

**ANTIANGIOGENETISK VIRKNING AV HAIBRUSK  
– KREFTBEHANDLING HOS OSTEOSARKOMPASIENTER ?**

**AV  
SIGNE SVINDLAND OG MERETHE ENGEN  
KULL-96**



---

**VEILEDER: PROFESSOR LARS MOE  
OSLO 2001**

## Innholdsfortegnelse

Definisjoner.....	s. 3
Sammendrag.....	s. 4
Summary.....	s. 5
Innledning.....	s. 6
Kapittel 2: Mål og metode.....	s. 8
Kapittel 3: Osteosarkom.....	s. 10
Kapittel 4: Etablerte behandlingsmetoder ved osteosarkom.....	s. 12
Kapittel 5: Anekdotisk litteratur om haibrusk.....	s. 15
Kapittel 6: Vitenskapelig litteratur.....	s. 22
Kapittel 7: Bruk av hunder som forsøksobjekter.....	s. 34
Kapittel 8: Diskusjon.....	s. 36
Kapittel 9: Konklusjon.....	s. 37
Etterskrift.....	s. 38
Referanser.....	s. 39

## *Definisjoner*

**Alternative medikamenter:** Medikamenter uten dokumentert effekt.

**Angiogenese:** Dannelsen av blodkar.

**CR:** Complete response, dvs. fullstendig fravær av tumor etter behandling.

**Haibruskpreparater:** Oppmalt brusk fra hai som er tørket og ekstrahert. Er kommersielt tilgjengelig som kapsler og pulver.

**Neovaskularisering:** Se angiogenese.

**Osteosarkom:** Beinkreft. Malign, primær neoplasme i beinvev, bestående av et malignt bindevevsstroma med innslag av malignt osteoid, bein og brusk. Klassisk osteosarkom er en dårlig differensiert tumor hovedsakelig hos unge voksne, som involverer de lange rørknoklene. Klassifiseringen er osteoblastisk, chondroblastisk eller fibroblastisk ut fra hvilken histologisk komponent som dominerer. Også kalt osteogent sarkom.

**PR:** Partiell respons, dvs. en reduksjon i tumorstørrelse etter på forhånd fastlagte kriterier.

**SD:** Stable disease, det vil si ingen sykdomsprogrediering.

**Tumor-angiogenese:** Induksjon av veksten av blodkar fra omgivende vev og inn i en tumormasse, igangsatt av en kjemisk faktor produsert av tumorcellene.

# Sammendrag

Det synes å være generell enighet om at det *er* isolert substanser fra haibrusk med antiangiogenetisk effekt, som virker *in vitro* og er spesifikke for karendotel. Det er uenighet om haibruskens virkning mot cancer *in vivo*. Forskningsresultatene er divergerende. De spesielle stoffene i haibrusk som evner å hindre neovaskularisering fra kreftsvulster, skulle i prinsippet ha en funksjon i behandlingen av human cancer.

Denne litteraturstudien konkluderer med at det bør foretas flere undersøkelser for å avklare effekten *in vivo* og biotilgjengeligheten av oralt administrert haibrusk, i tillegg til at det er et behov for flere undersøkelser for å avklare bivirkninger av haibruskpreparater.

De ulike studiene gir grunnlag for å rettferdiggjøre bruk av ytterligere ressurser, for å avklare effektene av et stoff som i fremtiden kan bli et viktig alternativ i behandling av mikrometastaser ved malign kreftsykdom.

# Summary

## ***Anti-angiogenetic effect of shark cartilage -cancer treatment in osteosarcoma patients?***

There are isolated substances from shark cartilage with clear antiangiogenic effect *in vitro*. The effect are specific to endothelial cells. Conflicting results exists about the effect of shark cartilage against cancer *in vivo*. The special substances in shark cartilage that have the ability to suppress neovascularisation in cancerous tumours, should in principle be effective in the treatment of cancer in humans. The present literature reviewed, conclude that more research is needed to clarify the bioavailability of orally administered shark cartilage. In addition, more research is also necessary to clarify the side effects of shark cartilage products.

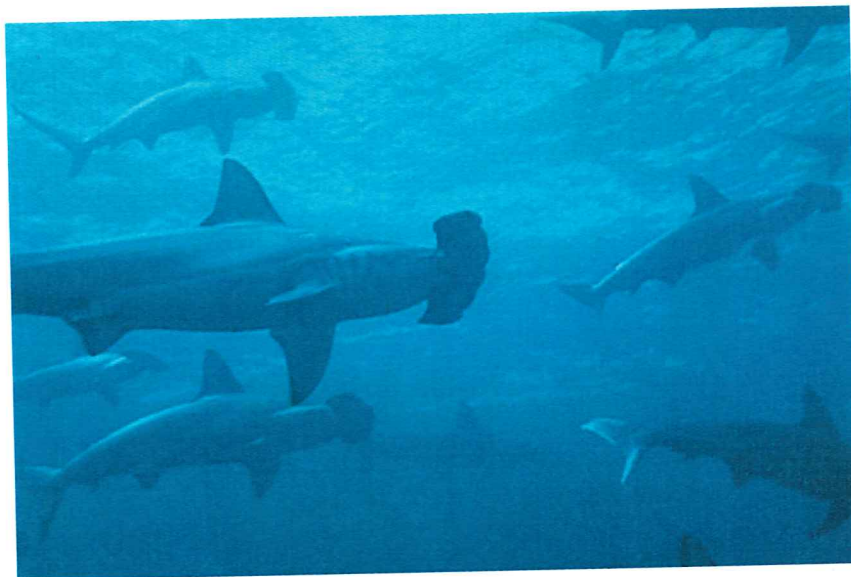
Based on the existing data, there is justification for use of further resources to clarify the effects of substances, that in future may be an important alternative in the treatment of micrometastases arising from malignant cancer.

# Innledning

Angiogenese er en fundamental prosess der nye blodkar blir dannet. Den er essensiell for reproduksjon, vekst og sårheling. Under disse forhold er angiogenesen nøyaktig regulert; den er ”slått på” kun de få dagene om gangen den trengs for derimellom å bli totalt inhibert. Mange sykdommer er drevet av persistent uregulert angiogenese. Eksempler på slike er artritt, diabetes, psoriasis og sist men ikke minst tumorvekst og –metastasering. En tumor må hele tiden stimulere veksten av nye kapillære blodkar for at den selv skal kunne vokse. Kapillærer består av endotelceller og pericytter, og disse to celletypene bærer all genetisk informasjon som skal til for å danne rørstrukturer, grener og hele kapillærnettverk. Spesifikke angiogene molekyler kan initiere denne prosessen, mens spesifikke inhibitormolekyler kan stanse den (1).

Forskning har vist at haibruskpreparater hemmer angiogenesen (2,3). For de fleste solide cancerformer fins få effektive behandlingsformer når sykdommen har metastasert. Dette er av særlig relevans for den hyppigste formen av beinkreft, osteosarkom, der pasienten nesten alltid har mikrometastatisk sykdom når primærsvulsten oppdages (4,5). Osteosarkom er mye vanligere hos hund enn hos mennesker. Sykdommen har store likhetstrekk klinisk og patologisk hos de to artene. Dødeligheten ved OS er stor tross behandling og det er behov for å prøve ut nye behandlingsmetoder. Hund kan derfor egne seg godt som klinisk modell for utprøving av behandlingsopplegg ved osteosarkom.

Det er stor interesse for å finne nye kreftbehandlingsformer. Innen såkalt alternativ medisinsk behandling, har det lenge vært kjent at oppmalt haibrusk har vært benyttet mot visse kreftsykdommer. Vi er nylig blitt kjent med at to osteosarkompasienter på Det Norske Radiumhospital som hadde inntatt store mengder haibrusk mv., fikk en langvarig, uventet stabilisering av sykdommen og en til dels positiv respons av behandlingen etter å ha vært ”oppgitt” for ytterligere tradisjonell terapi (6). Denne oppgaven er en litteraturstudie som presenterer grunnlaget for bruk av haibrusk mot metastaser og diskuterer utprøving av nye behandlingsmetoder ved hjelp av hund.



