

p53 påverkar prognosen för hjärntumörer hos barn

■ Hjärntumörer är efter leukemi den näst vanligaste tumörformen hos barn. Tyvärr har prognosen vid hjärntumörer inte förbättrats på samma dramatiska vis som vid leukemi under det senaste årtiondet. Diagnos ställs i dagsläget på basen av klinik och röntgen, samt efter operation även histologi.

p53 är en tumorsuppressorgen som kan inducera cellcykelarrest och då aktivera antingen apoptos eller DNA-reparation. p53 har också visat sig kunna reglera proteiner som inducerar resistens mot cytostatika. I denna retrospektiva studie undersöktes huruvida mutationer i genen för p53 eller uttryck av p53-protein i astrocytom hos barn var associerat med längre eller kortare tid utan tumörprogress.

231 barn, i åldern 18 månader till 21 år, med höggradigt astrocytom gr III–IV inkluderades i studien som involverade mer än 60 centra i USA. Paraffinbäddade preparat användes för både muta-

tionsanalys och immunhistokemisk analys av p53-proteinet. Alla preparat hade initialt granskats av lokala patologer men genomgick också en andra granskning av patolog i denna studie. 92 barn uteslöts från analysen på grund av brist på provmaterial.

115 tumörer analyserades för uttryck av p53. Hos de barn med tumörer med liten förekomst av p53 var 44±6 procent utan symptom på progress efter 5 år, jämfört med 17±6 procent hos barn med stor förekomst av p53 i tumören (P<0,001). Mutationsanalys av 122 tumörer visade att 40 procent av alla höggradiga astrocytom hade en mutation i exon 5–8 av p53-genen. Förekomst av mutationen var associerad med sämre prognos, dock inte signifikant. Hos 13 barn med både mutationer samt höga nivåer av p53 i tumören var endast 8±7 procent utan symptom på progress efter 5 år.

Författarna drar slutsatsen att asso-

ciationen mellan prognos och förekomst av höggradigt uttryck av p53 gör att man bör inkludera analys av p53 som en markör vid diagnos av höggradiga astrocytom. Man påpekar dock mycket riktigt att p53 inte kunde skilja på höggradiga tumörer med dålig respektive bra prognos. De cytotoxiska effekterna som eftersträvas vid cytostatika och strålbehandling påverkas av p53. Det kan därför vara värdefullt att analysera p53 hos barn med astrocytom vid diagnos för att vidare prognosticera behandlingsresultaten inom ramen för våra protokoll.

Anna Nilsson

Anna.Nilsson@mtc.ki.se

Pollack I, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. N Engl J Med 2002;346:420-7

Stora förhoppningar med ny immunterapi vid psoriasis

■ Psoriasis drabbar ca 3 procent av befolkningen och orsakas av en kombination av genetiska anlag, infektioner och stress. Vid psoriasis ses inflammation och ökad cellnybildning i huden, vilket leder till kraftig fjällning. Utbredningen varierar men kan i sällsynta fall omfatta hela kroppen. Ibland uppträder varblåsor, nagelförändring och ledbesvär. Immunologiska mekanismer är centrala i patogenesen, bl a invaderas huden av T-lymfocyter av Th1-typ, men den exakta orsaken är fortfarande okänd.

Immunsuppressiv behandling (kortikosteroider, metotrexat, cyklosporin) är effektiv vid psoriasis men förutsätter ofta långtidssterapi och innebär risk för biverkningar. Intresset är därför stort för de nya immunmodulatorer som lanserats för psoriasisbehandling. Dessa läkemedel, parallella till ny immunterapi vid reumatoid artrit och Crohn's sjukdom är uppenbar, kan kategoriseras som antingen T-cells- eller cytokininriktade. Vid den cellinriktade behandlingen utnyttjas antikroppar mot T-cells-receptorns CD25 eller inhibition av CO-stimuleriska molekyler som underlättar bindningen mellan antigenpresenterande makrofager och T-celler.

Antikropsstrategin exemplifieras av efaluzimab som ges intravenöst en gång per vecka.

I en studie på 75 patienter fick var fjärde en i det närmaste komplett utläkning utan biverkningar. Ännu mer över-

tygande effekter har erhållits med ett fusionsprotein (alefacept) som blockerar bindning av den lymfocytstimulerande faktorn LFA-3 till CD2-receptorn på lymfocyterna och därigenom minskar antalet cirkulerande minnesceller (CD45RO+T-celler). Även detta protein måste ges intravenöst under 2–3 månader, men gav å andra sidan >75 procents förbättring hos 1/3 av patienterna i en studie där många fick långvarig remission även efter avslutad behandling.

Cytokinstrategin bygger framför allt på blockering av det proinflammatoriska TNF- α (»tumour-necrosis-factor- α ») som är ökad vid psoriasis. I en nyligen presenterad studie fick 22 patienter under loppet av sex veckor tre infusioner av en monoklonal antikropp riktad mot TNF- α (influxamab) vilket gav >70 procents utläkning i 73 procent av fallen. Liknande resultat har erhållits med etanercept, en rekombinant, löslig receptor för TNF- α . Blockering av interleukin-8 (IL-8) och interferon- γ har också haft gynnsam effekt. En alternativ strategi är att tillföra Th2-cytokiner (exempel IL-4, 10 och 11) och därigenom tippa över immunbalansen från förhållande Th1- till mer gynnsamma Th2-dominans, vilket givit goda resultat vid psoriasis i flera kliniska prövningar.

Genomgående tycks de ovan beskrivna behandlingarna tolereras väl av patienterna och tenderar att ge mer långvarig utläkning av psoriasis jämfört med

andra behandlingar, men riktigt lång uppföljning saknas ännu.

Frågan kan givetvis ställas om det är motiverat att använda systemiskt immunmodulerande behandling vid en icke livshotande sjukdom som psoriasis. Svaret beror på flera saker:

– Hur svår psoriasisssjukdomen är och om patienten svarat eller ej på annan tillgänglig behandling.

– Hur besvärliga de nya behandlingarna kommer att bli för patienterna.

– Kostnaderna för behandlingen (vilket dock bör vägas mot möjliga minskningar i andra direkta och indirekta kostnader för psoriasisssjukdomen).

Psoriasis kan ha en påtagligt negativ effekt på livskvaliteten och är i många fall förenad med sekundär översjuklighet. Många psoriasispatienter skulle föredra att slippa tidskrävande och besvärlig utvärtes behandling som dessutom också kan vara behäftad med biverkningar. Förhoppningarna är därför stora inför den nya generationen immunmodulerande anti-psoriatiske behandling.

Anders Vahlquist

anders.vahlquist@medsci.uu.se

Griffiths CE. Immunotherapy for psoriasis: from serendipity to selectivity. Lancet 2002;359(9303):279-80