

Både bra och dåliga bakterier i magen?

Tveklöst hör upptäckten av att en bakterie orsakar gastroduodenal sjukdom hemma på listan över århundradets stora medicinska upptäckter. Nu finns indikationer på att vissa stammar av Helicobacter pylori är kopplade till peptisk ulkussjukdom och cancer i magsäcken, medan andra har en mer neutral samvaro med sin värd. Det optimala för framtiden vore en riktad behandling av enbart patienter som är infekterade av en verifierad patogen stam.

Ett ökande antal infektiösa agens är nu kopplade till olika kroniska inflammatoriska sjukdomstillstånd och cancer. En av dessa mikroorganismer, Helicobacter pylori, är associerad med peptisk ulkussjukdom och utveckling av ventrikelcancer. Bakterien isolerades för första gången 1982, men rapporter om sambandet mellan gastrit och en bakterie i magsäcken presenterades redan tidigare. Idag har de flesta mysterierna kring peptisk ulkussjukdom skingrats, och sambandet med H pylori-infektion är väl etablerat. Intensiv forskning kring bakterien och dess association med gastroduodenala sjukdomar kommer sannolikt att pågå långt in i nästa millennium trots att antalet infekterade individer minskar fortlöpande i den industrialiserade delen av världen.

Duodenalsår har funnits dokumenterat i ungefär 200 år, men undersökningar har visat att H pylori är en »gam-



FOTO: MATS BLOCK

Helicobacter pylori-bakterier och en epitelcell. Bakterier som vidhäftar till celler stimulerar ett lokalt immunsvår och kan också leverera toxiska produkter till värdcellen.

mal» följeslagare som troligen har koloniserat människans mage i minst 100 000 år. En förklaring till att H pylori utvecklats från en harmlös till en patogen bakterie under denna tid, är kanske förändringar i magsäckens mikroekologi, i diet eller i den omgivande miljön. Frågan är nu om vi ska sätta stopp för denna samexistens med antibiotikabehandling eller vaccination. Vilka är fördelarna om vi utrotar H pylori, som trots allt utvecklats tillsammans med människan, och vilka är nackdelarna med att ha den kvar?

Magsårsbehandlingen före upptäckten

Få sjukdomstillstånd har attraherat så många förklaringsmodeller som peptisk ulkussjukdom. Besvär från övre delen av magsäcken, »ont i magen» eller dyspepsi har varit ett vanligt symptom under människans hela dokumenterade medicinska historia. Många teorier kring etiologin har cirkulerat, där kopplingen mellan peptisk ulkussjukdom och syrasekretion har dominerat under det senaste århundradet. Doktrinen »ingen syra, inget sår» som introducerades i början av 1900-talet har styrt behandlingar som baserats på att neutralisera syran eller reducera sekretionen. Patienterna rekommenderades att vila och hålla sig till en ensidig och skonsam diet där en basisk föda skulle vara grunden för behandlingen. Kirurgisk behandling för att uppnå syrareduktion introducerades och förfinades under många år med början redan på 1920-talet.

Under den psykosomatiska eran där

peptisk ulkussjukdom kopplades samman med patientens emotionella situation utreddes dessa faktorer. Denna teori dominerade ett tjugotal år i mitten av seklet, men tappade alltmer mark under 1970-talet då nya tekniker för att undersöka syraproduktionen introducerades. Gastroskopi som undersökningsmetod för att studera och ta prov från slemhinnan möjliggjorde mer ingående studier. Behandlingen kompletterades med farmakologiska insatser i form av antacida, H₂-blockerare och protonpumpshämmare från 1940-talet och framåt. Problemet verkade således kunna lösas med ständigt syrahämmande medicinering kombinerat med kirurgiska ingrepp hos de riktigt svåra fallen.

Magsårsbehandlingen efter upptäckten

Studier kring syrasekretionens reglering intresserade och finansierade de flesta forskargrupper i mitten av seklet, vilket medförde att studier över gastritens betydelse för peptisk ulkussjukdom låg i träda fram till mitten av 1970-talet. Sambandet mellan gastrit och peptisk ulkussjukdom var väl etablerat redan på 1940-talet, men forskningen fokuserades på gastrit och kopplingen till ventrikelcancer.