## Kapittel 2 Mål og metode

Litteratursøk ble utført i Pub-Med, MEDLINE og BIBSYS sine databaser. Tidsaspektet for litteratur om haibrusk (shark cartilage) ble satt som ubegrenset, mens man begrenset søket for "osteosarcoma" slik at artikler eldre enn 1985 ikke ble inkludert. Det var ingen søketreff hvor både "osteosarcoma" og "shark cartilage" var kriterier. Av de artikler som fremkom, var det 12 artikler som passet inn i vår studie. Vi hadde en del fastlagte kriterier for å vurdere hvilke artikler som var troverdige. Disse kriteriene er forklart i den følgende teksten. Litteratur som ikke oppfylte disse kravene, fikk ikke status som vitenskapelige artikler, men noe ble innlemmet i studien med status som anekdotisk litteratur. Litteratursøk ble foretatt i mars og november 2001.

Målet med søket var å kunne foreta en litteraturstudie i troverdig litteratur, for å undersøke virkning av haibrusk på metastaser. Begrunnelsen for å gjøre dette, var å finne ut om haibrusk bør innlemmes i en behandlingsprotokoll for osteosarkompasienter.

### Kriterier

#### *Dokumentasjon av behandlingseffekt*

Ved utprøving av medikamenter og nye behandlingsopplegg ved kreft benyttes det internasjonalt anerkjente kriterier for å evaluere og dokumentere den terapeutiske effekt. De vanligst brukte kliniske kriterier er *tumor respons*, *overlevelsestid (survival)*, *sykdomsfri levetid (relapsefree survival)* eller *tid til progresjon* (forverring = progresjon). Ved bruk av begrepet «*event-free survival*» bør det klart fremgå hvilke hendelser (events) man tar hensyn til. Andre viktige og relevante mål ved utprøvingen er *symptomlindring* og *helse relatert livskvalitet*. En annen utfordring er å klargjøre hva



som anses som klinisk relevante effekter og krav til dokumentasjon. I Norsk Kreftplan er det foreslått prinsipper for krav til dokumentasjon og til minimumseffekter av (ny) kreftbehandling, for at den skal kunne betraktes som standardbehandling i Norge (7,8).

## **Klinisk utprøving av nye medikamenter**

Klinisk utprøving av nye legemidler foregår i dag etter et internasjonalt akseptert regelverk. Et stort antall nye forbindelser testes årlig for effekter på cancerceller in vitro. De mest lovende av disse stoffene utprøves så hos forsøksdyr. Dyreforsøkene skal gi informasjon om stoffets akutte og subakutte/kroniske toksisitet, farmakokinetikk og antitumoreffekt. Det er ikke alltid samsvar mellom effekten hos forsøksdyr og menneske, slik at resultatene fra dyreforsøk må anvendes på menneske og andre arter med forsiktighet.

De stoffene som virker mest lovende etter utprøvinger i dyremodeller går videre til klinisk utprøving. Denne testingen utføres vanligvis i ulike faser:

- I. Hvordan tolereres stoffet av mennesket?
- II. Hvilken krefttype er mest følsom for behandlingen?
- III. Er stoffet bedre enn dagens behandling?

## Kapittel 3 **Osteosarkom**

Osteosarkom (OS) er den hyppigste av knokkeltumorene hos hund og utgjør ca. 80% av disse. OS forekommer i 4-6% av alle krefttilfellene hos hund (9). Den ses hyppigst hos middelaldrende (gjennomsnittsalder 7 år) hunder av de store rasene. I Norge har rottweiler, newfoundlandshund, irsk ulvehund og grand danois størst relativ risiko for å utvikle OS (9). Predileksjonssteder er i metafyseområdet i de lange rørknoklene: Distale radius og proximale humerus, samt distale femur og proximale og distale tibia. Tumoren metastaserer tidlig i sykdomsforløpet; ved diagnosetidspunktet har 90% lungemetastaser. *Symptomene* innebærer hovedsaklig halthet og hevelse. Akutt halthet oppstår pga. patologiske mikrofrakturer, med voldsom hevelse i beinet og sterke smerter. Beinet kan være ødematøst fortykket ved venøs eller lymfatisk blokkade.

**Biopsi/histologi:** Malign spolcelletumor som produserer osteoid. Histologiske subgrupper inkluderer osteoblastiske, fibroblastiske, chondroblastiske, telangektatiske, osteoklastiske og dårlig differensierte osteosarkomer.

I studier har en histologisk gradering av tumor vist å være en god indikator for prognosen. Histologisk grad har vist å ha en signifikant effekt på overlevelsestid når graderingen er basert på antallet mitoser og blodkarinvasjon (10).

En inflammatorisk komponent er ofte tilstede i fraktur-assosierte sarkomer.

### ***Komparative aspekter***

Osteosarkom er mye vanligere hos hund enn hos mennesker. Histologisk er osteosarkom identisk hos de to artene. Predileksjonsstedet for osteosarkom er hos begge i metafysen i

lange rørknokler. Sykdommen metastaserer til lungene tidlig i forløpet, og amputasjon som eneste behandling gir ikke varig helbredelse hos flertallet (amputasjon – helbredelse: 10-20% hos mennesker, < 5% hos hund). Hund egner seg godt som klinisk modell for utprøving av behandlingsopplegg ved osteosarkom. Den kostbare kjemoterapi som benyttes hos mennesker i tillegg til kirurgi, har forbedret overlevelsen betydelig, men fortsatt dør 40% av sykdommen (4,5).



## Kapittel 4 **Etablerte behandlingsmetoder ved osteosarkom**

### **Terapimuligheter for hund**

- Kirurgi og kjemoterapi med eller uten strålebehandling. Kirurgi innebærer både amputasjon og beinsparende kirurgi med allografter. Kjemoterapi omfatter ulike protokoller der forskjellige platinum-stoffer (eks. cisplatin, lobaplatin, carboplatin, doxorubicin, methotrexate) brukes.
- Strålebehandling palliativt.
- Eutanasi.

### **Terapimuligheter for mennesker**

I de siste ti årene er det på humansiden gjort store fremskritt i behandlingen av sarkomer, men fortsatt dør 40% av sykdommen. Behandlingen av osteosarkom starter med cellegiftkur med en gang diagnosen er klar. Årsaken er faren for spredning til lungene og andre deler av skjelettsystemet. Hovedsvulsten har utløpere til vevet som omgir den. Det er derfor nødvendig å operere bort både svulsten og risikoområdet. I de tilfellene der det er nødvendig å operere bort en knokkel helt eller delvis, kan man nå transplantere inn et nytt benstykke, enten fra et annet sted i pasientens kropp, eller fra en benbank. Det kan også være aktuelt å operere inn en metallprotese eller leddprotese.

Humant har langtidsoverlevelsen for pasienter med osteosarkom økt betydelig etter at man startet med neoadjuvant kjemoterapi, dvs. preoperativ cytostatikabehandling der effekten på primærtumor influerer på valg av postoperativ kjemoterapi. Pasienter med dårlig histologisk effekt har signifikant dårligere overlevelse, og disse får mer intensiv

postoperativ behandling. Kjemoterapien som tilbys humane osteosarkompasienter er svært intensiv og basert på høydose metotrexat, cisplatin, doxorubicin og ifosfamid.

Det er viktig med tidlig, adekvat smertebehandling.

## Nyere terapiformer

Det er nødvendig å finne mer spesifikke måter å angripe malign vekst enn den konvensjonelle behandlingen med uselektive og sterkt toksiske midler. Derfor gjøres det for tiden store anstrengelser for å utvikle ny terapi basert på innsikt i normale og maligne cellers biologi og regulering, svulstenes vekstmønster, immunologiske forhold osv. Det er også en økende forståelse for at slik behandling må rettes ikke bare mot den enkelte maligne celle, men mot hele cancersykdommen i organismen, dvs. mot mekanismene i tumor/vert-relasjonen, og spesielt mot invasjon og metastasering som i de fleste tilfellene er det som til sist tar livet av pasienten.

