

Högt deltagande men låg sensitivitet för blodtest vid kolorektalcancerscreening

Kolorektal cancer är lämplig för screening, då sjukdomen medför hög sjuklighet och risk för tidigare död. Sjukdomen är dock botbar vid tidig upptäckt. Populationsbaserad screening med guajakbaserat fekal ockult blodtest (Hemocult) har i randomiserade, kontrollerade studier minskat den sjukdomsspecifika dödligheten med i genomsnitt 16 procent.

I Finland implementerades år 2004 ett allmänt screeningprogram med Hemocult-provtagning vartannat år. I den refererade artikeln redovisas resultaten från den första provtagningsomgången där 126 000 60–64-åringar randomiserades till screening eller kontroll. Ett brev med information och ett test-kit skickades hem till alla i screeninggruppen, och deltagare med positivt test genomgick kompletterande koloskopi. Samtliga följdes sedan upp i det finska Cancerregistret till datum för eventuell kolorektalcancerdiagnos eller till nästa provtagning (i genomsnitt 23 månader).

Över 70 procent av de tillfrågade deltog i screeningen, och hos 8 procent med positivt test upptäcktes invasiv kolorektalcancer vid screeningtillfället eller under uppföljningstiden. Drygt hälften upptäcktes tidigt och var potentiellt botbara (stadium I–II). Därutöver ob-



Foto: SPL/IBL

Screening med Hemocult hade i denna finska studie 70-procentigt deltagande, men mer än var fjärde diagnostiserad cancer föregicks av negativt test.

serverades att Hemocult-testen var negativa i 27 procent av cancerfallen.

Det väldesignade finska programmet möjliggör adekvat vetenskaplig utvärdering av screening av en medelriskbefolkningen i rutinsjukvården, och ett 70-procentigt deltagande är internationellt sett högt. Författarna menar att screening med Hemocult leder till att man finner en högre andel cancer i tidigt stadium (positivt Hemocult 52 procent mot kontrollgruppens 38 procent, $P=0,19$). Totalt sett fann de dock ingen skillnad mellan screening- och kontrollgrupperna. Det beror sannolikt på att resultaten efter första provtagningsomgången endast demonstrerar

prevalent cancer vid screeningprogrammets start. Framtiden får utvisa programmets effekt på stadiumfördelning och mortalitet i kolorektal cancer.

Det är oroande att mer än var fjärde kolorektal cancer som diagnostiserades bland deltagarna under uppföljningstiden föregicks av negativa Hemocult-test. Andelen intervallcancer – som diagnostiserades i intervallet mellan två provtagningar – kan minska genom årlig screening alternativt byte till en mer känslig testmetod (högre sensitivitet), vilket dock inte bör ske på bekostnad av det höga deltagandet.

Sigmoideoskopi har högre sensitivitet och har vid screening visat dubbelt så stor effekt på dödligheten i kolorektal cancer och dessutom minskad incidens genom att man tar bort adenomatösa polyper vid undersökningen. Det är dock oklart om följsamheten i rutinsjukvården är lika god som vid Hemocult-screening, varför det vore önskvärt att man inom ramen för programmet genomför en randomiserad studie för att utvärdera detta.

Johannes Blom

med dr, specialitäläkare,
sektionen för nedre abdominell kirurgi,
Gastrocentrum kirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Paimela H, et al. Br J Surg. 2010;97:1567-71.

Pankreascancer utvecklas långsammare än man trott

Pankreascancer är en av de malignitetsformer som har högst dödlighet. Det anges ofta att sjukdomen har mycket snabb progress och metastaserar snabbt. Men nu visar en amerikansk studie, presenterad i Nature, att utvecklingen av pankreascancer sannolikt tar längre tid än vad man tidigare trott.

Författarna har utgått från vävnad från sju människor som avled till följd av adenokarcinom i pankreas. Man har haft tillgång till vävnad från dels primärtumören, dels metastaser, tex i lungorna. Forskarna har analyserat materialet genetiskt och tittat på vilka mutationer som tillkommit i metastaserade tumörceller jämfört med i primärtumörens celler.

Man har i samtliga sju fall studerat

tumörens evolution genom att ytterligare mutationer har skett. Resultatet visar att närmare två tredjedelar, 64 procent, av alla mutationer i metastaserade celler även fanns i primärtumören. Utifrån beräkningar vad gäller mutationsfrekvens har man sedan räknat fram hur lång tid det i genomsnitt tagit från att den första mutationen sker i en frisk cell i pankreas till att den muterat till en form som kan metastasera.

