

# SAMBAND MELLAN H PYLORI OCH CANCER KLARLÄGGS

**Sambandet mellan Helicobacter pylori och ventrikelcancer är temat för ett brett upplagt svenskt forskningsprojekt som inleds i höst. Forskare från flera discipliner skall gemensamt försöka identifiera riskmarkörer hos mikroorganism och patient samt faktorer som modifierar sambandet H pylori–magcancer. Projektet bygger på ny, mer aktiv form av samverkan och kunskapsutbyte mellan cancerepidemiologer, biomedicinska grundforskare och kliniskt verksamma läkare.**

Infektion med Helicobacter pylori (H pylori) har ett otvetydigt samband med utveckling av ventrikelcancer, som är den näst vanligaste orsaken till cancerdöd i världen. Det är dock ännu inte klarlagt om det föreligger ett direkt orsaks-samband, dvs att infektionen verkligen orsakar cancer. Det har inte heller gått att visa hur den cancerogena anslagsmekanismen fungerar eller vilka samverkande faktorer som eventuellt krävs för att ventrikelcancer skall utvecklas.

Ett brett upplagt, multidisciplinärt svenskt forskningsprojekt med ambition att fördjupa kunskaperna om H pylori startar under hösten 1996. Arbetet – som koordineras från institutionen för cancerepidemiologi i Uppsala – ba-

## REPORTAGE

BO LENNHOLM

seras på en nyskapande form för direkt samverkan och kompetensflöde mellan epidemiologisk, klinisk och preklinisk magcancerforskning.

Projektet, som styrs av docenterna Lars Engstrand och Olof Nyrén, kommer att pågå i två år och involverar ett 20-tal forskare och läkare vid olika centra över i stort sett hela Sverige. Målet är att försöka identifiera riskmarkörer hos mikroorganism och patient samt faktorer som modifierar den

**Helicobacter pylori-projektet** leds av docenterna Lars Engstrand och Olof Nyrén, på bilden i arbetsmiljö vid cancerepidemiologiska institutionen i Uppsala. Omhändertagande och katalogisering av en stor mängd biologiskt material med anknytning till H pylori-problematiken blir en viktig uppgift i deras fortsatta arbete.

H pylori- associerade risken för magsäcker.

### Nyckelfrågor om H pylori

Ett kännetecken för senare års internationella H pylori-forskning är att kunskaperna om bakteriens påverkan på magslemhinnan vidgas snabbt men att de samtidigt är förvånansvärt motsägelsefulla. En tvärvetenskaplig strategi kan nu kanske ge svar på tumörbiologiska och cancerepidemiologiska nyckelfrågor:

- Varför utvecklar endast ett fåtal av alla H pylori-infekterade individer magsäcker?

- H pylori är associerad med magsäckscancer och atrofi i magsäcken. Men hur kan bakterien samtidigt vara starkt associerad med sår på tolvfingertarmen, dvs ett tillstånd som är förenat med en markant *minskad* risk för magsäckscancer? Patienter med duodenalsår löper, jämfört med normalbefolkningen, ca 40 procent lägre risk för att drabbas av magsäckscancer [1].

- Hur samverkar H pylori med andra agens och sjukdomar och med olika miljö- och omgivningsfaktorer? Vad betyder t ex kost och matvanor?

- Varför har patienter med pernicios anemi en signifikant *lägre* H pylori-prevalens än kontrollpersoner trots att de löper en trefaldigt ökad risk att insjukna i ventrikelcancer?

- Varför löper kvinnor en endast hälften så stor risk som män att drabbas av ventrikelcancer trots att prevalensen för H pylori är exakt samma för båda könen?

### Multidisciplinär ansats

Lars Engstrand säger att han många gånger har känt förvåning över det stora kunskapsutbyte som sker mellan kliniker och grundforskare som arbetar med H pylori.

– På de kongresser där kopplingen mellan bakterien och magsår behandlas finns i allmänhet ingen välorganiserad kommunikation mellan kliniskt verkssamma gastroenterologer och grundforskare. Kliniska resultat, ofta stora behandlingsstudier, presenteras separat och så sker även med grundforskningsresultaten.

– Vi hoppas att den samlade ansatsen i vårt projekt kan bidra till att förtydliga etiologin bakom ventrikelcancer. I så fall öppnas bättre möjligheter till att förebygga magsäckscancer, också t ex i form av säkrare och mer kostnadseffektiv riktad antibiotikabehandling.

