

# Stärkt stöd behövs för barn med CNS-cancer

**AUTOREFERAT.** Från att barncancer några decennier tillbaka varit till 100 procent dödlig har dagens multimodala behandling bidragit till en genomsnittlig femårsöverlevnad kring 85 respektive 75 procent för de största grupperna: akut lymfatisk leukemi och hjärntumörer. Den invasiva behandlingen, som till stor del förklarar framgången, medför dock risk för oönskade medicinska, psykologiska och sociala sena effekter. Det slutliga utfallet härvidlag i vuxen ålder styrs dock inte enbart av medicinska faktorer och behandlingsfaktorer utan även av hur effektivt nationella kompensatoriska insatser i fråga om vård, uppföljning och samhällsstöd förmår uppväga riskerna.

I en omfattande forskningsstudie har vi undersökt socioekonomiska långtidsutfall hos vuxna överlevare i Sverige. Resultaten visar att speciellt för barn drabbade av tumörer i centrala nervsystemet (CNS) kan sjukdomen ha uppenbara långtidsföljder.

Barn som insjuknar på grund av CNS-tumör löper särskilt stor risk för medicinska och funktionella komplikationer på grund av tumörinverkan och/eller cancerbehandlingen. Speciellt har strålbehandling kunnat kopplas till neurokognitiva konsekvenser, som kan uppträda tidigt men som ibland kommer till uttryck eller accentueras långt efter sjukdomsdebuten och behandlingsavslutningen. Strålbehandling mot hjärnan i tidig ålder medför högre risk än behandling senare. Vi undersökte i vilken grad de medicinska och funktionella komplikationerna efter barncancer påverkar socioekonomiska utfall på lång sikt. Ökad kunskap på området är avgörande för att förstå behovet av kompensatoriska stödsinsatser.

Studien var nationellt heltäckande och omfattade 1,46 miljoner personer födda 1963–1976, varav 1716 fått cancer före 16 års ålder. Alla var 25 år eller äldre vid uppföljningen. Canceröverlevarna jämfördes med avseende på socioekonomiska utfall med övriga befolkningen efter att de med cancerdiagnos efter 16 års ålder gallrats från jämförelsegruppen. I nationella register studerade vi utbildning, arbete och inkomster i vuxen ålder. Resultaten visade att CNS-cancer



Överlevande efter hjärntumör hade sämre socioekonomiska utfall överlag, enligt denna svenska studie.

Foto: SPL/IBL

hos barn medfört komplikationer som i slutändan på gruppnivå påverkat alla studerade utfall. Överlevande efter hjärntumör hade sämre utfall överlag även när vi kontrollerade för effekten av identifierade bestående medicinska och funktionella sequelae.

Med undantag för dem som behandlats för CNS-tumörer hade vuxna svenska överlevare efter barncancer likartad utbildningsnivå, anställningsförhållanden och inkomster som befolkningen i övrigt. Det positiva utfallet för icke-CNS-tumörgruppen kan tolkas som en följd av relativt välfungerande uppföljning, rehabilitering och kompensatoriska åtgärder i det svenska sjukvårds- och välfärdssystemet. I ett internationellt perspektiv (jämförbara industrialiserade västländer) och särskilt jämfört med nordamerikanska studieresultat har svenska överlevare relativt goda socioekonomiska utfall.

Studien påvisar dock klart ett behov att se över hur uppföljning och kompensatoriska stödåtgärder kan effektiviseras för barn med CNS-cancer. Ytterligare utbyggda insatser kunde innebära att vi för många kan sänka risken för sådana negativa socioekonomiska långtidskonsekvenser som faktiskt kan undvikas. Man kan med glädje konstatera att sådana insatser redan påbörjats i Sverige, med ökad forskning och utbyggd och för gruppen anpassad och intensifierad klinisk uppföljning. Det sker inledningsvis som resultat av riktade satsningar med ovärderligt stöd från ledande externa finansärer inom barncancerområdet.

**Krister K Boman**

docent, barncancerforskningsenheten,  
Karolinska institutet,  
Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Boman KK, et al. Cancer. 2010;116:1385-91.

