

Jon Sudbø

Forskningsprosjekt: Pasienter med høy risiko for munnhulekreft ønskes henvist

Forskere ved Det Norske Radiumhospitalet i Oslo har tatt initiativ til en nordisk klinisk studie som vil omfatte 300 personer med høy risiko for utvikling av munnhulekreft bedømt ut fra genetiske analyser i munnslimhinneforandringer (leuko- eller erytroplakier). Det er planlagt å gi celecoxib (Celebra®), i doser på 400 mg to ganger daglig, enten alene eller i kombinasjon med en hemmer av epidermal vekstfaktorreseptor (EKB 569). Studien, som vil gå over fem år, er et samarbeidsprosjekt mellom norske, finske, svenske og danske kreftsentre. Vi er interessert i å få henvist pasienter med slimhinneforandringer (røde eller hvite flekker) som i tillegg er eller har vært eksponert for risikofaktorer for munnhulekreft (tobakk og alkohol). Studien vil ha fire behandlingsarmer: placebo, celecoxib, EKB 569, og en kombinasjon av celecoxib og EKB 569. For å få gjennomført en slik studie er vi helt avhengige av samarbeid med allmennpraktiserende tannleger over hele landet. Kostnader ved transport og behandling dekkes av Rikstrykerverket.

Omfattende epidemiologiske data og kliniske studier har vist at nye typer billige smertestillende medisiner med virkningsmekanismer som likner på acetylsalisylsyre («moderne acetylsalisylsyre») kan bremse og kanskje hindre kreftutvikling. Denne effekten er sannsynligvis knyttet til redusert produksjon av bestemte prostaglandiner. Prostaglandiner er substanser som demper betennelsesreaksjoner, og som derfor virker smertestillende. Det viser seg imidlertid at enkelte prostaglandiner stimulerer nydanning av blodkar og hemmer celledød, og de kan på den måten

Forfatter

Jon Sudbø, overlege, dr. med., cand. odont.
Avdeling for onkologi, Fagområdet stråleterapi, Universitetsklinikken Det Norske Radiumhospitalet HF, Oslo