Et eksempel på en av de nyere terapiformene er *immunterapi* som omfatter f.eks. ulike former for aktiv immunisering, potensering av aktiv immunrespons og bruk av tumorrettede antistoffer.

Det forsøkes også med *målstyring av kjemoterapi* for å øke den selektive treffsikkerheten mot cancercellene. Cytostatika, radioaktive isotoper eller potente proteintoksiner kan koples til *bærmolekyler*, fortrinnsvis monoklonale antistoffer eller vekstfaktorer, for å oppnå mer selektiv affinitet mot målcellene.

*Genterapi*, hvor målsetningen er å bringe et nytt gen inn i cellen eller reintrodusere et som er tapt for å gjenopprette nødvendig funksjon er også gjenstand for forskning.

*Celledifferensiering*, der man normaliserer maligne celler ved å indusere differensiering, forsøkes via *intracellulær signaltransduksjon* der reseptorer, tyrosin kinaser og proteinkinaser har en sentral rolle.

**Hemming av angiogenese** er et av de områdene av ny behandlingsutvikling som har vakt størst oppmerksomhet. Betydningen av angiogenese for tumorvekst og metastasering ble foreslått av Judah Folkman for over 25 år siden og de terapeutiske mulighetene har ligget implisitt hele tiden (8). I eksperimentelle modeller er det vist at effektivt angrep på tumor er mulig dersom man kan ramme neovaskulariseringen. En rekke stoffer har anti-angiogenetisk effekt. *Endostatin* (18 kDa fragment av kollagen) og *angiostatin* (38 kDa fragment av plasminogen) er naturlig forekommende inhibitorer av angiogenese ved hemming av karendotelets proliferasjon (11). Direkte virkning på endotelet har også flere farmakologiske stoffer, som *TNP-470* (syntetisk analog av fumagillin, et antimykotisk antibiotikum) og talidomid (8). Andre faktorer virker antiangiogenetisk til virkningen av de angiogenesestimulerende vekstfaktorene FGF og VEGF på deres reseptorer, det gjelder antistoffer, suramin m.fl. Flere kliniske forsøk med angiogeneseinhibitorer pågår nå.

### ***Adjuvant behandling***

Til tross for at primærtumor og eventuelle lymfeknutemetastaser er kurert med kirurgi eller stråling, kan pasienter senere utvikle fjernmetastaser. Disse må derfor være utviklet fra kreftceller som var spredt fra primærtumor eller lymfeknutemetastaser på et tidlig tidspunkt, før primærbehandlingen ble avsluttet. Mange kreftsykdommer, deriblant osteosarkom, må anses som potensielt generaliserte sykdommer.

Mikrometastasenes størrelse har betydning for effekt av cytostatikabehandling. I dyreforsøk er det et inverst forhold mellom metastasenes størrelse og sjansen for kurasjon. Ved flere tumorformer gis adjuvant/neoadjuvant kjemoterapi som ledd i primærbehandlingen i tilslutning til kirurgi og/eller strålebehandling. Dette gjelder bl.a. osteosarkom.

## Kapittel 5    **Anekdotisk litteratur om haibrusk**

### *Historikk*

I 1970-årene greide forskerne for første gang å påvise at angiogenetiske substanser i normale celler var under streng kontroll av antiangiogenetiske faktorer (angiostatin og senere endostatin), og at dette innebar muligheter for en ny fremgangsmåte i behandling av malign cancer (11). Ville det være mulig å forhindre sykdom ved å tilføre pasientene mer av dette stoffet som de allerede hadde i cellene sine, og fantes det en "ekstern" kilde for angiogenesehemmere?

Brusk har ingen blodkar, utenom i fosterlivet der det skjer en kraftig blodtilførsel som stopper tidlig (12). Etter dette forblir vevet avaskulært. Når brusken omdannes til annet vev, for eksempel til knokkel, gjendannes blodkar i det nye vevet. Ergo må brusk inneholde faktorer som regulerer/hindrer blodkarutvikling. Dette ledet til starten på forskningen rundt brusk og dens spesielle antiangiogenetiske kvaliteter. Det ble isolert faktorer som forhindret tumorneovaskularisering fra scapula hos storfe (2). Samtidig vokste det fram ny kunnskap; som for eksempel at når en svulst ikke er i stand til å skape nytt blodkretsløp, kan den heller ikke vokse seg større enn en *blyantspiss* (12,13). Svulster eller metastaser på en slik størrelse har mindre skadelig potensial for pasienten. Som ethvert annet vev har tumorceller behov for tilførsel av næringsstoffer og oksygen, og for fjerning av avfallsstoffer. En tumor er helt avhengig av nydannelse av kapillærer for å kunne vokse seg større. Dermed kan man ved å tilføre stoffer som forstyrrer denne prosessen "sulte" en tumor.

I kalver utgjør brusk ca. 0,6% av den totale kroppsvekten (2). Brusk er i det hele tatt til stede i svært beskjedne mengder i pattedyr. I motsetning til pattedyrenes kalkbaserte

skjelett har haier et endoskjelett som utelukkende består av brusk. Brusken utgjør omtrent 6% av haiers totale kroppsvekt. Undersøkelser har vist at angiogenesehemmere isolert fra haibrusk er mer potente enn de bovine (2). Alt dette gjør haien til en mye bedre og rikere bruskkilde.

En annen ting som i årevis har forundret forskerne er at haier meget sjelden får cancer, selv ikke ved inngift av store mengder sterke karsinogener (12).

### ***Pasienthistorier***

Kirchheiner (2000) beskriver mange tilfeller der kreftpasienter og pasienter med andre sykdommer mener seg hjulpet av haibrusk (12): I Mexico begynte åtte kvinner med uhelbredelig brystkreft inntak av 30-60 g haibrusk daglig. Etter 6-8 uker var svulstene deres betydelig mindre. Ytterligere to meksikanske kvinner hadde fibromer i livmoren som forsvant etter behandling med haibrusk.

I Panama ble en 43 år gammel mann med lungekreft med metastaser til knokler og hjerne gitt haibrusk. Etter ca. 6 måneder var både smertene i skjelettet og dobbeltsynet forsvunnet. En annen pasient opplevde total remisjon av sin levercancer etter 8 uker uten noen annen form for behandling enn haibrusk gitt som klyster. I Costa Rica ble en kvinne med en grapefrukt-stor underlivssulst som ikke kunne bortopereres gitt haibrusk. Etter ca. 6 måneder var svulsten på størrelse med en valnøtt, pasienten hadde gjenvunnet sin appetitt og vendt tilbake til et normalt liv.

Ytterligere åtte pasienter fra Mexico; deriblant med inoperabel livmor/blærekreft, endotelialt hemangiom i skjeden på 12×12 cm, sarkom som dekket hele baksiden av ene låret, livmorkreft med metastase til korsbenet og bukhinnesvulst. Alle, så nær som én pasient med dobbeltsidig brystkreft med spredning til brystkasse og hud, opplevde at deres svulstmasser ble redusert med 30-100 % innen de påfølgende to måneder.



En undersøkelse fra Cuba ble referert med hele 19 pasienttilfeller, blant andre disse: En 56-åring med delvis bortoperert hjernesvulst startet med haibrusk. Etter 6 uker var det ingen endring i hans tilstand. En 82-åring med prostatakreft opplevde bedring etter bare 2 uker på haibrusk; smertene forsvant, han begynte å jogge igjen og svulsten skrumpet inn. En 73 år gammel mann med en hurtigvoksende svulst ut fra tungeroten kunne verken spise eller svelge pga. blokkeringen. Etter 4 uker med haibrusk kunne han igjen innta mat og svelge, han følte seg langt bedre og var begynt å legge på seg. Tumoren var skrumpet fra 30×32 mm til 25×18 mm. En 72-åring med meget smertefull kreft i spiserøret, var smertefri etter 4 ukers haibrusk-behandling og halsen var bare 30% blokkert i forhold til tidligere 50%.

