

Doktoravhandlinger



Lavdose tamoksifen og brystkreft

Brystkreft forekommer hos ca. 13 % av alle kvinner i Europa, og over halvparten dør av denne sykdommen. Den selektive østrogenreseptormodulatorene tamoksifen er et førstehåndslegemiddel i behandlingen av brystkreft. Det har så vel østrogenagonistiske som -antagonistiske egenskaper avhengig av dose og målorgan. Man antar at effekten på brystkreft primært skyldes midlets østrogenantagonistiske egenskaper. Tamoksifen er hittil det eneste legemidlet som er godkjent for bruk i forebygging av kreft, og brukes i USA for å hindre utvikling av brystkreft hos kvinner som har høy risiko for å få denne sykdommen.

Det har ikke foreligget gode studier som tar sikte på å finne frem til optimal dosering av tamoksifen. Dette er av betydning fordi de østrogenagonistiske effektene kan gi alvorlige bivirkninger, bl.a. tromboembolisk sykdom og endometrie-cancer. Disse bivirkningene kan begrense anvendelsen av tamoksifen som profylakse mot brystkreft hos friske kvinner.

Den kliniske delen av doktorgradsarbeidet ble utført ved European Institute of Oncology i Milano. Effekten av to lavdoseregimer (1 og 5 mg per dag) ble sammenliknet med en standarddose (20 mg/dag) administrert over 28 dager til pasienter med nyoppdaget brystkreft. Etter 28 dager ble pasientene operert og blod- og vevsprøver ble undersøkt. Alle doseringsregimer hadde samme grad av hemming på proliferasjonsmarkøren Ki-67. Denne effekten var uavhengig av konsentrasjonene av tamoksifen og dets høypotente metabolitter i serum og cancertev. Imidlertid var det en klar østrogenagonistisk dose-respons- og konsentrasjon-respons-effekt på andre biomarkører, bl.a. insulinliknende vekstfaktor-I (IGF-I) og kjønnsormonbindende globulin (SHBG).

Funnene indikerer at også behandling med lavdose tamoksifen har full anticancereffekt samtidig som bivirkninger som bl.a. skyldes legemidlets østrogenagonistiske egenskaper, kan reduseres ved lavere doser.

Det var mer enn ti gangers variasjon i serum- og vevskonsentrasjoner innen de tre doseringsgruppene. Et viktig funn var at serumnivåene av tamoksifen og dets metabolitter var korrelert til tilsvarende nivå i brystkreftsvulstene. Måling av serumkonsentrasjoner kan derfor være av nytte for å optimalisere behandlingen til pasienter med brystkreft.

Den andre delen av avhandlingen tok sikte på å finne frem til en dyremodell som kan egne seg for videre studier av tamoksifens effekter på brystkreft. Man fant at mus, som har vært en mye anvendt dyremodell, metaboliserer tamoksifen meget ulikt det man ser hos mennesket. Ved oral, men ikke subkutan, dosering til rotter fant man at farmakokinetikken stemte bedre overens med det man ser i humane studier. Videre økte tamoksifens ekspresjon av mRNA som koder for legemiddelmetaboliserende enzymer, inkludert enzymer som påvirker tamoksifens metabolisme (CYP3A2, CYP3A18, og fMO1). Tilsvarende funn er gjort på mennesker.

Konklusjonen er at det bør utføres studier av behandling med lavdose tamoksifen hos mennesker for å se om dette reduserer bivirkningene uten at det går utover behandlingseffekten. Serumkonsentrasjonsmålinger kan bidra ytterligere til å forbedre behandlingsresultatene. Man har funnet en rottemodell hvor tamoksifen har en liknende farmakokinetikk som den hos mennesker. Transplantert humant brystkreftvev i denne modellen synes egnet til videre studier av tamoksifens farmakologi.

Avhandlingens tittel

Pharmacology of low-dose tamoxifen regimens in breast cancer treatment

Utgår fra

Hormonlaboratoriet
Seksjon for endokrinologi
Institutt for indremedisin
og
Senter for internasjonal helse

Disputas 16.11. 2004

Universitetet i Bergen

Elton R. Kisanga

elton.kisanga@med.uib.no
Hormonlaboratoriet
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen



Røntgenundersøkelse ved perinatal død

Målsettingene var å fremskaffe populasjonsbaserte referanser for radiografiske skjelettmål og for sekundære beinkjerner blant perinatalt døde, å evaluere effekt av intrauterin veksthemming på skjelettets utviklingsstadium, dessuten å sammenholde kalenderme-

toden og ultralydmetoden ved svangerskapsaldersbestemmelse samt å studere nytteverdien av postmortale røntgenundersøkelser hos perinatalt døde.

Et 11-årsmateriale fra Haukeland Universitetssykehus av postmortale radiografier og obduksjonsrapporter ved perinatal død samt data innmeldt til Medisinsk fødselsregister lå til grunn. Studiene inkluderte de tilfeller hvor mor var bosatt i Bergen lokalsykehusområde, slik at det endelige materialet var populasjonsbasert og nærmest uselektert (n = 542).

Referansekurver for en rekke knokkellengder ble utarbeidet. Målene var noe kortere enn i tidligere publiserte «normalmaterialer», hvilket forklares med nærmest fravær av seleksjon. Åtte klynger for ulike stadier av sekundær beinkjerner dannelse ble kalkulert. Disse klyngene beskrev temmelig veldefinerte sekvensielle intervaller av både knokkellengde og svangerskapsalder. Det var nær samvariasjon mellom svangerskapsalder/fødselsvekt og de ulike skjelettparametrene, uten tegn på undergrupper av fostre med såkalt asymmetrisk skjelettmodning. Sammenhengen mellom fødselsvekt/svangerskapsalder og knokkellengder/ossifikasjon ble ikke forrykket av sannsynlighet for intraturin veksthemming. Tvert imot var skjelettets vekststadium særdeles velorkestert. Det synes derfor tvilsomt å skille mellom «skjelettvekst» og «skjelettmodning» i studier av fosterutvikling.

Svangerskapsalder bestemt ved rutinemessig ultralydundersøkelse var i gjennomsnitt én uke lavere enn ved kalendermetoden i denne gruppen av unormale fostre. Hvis postmortal femurlengde ble lagt til grunn, ville estimert svangerskapsalder vært ytterligere én uke lavere enn ved ultralydundersøkelse. Graden av tilsynelatende veksthemming manifest ved dødstidspunktet var korrelert med nedjustert svangerskapsalder ved ultralyd i andre trimester. Uoverensstemmelse mellom ultralydmetoden og kalendermetoden var assosiert med placentopatologiske forhold og med dødsårsak. Det var ingen kontrollgruppe i denne studien, men det var indisier på tidlig, progredierende intrauterin veksthemming hos et flertall av de undersøkte. Dette støttet hypotesen om at ultralydundersøkelsen hadde underestimert svangerskapsalder i disse svangerskapene.

Postmortale røntgenundersøkelser hadde relativt liten diagnostisk nytteverdi. Radiografiske funn var unormale i 162/542 tilfeller (30%). Blant disse bidrog bare 14 med