1975 redogjorde H Steer med hjälp av histopatologiska undersökningar för närvaron av en bakterie i magsäcken och dess samband med gastrit. Oberoende iakttagelser gjordes samtidigt av R Warren i Australien, och man fann morfologiska likheter med bakterier inom familjen Campylobacter. Nya odlings-tekniker, så kallad mikroaerofil odling, utvecklades under samma period. Gastroenterologen B Marshall fick några år senare, under en randutbildningsperiod på ett mikrobiologiskt laboratorium, information om dessa fynd och lyckades efter upprepade försök och en viss portion tur odla fram bakterien 1982.

Resten är historia, trots att mindre än två decennier passerat sedan upptäckten gjordes. En infektiös orsak till peptisk ulkussjukdom har revolutionerat vår syn på denna folksjukdom. Det dröjde dock tio år innan ett kausalt samband mellan bakterien och sjukdomen

Författare

HELENA ENROTH

medicine doktor, institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska institutet

LARS ENGSTRAND

laborator, specialistläkare, bakteriologiska enheten, Smittskyddsinstitutet; båda Stockholm.

var allmänt accepterat. I folkmun går H pylori idag under namnet »magsår-bakterien». Användningsområdet för de moderna protonpumpshämmarna har inte minskat som många trodde. Idag kombineras syrahämmande behandling med antibiotika för att behandla H pylori-infektion hos patienter som uppfyller kriterierna för denna behandlingsstrategi.

Kronisk inflammation och cancer

Olika infektiösa agens har på senare år kunnat knytas till ett flertal kroniska inflammatoriska sjukdomar. Utöver H pylori har även olika Mycoplasma-arter associerats till kronisk lungsjukdom hos nyfödda och kronisk astma hos vuxna, samt Chlamydia pneumonia till åderförkalkning [1]. Den kausala rollen som olika kända och okända mikroorganismer tros inneha vid kroniska sjukdomstillstånd och cancer har en stor betydelse för folkhälsan. Av totala antalet nya cancerfall i världen under 1990 uppskattades andelen infektionsrelaterade fall till 15 procent.

Dessa inkluderar levercancer (hepatit B och C), cervixcancer (humant papillomvirus, HPV), ventrikelcancer och lymfom (H pylori), nasofarynxcancer, Burkitts lymfom, Hodgkins sjukdom (Epstein-Barr virus, EBV), Kaposis sarkom och andra non-Hodgkin lymfom (human immunodeficiency virus, HIV) [2]. Om dessa infektioner kunde behandlas effektivt skulle ungefär 1 000 000 färre fall av cancer uppträda per år i utvecklingsländer och 375 000 färre fall i industriländer.

En modell där H pylori svarar för utvecklingen av endera peptisk ulkus-sjukdom eller cancer har föreslagits tänkbar. Ålder vid infektionstillfället, syrasekretion i magsäcken och virulensen hos den infekterande H pylori-stammen tas med som faktorer som påverkar vilken sjukdom infektionen ger upphov till [3]. Den högsta risken, enligt modellen, verkar vara om man infekterats i barndomen med en virulent stam av H pylori (CagA-positiv) och om man samtidigt har en lägre syraproduktion än normalt (Tabell I).

Det har på 1990-talet visats i ett flertal epidemiologiska studier att H pylori verkligen är en av riskfaktorerna för utveckling av ventrikelcancer, speciellt cancer i de nedre delarna av magsäcken. I en metaanalys där 42 publicerade studier slogs ihop fick man en dubbel så hög risk för ventrikelcancer hos H pylori-positiva individer jämfört med negativa individer, vilket visades med en sammanvägd oddskvot på 2,04 (95 procentens konfidensintervall 1,69–2,45) [4]. I Sverige upptäckts adenokarcinom i ventrikeln hos cirka 1 200 personer per

år, och man kan anta att runt 50 procent av dessa cancerfall är associerade med H pylori-infektion.