H pylori-projektet har starkt fokus på ett kontinuerligt kunskaps- och resultatutbyte mellan deltagande grupper. Bland de teman som skall studeras finns genetisk variation i H pylori, kartläggning av övergången från inflammation i

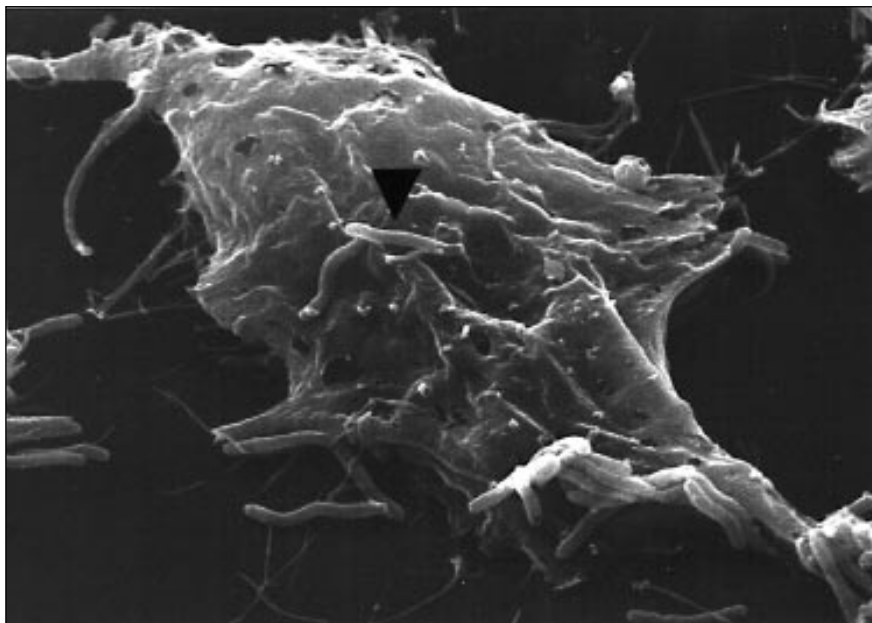


FOTO: MATS BLOCK

magsäcken till atrofisk gastrit, som predisponerar för ventrikelcancer, och kartläggning av den betydelse som andra mikroorganismer i magsäcken kan ha för uppkomsten av cancer. Dessutom genomförs en populationsbaserad fallkontrollstudie i syfte att undersöka sambandet mellan H pylori och kost- och livsstilsfaktorer.

En grundläggande hypotes är att det kanske bara är vissa stammar av H pylori som spelar någon roll ur tumörinducerande synpunkt.

– Den tumörbiologiska H pylori-forskningen koncentreras alltmer mot den cytotoxinassocierade bakteriegenen cag A. Personer som är infekterade med cag A-positiva stammar löper ca fem gånger högre risk för att få magsäckscancer än personer som är infekterade med cag A-negativa H pylori-stammar, berättar Lars Engstrand.

– Det är dock osannolikt att cag A-genen själv är ansvarig för karcinogeniciteten. Den finns nästan obligat hos bakterier som orsakar duodenalsår och där verkar den helt sakna förmåga att inducera cancerbildning.

– Det är mer troligt att cag A är en markör för den region, eller den »patogenicitetsö», i genomet som misstänks härbärgera de gener som är ansvariga för bakteriens karcinogena potential.

– Dessutom tror vi att faktorer utanför själva bakterien – hos värdindividen eller i miljön – samverkar för att en cancer skall uppstå. Det är visat att när cag A är associerad med en annan, vakuoliserande gen – vac A – så främjas bakteriens förmåga att orsaka cellskada.

### Tvärsnittsstudie bland 3 000 tonårspojkar

I projektet ingår en tvärsnittsstudie bland 3 000 svenska 17-åringar som

**Vidhäftning av H-pylori** (pilen) till en epitelcell. Bakterien kan urskiljas som en något ljusare, spolformad struktur. Vidhäftningsförmågan hos cancerstammar och kontrollstammar skall – tillsammans med ett flertal kända virulensfaktorer hos H pylori – jämföras i det svenska forskningsprojektet om H pylori och ventrikelcancer.

skall mönstra för värnpliktstjänstgöring. Avsikten är att identifiera miljö- och värdrelaterade determinanter av tidigt förvärvat *Helicobacter pylori*, framför allt cag A-positiva stammar.