Enkelte av beretningene fortøner seg rent bibelske: En 47-årig kubansk kvinne hadde en usedvanlig stor nydannelse i den ene eggstokken - hele 90 cm lang. Den fylte ut hele bukhulen og var så smertefull at hun ikke kunne røre ved sin mage. Etter 6 uker med haibrusk var tumoren skrumpet til 85 cm i lengde, hun var mye "løsere" i buken og smertene var forsvunnet. En 63 år gammel kvinne hadde også eggstokk-kreft, med spredning til lungene. Det ble påvist 2 liter væske produsert av svulstcellene i hennes ene lunge. Etter 6 uker haibruskbehandling var all væsken borte. Kvinnen hadde i tillegg gått på vandrivende medikamenter, men legene mente at det var helt urealistisk at vandrivende alene kunne fjerne så mye væske. I tillegg gav legene haibrusken æren for at væskeproduksjonen i svulstcellene ble forhindret.

Denne kubanske undersøkelsen startet med 29 "oppgitte" pasienter. Ni døde i løpet av de 17 første ukene, én valgte å forlate studien. Tilbake var de ovennevnte 19. Senere døde i følge Kirchheiner (2000) 6 av dem - ikke av cancer, men pga. hjertesykdom, lungebetennelse, ulykker, etc. Fjorten pasienter var i live 3,5 år etter undersøkelsens begynnelse, og disse levde da et normalt liv. Det ble siden sterkt kritisert at pasientene

overhodet var tatt med i studien, da deres sykdom var så avansert at de i utgangspunktet ikke kunne overleve.

Kirchheiner (2000) omtaler flere tilfeller også fra Danmark (12): En kvinne i 60-årene fikk sin dødsdom av legene da to store, maligne tumores ble diagnostisert i en sterkt forstørret lever. Kvinnen ble etter hvert oppmerksom på haibrusk gjennom et ukeblad, og startet med dette. Ett år etter var kvinnen fremdeles i live, hadde ikke smerter og god allmenntilstand, og hadde gått minst 10 kg opp i vekt. Pasienten rapporterte også om en vesentlig forbedring av hennes gikt i denne perioden.

En 30-årig alenemor fikk konstatert en svulst på 8×5 cm i diameter på innsiden av korsbenet med infiltrering av bukhole og korsben. Denne ble delvis operert bort, og hun fikk beskjed om å leve hver dag som det var den siste. Deretter fikk hun behandlinger med kjemoterapi, men begynte ved siden av dette å spise haibrusk. Hun opplevde dramatisk forbedring; kunne snart gå igjen og gikk opp i vekt. Ca. 4 måneder senere kunne ikke legene finne spor av tumoren. Ved oppfølgingen ett år etter hadde pasienten hatt tilbakefall som medførte strålebehandling, men levde tross dette et bortimot normalt liv.

Et yngre skolebarn hadde slått kneet, som ble hovent og ikke ville gro. Det ble konstatert beinkreft. Legene ønsket amputasjon og gutten ble behandlet med kjemoterapi samt soneterapi, C-vitamin, haibrusk og andre alternative midler. Ved operasjonstidspunktet var tilstanden så bra at benet likevel kunne reddes. Kirchheiner (2000) hevdet i denne forbindelse at det finnes rapporter som tyder på at osteosarkom reagerer meget positivt på selv små mengder haibrusk (12). Pasienten var i live og aktiv ett år etter, men avgikk senere ved døden ”etter å ha blitt overført til annen behandling”.

Kirchheiner (2000) beskriver også en hund, en 12 år gammel cocker spaniel som ikke kunne gå trapper eller selv komme opp i sofaen grunnet leddgikt. Den hadde også sterkt nedsatt syn og eierne hadde ikke hørt den gjø på mange år. I tillegg hadde den fire svulster i brystet og to fettknuter. I mars 1993 begynte eierne å tilsette haibruskkapsler til hundematen. Den påfølgende sommeren fikk hunden en "ny ungdom"; den løp omkring, snappet etter fluer (ergo så den mye bedre) og gjødde etter fremmede. Svulstene skrumpet inn til harde små knuter, og hang til sist i en tynn tråd som kunne klippes av. Hunden levde glad og aktiv til den i januar 1994 døde av hjerneblødning (12).

Felles for alle disse pasienthistoriene er at pasientene er uhelbredelig syke, og at de fleste opplever smertelindring først og fremst, minkende tumorstørrelse og forlenget levetid i forhold til den opprinnelige prognosen. Felles er også at det er dårlig redegjort for pasientenes sykdomshistorie, og det gis ingen informasjon om CR, PR, osv. De fleste undersøkelsene er ikke publisert, noe som svekker troverdigheten ytterligere. Hunden som fikk haibrusk finnes det heller ikke gode, troverdige opplysninger om, som sannsynliggjør at haibrusk har effekt ved kreft. Det forelå ikke histologisk tumordiagnose. Den bedre allmennstatus kunne kanskje tilskrives normale svingninger i skjelettsykdommen og kostholdsendingene.

### ***Stuerent?***

Til tross for sine påståtte lovende egenskaper har haibrusk vanskeligheter med å bli akseptert i kreftterapien. Flere forsøk viser lite tilfredsstillende resultater for pasientene (14,15). Tilhengerne hevder muligheten for at de fleste sykdommer som brer seg via neovaskularisering, kan kontrolleres av haibrusk eller beslektede substanser. Det være

seg alt fra cancerbehandling og –forebygging til leddgikt, psoriasis, øyelidelser, immunstimulering og smertelindring. Kirchheiner (2000) hevder at bruken av haibrusk er utbredt på lukkede, eksklusive privatklinikker (12). Danmark er et av de få land der haibrusk har fått fotfeste utenfor disse.

### *Hvordan tilføres haibrusk?*

Haibrusk skal helst tas på tom mage eller utenom måltider. Det er individuelt om kapsler eller pulver passer best (svelgeproblemer pga. det store antall kapsler, usmak på pulveret). Haibrusk kan også tilføres som klyster, vaginalt (kommer an på tumorlokalisasjon), eller påsmøres direkte på huden/overflaten av en ulcerativ tumor.

Haibrusk har status som kosttilskudd og selges i helsekostforretninger, og dosen på etiketten må derfor være mye lavere enn den som brukes i cancerbehandling. Det finnes flere kommersielle haibruskpreparater tilgjengelig i Norge, for eksempel "Escualbiol". I Danmark blir "BiOrto" kapsler og pulver av Kirchheiner (2000) betegnet som det beste produktet (12).

Dosering brukt i alternativ kreftterapi er 1-1,5 g/kg, avhengig av sykdommens utbredelse, tumorens tilgjengelighet og pasientens kroppsstørrelse (12).



### ***Bivirkninger og forsiktighetsregler***

Hovedkomponentene i haibrusk er proteiner (ca. 40%) og glykosaminoglykaner (GAGs, 5-20%). Det resterende består hovedsakelig av kalsiumsalter (16).

Det er fra tilhengers side hevdet at haibrusk ikke har bivirkninger i farmasøytisk forstand, og at den ikke har effekt på allerede eksisterende blodkar (12). Likevel skal man unngå haibrusk i særskilte situasjoner: ved sårheling etter operasjon eller ulykke, ved hjertesykdom, ved svangerskap (fosterutvikling), samt i ukene før og etter en operasjon. Bivirkninger kan arte seg som kvalme, forstoppelse eller en form for allergi. Det er viktig at haibrusk blir godt nok rensset for for eksempel kjøttproteiner under fremstillingen (12).

## Kapittel 6 Vitenskapelig litteratur

Lee og Langer (1983) gjorde en original og viktig undersøkelse der de beskrev antiangiogenetisk aktivitet i haibrusk (2). Finner og vertebrae fra haien *Cetorhinus maximus* ble rensset, ekstrahert og inkorporert i 1 mm<sup>3</sup> store pellets. En 1,5 mm<sup>3</sup> stor bit av en type karsinom som induserte karinnvekst i cornea ble implantert i cornea hos kaniner. Samtidig ble det mellom biten og kanten av cornea implantert en pellet. Hos kontrollgruppen ble det implantert det samme tumorvev og en pellet uten virkestoff like stor som haibruskkelleten.