Resultatet av beräkningarna är att det tar minst 10 år (genomsnitt 11,7 år) från att den första mutationen sker fram till att tumören etablerat sig i pankreas. Därefter tar det minst 5 år (genomsnitt 6,8 år) innan tumören muterat till en form som kan metastasera. När detta väl sker avlider patienten inom 2–3 år

(genomsnitt 2,7 år). Notera att tidsintervallen är genomsnittliga och resultaten av en matematisk beräkning som baseras på bla mutationsfrekvens. Siffrorna ska således främst ses som en indikation på vilka tidsintervall det rör sig om. Författarna konstaterar, något förvånade, att sjukdomen tycks utvecklas under betydligt längre tid än man tidigare trott. Det faktum att dödligheten är hög beror snarare på att pankreascancer ger symptom relativt sent i förloppet och därför upptäcks först när den redan metastaserat.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Yachida S, et al. Nature. 2010;467:1114-7.
doi:10.1038/nature09515

RANKL-proteinets roll vid bröstcancer

I Nature presenteras två studier kring en biologisk koppling mellan hormonbehandling (hormone replacement therapy, HRT) och bröstcancer. Forskningen rör proteinet RANKL (receptor activator for nuclear factor κ B ligand), som har en känd osteoklastaktiverande funktion och som har studerats främst vad gäller bennybildning och osteoporos. Proteinets uttrycks dock även i bla annat bröstväv.

I den första studien har forskarna tittat på progestin, en syntetisk form av progesteron, som ingår i hormonbehandlingen vid tex osteoporos, och undersökt dess möjlighet att aktivera proteinet RANKL. I studien har man undersökt vad som händer om möss ges progestin i form av medroxiprogesteronacetat (MPA).

Det visade sig att tillförsel av MPA ökade uttrycket av RANKL i bröstväv mycket kraftigt. Man har därtill använt sig av knockoutmöss som inte uttrycker RANKL i bröstväv, och dessa gavs vid sidan av progestin en substans som inducerar bröstcancer. En kontrollgrupp djur som inte hade RANKL nedreglerat/utslaget gavs bara den cancerogena substansen. Forskarna noterade att jämfört med djur med normalt uttryck av RANKL i bröstväv, dvs kontrollerna, så drabbades djur som fått RANKL-genen utslagen inte av bröstcancer i samma utsträckning. Ett liknande försök har även gjorts på möss hos vilka en antikropp använts som hindrar RANKL från att nå sin receptor. Även det ledde till att djuren inte drabbades av bröstcancer i samma utsträckning.

I den andra studien har forskare från det amerikanska bioteknikbolaget Amgen använt sig av en antikropp vid namn denosumab för att blockera RANKL. Denosumab har nyligen godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA men då på indikationen osteoporos och inte bröstcancer. I studien visar forskarna att RANKL-inhibition skyddar mot utveckling av bröstcancer hos möss. Inhibition skyddar även mot metastasering till lungorna hos djur som har bröstcancer.

De aktuella rönen kan potentiellt visa sig bli mycket betydelsefulla vid behandling av bröstcancer, men forskarna understryker i sektionen Nature News att bröstcancer hos möss skiljer sig mycket från bröstcancer hos människa

Tidig diagnostik ger bättre prognos vid hörselnedsättning

Barn var hörselnedsättning upptäckts direkt i samband med födelsen har förbättrad språkutveckling och livskvalitet än barn med en nedsättning som upptäckts först då barnet är 9 månader gammalt. Det visar en uppmärksam studie, presenterad i JAMA.

Studien har gjorts i Nederländerna, och bakgrunden är att det i många västländer införts hörselundersökning av nyfödda barn (före 2 veckors ålder) i stället för att låta barnen genomgå undersökningen först då de är närmare 1 år. Evidensen inom fältet är dock begränsad, vilket föranlett den nu aktuella undersökningen. Under 2002–2005 infördes successivt screening för hörselnedsättning redan i samband med födelsen. Tidigare hade man undersökt barnen först när de var 9 månader gamla. Författarna har sedan tittat på hur barnens språkutveckling, motoriska utveckling och allmänna tillstånd såg ut då de var mellan 3 och 5 år och undersökt om det fanns några skillnader beroende på när barnen genomgick hörselundersökningen.