– Det finns starka indicier som talar för att tidig infektion ökar risken för cancer i magsäcken, kanske då i all synnerhet tidig infektion med cag A-positiva stammar, förklarar Olof Nyren.

– De mönstrande pojkarnas serologiska H pylori-status kommer att fastställas genom immunoblot-metod, och samtidigt kommer vi att intervjua både pojkarna och deras föräldrar om olika faktorer som kan vara intressanta när det gäller överföringen av H pylori – och motsatt, titta på om det finns faktorer som kan vara skyddande.

### Utveckling av atrofi

Det verkar som om utvecklingen av atrofi är en vattendelare – de som får atrofi har förhöjd risk för cancer, medan *Helicobacter*-infekterade utan atrofi inte löper någon ökad risk.

Därför skall riskfaktorer för övergång från en vanlig inflammation i magsäcken till atrofi studeras i en tvärsnittsstudie som utgår från en stor serumbank med blodprov från utvalda populationer, bl a ingår material från Västerbotten som professor Göran Hallmans och medarbetare har samlat in i decennier.

Data från individer med magsäcks-

**ANNONS**

atrofi, fastställd med pepsinogenanalys av serum, kan den vägen jämföras med individer som inte har utvecklat atrofi. Helicobacter-serotyp, fastställd med immunoblot-teknik, samt information från enkätformulär som besvarades i samband med att blodproven togs, t ex fakta om kost, rökning och levnadsvanor, relateras sedan till risken för atrofi.

– Analysarbeten kommer bl a att inkludera jämförelser mellan uppgivna kostvanor och blodprov som visar om det finns cag A-stammar i det individuella fallet eller inte. Den kopplingen kan eventuellt vara avgörande när det gäller att förklara varför några H pylori-infekterade utvecklar atrofi i magslemhinnan medan andra inte gör det.

– En särskilt intressant fråga gäller vad det är för kostfaktorer som eventuellt avgör om det skall utvecklas en atrofi eller inte. Det finns idag vissa indikationer på att intag av antioxidanter, frukt och grönsaker möjligen kan vara skyddande i ett tidigt stadium, kommenterar Olof Nyrén.

### Sjukhusbaserad fall-kontrollstudie

I tvåårsprojektet ingår också en sjukhusbaserad fall-kontrollstudie. Helicobacter pylori-stammar från magcancerfall som diagnostiseras inom ordinarie gastrokopiverksamhet jämförs med stammar från ett ålders- och könsmatchat urval bland patienter som blivit remitterade för gastroskopi.

Fältarbetet skall pågå vid flera olika sjukhus över hela landet och forskarna räknar med att få in ungefär 50 cancerstammar och ca 250 kontrollstammar. Materialet skall analyseras med avseende dels på kända virulensfaktorer, dels på karaktäristika av mer spekulativ betydelse för den karcinogena processen.

– Stammarna delas in i s k typ 1- och typ 2- stammar som kommer att undersökas bl a beträffande epitelcellsbindning och mutagen kapacitet. Det kan eventuellt resultera i att man identifierar en skillnad mellan fall- och kontrollstammar, påpekar Olof Nyrén.

Betydelsen av co-faktorer skall belysas med hjälp av en populationsbaserad fall-kontrollstudie om ventrikelcancer som Olof Nyrén tillsammans med Lars Erik Hansson och andra nyligen avslutat i fem svenska län.

I den studien ingår blodprov från både ventrikelcancerfall och kontrollpersoner. Med immunoblot-teknik granskar forskarna olika H pylori-stammars immunologiska särdrag, som manifesteras i form av olikartade ytproteiner och antikroppar. Vidare ingår en omfattande enkät, som tar sikte bl a på kostens betydelse för att modifiera

### Projektledning och forskargrupper

H pylori-projektet styrs av Lars Engstrand och Olof Nyrén.

*Lars Engstrand* är docent i klinisk mikrobiologi, forskare vid avdelningen för klinisk mikrobiologi och cancerepidemiologiska institutionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala och vikarierande laborator vid Smittskyddsinstitutet i Stockholm.