Man fant at haibruskekstraktet signifikant hindret tumorindusert neovaskularisering. Tre ulike tester ble gjennomført og inhibering ble observert i alle tilfellene. Etter 19 dager hadde alle kontrollene store tumores på cornea, mens ingen av de haibrusk-behandlede hadde tumores. Alle «haibrusk-corneaer» hadde sparsom vaskularisering og soner med fullstendig inhibisjon rundt pelletene. Gjennomsnittlig karlengde var 75% kortere enn hos kontrollene.

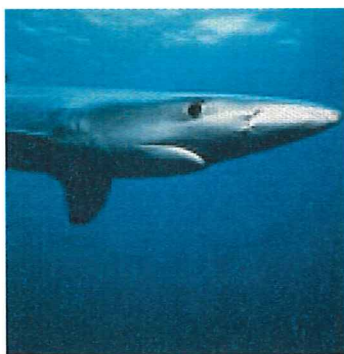
Det ble uttrykt usikkerhet om alle haier inneholder antiangiogenetiske faktorer og om det dreier seg om det samme inhiberende molekylet hos kalv og hai. Undersøkelsen konkluderte med at haibrusk har mange av de samme biokjemiske aktivitetene som kalvebrusk, men er mye mer potent. Det syntes ikke som om haibrusk virket direkte på selve tumorcellene, men derimot på kapillærene. Forfatterne spekulerte i om angiogeneseinhibitorene blokkerte proteolytiske enzymer som for eksempel trypsin og kollagenase.

Oikawa og medarbeidere (1990) isolerte en hittil ukjent varmemestabil antiangiogenetisk substans fra bruske fra en japansk haiart (*Glyphis glaucus*) ved ultrafiltrering og senere testing på kanin-cornea og CAM (chicken ChorioAllantoic Membrane) (3). Ulike fraksjoner fra framstillingen av brusken ble undersøkt.

En type karsinom hos kanin ble implantert ( $1,5 \text{ mm}^3$ ) i en lomme i cornea hos hannkaniner under pentobarbitalanestesi med lokal applikasjon av oxybuprokain. Mellom tumoren og limbus la man inn en polymerpellet innsatt med haibruskekstraktet. Den angiogenetiske responsen i cornea ble vurdert 20 dager etter implantasjon og gradert fra 0 (ikke observert nydannelse av kar) til +3 (mange neovaskulariseringer med tumorvekst). Den inhiberende aktiviteten forekom i molekylfraksjonen med molekylvekt  $10^3$ - $10^4$ .

I CAM prøven ble en pellet innsatt med haibruskekstrakt plassert oppå et nylig befruktet kyllingembryo inne i egget. To dager senere ble graden av angiogenese (det vil si diameteren av det vaskulære arealet) på chorioallantois bestemt. Inhibisjon av embryoangiogenese ble evaluert som det avaskulære området i CAM. Man fant inhiberende aktivitet i de samme ekstraktene som over.

Disse forsøkene indikerte at den angiogenetiske inhibitor i bruske fra japansk hai er mindre enn den som fins i kalvebruske og i Lee's haibruske (2).



Sheu og medarbeidere (1998) fant ved å studere CAM *in vivo* og HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cell) migrasjon og proliferasjon *in vitro*, fram til stoffet U-995 fra blåhaien (*Prionace glauca*) som viste seg å være en potent inhibitor for angiogenese (1). Rense- og isoleringsmetoder var utførlig beskrevet. Det ble isolert to peptider, henholdsvis på 10 og 14 kDa som til sammen utgjorde U-995. Det var ingen forskjell mellom disse to mht. å hindre angiogenese i CAM assays, derfor ble det ikke gjort forsøk på å separere dem ytterligere. Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ble benyttet til å indusere angiogenese i de 10 dager gamle kyllingembryoene gjennom et lite utskåret vindu i eggeskallet.

U-995 viste i denne studien en markert inhibering av HUVEC migrasjon og proliferasjon. Den antiangiogenetiske aktiviteten ble kun observert for karendotel og ikke for fibroblaster eller musmelanomceller, noe som indikerte at den anti-proliferative effekten av U-995 var spesifikk for vaskulært endotel. Det ble observert effekt kun på nydannede kar, mens de pre-eksisterende ikke var affisert. I tillegg fant forskerne at stoffet hadde anti-kollagen aktivitet. U-995 syntes å være non-toksisk (CAM).

Det ble også foretatt et tumorcellevekst-forsøk, der celler av en sarkomtype ble inokulert subkutant (sc) på ryggen til mus. Tre dager senere startet man daglig administrering av U-995 enten intraperitonealt (ip) eller peroralt (po) i 20 dager. Samtidig ble det gjort et metastaseforsøk der man injiserte melanomceller iv hos mus, hvorpå inngift av U-995 skjedde ip eller po i 14 dager. Etter avlivning telte man melanomkolonier på overflaten av lungene.

Forsøkene viste at administrasjon av U-995 ip, men ikke po, signifikant hindret vekst av denne sarkomtypen. Ip administrasjon gav også en markert reduksjon av antallet metastatiske melanomkolonier i lungene, mens stoffet gitt po ikke gav signifikant



reduksjon. Konklusjonen var at U-995 ikke ble absorbert gjennom tarmveggen. Substansen var en kraftig inhibitor for angiogenese, antakelig ved hemming av endotelcelleproliferasjon, -migrasjon og prevensjon av den kollagenolytiske effekt. Dette medførte at bruk av U-995 til å redusere tumorcellevekst kunne forsvares.

I Berbari og medarbeidere (1999) sin studie deltok 29 frivillige, friske menn med gjennomsnittsalder 27 år (17). Ni mottok et placebo (7 ml vann), 10 mottok 7 ml flytende haibrusk og de resterende 10 mottok 21 ml flytende haibruskekstrakt. Dette ble gitt oralt hver dag i de 23 dagene studien varte. Haibruskekstraktet er kommersielt tilgjengelig under navnet CarTCell fra Æterna Laboratories Inc. På dag 12 ble et inert polyvinylalkohol-implantat omgitt av perforert silikon plassert sc på deltakerne. Evaluering av den gjennomsnittlige endoteliale celletettheten ble brukt som et mål på angiogenesen. Dannelsen av granulasjonsvev uten inflammasjon rundt polyvinyl alkohol implantatet ble registrert. Det var en signifikant nedsatt endotelcelletetthet i implantatet hos deltagerne som hadde fått flytende haibruskekstrakt sammenlignet med de to andre gruppene.

Gruppen som fikk 7 ml flytende haibruskekstrakt:  $2,24 \pm 0,10$  gj.sn. endotelc.tetthet.

Gruppen som fikk 21 ml flytende haibruskekstrakt:  $2,47 \pm 0,10$  gj.sn. endotelc.tetthet.

Gruppen som fikk placebo:  $3,15 \pm 0,11$  gj.sn. endotelc.tetthet.

$P < 0,01$ .

<i>Endotelcelle tetthet Gradering 1-5</i>	<b>PLACEBO</b>	<b>7 ml (haibruskekstrakt)</b>	<b>21 ml (haibruskekstrakt)</b>
<i>Grad 1</i>		◆◆◆◆	◆◆◆◆◆
<i>Grad 2</i>	◆◆◆◆	◆◆◆◆	◆◆◆
<i>Grad 3</i>	◆◆	◆	◆
<i>Grad 4</i>	◆◆	◆	◆
<i>Grad 5</i>	◆		

Tabell 1. Hver ruter representerer et individ.

Disse resultatene demonstrerte at haibruskekstraktet kan inhibere sårangiogenesen hos friske menn. Korrelasjonen mellom hydroxyprolin-innholdet av implantatet (en markør for kollagen avsetning) og endotelcelletetthet var ikke signifikant. Dette indikerte at effekten av flytende haibruskekstrakt som ble observert var spesifikk for endotelcelleproliferasjonen.