# Kvinnor över 80 år har högre dödlighet i tidig bröstcancer

Kvinnor över 80 år har högre dödlighet i tidiga stadier av bröstcancer men får mindre kraftfull behandling även om de för övrigt är tämligen friska. Dessa slutsatser publiceras i Journal of Clinical Oncology.

Andelen kvinnor över 80 år är det snabbast växande segmentet av USA:s befolkning. I denna grupp är bröstcancer relativt vanlig då ca 400 kvinnor av 100 000 drabbas. Forskning om behandling av bröstcancer brukar dock sällan utvärdera effekten hos de äldsta kvinnorna, och behovet av ökad kunskap är stort.

Den aktuella studien granskade runt 50 000 amerikanska kvinnor som alla fått diagnosen bröstcancer i stadium 1 eller 2 efter 67 års ålder. Man jämförde tumörkaraktistika, behandling och överlevnad i åldersgrupperna  $\geq 80$  år och  $\leq 79$  år. Det visade sig att tumörgradering och hormonreceptorstatus inte skilde sig mellan grupperna. Risken för att dö i bröstcancer ökade dock med högre ålder. Behandling med enbart kirurgi var vanligare efter 80 års ålder, medan tilläggsbehandling med strålning oftare förekom i yngre åldrar. Hos yngre kvinnor utan komorbiditet behandlades endast 6 procent konservativt, dvs med enbart bröstbevarande kirurgi eller ingen kirurgi. Motsvarande siffror för äldre kvinnor utan komorbiditet var 26 procent.

Det har hävdats att äldre kvinnor med bröstcancer har mindre elakartade tumörer, vilket inte stöds av dessa data. Tvärtom anser författarna att en del äldre kvinnor skulle kunna dra nytta av mer kraftfull behandling. Bland i övrigt friska kvinnor kan det vara ett alternativ för att försöka minska dödligheten i sjukdomen.

**Karin Sundström**

läkare, doktorand,  
Karolinska institutet, Stockholm

Schonberg MA, et al. J Clin Oncol. 2010.  
doi: 10.1200/JCO.2009.25.9796

»Det visade sig att tumörgradering och hormonreceptorstatus inte skilde sig mellan grupperna.«

## Sjukdomsgen funnen genom sekvensering

Genom att sekvensera hela genomet har amerikanska forskare identifierat en gen som i fel variant kan leda till Charcot-Marie-Tooths sjukdom. Rönen presenteras i *New England Journal of Medicine*. Charcot-Marie-Tooths sjukdom är, för den som händelsevis glömt det, en ärftlig neurologisk sjukdom. Den har namngetts efter upptäckarna Jean-Martin Charcot, Pierre Marie och Howard Henry Tooth, som gjorde sina upptäckter i slutet av 1800-talet.

**Att det finns** en genetisk komponent till Charcot-Marie-Tooths sjukdom har varit känt sedan länge, och ett flertal olika gener har presenterats, som alla kan kopplas till sjukdomen. En av studiens huvudförfattare vid namn James Lupski är själv drabbad av sjukdomen, och han har under flera decennier letat efter gener som kan förklara just hans eget fall. Lupskis föräldrar är båda friska, och bland hans syskon finns både friska och sjukdomsdrabbade. I den aktuella studien har Lupski prövat en ny metod i jakten på den genetiska orsaken till hans och familjemedlemmarnas sjukdom. Lupski har låtit analysera hela sin arvs massa, och med hjälp av detta har genen SH3TC2 identifierats. Genen har sedan tidigare kopplats till sjukdo-

»... studien kan komma att ses som avgörande för det som ofta benämns individanpassad behandling.«

men, så det rör sig således inte om en helt nyupptäckt gen. James Lupski själv bär på två muterade varianter av SH3TC2 och konstaterar att det är just dessa varianter av genen som orsakar sjukdomen i hans fall.