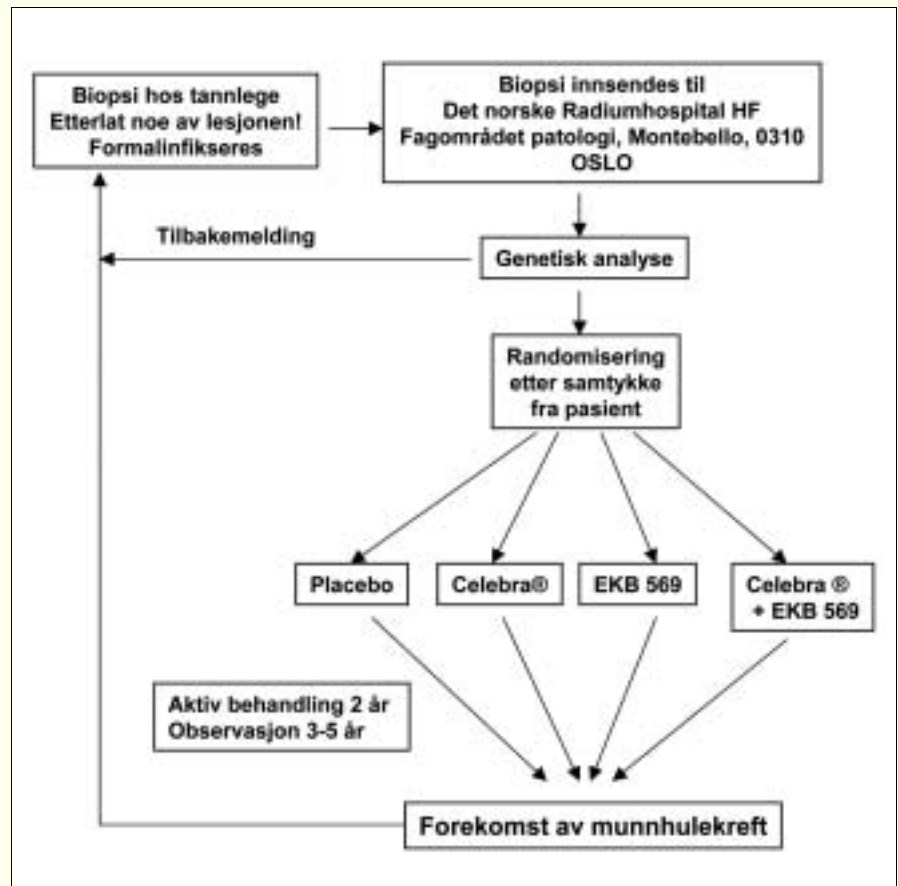


Fig. 1. Flytskjema for PROTOCOL. Personer med risikoatferd (tobakk, alkohol) med synlige forandringer i munnslimhinnen kan henvises til Det Norske Radiumhospitalet. Personer vil ut fra genetiske avvik kunne trekkes (randomiseres) til en av fire behandlingsarmer i studien. Det må foreligge skriftlig informert samtykke om at han/hun ønsker å delta i studien og aksepterer at uttatte biopsier og blodprøver brukes til forskning. Aktiv behandling vil foregå i to år, og pasientene vil følges opp i minst tre år etter dette. Henvisende tannleger vil fortløpende holdes orientert om resultat av analyser og videre behandlingsoptlegg for henviste pasienter.

bidra til kreftutvikling. Dermed kan man tenke seg at medisiner som hemmer prostaglandinsyntese også kan snu kreftutvikling. Nye laboratorieundersøkelser viser dessuten en gjensidig forsterkende hemning på kreftceller når «moderne acetylsalisylsyre» og hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor gis samtidig. Epidermal vekstfaktorreseptor er molekyler på overflaten av epitelceller som formidler vekstsignaler inne i cellene. Disse reseptorene er ofte oppregulert ved utvikling av

karsinomer, som for eksempel munnhulekreft.

I dag finnes det flere preparater som virker som «moderne acetylsalisylsyre». Dette er medikamenter som hemmer enzymet cyklooksygenase-2 (COX-2). Denne gruppen substanser kalles med et fellesnavn for coxiber. To preparater innen gruppen coxiber selges i Norge: Celebra® (celecoxib) og Vioxx® (rofecoxib). Disse medikamentene har moderate bivirkninger i forhold til hva man er vant til ved bruk av collegifter.

Substanser innen gruppen hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor er også kommersielt tilgjengelige, men mye dyrere.

For å undersøke om coxiber, alene eller i kombinasjon med hemmere av epidermal vekstfaktorreseptor, kan brukes til å forebygge munnhulekreft, har klinikere og forskere ved Det Norske Radiumhospital tatt initiativet til en dobbelt-blind, prospektiv, randomisert studie som betegnes **PROTOCOL: Prospective Randomized Trial on Oral Cancer from Oral Leukoplakia**. I denne studien vil celecoxib som er en selektiv hemmer av enzymet cyclooxygenase-2 bli gitt to ganger daglig i doser på 400 mg, enten alene eller i kombinasjon med en hemmer av epidermal vekstfaktorreseptor (EKB 569), over en periode på tre år. Studien er et nordisk samarbeidsprosjekt mellom norske, finske, svenske og danske kreftsentre. Rekruttering av pasienter vil være basert på DNA-ploidianalyse av slimhinneforandringer hos personer med langvarig eksponisjon for risikofaktorer (tobakk og alkohol). Planen er å inkludere 100 personer for behandling hvert år, over en periode på tre år, til sammen 300 personer. Studien vil ha fire behandlingsgrupper: Placebo, celecoxib, EKB 569 og en kombinasjon av celecoxib og EKB 569.

Studien er dessuten et samarbeid med to kreftsentre i USA (MD Anderson Cancer Center, Houston og Cornell University, New York). Vevsprøver fra personer inkludert i studien vil bli brukt til forskning på genetiske og andre molekylære mekanismer som er involvert i utvikling av epiteliale kreftformer. Videre vil også medikamentenes innvirkning på kreftceller bli undersøkt, og forskjeller mellom normalt og sykt epitel med hensyn til hvilke gener som er aktivert vil bli registrert.