Problemet med resistens

Den behandlingsregim som idag ger den högsta utläkningsfrekvensen består av syrahämmare och två antibiotika, varav ett ur makrolidgruppen. Detta har visat sig vara mycket effektivt, mer än 90 procent av behandlade patienter återfår inte infektionen. Återstående 10 procent representerar ofta en bakteriell resistens mot ett av de antibiotika som ingår i terapin. Andra problem kan vara att koncentrationen av antibiotika är för låg vid det ställe där den känsliga bakterien finns, och att magsäcken är en mycket svår miljö för effektivt användande av antibiotika, som ofta kräver mer neutralt pH för att fungera optimalt.

De alarmerande siffror som presenterats från Belgien, där 17,8 procent av primärisolaten visade sig vara resistent mot klaritromycin, medför att nästan var femte patient inte kan erbjudas den mest effektiva behandlingen [5]. Denna behandling kan således inom några få år behöva ersättas med nya alternativ. Vi står inför ett uppenbart problem som troligen kan förklaras av en generell ökad förbrukning av makrolidantibiotika [6]. Generella effekter av ett ökat antibiotikabruk i samhället måste beaktas. Andra patogena bakteriearter som utsätts för behandlingen kan också utveckla resistens. Dessutom kan den normala tarmfloran påverkas när den ekologiska balansen störs [7].

Vaccin – lösningen på alla problem?

Om vi kan utveckla ett effektivt vaccin så bör väl alla problem med resistens vara borta inom en snar framtid? Kommer vi att utrota magsårssjukdomen och ytterligare minska antalet magcancerpatienter? Konsekvenserna av storskalig eradikering av H pylori är ännu inte klarlagda. Många vaccinslag har satsat stora belopp på att utveckla ett »magsårsvaccin». Vi vet inte hur de kommer att lyckas, men om så sker kvarstår en del frågetecken. Vilka ska ha vaccinet? Skall det användas profylaktiskt eller som ett terapeutiskt alternativ?

Vi vet idag att risken att smittas i vuxen ålder är mycket liten, vilket gör

att ett turistvaccin är onödigt för vuxna personer som reser till områden med hög prevalens [8]. Barngrupper blir troligtvis den grupp där vacciner kommer att erbjudas. Har utvecklingsländerna råd med ett sådant vaccin är då frågan. Här får framtiden ge svar men det är helt klart att målet att utveckla ett H pylori-vaccin är högprioriterat hos några av de största läkemedelsbolagen. Vaccinationsstudier pågår, och ett antal H pylori-antigen baserade på helcellsextrakt eller sonikat har testats i olika djurmodeller med positivt resultat.

För att ett vaccin mot H pylori skall vara användbart krävs att antigenet är universellt hos alla stammar av H pylori, antigenet måste ge en lämplig immunologisk respons och det adjuvans som används måste vara utan biverkningar. Strategin för hur dessa vacciner skall administreras och vilka vaccinkandidater som skall ingå är det svårt att få information om, eftersom vissa till exempel är patentskyddade. Konsekvenserna av utökad eradikeringsstrategi för den enskilde individen, antingen det sker med vaccin eller med traditionell antibakteriell behandling, måste också beaktas.

Virulensfaktorer hos H pylori

Många anser idag att infektion med H pylori är av ondo och att vi ska behandla dem som upptäcks även om symtombilden förblir opåverkad. Det har dock skrivits artiklar där spekulationer om närvaro av »bra» respektive »dåliga» stammar av H pylori har framförts. En grupp infekterade skulle till och med kunna försämrats om vi behandlade bort de lågvirulenta H pylori-stammarna, enligt dessa hypoteser.

År 1997 publicerades hela DNA-sekvensen för H pyloris genom. En ny förståelse för hur H pylori samverkar med sin värd och för hur den överlever i magsäckens extrema miljö, med avseende på syratolerans, antigenvariation och på att bakterien är mikroaerofil, kunde nu uppnås genom att man analyserade sekvensen och jämförde den med andra bakteriers DNA-sekvenser. Även studier av Helicobacters genetiska diversitet, möjlighet för bakterien att på molekylär nivå efterlikna en del värdstrukturer, dess kända och okända virulensfaktorer samt mekanis-

Tabell I. Modell som visar den ökade sannolikheten för olika sjukdomar vid H pylori-infektion [3].