**Vid sidan av** att studien sprider nytt ljus kring den komplexa genetiska bakgrunden till Charcot-Marie-Tooths sjukdom är den också av stort värde på ett mer principiellt plan då den visar att man med hjälp av genetisk analys av hela genomet upptäckt en sjukdomsgen som orsakar sjukdomen i fråga för en given individ. James Lupski skröder inte orden och ser den egna studien som starten på en ny era där sekvensering kan integreras i klinisk verksamhet och förklara den genetiska bakgrunden till enskilda patienters sjukdomar. Han lyfter som exempel fram hypertoni, som kan ha en mängd genetiska (och givetvis även andra) orsaker. Genom att sekvensera och analysera hela genomet hos en

hypertonipatient kommer man att kunna identifiera vilken typ av behandling som är bäst för denne. Lupski kan ha rätt, och studien kan komma att ses som avgörande för det som ofta benämns individanpassad behandling. Detta område kommer att drivas av att kostnaden för sekvensering av arvs massa rasar (se *Läkartidningen* nr 50-51/2009, sidan 3410).

**Sekvensering av** en människas samtliga tre miljarder baspar kostade drygt två miljarder kronor så sent som 2003 och tog då ett par år att genomföra. I dag kostar en komplett sekvensering 30 000 kronor och tar någon vecka att göra. Företag inom fältet tror att det inom två år kommer att gå att sekvensera en människas hela genom på en dag till en kostnad under 1000 kronor. Att sekvenseringskostnaden rasat belyses också av att kostnaden för att analysera en given bit arvs massa sjönk med 70 procent bara under de sex månader som den aktuella studien pågick.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Lupski J, et al. *N Engl J Med*.  
doi:10.1056/NEJMoa0908094

## Interleukin kan produceras i luftvägarna

**AUTOREFERAT** Det är sedan tidigare känt att interleukin-17 (IL-17) kan produceras av vissa T-hjälparlymfocyter (Th-celler) och att detta cytokin kan vara viktigt för det medfödda immunsvarets förmåga till rekrytering och ackumulering av neutrofila granulocyter (neutrofiler) lokalt i luftvägar och andra organ i olika djurmodeller. Sammantaget talar redan publicerade data från djurmodeller för att just IL-17 är ett viktigt cytokin för att värdförsvaret ska kunna bekämpa ett brett spektrum av bakteriella species genom att orkestera neutrofiler och frisätta antibakteriella peptider från lokala slemhinnor. Hittills har det dock saknats studier som bekräftar förekomsten av IL-17-producerande Th-celler i luftvägar hos människor.

**I en experimentell studie** på friska frivilliga försökspersoner visar nu Glader och medarbetare på ökade nivåer av lösligt IL-17-protein och samtidig förekomst av IL-17-producerande Th-celler

lokalt i luftvägarna, efter lokal stimulering med endotoxin, en strukturell komponent från gramnegativa bakterier, som orsakar ackumulering av neutrofiler i luftvägar. Därtill visar studien på förekomsten av RORCvar2, en transkriptionsfaktor specifik för sk Th17-celler, en population av Th-celler som på experimentell grund har tillskrivits en roll i värdförsvaret och dessutom vid olika inflammatoriska sjukdomstillstånd, såsom astma, cystisk fibros, inflammatorisk tarmsjukdom, multipel skleros, psoriasis och reumatoid artrit samt vid rejektion av transplanterade organ. Den aktuella studien visar dessutom på en motsvarande ökning av nivåer hos andra Th17-cytokiner och av en antibakteriell peptid, beta-defensin-2.

Det faktum att den nya humanstudien visar på frisättning av IL-17 och andra cytokiner förknippade med Th17-celler stöder hypotesen att dessa celler inte bara förekommer utan även är involverade i värdförsvaret i luftvägar in

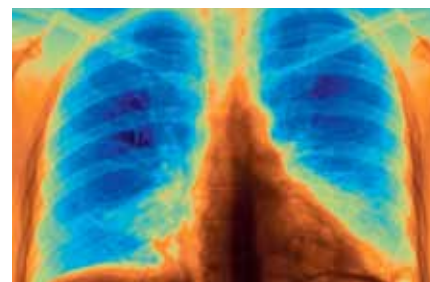


Foto: SPL/IBL

Den aktuella studien ger en vetenskaplig grund för att undersöka interleukin-17-producerande Th17-cellers förekomst och aktivitet vid olika lungsjukdomar.

vivo hos människa. I och med publiceringen av den aktuella studien så finns nu en vetenskaplig grund för att undersöka Th17-cellers förekomst och aktivitet vid olika lungsjukdomar hos människor och för att kartlägga målmechanismer för nya läkemedel.

