

Hormonterapi øker risikoen for ovarialcancer

Blant de gynekologiske kreftformene er ovarialcancer forbundet med høyest dødelighet. Denne formen for kreft har også noen felles risikofaktorer med brystkreft, sannsynligvis hormonelle.

En stor pasient-kontroll-undersøkelse fra Danmark bekrefter tidligere antakelser om at hormonbehandling av postmenopausale kvinner øker risikoen for ovarialcancer (Arch Intern Med 2004; 164: 2253–9).

Forfatterne undersøkte 376 pasienter og over 1 000 kontrollpersoner. Risikoen for ovarialcancer var økt med omkring 30 % (95 % KI 1,01–1,70) per 5 mg totalinntak av østrogen. Derimot var det ingen sammenheng mellom ovarialcancer og behandling med progesteron. Risikoen var altså forbundet med total dose og ikke med varighet av behandlingen. Det er derfor mulig at en reduksjon i østrogeninnholdet av hormonpreparater kan ha betydelig effekt på forekomsten av ovarialcancer.

Optikusnevritt ti år etter

Optikusnevritt er en vanlig tilstand som kan opptre isolert eller som en manifestasjon av multipel sklerose. Risikoen for å utvikle multipel sklerose etter en isolert episode med optikusnevritt varierer betydelig mellom studier. I den amerikanske multisenterstudien *Optic Neuritis Treatment Trial* var tiårsrisikoen for å utvikle multipel sklerose 38 % (Arch Ophthalmol 2003; 121: 944–9).

Nå har forskerne undersøkt i hvilken grad de 127 pasientene som hadde utviklet multipel sklerose, var påvirket av sykdommen (Arch Neurol 2004; 61: 1386–9).

Om lag to tredeler av pasientene var lite hemmet. Graden av handicap var uavhengig av om pasientene i utgangspunktet hadde asymptomatiske lesjoner i hvit substans i hjernen ved magnetisk resonanstomografi eller ikke. Blant dem med slike lesjoner var redusert funksjonsevne ikke relatert til antallet lesjoner.

Ibuprofen til premature

Ductus arteriosus lukker seg vanligvis i løpet av de tre første levedøgnene. Hos svært premature barn svikter dette ofte. Tilstanden betegnes persisterende ductus arteriosus og krever kirurgisk eller medikamentell behandling.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan stimulere lukking av ductus arteriosus. I to uavhengige studier publisert i *The Lancet* (2004; 364: 1939–44 og 1945–9) har man undersøkt effekten av profylaktisk behandling med ibuprofen til barn født før 28. svangerskapsuke. Begge studiene viser at færre barn må opereres, men behandlingen fører ikke til lavere total dødelighet eller redusert forekomst av alvorlige intraventrikulære blødninger.

Gener står for prognose ved lymfom

Genetiske egenskaper av pasientens immunsystem predikerer overlevelse ved follikulære lymfomer.

Follikulære lymfomer tilhører gruppen B-cellelymfomer. Forløpet hos pasienter med slike lymfomer er variabel. Prognosen ved diagnostetidspunktet er derfor usikker. De siste årene er det gjennomført studier som ved mikromatriseteknologi har funnet forskjellige undergrupper med forskjellig prognose. Det er nå publisert en multisenterstudie med norsk deltakelse som har sett på molekylære prediktorer for overlevelse ved B-cellelymfomer (1).

191 biopsier fra pasienter med ubehandlede follikulære lymfomer ble undersøkt med mikromatriseteknikk. Gener ble delt inn i grupper (god/dårlig prognose). Det ble funnet to kombinasjoner av genuttrykk, såkalte signaturer, forbundet med signifikant forskjellig overlevelse. Overraskende mange av genene var ikke uttrykt i tumorceller, men i pasientenes ikke-maligne immunceller.

– Det er gledelig at en norsk biobank med tilhørende kliniske data for lymfomer

kan utnyttes i slike viktige internasjonale arbeider, sier professor Jens Hammerstrøm ved St. Olavs Hospital. Funnet bekrefter gammel klinisk viten om at indolente follikulære lymfomer påvirkes av immunresponser hos verten. De identifiserte gensignaturene gir betydelig tilleggsinformasjon om prognose utover kjente kliniske prognostiske faktorer. Informasjonen kan brukes til bedre å identifisere pasienter med dårlig prognose, hvor «vente og se» ikke lenger er en adekvat behandlingsstrategi.

Videre forskning på mekanismene i samspillet mellom tumorceller og infiltrerende immunresponsceller kan kanskje gi opphav til nye medikamenter som griper inn i dette samspillet, slik vi har sett ved myelomatose, sier Hammerstrøm.

Michael Bretthauer

michael.bretthauer@rikshospitalet.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. N Engl J Med 2004; 351: 2159–69.

Prediksjon av farmakokinetikk

Fenotypisk analyse av cytokrom P-450-enzymet CYP3A4 gir nyttig informasjon om omsetningen av legemidlet irinotecan.

Mange legemidler omsettes via cytokrom P-450-enzymene, som finnes i en rekke forskjellige varianter. Noen av disse gir ulik omsetning av legemidler. Manglende kjennskap til varianter av enzymene med relevans for klinisk praksis fører sannsynligvis til at flere pasienter behandles med uhensiktsmessige doser av forskjellige legemidler.

I en studie fra Nederland og Sverige ble enzymaktiviteten i CYP3A4 fenotypisk analysert hos 30 pasienter med kolorektalkreft, ved å måle omsetningen av legemidlene erytromycin og midazolam (1). Deretter ble pasientene behandlet med irinotecan, en topoisomerase I-inhibitor, som i Norge er godkjent til behandling av metastaserende kolorektalkreft hos voksne. Resultatene viste at det var en sterk sammenheng mellom enzymfenotype, målt ved omsetning av midazolam, og irinotecans farmakokinetikk.

– Tilsvarende sammenheng ble ikke vist for erytromycin som er en mindre spesifikk probe for irinotecan. Pasientene ble også undersøkt for CYP3A4-mutasjoner, men

det var ingen bærere av relevante mutanter i studiepopulasjonen. Derimot ble det funnet sterk sammenheng mellom varianter av genet som koder for uridindifosfatglukuronosyltransferase 1A (UGT1A) og plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten SN-38. Proteinet UGT1A inaktiverer SN-38 og har dermed, som CYP3A4, betydning for både effekt og toksisitet av irinotecan, sier overlege Gustav Lehne ved Fagområde medikamentell behandling, Radiumhospitalet.

– Resultatene fra denne omfattende studien tyder på at fenotypiske og genotypiske analyser kan benyttes til å predikere legemiddeleffekter. Før slike metoder kan tas i bruk til individuell tilpasning av legemiddeldoseringen, må imidlertid den terapeutiske nytten valideres gjennom prospektive studier. Slike studier er underveis, men inntil videre må vi leve med at irinotecan og andre cytostatika doseres etter legemsoverflate med de variasjoner i legemiddeleksponering det innebærer, avslutter Lehne.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Mathijssen RH, de Jong FA, van Schaik RH et al. Prediction of irinotecan pharmacokinetics by use of cytochrome P450 3A4 phenotyping probes. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1585–92.