*Olof Nyrén* är docent och forskare vid cancerepidemiologiska institutionen i Uppsala.

*Dessutom deltar följande forskare/grupper i tvåårsprojektet:* professor *Staffan Normark*, Karolinska institutet, Stockholm, docent *Tomas Borén*, avdelningen för oral mikrobiologi, Umeå, professor *Dan Danielsson*, regionsjukhuset i Örebro, docent *Andres Uribe*, avdelningen för internmedicin och gastroenterologi, Karolinska institutet, Danderyds sjukhus, professor *Göran Hallmans*, avdelningen för näringsforskning, Umeå, docent *Erik Wilander*, patologiska institutionen, Uppsala, leg läkare *Wolfgang Kraaz*, patologiska institutionen, Uppsala, doktoranderna *Helena Enroth* och *Maria Held*, cancerepidemiologiska institutionen, Uppsala.

Den insamling och karaktärisering av H pylori-stammar associerade med ventrikelcancer som ingår i tvåårsprojektet kommer att ske vid följande kirurgkliniker, klinikens projektledare inom parentes: Kalmar lasarett (Hans Olov Håkansson), Karlskrona lasarett (Tora Campbell-Chiru), Mora lasarett (Lars Erik Hansson), S:t Görans sjukhus, Stockholm (Bo Ahlman, Ingemar Wennström), Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg (Bengt Liedman), Södersjukhuset, Stockholm (Lennart Engström), Västerås lasarett (Piotr Tracz), Örebro regionsjukhus (Peter Loogna).

den cancerriks som cag A-positiv H pylori för med sig.

### Klinisk rekommendation

Även om H pylori-infektion tveklöst är associerad med en ökad cancerriks är de flesta experter överens om att det inte är försvarbart att behandla alla som är infekterade.

– Vi saknar fortfarande de avgörande bevisen för kausalitet. Dessutom skulle kostnaderna i form av samhällsutgifter, rubbad ekologi och biverkningar sannolikt vara större än vinsterna, framhåller Olof Nyrén.

– Om man på bästa sätt skall hjälpa de individer där H pylori bidrar till att utveckla en cancer så gäller det att specifikt försöka identifiera dem som tillhör högrisksgrupper, vilket också är vår

yttersta målsättning med det här projektet.

Lars Engstrand och Olof Nyrén betonar att mycket talar för att dessa specifikt känsliga högrisksgrupper bör behandlas profylaktiskt. Men ett av flera ännu olösta dilemman är just att det finns så många människor som är infekterade med H pylori men som inte har några symtom eller obehag av det, och inte heller ökad risk för cancer:

– Spörsmålen berör i sak förstås risken för resistensutveckling vid alltför hög antibiotikaförbrukning, så det gäller att hitta rätt balans i terapin. Men om man vet att risken för att utveckla magcancer i vissa individuella fall kan vara nästan lika hög som risken för rökare att få lungcancer så finns det säkert anledning att eliminera en H pylori-infektion hos dessa även om symtom saknas.

– Om det går att identifiera en direkt riskgrupp för magcancer så kan man förhoppningsvis också styra behandlingen så att generella resistensproblem undviks. Idealet vore om man – med hjälp av biomedicinska markörer – kunde utveckla ett test som avslöjar den individuella känsligheten för ventrikelcancer, resonerar Lars Engstrand.

### Referens

1. N Engl J Med 1996; 335: 242-9.

**Helicobacter pylori-projektet bärs i hög grad upp av de internationellt sett unika möjligheter som finns i Sverige för att genomföra befolkningsbaserad epidemiologisk forskning. Systemet med personnummer och väl uppbyggda medicinska register är generellt viktiga nycklar för bl a populationsstudier. Dessa fördelar har lett till ett ökande utländskt intresse för svensk epidemiologisk forskning.**

## Svenska register favör för epidemiologisk forskning

Olof Nyrén konstaterar att det svenska systemet med personnummer och välsköta befolkningsregister innebär en grundläggande favör för både det aktuella projektet och för epidemiologisk forskning i allmänhet.

– Med hjälp av personnumren, och välsköta befolkningsadministrativa register går det att definiera studiepopulationer väl både geografiskt och tidsmässigt. Personnumren används också i våra välfungerande medicinska register, t ex cancerregistret, slutenvårdsregistret och det medicinska födelseregistret. Vi kan följa upp individer på ett sätt som sällan är möjligt utomlands.