**Anders Lindén**  
professor, överläkare, Sahlgrenska  
akademien, Göteborgs universitet

Glader P, et al. *Eur Resp J*. Epub 25 feb 2010.

## Mentaliseringsbaserad terapi – effektiv vid borderline-personlighetsstörning

Borderline-personlighetsstörning är ett vanligt tillstånd som medför ett stort individuellt lidande och hög vårdkonsumtion. Risken för suicid är stor. Man har utvecklat olika behandlingsprogram, som i mindre studier har visat lovande resultat.

Anthony Bateman och Peter Fonagy har utvecklat en psykodynamisk behandlingsmodell som är starkt influerad av anknytningsteori och kognitiv teori. Syftet med behandlingen är att stärka patientens förståelse för sina egna och andras mentala tillstånd (mentaliseringsförmåga) för att på det viset kunna påverka emotionell dysreglering och interpersonella svårigheter och i förlängningen minska självskadebeteende och suicid. I en tidigare studie (1999) kunde man visa att denna be-

handling var överlägsen sedvanlig behandling, men antalet patienter var relativt begränsat. Kritik riktades också mot att man jämförde med en ostrukturerad behandling.

**Nu har samma författare** publicerat en ny randomiserad, kontrollerad studie där man jämförde patienter som erhöll mentaliseringsbaserad terapi (MBT) (n=71) eller strukturerad klinisk behandling (n=63) under 18 månader. Den strukturerade behandlingen lade fokus på stöd och problemlösning. Suicidförsök, självskadande handlingar och inläggning i heldygnsvård var primära utfallsvariabler. MBT var överlägsen strukturerad behandling avseende alla dessa variabler.

Denna studie har flera styrkor: ett

stort antal patienter deltog, man har valt robusta, kliniskt relevanta utfallsvariabler och använt sig av få exklusionskriterier, vilket sammantaget ökar generaliserbarheten av studien. Metoden har fördelen att den är lätt att lära sig med en relativt liten utbildningsinsats. Det är emellertid viktigt att denna behandlingsform utvärderas av oberoende forskargrupper. Här finns stora möjligheter för de nordiska länderna, eftersom MBT har börjat få god spridning i Danmark, Norge och Sverige.

**Göran Rydén**

överläkare, leg psykoterapeut, affektiva sektionen, Norra Stockholms psykiatri

Bateman A, Fonagy P. *Am J Psychiatry*. 2009;166:1355-64.

## Ökad nivå av galektin-3 vid hjärnskada hos för tidigt födda

**AVHANDLING.** En av de viktigaste orsakerna till att nyfödda barn blir svårt sjuka är för tidig födsel. Ju tidigare man föds, desto större risk löper man att bli mycket svårt sjuk och utveckla skador i hjärnan. För tidig födsel kan orsakas av för tidiga värkar eller för tidig vattenavgång. En teori är att bakterier i fostervattnet orsakar inflammation, som i sin tur sätter igång värkarbetet.

**Vi undersökte** fostervattnet från 83 kvinnor med hotande förtidsbörd och 15 kvinnor med planerade kejsarsnitt i fullgången tid. Resultaten visade att nivån av en ny inflammationsmarkör (galektin-3), var förhöjd hos kvinnor med tecken på infektion i fostervatten och moderkaka, men nivåerna var också förhöjda om fostret var en flicka, till skillnad från om fostret var en pojke.

Inflammation leder till frisättning av fria radikaler, och detta har diskuterats som en orsak till nedbrytningen av fosterhinnorna, vilket kan leda till för tidig födsel. Vi fann dock att fostervattnet innehöll lägre nivåer av fria radikaler och högre nivåer av antioxidanter hos kvinnor med hotande för tidig förlösning. Detta visar på vikten av vidare kartläggning av sammansättningen i fostervattnet men också av studier om/hur barnets kön kan påverka nivåerna av olika komponenter i fostervattnet.

