

# Risiko for kreft etter veksthormonbehandling

Dagfinn Aarskog<sup>1</sup>, Robert Bjercknes

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen HF, 5021 Bergen*

## Innledning

I 1988 kom det en rapport fra Japan om fem barn som hadde utviklet leukemi etter behandling med veksthormon for idiopatisk veksthormonmangel. Meddelelsen vakte internasjonal oppsikt og også noe bekymring. *Pediatrik Endokrinologi* tok den derfor opp i en redaksjonell kommentar kort etter rapporten var offentliggjort. Etter en vurdering ble det ikke tilrådd noen forandring i den alt vedtatte norske konsensus om en restriktiv holdning til bruk av veksthormon på utvidede indikasjonsområder

Senere større kohortstudier fra annen halvdel av nittiårene har imidlertid vist at risikoen for utvikling av leukemi ved substitusjonsbehandling med veksthormon i fysiologiske doser ikke er øket dersom høyrisiko grupper som f. eks. pasienter med tilbøyelighet til kromosom brudd blir ekskludert (1,2).

Etter dette har det vært stille på denne fronten inntil en større kohortstudie fra England ble publisert i *The Lancet* i juli i år (3). Studien omfattet 1848 pasienter som var behandlet med humant hypofyse veksthormon i perioden 1959–85, og som ble fulgt opp med henblikk på kreftinsidens og mortalitet til henholdsvis utgangen av 1995 og 2000. Etter eksklusjon av pasienter med økt kreftisiko av andre grunner ble det funnet en

signifikant økt risiko for colorektal cancer og Hodkin's sykdom (3). I den forbindelse er colorektal cancer av særlig interesse fordi kliniske data fra kohortstudier kan indikere at økt serum konsentrasjon av veksthormon og IGF-1 ved akromegali er forbundet med økt risiko for coloncancer (4,5).

Det må forventes at denne til nå enestående kohortstudien fra England vil bli flittig kommentert og referert. Det kan derfor være nyttig å foreta en vurdering av studien og om resultatene etter vårt syn gir grunnlag for endring av våre tilrådninger om bruk av veksthormon.

I Norge er det nå fire godkjente indikasjoner for slik behandling hos barn: Veksthormonmangel, Turner syndrom, Prader-Willi syndrom og kronisk nyresvikt med vekstretardasjon. Etter at rekombinant veksthormon ble tilgjengelig i nærmest ubegrensede mengder i 1985, har behandling med veksthormon etter hvert blitt prøvet på såkalte utvidede indikasjoner ved en rekke tilstander bl. a. ved idiopatisk kortvoksthet (6), hos kortvokste barn født små for gestasjonsalder (7) og ved dysmorfe syndromer (8). Ved et konservativt estimat regner man nå med at det verden over er behandlet omlag 100.000 barn med veksthormon (2). Det er i et slikt perspektiv og den lange latenstid for utvikling av kreft sikkerheten med vår nåværende praksis må vurderes.

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:

Professor Dagfinn Aarskog

Barneklubben

Haukeland Universitetssykehus

Helse Bergen HF

5021 Bergen

Tlf: 55975294

Fax: 55975147

E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

## Referat av studien

Som nevnt, omfattet studien 1849 barn med veksthormonmangel som var behandlet med humant hypofyse veksthormon i perioden fra 1959 til 1985 da man gikk over til bruk av rekombinant veksthormon. Det var 1209 gutter og 639 jenter, og 39 % var under 10 år ved starten av behandlingen. Resten var i alderen 10 til 19 år. Årsaken til veksthormonmangelen var idiopatisk hos 53 % av pasientene og intrakraniell neoplasi hos 26 %. Blant de resterende 21 % pasienter, var det 22 tilfeller av leukemi eller lymfom og 4 med kromosomfragilitets syndromer. I oppfølgingsperioden frem til 1995 ble det registrert 12 tilfeller av kreft utenfor nervesystemet og huden eksklusive melanom, og ved utgangen av 2000 var 10 døde av slike kreftformer (Tabell 1). De fleste pasienter som ble fulgt opp, var mer enn 15 år gamle, men bare et fåtall hadde nådd 45 års alder. Alle

unntatt et tilfelle av kreft debuterte etter 15 års alder og alle kreftdødsfall inntraff etter denne alder. Det oppstod ingen tilfeller av kreft under behandling. Etter eksklusjon av høyrisikopasienter debuterte alle krefttilfellene mer enn 10 år etter avsluttet behandling.