Dette kliniske prosjektet er den første kreftforebyggende studie noensinne hvor man direkte måler effekten på kreftforekomst. Tidligere studier har som regel brukt normalisering i vevsstruktur i dysplasier som effektmål. Dette sier imidlertid

ikke nødvendigvis noe om hvorvidt kreft-risiko er redusert. Det som gjør det mulig for første gang å gjennomføre en slik studie, er to faktorer: For det første baseres studien på utvelgelse av en gruppe personer med høy risiko (> 50%) for å få kreft i løpet av tre år. Det gjør at observasjonstiden kan begrenses. For det annet har de nordiske landene organiserte kreftregistre hvor personer følges opp gjennom hele livet. Dette gir et fullstendig overblikk over sykdomsforløpet til alle personer som er inkludert i studien, selv om den går over fem år. Slike registre er det svært få andre land som har.

Hvordan kan man henvise?

Vi er først og fremst interessert i å få henvist direkte (uten at biopsi er tatt) personer med «risikoprofil» (tobakk, alkohol), til følgende adresse:

Dr. Jon Sudbø, Avdeling for onkologi, Det Norske Radiumhospital HF, Ullernchausseen 70, 0310 Oslo. Tlf: 22 93 58 07 eller 22 93 40 00 (sentraltbord). E-post-adresse: jon.sudbo@rh.uio.no

Opplysninger som er av interesse i en henvisning er: Navn på henvist person, adresse, telefonnummer, alder, kjønn, hvilken type slimhinneforandring som foreligger (leuko-, erytroplaki), ledsagende symptomer, tobakksvaner (hvor mange sigaretter daglig, over hvor mange år), alkoholkonsum (kan være vanskelig å få pålitelige opplysninger om), bruk av medikamenter (spesielt NSAID, som paracetamol, ibuprofen, salicylsyre, coxiber), og opplysninger om andre sykdommer (for å vurdere hvorvidt personen egner seg for denne studien).

Personer som henvises vil få tatt en biopsi fra synlige lesjoner i munnslimhinnen. Disse biopsiene vil delvis fikseres i formalin, og delvis bli frosset ned for videre analyse. I tillegg vil vi ta blodprøver av pasientene. All deltagelse i studien forutsetter skriftlig informert samtykke fra de personene som deltar i studien. I dette inngår også skriftlig tillatelse til å benytte

blodprøver og vevsprøver til forskning. De praktiske forholdsreglene ved informasjon og samtykke vil håndteres ved Det Norske Radiumhospital.

Det videre ansvar for behandling og analyse av biologisk materiale er tillagt professor Albrecht Reith, Fagområdet patologi, Det Norske Radiumhospital HF, Ullernchausseen 70, 0310 Oslo.

Interesserte tannleger vil kunne få informasjonsbrosjyrer om studien ved å henvende seg til studiekoordinator for denne studien: Ruth Punthervold, Fagområdet patologi, Det Norske Radiumhospital HF, Ullernchausseen 70, 0310 Oslo. E-post-adresse: r.k.punthervold@labmed.uio.no

Studien er godkjent av protokollkomiteen ved Det Norske Radiumhospital, regional etisk komité for Helse Sør (og dermed også i resten av landet), Datatilsynet og Statens legemiddelverk. Studien støttes økonomisk av Den Norske Kreftforening, Forskningsstiftelsen ved Det Norske Radiumhospital, Helse og Rehabilitering, og National Cancer Institute, USA (som også dekker kostnader i de andre nordiske landene).

For øvrig vises det til artikkel Sudbø J. Kjemoprevensjon av munnhulekreft side 320 i dette heftet av Tidende.

Takk

Arbeidet er støttet økonomisk ved bevilgninger fra Avdeling for onkologi ved Universitetsklinikken Det Norske Radiumhospital, Forskningsstiftelsen ved Det Norske Radiumhospital, Den Norske Kreftforening, Helse og Rehabilitering, og Astrid og Birger Thorstedts legat.

Jeg takker dessuten professor Magne Bryne ved Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo, for nyttige kommentarer i utarbeiding av denne oversikten.

Adresse: Avdeling for onkologi, Det Norske Radiumhospital HF, Ullernchausseen 70, 0310 Oslo