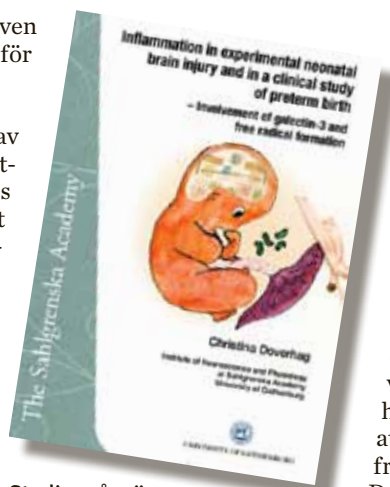
Hjärnskada hos nyfödda leder till förödande konsekvenser för den drabbade

familjen men även socioekonomiskt för samhället i stort.

**Två kategorier** av barn är mycket utsatta: de som föds mycket för tidigt och de som drabbas av syrebrist vid födseln. Efter den direkta skadan i hjärnvävnaden uppstår en inflammatorisk process, som man tror kan bidra till hur stor skadan slutligen blir.

**Galektin-3** är en inflammatorisk markör vars förekomst vi undersökte i en musmodell för hjärnskada till följd av syrebrist. Det visade sig att möss som saknade galektin-3 hade mindre omfattande hjärnskada men fler inflammatoriska celler. Här fanns även en könskillnad, där framför allt hanmössens hjärnskada var mindre.

NADPH-oxidas är ett enzym som bildar fria radikaler vid inflammatoriska processer. Vi undersökte effekten av hämning av enzymet i två olika musmodeller för hjärnskada: en modell för



Studier på möss och människor visar att inflammation har en viktig roll vid hjärnskada hos nyfödda.

hjärnskada hos för tidigt födda och en modell för hjärnskada på grund av syrebrist. Tvärtemot vad man har sett i musmodeller för hjärnskada hos vuxna fann vi att hämning av NADPH-oxidas ledde till oförändrad eller till och med förvärrad hjärnskada.

**Detta är ytterligare** ett tecken på att inflammationen är viktig vid utveckling av hjärnskada hos nyfödda och att denna process skiljer sig åt från den i den vuxna hjärnan. Det visar dock också på att inflammationen är en mycket komplex process, som kan vara både skyddande och skadlig för den nyfödda hjärnan. Dessutom fann vi tecken på att könet kan påverka den inflammatoriska processen, vilket kan bli viktigt i framtida forskning och behandling.

**Christina Doverhag**

fil dr, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Avhandling: Doverhag C. *Inflammation in experimental neonatal brain injury and in a clinical study of preterm birth; involvement of galectin-3 and free radical formation*. Göteborg: Sahlgrenska akademien; 2010. <http://hdl.handle.net/2077/21479>

## Lägre risk för koloncancer med högt intag av B-vitamin

Det har hävdats att vitamin B<sub>6</sub> kan påverka risken för koloncancer. En grupp forskare har tittat närmare på den vetenskapliga evidensen kring sambandet. Artikeln, publicerad i JAMA, är en metaanalys av studier kring sambandet mellan intag av vitamin B<sub>6</sub> i kosten och koloncancer. Man har också tittat på undersökningar kring halterna av pyridoxal 5'-fosfat (den aktiva formen av vitamin B<sub>6</sub>) i blodet och koloncancer. Totalt har författarna inkluderat 13 prospektiva studier: 9 kring sambandet mellan vitamin B<sub>6</sub> i kosten och koloncancer och 4 kring vitamin B<sub>6</sub> i blodet och koloncancer.

I studierna har deltagande individer delats upp i grupper efter intag av vitamin B<sub>6</sub> i kosten och efter halter i blodet. Forskarna har jämfört hur förekomsten av koloncancer skiljer sig mellan gruppen med högst nivåer i blodet alternativt högst intag via kosten och gruppen med lägst nivåer/intag. Vad som krävs för att klassificeras till en viss grupp skiljer sig beroende på studie. Likaså skiljer sig uppföljningstiden mellan studierna.