Undersøkelsen konkluderte med at haibruskekstraktet inneholdt ett eller flere molekyler som inhiberte angiogenesen etter å ha krysset tarmveggen. Det ble ikke påvist en signifikant økning i effekten av haibruskekstraktet ved tredobling av dosen.

I en studie gjennomført av Morris og medarbeidere (2000) fikk rotter (ca. 200g) implantert rottens 9L-gliasarkom intracerebralt (18). Haibruskpulver fra Larkhall Laboratories, London, ble administrert oralt med en daglig dose på ca. 2000 mg/kg kroppsvekt.

Atten rotter ble behandlet med stråleterapi. Ni fikk Boron neutron capture terapi (BNCT) alene, mens de resterende ni mottok haibrusk i kombinasjon med BNCT. Haibrusk-administrasjon startet dagen etter tumorimplanteringen og fortsatte inntil dag 43 etter implanteringen.

En gruppe på 34 rotter med tumor ble ikke behandlet med BNCT. Av disse mottok 10 ingen behandling, 10 fikk 3 ml vann oralt daglig. Syv fikk en daglig dose med haibrusk og overlevende ble avlivet 43 dager etter tumorimplantasjon. Den gjenværende gruppen på syv rotter fikk også en daglig dose med haibrusk, men ble ikke avlivet før de var moribunde.

I studien var den gjennomsnittlige overlevningstiden til rotter som ikke mottok behandling  $21,3 \pm 0,7$  dager etter tumorimplantasjon. Rottene som fikk administrert vann daglig overlevde i gjennomsnitt i  $20,7 \pm 0,5$  dager.

I gruppen som mottok haibrusk var to av syv rotter levende og tilsynelatende ved god helse da de ble avlivet ved 43 dager. Ved obduksjon ble det funnet at tumoren var fire ganger mindre hos disse enn hos kontrollgruppen. De gjenværende fem rottene hadde en gjennomsnittlig overlevelsestid på  $24,0 \pm 2,3$  dager, noe som var signifikant lenger enn de ubehandlede rottene ( $p < 0,02$ ).

Hos rottene som fikk haibrusk og som ikke ble avlivet før de var moribunde, var overlevelsestiden  $24,4 \pm 3,9$  dager, hvorav en av rottene overlevde til dag 48 etter tumorimplantasjonen. Dette indikerte ifølge forfatterne at tumorveksten i rotter som overlevde etter opphørt haibruskadministrering (dag 43) var rask.

Ved sammenligning av de to gruppene som mottok BNCT behandling, ble det ikke funnet at haibrusk i kombinasjon med BNCT gav en signifikant forskjell i overlevelsesprofilen. Studien konkluderte med at haibrusk gitt alene signifikant økte overlevelsestiden til rottene med tumor, og forfatterne antok at dette skyldtes en antiangiogenetisk effekt. Forfatterne konkluderte også med at haibrusk ikke økte virkningen av BNCT.

Davis og medarbeidere (1997) demonstrerte ved hjelp av "mesenteric window assay", at haibrusk som ble administrert oralt til rotter hadde en signifikant antiangiogenetisk aktivitet (16). Prøver av to ulike batcher (A og B) haibrusk fra McFarlane Laboratories Ltd. ble innlemmet i dietten til hann- og hunnrotter. Angiogenese i avaskulære "mesenteric windows" ble induisert ved mastcellestimulering to ganger daglig i 4,5 dager. Foring med haibrusk-supplement startet to uker før induksjon av angiogenese og varte til avlivning 16 og 25 dager senere. Vaskularisert areal i "mesenteric windows" var signifikant mindre hos rotter foret med haibrusk sammenlignet med kontrollene. Batch

A syntes å være mer effektiv enn B, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Haibrusk reduserte angiogenesen like effektivt hos hanner og hunner.

Forfatterne konkluderte med at den inhibitoriske faktor i haibrusk fremdeles var virksom etter absorpsjon fra fordøyelsestraktus.

Miller og medarbeidere (1998) har foretatt en fase I/II studie over sikkerheten og effektiviteten av haibrusk i behandling av pasienter med langt fremskreden (stadium III-IV) cancer (14). Det var i utgangspunktet 60 pasienter, men hele 35 av disse falt fra i løpet av de 21 månedene studien varte. Undersøkelsen ble utført på grunnlag av den voksende populariteten og dårlig kontrollerte bruken av haibrusk i USA, og mangelen på publiserte fase I/II studier. Forfatterne hevdet i studien at på grunn av at den antiangiogenetiske aktiviteten i haibrusk fortsatt var ukjent, fantes det heller ingen data tilgjengelig over absorpsjon, farmakokinetikk, biotilgjengelighet, stabilitet, immunmodulering, toksisitet dose-eskalering, eventuelt synergi/antagonisme med andre stoffer som motvirker kreft.

Pasientene ble behandlet med 1,0-1,3 g haibruskpulver/kg kroppsvekt (produsent Cartilage USA) oralt før måltider, fordelt på 3 doser pr dag. Pulveret ble utblandet i fruktjuice. Haibrusk var den eneste cancerbehandling som ble gitt i perioden. Livskvalitet ble kvantifisert ved bruk av den såkalte FACT-G skala ut fra svarene på spørsmål av sosial, fysisk, familiær, emosjonell og funksjonell art.

Ingen av pasientene opplevde signifikant forbedring i livskvalitet. Ingen CR eller PR ble observert, men 10 av 60 pasienter hadde SD i 12 uker eller lengre. Haibrusk-dosene i denne studien ble generelt godt tolerert, og var ikke assosiert med hematologisk eller biokjemisk toksisitet. Hverken hyperkalsemi eller hepatitt (19) /unormale leververdier ble observert, ei heller negative effekter på immunparametre. Toksisteteten var generelt

mild (grad 1) til moderat. Det oppstod grad 3 toksisitet i 5 tilfeller. Fjorten av 20 rapporterte bivirkninger var av gastrointestinal natur; kvalme, oppkast eller konstipasjon (forstoppelse).

Forfatterne konkluderte med at populariteten til haibrusk som potensiell anticancer-terapi er forbrukerdrevet. Haibrusk-terapi med denne dosering og administrasjonsvei for bryst-, colon- og lungecancer viste ingen anticancer-aktivitet. Studien synes å ha klare svakheter, blant annet fordi den ikke var randomisert, gjennomsnittsalderen var høy - 63 år - og over halvparten av deltagerne falt ut underveis. Pasientmaterialet var svært uensartet; krefttypene var bryst-, lunge-, colorektal-, prostata-, blære- og hjernecancer, samt en type lymfom. Det var få representanter for hver cancertype. Alle var "oppgitt" i den forstand at deres sykdom allerede var for langt kommet til at konvensjonell behandling kunne hjelpe. Spørsmålet om haibrusk enten alene eller sammen med konvensjonell kjemoterapi i tidlige stadier av cancer kan ha noen fordelaktig virkning, ble heller ikke besvart. Det påpektes også at den signifikante SD-raten på 16,7% på grunn av det lave antallet pasienter man til slutt endte opp med var for usikker.

I et innlegg i *Annals of Internal Medicine* fra 1996, beskriver Ashar og Vargo et tilfelle av antatt medikamentindusert hepatitt hos en 57-årig mann (19). Mannen hadde i 3 uker vært plaget av svimmelhet, oppkast, diaré og anoreksi. Det viste seg at han 10 uker før hospitalisering hadde begynt å ta kosttilskudd i form av haibrusk. Grunnet en endring i lukten fra preparatet, sluttet han med det få dager før symptomene startet. Mannen brukte ikke andre medikamenter, røykte én pakke sigaretter daglig og benektet bruk av alkohol eller narkotika. Han hadde heller ingen historie med blodtransfusjon.

Undersøkelsen viste lavgradig feber, gulsott, skleral ikterus og mild ømhet i høyre øvre kvadrant av abdomen. Leveren var glatt i kanten og 12 cm i diameter. Leververdier som

ASAT og ALAT, AP og bilirubin var forhøyet. Ultralydundersøkelse, CT og endoskopi med mer viste ingen abnormaliteter. Pasienten ble utskrevet med tentativ diagnose medikamentindusert hepatitt. Kontroll 6 uker senere viste normal leverfunksjon. Denne kasuistikken gir ikke uomtvistelig bevis for forbindelsen mellom haibrusk og hepatitt, men det er grunnlag for ytterligere gransking av kosttilskudd.