Som vist i tabellen, var den totale insidens av kreft i kohorten ikke signifikant høyere enn i normalbefolkningen. Der var 2 tilfeller av kreft i colon - rektum, hvilket var signifikant over et forventet antall på 0,25 ( $p=0,05$ ). Ved analyse av data etter eksklusjon av høyrisikopasienter økte signifikansen til  $p=0,03$ . Kreftmortaliteten var signifikant øket for hele kohorten, men ikke etter eksklusjon av høyrisiko pasienter. Det fantes signifikant økt risiko for død pga. kreft i kolon - rektum, og Hodkin's sykdom ( $p=0,03$ ) (Tabell 1). Etter eksklusjon av høyrisikopasienter økte signifikansen ( $p=0,02$ ) både for kolon-rektumkreft

Tabell 1

Risiko for insidens og mortalitet etter veksthormon behandling <sup>1</sup>				
	Antall pasienter med kreft	Forventet antall	SIR/SMR <sup>2</sup> (CI) <sup>3</sup>	p
<b>Insidens</b>				
Kolon og rektum	2	0,25	7,9 (1,0-28,7)	0,05
Skjelett	2	0,27	7,3 (0,9-26,4)	0,06
Hodkin's sykdom	2	0,85	2,3 (0,3-8,5)	0,42
Alle typer	12	7,14	1,7 (0,9-2,9)	0,11
<b>Mortalitet</b>				
Kolon og rektum	2	0,19	10,8 (1,3-38,8)	0,03
Skjelett	1	0,19	5,2 (0,1-28,7)	0,35
Hodkin's sykdom	2	0,18	11,4 (1,4-41,3)	0,03
Alle typer	10	3,58	2,8 (1,3-5,1)	0,01

<sup>1</sup>: Modifisert fra (Ref. 3)  
<sup>2</sup>: SIR: Standard Insidens Ratio og SMR: Standard Mortalitet Ratio.  
<sup>3</sup>: CI: 95% konfidensintervall.

og Hodkin's sykdom. De to dødsfallene av kolon – rektumkreft opptrådte i relativt ung alder (23 og 37 år), og begge pasientene hadde vært behandlet for idiopatisk veksthormonmangel. De samme var tilfelle hos de to som døde av Hodkin's sykdom i en alder av 22 og 32 år. Når det gjelder insidens av kreft i skjelettet var der ingen tilfeller etter eksklusjon av høyrisikopasienter. Total insidens av kreft og mortalitet viste ingen sammenheng i forhold til kjønn, årsaken til veksthormonmangelen, alder ved start av behandlingen eller behandlingens varighet (3).

## Kommentar

Uvisshet vedrørende mulig sammenheng mellom utvikling av kreft og behandling med veksthormon har særlig vært knyttet til muligheten for utvikling av leukemi som er den hyppigste kreftform hos barn. Det oppstod ingen tilfeller av leukemi i dette materiale som derfor støtter de negative funnene i andre kohort studier (1,2). Det er verd å merke seg den påviste økte risiko både når det gjelder insidens og mortalitet for kreft i kolon-rektum, selv om funnene ikke kan sies å være foruroligende. For det første bygger risiko beregningene på små tall, og det kan ikke trekkes vidtrekkende konklusjoner med utgangspunkt i to pasienter med kolon-rektalkreft, selv om det forventede antall var 0,25 i en så ung populasjon, og resultatet var statistisk signifikant. På grunn av det lave antall varierte konfidensintervallet for koloncancer mortaliteten mellom en relativ rate fra 1,3 til 30 ganger økning over normal kontroll. På den annen side var de fleste pasienter som ble fulgt opp mindre enn 45 år gamle, den alder da insidensen av de fleste kreftformer begynner å stige kraftig.

Ved vurderingen må vi ta med at der foreligger en del kliniske og eksperimentelle undersøkelser som støtter en sammenheng mellom veksthormon og utvikling av kolorektal kreft. Veksthormonbehandling fører til økt serum konsentrasjon av IGF-I og i mindre grad IGFBP3, med derav økt ratio av IGF-I til IGFBP3 og slik at ratio øker med økende veksthormonkonsentrasjon (9). IGF-I mRNA er påvist i kolorektal cancer, og IGF-I er en potent stimulator av proliferasjon av coloretale cancerceller in vitro. Pasienter med akromegali har økt serumkonsentrasjon av IGF-I og økt ratio av IGF-I til IGFBP3. Flere kohortstudier har vist økt risiko for kolon-rektumcancer hos pasienter med