– Vi har i Sverige dessutom en homogen sjukvård och en läkarkår som är både välutbildad och forskningsintresserad, vilket ger möjlighet till samverkan, också i stora nationellt upplagda projekt. Flera cancerepidemiologiska studier som gjorts under senare år visar att det verkligen går att samla hela den medicinska professionen och bygga upp landsomfattande rapporteringssystem till forskningens förfogande.

### Hinder i utlandet

Lars Engstrand, som arbetat som gästforskare i Houston, USA, infogar att amerikanska forskare ofta får tampas med stora praktiska hinder när de vill genomföra epidemiologiska studier.

– Rekryteringen till studier är ofta snedvriden på ett sätt som kan vara svårt att genomskåda till och med för forskarna själva.

Olof Nyrén:

– I epidemiologisk forskning måste man skilja mellan den vanligaste och i många fall minst resurskrävande ansatsen, nämligen fall-kontrollstudier, och prospektiva kohortstudier. I fall-kontrollstudier gäller det att definiera den grupp ur vilken fallen och kontrollerna skall komma. Kontrollpersonerna måste utgöra ett representativt urval ur samma population som fallen kommer från.

– I många länder, t ex just i USA, är det dock svårt att avgränsa populationer. Det existerar inte några övergripande



Det svenska systemet med personnummer och välsköta befolkningsregister är till gagn för epidemiologisk forskning i allmänhet.

de populationsregister, och man måste ta till grövre och mer oprecisa metoder.

– Ett exempel är »random digit dialing», som innebär att forskaren slår ett antal privatpersoners telefonnummer i förhoppning om att få tag på personer som matchar den population som genererat fallen.

– Eller också tvingas man definiera studiebasen som de människor som söker vid ett visst sjukhus under en viss tidsperiod. Det blir inte alltid lyckat, eftersom man då i regel jämför patienter med en viss diagnos med kontrollpersoner som har andra diagnoser.

– När det gäller prospektiva kohortstudier är situationen en annan – då gör man jämförelser inom kohorten, som i sig definierar studiebasen. Då är det ofta av underordnad betydelse – och i regel betydelselöst för studiernas interna validitet om kohorten är representativ för befolkningen i stort. De biologiska mekanismer som studeras är i regel generella och desamma vare sig de studeras i den ena eller andra gruppen av människor.

Lars Engstrand påpekar att det finns en internationell trend mot multidisciplinärt samarbete.

– Det ligger i tiden att försöka integrera forskare från flera olika discipliner kring ett och samma tema och att satsa på ett mer aktivt kunskaps- och kompetensutbyte mellan olika fackområden.

– Samarbete mellan olika discipliner gynnar med säkerhet den medicinska forskningens perspektiv och möjligheter. Enligt min mening är det så vi bör verka i framtiden; hypoteser och tendenser som avslöjats i stora väl designade epidemiologiska studier prövas med de analyser och den metodik som den prekliniska grundforskningen erbjuder.

Dessutom kan laboratorieanalyser inordnas i – och förstärka – de epidemiologiska studierna, t ex för att generera mätdata för parametrar som speglar exponeringar strax före tiden för provtagning, genetiskt betingad individuell känslighet och tidiga förstadier av sjukdom.

– Den design som bygger upp H pylori-projektet, med korsbefuktning mellan epidemiologi och molekylärbioologi, kan säkert vidareutvecklas i andra sammanhang, exempelvis för forskning om mikrobiell genes vid kroniska inflammationer, t ex Crohns sjukdom och vissa cancersjukdomar. Det är ett område där vetandet säkert kommer att öka snabbt och i nydanande riktning. Mycket talar för att det kan finnas mikrobiella agens bakom många av våra stora folksjukdomar.

– Man skulle då med fördel kunna lägga upp studier med en sund epidemiologisk design, där insamling av biologiskt material ingår som en integrerad del. Tillvägagångssättet har till och med en speciell term – molekylär epidemiologi. Även om detta fält har blivit något av ett modebegrepp väntar vi fortfarande på det stora genombrottet för denna ansats. Med tanke på de förutsättningar som finns i Sverige är utsikterna för framgång goda, anser Lars Engstrand.

Bo Lennholm