I en dansk studie har Horsman og medarbeidere (1998) undersøkt effekten av to kommersielle haibruskpreparater («Sharkilage» og «MIA Shark Powder») på vekst og metastasering av en spesiell type karsinom hos mus (15). Grunnen til at denne tumortypen ble benyttet var at den er kjent for å respondere godt både på konvensjonelle kreftbehandlingstyper og antiangiogenetisk terapi, i tillegg til at den ofte er opphav til lungemetastaser.

Det ble brukt hann-mus som alle fikk implantert tumorvev i høyre bakfot. Alle utviklet tumor. Haibrusk-løsning (0,5 ml) ble gitt oralt i 25 dager (fire grupper for hvert produkt), kontrollgruppen fikk enten ingen behandling eller sterilt vann. Ved enden av perioden ble musene som ikke allerede var døde avlivet. Nedgang i kroppsvekt samt tumorvolum (formel:  $D1 \times D2 \times D3 \times \pi / 6$ ) ble kontrollert daglig, og graden av lungemetastaser ble bestemt ved obduksjon.

Vektreduksjonen på 15-20% i kontrollgruppen var ikke signifikant forskjellig hos haibrusk-gruppene. Ingen av haibrusk-dosene brukt i denne studien hadde signifikant inhiberende effekt på veksten av primærtumor. Dosene ble godt tolerert av forsøksdyrene. Det kunne heller ikke ettervises at de to ulike ekstraktene hadde innvirkning på den metastatiske spredning sammenlignet med kontrollene. Forfatterne kunne altså ikke påvise noen effekt av oral administrasjon av haibruskekstrakter på vekst og metastatisk spredning for denne murine tumormodellen.

Det ble også pekt på vanskeligheten med å sammenligne musedosene med humane doser. I tillegg sattes spørsmålstegn ved hvor mye av substansen som faktisk kommer inn i blodstrømmen og kanskje til slutt når tumorvevet, da proteinene i haibrusk er makromolekyler som vil ha vanskelig for å trenge gjennom tarmens mucosa. Dette argumenterer mot oral tilførsel av stoffet, og ledet til konklusjonen om at bruken av haibruskekstrakter i cancerterapi hadde ingen dokumentert effekt.

I et innlegg i *The Lancet* skrev Ernst (1998) at haibrusk var blitt «90-årenes kreftkur», noe han mente det ikke finnes vitenskapelige holdepunkter for og grenser til kvakksalveri (20). Han hevdet at Lee og Langer (1983) isolerte to glykoproteiner; sphyrnastatin 1 og 2 fra hammerhodehaien, og at disse var rapportert til å ha sterk antiangiogenetisk aktivitet og hemming av tumor neovaskularisering. Han stilte spørsmål ved om de store glykoproteinene i det hele tatt når blodkretsløpet når de tas oralt, siden makromolekyler vanligvis ikke absorberes intakte fra fordøyelsestraktus. Han utelukket ikke at små mengder sphyrnastatin 1 og 2 kunne unnsnippe fordøyelsen og nå en solid tumor via blodet.

Ernst hevdet at selv om dette skulle være riktig, er det mange av de kommersielle haibruskproduktene som kun inneholder bindemiddel eller konsistensgivere uten antiangiogenetisk aktivitet. Videre at ingen troverdige dose-responsdata eksisterer, ei heller biotilgjengelighetsstudier. Han påpekte også at det ikke foreløpig er publisert godt kontrollerte kliniske utprøvinger av haibrusk, og kritiserte at dosene som ble brukt i forsøk er mye høyere enn anbefalt på etikettene til de kommersielle produkter. Ernst hevdet at det finnes bevis for at haibrusk kan gjøre skade, under henvisning til Boik (1995).

Motinnlegget fra Simone og Simone (1998) oppgav at haibruskdosen i behandlingsprotokoller vanligvis er fra 80-100 g/dag oralt (21). De hevdet at det er riktig at haibrusk ofte er utblandet med dextran og konsistensgivere. Haibruskprodukter har status som kosttilskudd, og *må* derfor anbefale lave doser for å kvalifisere som dette.

Ernst og Cassileth (1999) så på validiteten av ukonvensjonelle former for cancerterapi (22). Artikkelen gir en oversikt over den nåværende kunnskapen om de mest brukte komplementære eller alternative modaliteter, det vil si haibrusk, misteltein, tymusterapi, essiac (urteblanding), hydrazinsulfat, 714-X, diett-regimer, vegetarianisme, grønn te og Panax ginseng.

Forfatterne omtalte «en ganske avslørende, fersk studie» fra Norge som fulgte 252 cancerpasienter i 60 måneder av deres sykdom (23). Det var en svak økning i bruken av komplementær/alternativ medisin (KAM) i løpet av denne perioden. Tjuesyv prosent av pasientene benyttet en form for KAM. Det interessante var at 5 års overlevelsesraten til KAM-brukerne ikke var signifikant forskjellig fra ikke-brukernes.

Mht. haibrusk pekte forfatterne på det faktum at fremmede proteiner som kommer inn i kroppen vil forårsake en immunrespons som i sin tur kan skape alvorlige allergiske reaksjoner. Videre at tarmen muligens ikke er en totalt ugjennomtrengelig barriere; det synes som om enkelte makromolekyler krysser den humane gastrointestinaltraktus. Derfor hevdet de at det i prinsippet er mulig for sphyrnastatin 1 og 2 å unnslippe tarmen og følge blodet til en eventuell tumor.

Forfatterne nevnte en studie fra USA som fant at 50% av cancerpasientene som inntok haibrusk opplevde forbedring i livskvalitet og appetitt, samt hadde mindre smerter. Dosen her var ca. 100 g/dag. Konklusjonen var imidlertid at ingen overbevisende data



eksisterer for å kunne forsvare haibrusk i cancerbehandling. Det samme gjelder for bovin brusk.

Endelig konklusjon for artikkelen var at ingen av de nevnte behandlingsmåter kunne tilby håp om helbredelse for kreft. Noen syntes lovende mht. forebyggende kreftbehandling. Det sanne potensiale for ukonvensjonelle modaliteter lå i støtteterapi og palliativ behandling. KAM promotert som kurativ eller livsforlengende innebar størst risiko for skade.

## Kapittel 7 **Bruk av hund som forsøksobjekt**

### *Etikk*

Å foreta utprøving av haibrusk hos hunder med spontant oppstått osteosarkom gir klare praktiske og etiske fordeler fremfor å benytte humane forsøkspersoner. Overføringsverdien av resultatene til den humane pasientsituasjon er stor, da sykdommen hos de to spesies er meget lik. Hos humane osteosarkompasienter vil haibrusk kun inngå som en meget liten del av behandlingsopplegget. Det har den konsekvens at effekten av haibrusk alene, er svært vanskelig å måle. Det etisk akseptable, tradisjonelle terapitilbud hos hunder med osteosarkom er svært begrenset, og de fleste hunder avlives etter kort tid uten behandling. Et behandlingsopplegg som inkluderer haibrusk kan da bli etisk akseptabelt.

Adekvat smertebehandling hos pasientene blir i en slik situasjon imperativt for at forsøket skal være etisk akseptabelt. God eierinformasjon og oppfølging er viktig.

### *Krav til kliniske forsøk*

I forbindelse med utprøving av nye cytostatika er det satt en del norske krav. Minimumskrav til effektforbedring anbefales i NOU 1997: 20 – Norsk Kreftplan (7) å være 5–10% absolutt økning i langtidsoverlevelse i forhold til ingen behandling eller tidligere standardbehandling ved helbredende (kurativ) behandlingsintensjon. Hvis målsettingen er livsforlengelse, bør man kunne dokumentere økning av median overlevelse med minst 20% eller minimum 3 måneder. For symptomlindring bør man kreve dokumenterbar bedring av subjektive symptomer som smerte, kvalme, tungpustethet eller andre plager hos over 20% av pasientene.

