

Doktoravhandlinger



Bedre behandlingsresultater ved rectumcancer

Forekomsten av cancer recti er fordoblet de siste 40 år, og nesten 1 000 personer får sykdommen i Norge hvert år. Behandlingen var tidligere beheftet med mange problemer. Etter antatt kurativ rectumreseksjon med konvensjonell kirurgisk teknikk fikk 30 % lokalt residiv i bekkenet. Det medførte høy morbiditet og mortalitet. Problemer med tømning av urinblæren og impotens var vanlig fordi det autonome nervesystem i bekkenhulen ble skadet under operasjonen.

Fra 1993 innførte flere norske sykehus en ny operasjonsmetode for rectumcancer, total mesorektal eksisjon. Metoden forutsetter nøyaktig, skarp disseksjon i planet utenfor fascien som dekker mesorectum (fettputen som omgir rectumrøret). Man forventet lav frekvens av lokalt residiv og av nerveskader ved bruk av denne teknikken.

I en populasjonsbasert studie med inklusjon av 558 pasienter ble resultatene etter mesorektal eksisjon (1993–99) og konvensjonell teknikk (1983–92) sammenliknet. Fem års aktuarisk rate for lokalt residiv falt signifikant etter innføring av den nye teknikken – fra 24 % til 9 %.

Ved cancer i øvre del av rectum fjernes mesorectum til 5 cm nedenfor tumor, mens distale del bevares. Hos pasienter som fikk utført slik partiell mesorektal eksisjon, var raten for lokalt residiv 5 %.

Frekvensen av postoperativ anastomoselekkasje økte til 23 % de første fire årene etter at mesorektal eksisjon ble innført. Den har senere avtatt og er nå på samme nivå som den var etter konvensjonell kirurgi, knapt 10 %.

Anastomoselekkasje er alvorlig for det umiddelbare postoperative forløpet og har også konsekvenser på lang sikt. Pasienter med lekkasje ble etterundersøkt 1–4 år etter operasjonen. For en tredel ble resultatet permanent stomi, og hos dem som fikk lagt tilbake stomien, var anorektalfunksjonen dårligere enn hos kontrollpasienter som ikke hadde hatt postoperativ anastomoselekkasje.

Blærefunksjonen ble vurdert ved urodynamic undersøkelse før og tre måneder etter operasjonen hos 49 pasienter. Permanent blæredenervasjon ble funnet hos bare én pasient.

Seksualfunksjonen ble evaluert ved spørreskjema. En av 24 menn ble impotent og seks rapporterte noe svekket potens etter operasjonen. Både blære- og seksualfunk-

sjonen var bedre hos pasienter i denne studien enn det som er rapportert etter konvensjonell kirurgi. Dette indikerer at man ved mesorektal eksisjon i større grad unngår skader på det autonome nervesystem.

Funksjon av anal sfinkter var uforandret etter mesorektal eksisjon hos 35 pasienter som ble undersøkt med anal manometri før operasjonen og ett år etter.

Endetarmen kan rekonstrueres med eller uten bruk av et tarmreservoar. 30 pasienter som hadde gjennomgått rectumreseksjon med kolorektal anastomose uten reservoar, ble undersøkt. Rektal kapasitet var signifikant redusert, særlig hos pasienter med lav anastomose, men anorektalfunksjonen var likevel tilfredsstillende.

Avhandlingens tittel

Mesorectal excision for rectal cancer. Oncological outcome. Long term functional outcome. Intraoperative and postoperative complications

Utgår fra

Kirurgisk klinikk
Aker universitetssykehus

Disputas 14.3. 2003

Universitetet i Oslo

Arild Nesbakken

arild.nesbakken@aker-sykehus.no
Gastrokirurgisk avdeling
Aker universitetssykehus
0514 Oslo



Fibroblastvekstfaktorer og deres reseptorer

Vekstfaktorer er en gruppe proteiner som medierer signaloverføring fra det ekstracellulære miljøet til det indre av cellen. Hensikten med avhandlingen var å kartlegge mekanismene for intracellulær transport og biologiske aktiviteter av fibroblastvekstfaktorer og deres reseptorer i forbindelse med signalformidling.

Sur fibroblastvekstfaktor (acidic fibroblast growth factor (aFGF)) tilhører en stor familie av signaloverførende proteiner som påvirker celler til å dele seg, skifte differensieringsstatus eller metabolsk nivå. Det er veldokumentert at aFGF kan ha flere virkningsmekanismer. Den ekstracellulære mekanismen består i at aFGF binder og utløser tyrosinkinaseaktivitet til FGF-reseptorer på celleoverflaten, mens den direkte intracellulære signaloverføringen er nødvendig for

optimal DNA-syntesestimulerende effekt. Den siste funksjonen er basert på transport av aFGF inn i cellekjernen hvor vekstfaktoren kan påvirke andre proteiner eller selv kan bli gjenstand for kjemisk modifisering av kjernezymer. Hypotesen om ekstra- og intracellulær funksjon av aFGF ble fremmet blant annet på bakgrunn av beskrivelsen av en aFGF-mutant (aFGF K132E) som stimulerer tyrosinkinaseaktivitet av FGF-reseptor og translokeres inn i cellekjernen, men som ikke utløser DNA-syntese.

I doktorgradsstudiene er det isolert og beskrevet et kjerneprotein FIBP (aFGF intracellulær binding protein) som interagerer spesifikt med aFGF, men ikke med mutant aFGF. Proteinene er uttrykt i alle vev og cellyper vi har undersøkt og er svært utbredt i store deler av dyreriket. Komparative strukturelle studier av FIBP-genet hos menneske, mus og bananflue er utført. Basert på likhetene i genenes organisering blant annet posisjon og antall av de kodende elementene i de det konkludert med at FIBP-proteinene i de forskjellige dyreartene mest sannsynlig er av samme avstamning. Videre ble det påvist at også i insekter er FIBP uttrykt i strukturer hvor FGF-signalering tidligere har vært beskrevet. Imidlertid gjør fravær av kjente funksjonelle domener og motiver i FIBP-proteinets sekvens og mangel på homologi med andre intracellulære polypeptider det vanskelig på nåværende tidspunkt å konstruere modeller som forklarer hvordan FIBP er involvert i aFGF-medierte signalformidling.

Opptak og intracellulær transport av aFGF og FGF-reseptor i mammalske celler er også studert. Dessuten ble det identifisert resirkuleringsendosomer som kandidatorganeller hvor vekstfaktoren akkumuleres og muligens overføres inn i cytosol eller kjernen.

Avhandlingens tittel

Intracellular transport route and interacting partners of acidic fibroblast growth factor

Utgår fra

Avdeling for biokjemi
Radiumhospitalet

Disputas 21.3. 2003

Universitetet i Oslo

Elona Kolpakova

elona.kolpakova@dnr.uio.no
Avdeling for biokjemi
Radiumhospitalet
0310 Oslo