akromegali (5), og hos pasienter med økt serumnivå av IGF-I og ratio mellom IGF-I og IGFBP3 (10, 11). Selv om det ikke var gjort undersøkelser av IGF-I og IGFBP hos pasienter behandlet før 1985, viser som nevnt, senere undersøkelser at både IGF-I og ratio mellom IGF-I og IGFBP3 øker ved veksthormonbehandling, og dette kan derfor være en plausibel forklaring på en eventuell risiko for kreftutvikling. Siden ratio øker med økende doser veksthormon, er det verd å merke seg at standard behandling med humant hypofyse veksthormon var opptil 10 IE to til tre ganger ukentlig. Dette førte til uforholdsmessig høye toppkonsentrasjoner av veksthormon i serum, særlig hos de minste pasientene, fordi det vanligvis ble gitt samme dose uansett alder og kroppsvekt. Nyere regimer for behandling av veksthormonmangel med daglige injeksjoner av rekombinant veksthormon i mindre individuelt tilpasset dose tilstreber fysiologiske konsentrasjoner av IGF-I og IGFBP3. Det gjør at man ikke uten videre kan overføre risikodata fra tidligere kohorter. Der foreligger til nå ingen undersøkelser som viser økt risiko for kreftutvikling hos pasienter som er behandlet med rekombinant veksthormon, men der er naturligvis et behov for at denne muligheten blir fulgt opp i stor-skala etterundersøkelser som også bør inkludere korrelasjon til serumnivået av veksthormon, IGF-I og IGFBP3.

Risikoen for død pga. Hodkin's sykdom var også signifikant øket, men også denne risikoberegningen var basert på kun to pasienter. Når det gjelder Hodkin's sykdom, er det bare rapportert om tre tidligere tilfeller hos pasienter behandlet med veksthormon (12), og det foreligger ingen rapporter om eventuell sammenheng med serumkonsentrasjoner av IGF-I og IGFBP3. Undersøkelsen gir derfor ikke nok grunnlag til å foreta en vurdering av eventuell risiko som derfor må avvente resultater fra flere større etterundersøkelser.

## Konklusjon

Som alt nevnt, er det all grunn til å merke seg resultatene av denne studien selvom de ikke er foruroligende. I vurderingen må vi ta med at moderne behandling med rekombinant veksthormon i fysiologiske doser på godkjente indikasjoner har gitt betydelig gevinst for svært mange pasienter, og det er til nå ingen indikasjoner på at slik behandling øker risiko for utvikling av kreft (2). Der er

imidlertid et behov for etterundersøkelser av større kohorter av barn som har fått slik behandling.

Behandling av barn på såkalte utvidede indiksjoner i vanlige fysiologiske doser har i gjennomsnitt bare øket slutt høyden med 3-5 cm, og det har derfor vært en tendens til å forsøke høyere og farmakologiske doser (6-8). Vi har tidligere advart mot dette, men finner ellers ikke at det er noen grunn til å endre nåværende norske konsensus vedrørende behandling av barn med veksthormon. Det er imidlertid viktig å minne om at IGF-I (og evt. også IGFBP3) skal måles ved alle kontroller av barn som behandles med veksthormon for å sikre at IGF-I ligger innenfor normalområdet for alder og kjønn.

Resultatet av undersøkelsen i The Lancet gir minner oss om at det siste ord om mulige langtids-effekter av veksthormonbehandling neppe er sagt, og at det er god grunn til å advare mot kosmetisk bruk av veksthormon for å hemme aldring og bruk av veksthormon som anabolt dopingmiddel.

## Referanseliste

- 1 Allen DB, Rundle AV, Graves DA, Blethen SL. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr* 1997;131:32-6.
- 2 Growth Hormone Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1868-70.
- 3 Swerdlow AJ, Higgins CD, Adland P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360:273-7.
- 4 Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeini JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 8:1673-77.
- 5 Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-34.
- 6 Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet. *Pediatrisk Endokrinologi* 2000;14:5-15.
- 7 Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling av kortvokste barn født små for gestasjonsalder. *Pediatrisk Endokrinologi* 2001;15:47-52.
- 8 Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling ved dysmorphe syndromer. *Pediatrisk Endokrinologi* 2001;15:5-14.
- 9 Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB, Skakkebaek NE. The ratio between serum levels of insulin like growth factor ( IGF-1 ) and the IGF binding protein ( IGF-1 , 2 and 3 ) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:85-93.
- 10 Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM. Insulin like growth factor 1 and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3218-21.
- 11 Ma J, Pollak M, Giovannucci E. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma level of insulin like growth factor ( IGF-1 ) and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:620-25.
- 12 Tuffli GA, Johanson A, Rundle AC, Allen DB. Lack of increased risk for ekstracranial, nonleucemic neoplasm in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1416-22.