

Doktoravhandlinger



Genetiske forandringer ved tarmkreft

Kreft i tykktarm og endetarm er en vanlig kreftform i Norge med litt over 3 000 nye tilfeller i året. Halvparten av pasientene dør innen fem år. Kreft i tarmen utvikler seg i de fleste tilfeller fra polypper. En rekke forandringer i arvematerialet er nødvendige for den trinnvise utviklingen fra normal tarmslimhinne, via polypper til kreft. Også kroniske betennelsestilstander i tarmen, slik som ulcerøs kolitt, gir økt risiko for kreftutvikling. Informasjon om de genetiske forandringene som ligger til grunn for utvikling og progresjon av en kreftsvulst, er viktig for å øke kunnskapen om de molekylære mekanismer i kreftprosessen. Denne kunnskapen vil etter hvert brukes til å utvikle nye behandlingsstrategier som er tilpasset den enkelte pasient. Hensikten med avhandlingen var å karakterisere noen av de genetiske forandringer og endringer i proteinkspresjon som er viktige i utviklingen av kreft i tarmen.

I første del av avhandlingen ble premaligne tilstander som ulcerøs kolitt og adenomer analysert for mutasjoner. En lesjon i ulcerøs kolitt som tidligere ikke er ansett å ha malignt potensial, hadde en høy frekvens av K-ras-mutasjon. Polypper ble undersøkt for mutasjoner i K-ras og en rekke andre gener, for å kartlegge tidlige forandringer i kreftutvikling. Resultatene viste at veksten av polyppene var størst hos kvinner og spesielt ved tilstedeværelse av en K-ras-mutasjon.

I andre del av avhandlingen ble svulster fra tykktarms- og endetarmskreft analysert. Vi fant at i svulster med K-ras-mutasjon, er mutasjonen til stede i alle deler av svulsten. Ved spredning finnes den samme K-ras-mutasjonen i spredningssvulsten. K-ras-mutasjoner hadde ingen betydning for prognosen til pasienten. Kreftsvulster som utvikles i høyre del av tarmen (mikrosatellitt-ustabile) har en annen genetisk profil enn de som utvikles i venstre del av tarmen (kromosom-ustabile). Vi fant at mutasjoner i APC-genet (adenomatøs polypose coli) er vanligst i kromosom-ustabile svulster. Tidligere studier har hevdet at mutasjoner i β -cateningenet exon 3, erstatter APC-mutasjoner i mikrosatellitt-ustabile svulster. Dette kunne ikke bekreftes, da slike mutasjoner ikke ble påvist i noen av svulstene i denne studien. Pasienter som hadde mutasjoner i APC-genet av en slik type at genet hadde mistet alle β -cateninbindingssetene, hadde dårligere prognose enn pasienter som

hadde beholdt ett eller flere β -cateninbindingsseter i APC-genet. Vi har vist at uttrykk av HLA-DR er signifikant høyere i mikrosatellitt-ustabile svulster enn i de kromosom-ustabile. Pasienter med kromosom-ustabile svulster med HLA-DR-ekspresjon hadde en bedret overlevelse, mens HLA-DR-ekspresjon i mikrosatellitt-ustabile svulster ikke gav pasienten bedret overlevelse.

Avhandlingens tittel

Genetic and protein changes in primary sporadic carcinomas and premalignant lesions of the large bowel

Utgår fra

Rettsmedisinsk institutt
Instituttgruppe for laboratoriemedisin

Disputas 13.3. 2003

Universitetet i Oslo

Tone Løvig

tone.lovig@labmed.uio.no
Rettsmedisinsk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo



Gravide i Tanzania

I Tanzania har Verdens helseorganisasjon beregnet at én av 14 kvinner i fertil alder risikerer å dø i forbindelse med graviditet og fødsler. Mangel på kunnskap, penger, transport, kvalifisert helsepersonell og gode nok helsefasiliteter bidrar til dette. Urinveisinfeksjoner hos gravide kan medføre risiko for fosteret, det nyfødte barnet og moren. Lite er kjent innenfor disse to aspektene i Tanzania.

I perioden 1995–97 gjorde Sven Gudmund Hinderaker og Bjørg Evjen Olsen en studie blant gravide kvinner og nyfødte barn i et område med 42 landsbyer (populasjon 143 000) i Mbulu og Hanang distrikter, Arusha-regionen. Prosjektet var et samarbeid mellom Senter for internasjonal helse i Bergen og Haydom Lutheran Hospital i Tanzania.

Mødredødsfall ble identifisert fra:

- Multiple kilder – alle helseinstitusjoner, alle landsbyledere, kohort fra svangerskapsklinikken til Haydom sykehus (12 «mor-barn»-klinikker og 3 618 kvinner), og en husholdningsundersøkelse (1 114 hushold)
- Indirekte metode basert på intervjuer om mødredødsfall blant søstre
- Offisielle statistikker

Intervjuer og sykehusjournaler ble brukt for å finne årsaken til dødsfallene. 3 715 kvinner fra svangerskapsklinikken deltok i en prevalensstudie om urinveisinfeksjoner.

45 dødsfall (13 direkte og 32 indirekte obstetriske dødsfall) ble registrert. Den materielle mortalitetsratioen var 382 (95 % KI 250–560) per 100 000 levende fødte, med en «livstidsrisiko» der én av 30 kvinner risikerte å dø av materielle årsaker. Estimaten fra den indirekte metoden og svangerskapskohorten var ikke signifikant forskjellige fra dette, og var lavere enn i tilsvarende studier i Tanzania. De offisielle estimatene viste en betydelig underrapportering.

Cerebral malaria var den viktigste årsaken til mødredødsfall (44 %) i dette området, over halvparten forekom post partum. 31 % av dødsfallene kunne muligens vært unngått under de rådende forhold, de fleste av kvinnene søkte hjelp ved en helseinstitusjon, og 23 av 45 kvinner fikk transport fra ambulansen til Haydom sykehus.

Det ble funnet en høy forekomst av urinveisinfeksjoner blant gravide, med en prevalens av nitrittpositivestiks på 40,3 % (95 % KI 38,7–41,9), leukocyttesterasepositive på 65,6 % (95 % KI 64,1–67,1), og Uricult-positive på 16,4 % (95 % KI 15,2–17,6).

Funnene viser hvor viktig det er å opprette registrering av mødredødsfall i helseinstitusjoner. Videre må man øke innsatsen i forhold til urinveisinfeksjoner og malaria i svangerskapet og post partum i områder med ustabil malariatransmisjon. Det er mulig at ambulansetilbudet og de gode operasjonstjenestene ved Haydom sykehus bidro til å gi en lavere forekomst av dødsfall i dette området i forhold til andre tilsvarende områder. Dette peker på betydningen av gode helsetjenester for å redusere mødredødsfall.

Avhandlingens tittel

Motherhood – a hazardous endeavour. Maternal deaths and urinary tract infections in pregnancy in rural northern Tanzania

Utgår fra

Senter for internasjonal helse

Disputas 25.10. 2002

Universitetet i Bergen

Bjørg Evjen Olsen

bjorg.olsen@cih.uib.no
Senter for internasjonal helse
Armauer Hansens Hus
5021 Bergen