Parietalcellernas totala massa och funktion	Virulens hos den infekterade stammen	
	Hög (cagA positiv)	Låg (cagA negativ)
Högre än normalt	Duodenalsår	Duodenalsår
Normalt	Duodenalsår	Gastrit
Lägre än normalt	Ventrikelcancer	Gastrit

men bakom kolonisering och kronisk infektion kan nu ingående studeras. När så småningom det humana genomet publiceras så öppnas ytterligare möjligheter att studera värd-bakterieinteraktioner [9].

I år har ännu en DNA-sekvens från H pylori publicerats, vilket möjliggör jämförelser mellan två obesläktade isolat [10]. Man fann att 6–7 procent av generna bara existerade hos den ena av de två stammarna, vilket var en lägre siffra än vad man tidigare trott. Detta innebär att inte bara genetiska skillnader mellan H pylori-isolat, utan också värdfaktorer troligen påverkar sjukdomsförloppet. Alla värd-parasitförhållanden beror på samspelet mellan mikroorganism, värd och omgivningens miljö. Dessa tre faktorer verkar även spela en roll för vilka som är mottagliga för infektionen och för vilken typ av kliniska symtom som uppträder i samband med kronisk infektion.

Det finns indikationer på att vissa stammar av H pylori är kopplade till peptisk ulkussjukdom och cancer i magsäcken, medan andra isolat av H pylori verkar ha en mer neutral samvaro med sin värd [11]. Man har upptäckt markörer hos vissa stammar, så kallade virulensmarkörer, som indikerar att patienten är smittad med en mer aggressiv variant. Den mest kända markören är CagA, ett protein med hittills okänd funktion. En association mellan peptisk ulkussjukdom och CagA är påvisad i flera studier. Andra grupper har också funnit en liknande riskökning för utveckling av magcancer hos CagA-positiva individer. Infektion med CagA-positiva stammar kan detekteras med ett vanligt blodprov. Idag finns dock inga rekommendationer att använda CagA som en markör för mer aggressiv infektion som skall behandlas, oavsett närvaro av peptisk ulkussjukdom.

Infektion med H pylori verkar, enligt några studier, även ha en närmast skyddande effekt för sjukdomar i de övre delarna av magsäcken och esofagus [12]. Paradoxalt nog är det de mer virulenta H pylori-isolaten som uppvisar denna skyddande effekt. Vissa stammar av H pylori har ett område i kromosomen, en patogenicitetsö, som innehåller ungefär 30 gener som visats ha betydelse för bakteriens förmåga att kolonisera och skada sin värd [13]. En av dessa gener, cagA, används som en markör för hela detta område.

Hos en del stammar finns hela eller delar av denna ö, hos andra finns den inte alls. Inom en och samma mage är det ovanligt med infektion av mer än en stam av H pylori, men det kan förekomma infektioner med en stam som har både cagA-negativa och cagA-positiva

kloner [14]. Detta verkar vara ett sätt för bakterien att anpassa sig till sin värd genom att »variera» sin virulens då kolonisering och etablering av infektionen har skett.

Vad händer i nästa millennium?

Prevalensen av H pylori-infektion sjunker i hela världen, troligen på grund av bättre hygien, bättre näring under barndomen, mindre familjestorlek, färre barn under ett längre tidsintervall och ett ökat intag av antibiotika i allmänhet [15]. I Sverige verkar infektionen av H pylori ske redan tidigt i barndomen, före två års ålder, och spontan utläkning av infektionen är allmänt förekommande [16].

