spesifikt og systematisk fanger opp eller modellerer variasjon i risiko etter miljøpåvirkning og arvelige faktorer, kan neppe brukes til å anslå hvor mye kreft som kan forebygges.

Studien er etter vår mening overfortolkert og delvis misvisende presentert av forfatterne. Kanskje bidro dette også til de etterfølgende medieoppslagene, der man satte spørsmålsteget ved kreftforebyggende tiltak. Etter vår vurdering er det ikke vitenskapelig grunnlag for de pessimistiske konklusjonene. En slik feilformidling kan få alvorlige konsekvenser dersom den svekker det forebyggende arbeidet individuelt eller på samfunnsplan.

Selv om ikke all kreft kan forebygges, er det vist at en stor del av dagens krefttilfeller kunne vært unngått med riktige tiltak (5, 6). Både samfunn og enkeltpersoner kan bidra til å senke den individuelle kreftisikoen (og samtidig risikoen for diverse andre sykdommer!). Hvor godt vi vil lykkes med forebygging, er i siste instans avhengig av organet og kreftformen. Det blir alltid igjen en restrisiko som ikke kan kontrolleres. Den interesserte leser henvises til ytterligere kommentarer til den her omdiskuterte artikkelen publisert i *Science* 13.2. 2015 (7).

Bettina K. Andreassen

b.k.andreassen@krefregisteret.no

Linda Vos

Tom K. Grimsrud

Bettina K. Andreassen (f. 1975) er statistiker (ph.d.) og forsker ved Krefregisterets forskningsavdeling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Linda Vos (f. 1984) er statistiker (ph.d.) ved Krefregisterets forskningsavdeling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tom Kristian Grimsrud (f. 1955) er dr.med. og spesialist i arbeidsmedisin. Han er overlege og forsker ved Krefregisterets forskningsavdeling og har spesialkompetanse i miljø- og yrkesrelatert kreftepidemiologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015; 347: 78–81.
2. Couzin-Frankel J. *Biomedicine*. The bad luck of cancer. *Science* 2015; 347: 12.
3. Johannessen K. Ny studie: Flaks eller uflaks bestemmer oftest om du får kreft – ikke usunn livsstil. www.tv2.no/a/6405095 [11.2.2015].
4. Boseley S. Two-thirds of adult cancers largely «down to bad luck» rather than genes. www.theguardian.com/society/2015/jan/02/two-thirds-adult-cancers-bad-luck [11.2.2015].
5. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 (suppl 2): S77–81.
6. Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med* 2012; 4: 127rv4.
7. Letters to the editor. *Science* 2015; 347: 727–30. www.sciencemag.org/content/347/6223/727.1.full.pdf [13.2.2015].

Mottatt 10.1. 2015, første revisjon innsendt 26.1. 2015, godkjent 11.2. 2015. Redaktør: Hanne Støre Valeur.

Publisert først på nett.