Det sammanslagna resultatet visar att individer med högst intag av vitamin B<sub>6</sub> i kosten löpte 10 procent lägre risk för koloncancer än gruppen med lägst intag. Tittar man på gruppen med högst vitamin B<sub>6</sub>-nivåer i blodet var förekomsten av sjukdomen nästan 50 procent



Ett högt intag av vitamin B<sub>6</sub> i kosten och höga halter i blodet var korrelerade med sänkt risk för koloncancer, enligt en metaanalys publicerad i JAMA. Foto: Colourbox

lägre än i gruppen med lägst nivåer. Forskarna konstaterar således sammantaget att högt intag av vitamin B<sub>6</sub> i kosten och höga halter i blodet var korrelerade med sänkt risk för koloncancer. Vitamin B<sub>6</sub> har vid sidan av koloncancer även kopplats till prostatacancer. I en studie presenterad under hösten 2009 i American Journal of Clinical Nutrition visades en korrelation mellan högt intag av vitamin B<sub>6</sub> i kosten och förbättrad överlevnad vid prostatacancer.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Larsson S, et al. JAMA. 2010;303(11):1077-83.

## Klarläggande: Njursvikt förekommer vid litiumbehandling men är ovanlig

Under Nya rön publicerades i LT nr 13-14/2010 på sidan 896 ett autoreferat med titeln »Litiumuremi är en klinisk realitet«, författat av mig. Där fanns en bild, vars felaktiga text jag var oskyldig till. Enligt bildtexten är njursvikt efter litiumbehandling en vanlig biverkning. Detta är fel.

I det material av litiumpatienter som vi undersökte var litiumorsakad njursvikt ovanlig men inte sällsynt. Det är också titeln på originalartikeln (Benz H, Schön S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int. 2010;77:219-24). Det förtjänar att understrykas vad som nämndes i referatet, nämligen att samtliga 18 patienter, vars njursvikt helt eller delvis var orsakad av

litiumbehandling (bland totalt nästan 3400 litiumpatienter) hade påbörjat sin litiumbehandling 1980 eller tidigare. Detta var den förmoderna litiumperioden, som också kan kallas högdosperioden. I modern tid, dvs sedan åtminstone 1985, har litiumdoseringen varit mycket försiktigare. Dessutom har säkerhetsrutiner utvecklats, som är inriktade på tidig upptäckt av biverkningar. Därmed har det blivit möjligt att undgå sena, allvarliga konsekvenser av behandlingen. Vår hypotes är nu att modern litiumbehandling eliminerat risken för njursvikt. Att pröva denna hypotes är en angelägen vetenskaplig uppgift som vi har för avsikt att ge oss i kast med.

Hans Bendz

## Tramadol stark riskfaktor för postoperativ förvirring

Nyligen refererades en italiensk studie [Br J Surg. 2009;97:273-80] i Läkartidningen (nr 11/2010, sidan 744). Ett budskap var att hög ålder (>75 år) var en oberoende riskfaktor för postoperativt delirium (POD), som förekom hos 13,2 procent av patienter 65 år och äldre efter allmänkirurgi.

Nu har i en fransk studie 118 patienter över 75 år studerats före och efter elektiv bukkirurgi. Också i denna studie uteläts de som redan preoperativt uppvisade låg mental kapacitet. Som förväntat var incidensen av POD nu än högre, 24 procent. Låg preoperativ motorisk funktion och komorbiditet var två oberoende riskfaktorer. Ytterligare en riskfaktor identifierades, administration av tramadol. Denna riskfaktor gav högst hazard-kvot (7,1; 95 procents konfidensintervall 2,2-22,5). Incidensen av POD var 85,7 procent om alla tre riskfaktorerna förelåg samtidigt.

Kirurgiska komplikationer verkade inte orsaka POD. Snarare var POD en komplikation i sig, som ledde till förlängd sjukhusvård (19 vs 14 dagar; P=0,001) och troligen också ökad mortalitet (14 vs 3,3 procent; P=0,051). Av de överlevande blev nästan dubbelt så många i POD-gruppen överförda till geriatrisk rehabilitering postoperativt (62,5 vs 32 procent, P=0,007).

Denna studie parad med klinisk erfarenhet talar för att man bör undvika att ge tramadol till äldre till förmån för annan smärtlindring, men det måste säkerställas i en randomiserad kontrollerad studie.

Mats Enlund  
docent, överläkare, Centrum för klinisk forskning och operationskliniken, Centrallasarettet, Västerås

Brouquet A, et al. Ann Surg. 2010;251:759-65.



Till äldre patienter bör man undvika att ge tramadol som smärtlindring vid kirurgi.

Foto: SPL/IBL