Andra smittvägar för H pylori-infektion än person till person-smitta inom familjen har föreslagits, men det anses osannolikt att vi i ett utvecklat industriland skulle ha en ökad risk för att bli smittade via den fekala-orala vägen, som nog kan vara mer vanligt i länder där den allmänna hygien, och dricksvattnet, är sämre. DNA från någon Helicobacter-organism har dock isolerats i dricksvatten från privata brunnar och kommunalt vatten i Sverige, men någon koppling till ökad H pylori-prevalens och sjukdom har ej kunnat visas. Fortsatta studier kring smittvägar behövs således.

Framtida forskningsområden kommer även att fokuseras på studier där olika gener och genprodukters association med utvecklande av peptisk ulkussjukdom och magcancer kartläggs. Nya kraftfulla DNA-baserade tekniker, bland annat mikrochipsteknologi, kan användas för studier av enskilda geners funktion och reglering [17]. Vi kommer att kunna studera hur H pylori reglerar dessa gener i olika situationer, till exempel när bakterien vidhäftat till epitelet, vid olika pH och under antibiotikabehandling. Med denna teknik kommer vi att bättre förstå de patogena mekanismerna, samtidigt som vi på ett enkelt sätt kan analysera stora stammaterial från olika patientgrupper [18]. Väl designade fall-kontrollstudier krävs dock om vi skall kunna dra några säkra slutsatser om en viss biomarkörs prediktiva värde [19].

Värdfaktorer är naturligtvis också av stor betydelse för hur en infektion med H pylori utvecklas hos den enskilde individen. Genetiska faktorer har visats ha betydelse för om man ska bli infekterad. Med ny information om den humana arvsmassan kommer sannolikt nya genetiska markörer att identifieras även hos människan. När biomarkörer hos både människa och bakterie blivit kartlagda, och dess relevans studerade, kan vi förhoppningsvis rikta in behand-

lingen på de personer som verkligen behöver den bäst.

Symbios mellan människa och bakterie?

Sammanfattningsvis är troligen magsäcksbakterien H pylori och kariesbakterien Streptococcus mutans de två bakterier som orsakar flest kroniska infektioner i världen. Båda förvärvas i barndomen och kan leda till ett avsevärt lidande under flera decennier för individen. Någon slags symbios existerar troligen mellan människan som värd och H pylori, där en viss grad av inflammation upprätthålls för att försörja bakterien med näringsämnen, men utan att åstadkomma alltför mycket skada på bäraren. Kroppens eget immunförsvar klarar inte i denna situation att göra sig av med bakterien. För att besegra denna kroniska infektion behövs medicinsk hjälp.

Problemet är dock att identifiera de infektioner som skulle kunna leda till cancerutveckling eller peptisk ulkussjukdom hos värden. Vi letar nu efter kombinationer av riskfaktorer hos både individen och bakterien för att kunna förutsäga vilka patienter som skall prioriteras för antibiotikabehandling. En hög antibiotikaförskrivning leder till en hög resistensutveckling, vilket orsakar problem vid användandet av dessa preparat vid andra sjukdomstillstånd än H pylori-relaterade infektioner. Bättre hygieniska förhållanden i stora delar av världen, och ett eventuellt vaccin för prevention, skulle minska antalet människor som insjuknar i H pylori-relaterade sjukdomar i framtiden.

Är vi, i och med upptäckten av H pylori som etiologiskt agens, av med problemet peptisk ulkussjukdom? Mycket talar för detta. Samtidigt som H pylori-infektion blir alltmer sällsynt, framför allt i västvärlden, minskar också prevalensen av peptisk ulkussjukdom i samma områden. Samma tendens ser vi också för distal ventrikcancer, som är en av de vanligaste cancerformerna där H pylori-infektion är en oberoende riskfaktor. Minskningen kan dock inte förklaras enbart av upptäckten för 18 år sedan. Förbättrade socioekonomiska förhållanden i dessa länder är en förklaring till minskad smittspridning.

Vi ser dock ett omvänt förhållande till antalet nya fall av refluxesofagit, Barrets esofagus och adenokarcinom i esofagus. Föreligger det ett samband?