Den vitenskapelige dokumentasjon bak det som gis status som standard behandlingsopplegg i Norge bør være basert på enten

- systematisk, tverrfaglig gjennomgang av faglitteratur, eller
- meta-analyser av serier av randomiserte kliniske studier, eller
- mer enn to eller flere uavhengige påfølgende fase III-studier med adekvat design, analyse og teststyrke, eller
- tre eller flere uavhengige påfølgende fase II-studier med adekvat design og analyse. Slike fase II-studier er mest aktuelle for mindre tumorgrupper.

Man må i gitte situasjoner (bl.a. ved sjeldne tumorformer, eller hvor fase III-studier av andre årsaker er umulig) godta mindre stringente krav til dokumentasjon.

Hvis en skulle ekstrapolere disse kravene til cancerbehandling med haibrusk, ville det i dag ikke være grunnlag for å starte denne type terapi i Norge. De studier som til nå foreligger er ikke kompatible til å møte norske krav. Mangelen på kompatible studier skyldes ikke nødvendigvis mangel på effekt av haibrusk; årsaken kan være at forskningen fremdeles befinner seg i en tidlig fase.

I den senere tid har forskningen på haibrusk blitt intensivert, særlig etter at United States Food and Drug Administration (FDA) i 1995 gav sin støtte til dette. National Cancer Institute i USA opprettet i 1992 Office of Alternative Medicine med samme formål.

## Kapittel 8    **Diskusjon**

Flere artikler konkluderer med dårlig effekt ved oral administrering, og mange stiller spørsmål ved hvordan disse makromolekyler gjennom fordøyelsestraktus kan nå fram til solide tumores i virksomme mengder (1,15,20,22). Derimot viser en troverdig studie (17) at flytende haibruskekstrakt inneholder en antiangiogenetisk komponent som er biotilgjengelig hos mennesker ved oral administrasjon.

Registrering av bivirkninger er selvsagt like viktig som registrering av terapeutisk effekt. Ved kliniske forsøk er det vesentlig å ha standardiserte kriterier og graderinger for kvantitativ beskrivelse av bivirkninger. Evaluering av livskvalitet er ikke minst viktig i relasjon til bivirkninger. Konsekvensene må dog ses i sammenheng med målsettingen for behandlingen – om den er kurativ eller palliativ.

Flere forskere frykter, og det finnes indikasjoner for (19), at haibrusk ikke er så ugiftig som tilhengerne vil ha det til (14,20,22). Det er imidlertid grunn til å være kritisk til undersøkelser som er gjort med et lite materiale, eksempelvis (19) som omhandler et enkelt pasienttilfelle.

Gjennom våre søk fant vi ikke fram til studier der OS-pasienter var behandlet med haibrusk. Kirchheiner (12) omtaler noen få tilfeller, men framstillingen er anekdotisk og mangler troverdig dokumentasjon.

Dersom haibrusk har signifikant antiangiogenetisk effekt, er det ikke grunnlag for å tro at effekten av haibrusk burde være signifikant forskjellig på mikrometastaser av de ulike cancerformer. Det ville være nyttig å gjøre undersøkelser for å bekrefte dette.

## Kapittel 9 **Konklusjon**

Ut fra denne litteraturstudien, kan man ikke sikkert si om haibrusk har en reell plass i kreftbehandling eller ikke - det være seg av OS eller annen type cancer.

Derimot kan de ulike undersøkelsene gi grunnlag for å rettferdiggjøre bruk av ytterligere ressurser, for avklare effektene av et stoff som i fremtiden kan bli et viktig alternativ i behandling av mikrometastaser ved malign kreftsykdom.



## *Etterskrift*

*Takk til veileder professor Lars Moe for hans iver og interesse for vårt arbeid med  
fordypningsoppgaven.*

*Takk til alle veterinærer, dyrepleiere og radiografer ved Institutt for  
smådyrsjukdommer, NVH, for glimrende veiledning og støtte gjennom en svært lærerik  
fordypningspraksis høsten 2001.*

# Referanser

1. Sheu JR, Fu CC, Tsai ML, Chung WJ. Effect of U-995, a potent shark cartilage derived angiogenesis inhibitor, on anti-angiogenesis and anti-tumor activities. *Anticancer Res* 1998; 18: 4435-42.
2. Lee A, Langer R. Shark cartilage contains inhibitors of tumor angiogenesis. *Science* 1983; 221: 1185-7.
3. Oikawa T, Ashino-Fuse H, Shimamura M, Koide U, Iwaguchi T. A novel angiogenic inhibitor derived from Japanese shark cartilage (I). Extraction and estimation of inhibitory activities toward tumor and embryonic angiogenesis. *Cancer Lett* 1990; 51: 181-6.
4. Bruland ØS, Pihl A. On the current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy. *Eur J Cancer* 1997; 33 (11): 1725-31.
5. Moe L, Bruland ØS. Osteosarkom hos hund. Ny form for strålebehandling under klinisk utprøving. *Nor Vet Tidsskr* 1997; 109: 518-20.
6. Bruland ØS. Personlig meddelelse. 2000.
7. Norsk Kreftplan. NOU (Norges Offentlige Utredninger) 1997: 20.
8. Den Norske Kreftforening. Cytostatika – Medikamentell kreftbehandling 6. utgave. <http://www.kreft.no> (04.10.2001)
9. Moe L, Arnesen K, Gamlem H. Forekomst av kreft. Rase- og familiær disposisjon. Indrebø A, ed. Hund, avl og helse. Oslo: Hellstrøm og Nordahls Boktrykkeri A/S, 1991: 255-65.
10. Kirpensteijn J, Kik M, Rutteman GR, Teske E. The prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. Utrecht 1999. Proefschrift – Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde.
11. Schrödinger Spesial. Reportasje om Judah Folkman og hans forskning på angiostatiner og endostatiner. NRK1, 08.11.2001.
12. Kirchheiner E. Fakta om hajbrusk. Om alternativ behandling af cancer og andre alvorlige sygdomme. Forlaget Sund og Rask, 2000.
13. González RP, Leyva A, Moraes MO. Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: From basic to clinical research. *Biol Pharm Bull* 2001; 24 (10): 1097-1101.

14. Miller DR, Anderson GT, Stark JJ, Granick JL, Richardson D. Phase I/II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J Clin Onc* 1998; 16 (11): 3649-55.
15. Horsman MR, Alsner J, Overgaard J. The effect of shark cartilage extracts on the growth and metastatic spread of the SCCVII carcinoma. *Acta Oncol* 1998; 37 (5): 441-5.
16. Davis PF, He Y, Furneaux RH, Johnston PS, R uger BM, Slim GC. Inhibition of angiogenesis by oral ingestion of powdered shark cartilage in a rat model. *Microvasc Res* 1997; 54: 178-82.
17. Berbari P, Thibodeau A, Germain L, Saint-Cyr M, Gaudreau P, El-Khoury S, et al. Antiangiogenic effects of the oral administration of liquid cartilage extract in humans. *J Surg Res* 1999; 87: 108-13.
18. Morris GM, Coderre JA, Micca PL, Lombardo DT, Hopewell JW. Boron neutron capture therapy of the rat 9L gliosarcoma: evaluation of the effects of shark cartilage. *Br J Radiol* 2000; 73: 429-34.
19. Ashar B, Vargo E. Shark cartilage-induced hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125 (9): 780-1.
20. Ernst E. Shark cartilage for cancer? *Lancet* 1998; 351: 298.
21. Simone CB, Simone NL, Simone CB II. Shark cartilage for cancer. *Lancet* 1998; 351: 1440.
22. Ernst E, Cassileth BR. How useful are unconventional cancer treatments? *Eur J Cancer* 1999; 35 (11): 1608-13.
23. Risberg T, Lund E, Wist E, Kaasa S, Wilsgaard T. Cancer patients use of nonproven therapy. A 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 6-12.