Tveklöst är dock att upptäckten av en infektiös orsak till gastroduodenal sjukdom är att betrakta som en av århundradets största medicinska upptäckter med stor inverkan på folkhälsan. Det tog över ett decennium att övertyga många forskare och behandlande läkare att en bakterie, som tidigare klassats som en kontamination av prov från magsäcken,

kunde vara orsaken till peptisk ulkussjukdom. Under lång tid var B Marshall en gastroenterolog som gick mot strömmen av skeptiker. Samtidigt kunde man inom grundforskningen arbeta relativt ostört med denna hypotes, utan att störa redan etablerad forskning kring magsår.

För tio år sedan skrev vi en artikel i Läkartidningen där vi var förundrade över att den då relativt färska upptäckten fortfarande stod sig i forskarvärlden [20]. Vi ville då uppmärksamma kliniker på antibiotika som ett behandlingsalternativ mot magsår. Nu, ett decennium senare, gäller det för kliniker och forskare att försöka dämpa »behandlingshysterin», som annars kan leda till en ökad resistensutveckling för de få antibiotika som är verksamma mot *H pylori*, och samtidigt begränsa deras användning vid andra bakteriella infektionssjukdomar. Det optimala för framtiden vore om en riktad behandling kunde utföras enbart hos de patienter som har en verifierad patogen stam av *H pylori* med en hög risk för utveckling av peptisk ulkussjukdom och cancer.

Referenser

1. Cassell GH. Infectious causes of chronic inflammatory diseases and cancer. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 475-87.
2. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 387-400.
3. Graham DY, Yamaoka Y. *H pylori* and *cagA*: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998; 3: 145-51.
4. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2373-9.
5. Glupczynski Y, Burette A, Lamy V, Garrino MG. Evolution of *H pylori* primary resistance to antimicrobial agents in Belgium between 1995 and 1998. *Gut* 1998; 43 suppl 2: 48.
6. Cars O. Har vi förlorat slaget mot antibiotikaresistensen? Redan ses irreversibla skador på den mikrobiella miljön. *Läkartidningen* 1999; 96: 566-9.
7. Wreiber K, Eriksson L, Schönmeier K, Zimmergren L, Fjelstad B, Engstrand L. Treatment of *H pylori* infection increases clarithromycin resistance in the normal microflora. *Gut* 1999; 45 suppl III: 5.
8. Lindkvist P, Wadström T, Giesecke J. *Helicobacter pylori* and foreign travel. *J Infect Dis* 1995; 172: 1135-6.
9. Dorrell N, Wren BW. From genes to genome biology: a new era in *Helicobacter pylori* research. *Gut* 1998; 42: 451-3.
10. Alm RA, Ling LSL, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-80.
11. Blaser M. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 1523-30.
12. Kuipers EJ. Review article: exploring the

link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 3-11.

13. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-33.
14. Enroth H, Nyrén O, Engstrand L. One stomach-one strain: does *Helicobacter pylori* strain variation influence disease outcome? *Dig Dis Sci* 1999; 44: 102-7.
15. Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*-reflections for the next millennium. *Gut* 1999; 45 suppl I: 145-7.
16. Granström M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol* 1998; 35: 468-70.
17. Sillén A, Dieckmann A, Alzhanov D, Engstrand L. Microarray for genetic analysis of the *cag* pathogenicity island in *H pylori*. *Gut* 1999; 45 suppl III: 21.
18. Falk P. *Helicobacter pylori* – can the mechanisms of pathogenesis guide us towards novel strategies for treatment and prevention? *J Intern Med* 1996; 240: 319-32.
19. Nyrén O, Engstrand L. Samband mellan *H pylori* och cancer klarläggs. *Läkartidningen* 1996; 93: 4432-6.
20. Gustavsson S, Engstrand L. *Campylobacter pylori* – en häpnadsväckande uppgift som står sig. *Läkartidningen* 1989; 86: 423-4.

Särtryck

LÄKARTIDNINGEN

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter.

Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. De har nu samlats i ett 36-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 60 kronor.

Lungcancer



Beställer härmedex av "Lungcancer"

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603,
114 86 Stockholm

Eller faxa på faxnummer:
08-20 74 35