Samtliga barn som föddes i Nederländerna åren 2003 till och med 2005 har ingått. Totalt föddes 335 560 barn i delar av Nederländerna där alla barn genomgick hörseltest i samband med födelsen. Under samma period föddes 234 826 barn i delar av landet där hörseltestet i stället gjordes då barnet var i 9-månadersåldern. För samtliga barn gäller att då man upptäckte en hörselnedsättning remitterades barnet till en audiolog för fortsatt uppföljning och behandling.

Författarna gjorde en uppföljning av barnen och tittade på hur många barn som diagnostiserats med permanent hörselnedsättning före 5 års ålder. Det visade sig att 263 av barnen som screenats då de var nyfödda fått en sådan diagnos. Det motsvarar 0,78 pro-

och att det ännu är långt till dess att rönen kan resultera i klinisk användning. Amgen har ännu inte prövat denosumab i klinisk fas på indikationen bröstcancer men flaggar för att det kan komma att bli aktuellt framöver. Författarna fastslår vidare att rönen kan ha mycket omfattande kliniska konsekvenser givet att hundratusentals kvin-



Foto: SPL/IBL

Upptäckt av hörselnedsättning i samband med födelsen förbättrar barnens språkutveckling och livskvalitet.

mille av samtliga i gruppen. Andelen var på samma nivå, 0,73 promille, i gruppen som screenats då de var 9 månader. Författarna har sedan gjort en uppföljning av 301 barn med diagnostiserad hörselnedsättning, motsvarande 69 procent av alla barn med diagnostiserad hörselnedsättning. Det visade sig att nivån av hörselnedsättningen var likvärdig i båda grupperna, dvs oberoende av om barnen screenats vid födelsen eller efter 9 månader.

Man undersökte därefter 150 barn mer extensivt (80 screenade vid födelsen och 70 vid 9 månaders ålder). Undersökningen avsåg utveckling, vilket inkluderar social och motorisk funktion, samt generell livskvalitet. Resultaten kan sammanfattas med att barn som hörseltestats vid födelsen uppvisade högre poäng på samtliga nämnda parametrar.

Författarna tror att rönen kan appliceras på fler länder givet att man tittat på samtliga barn i ett visst land och under en viss period, vilket gör att jämförelsen mellan grupperna blir relevant.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Korver AMH, et al. JAMA. 2010;304(15):1701-8.

nor fortfarande behandlas med syntetiska progesteronderivat.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Schramek D, et al. Nature. 2010;468:98-102.
doi:10.1038/nature09387
Gonzalez-Suarez E, et al. Nature. 2010;468:103-7.
doi:10.1038/nature09495



Även lägre doser av ASA kan skydda mot koloncancer. Foto: SPL/IBL

ASA skyddar mot koloncancer

Acetylsalicylsyra (ASA) skyddar mot koloncancer. Det rönet presenteras i en omfattande studie i *Lancet*.

Författarna har gjort en uppföljning av fyra olika material, som totalt omfattar över 14 000 individer, och tittat på om behandling med ASA i doser mellan 75 och 300 mg är korrelerad med ökad eller minskad risk för koloncancer under närmare två decennier tid. Den genomsnittliga uppföljningstiden uppgick till 18,3 år. Patienterna behandlades med ASA i sex år i genomsnitt.

Totalt omfattar det sammanslagna materialet 14 033 individer. Av dessa drabbades 391 av kolorektalcancer. Det visade sig att risken för koloncancer var minskad för individer som tog ASA; hazard-kvoten uppgick för hela uppföljningsperioden till 0,76 (0,60–0,96, $P=0,02$). När det gäller rektalcancer noterades däremot inga skillnader mellan ASA-behandling och insjuknande annat än vid riktigt långa uppföljningstider, vilket således indikerar att man måste ta ASA under mycket långa perioder, över ett decennium, för att sänka risken för rektalcancer.

För koloncancer noterades ett skydd av ASA även vid kortare behandlingstid. Vad som också är intressant att notera är att risken för cancer sjönk mer vid cancer i proximala kolon hos ASA-behandlade än vid cancer i distala kolon, där skillnaderna mellan grupperna inte var lika markerade. Att ta högre doser var inte förknippat med en kraftigare riskminskning än att ta bara 75 mg.

Det har tidigare hävdats att ASA i hög dos, minst 500 mg per dag, skulle kunna skydda mot koloncancer, men när det

Neonatala dödsfall – osynligt trauma bland utsatta i Vietnam

avhandling. Globalt har den neonatala dödligheten i stort sett varit oförändrat hög de senaste decennierna. Varje år dör nära fyra miljoner barn under de första fyra veckorna efter födelser. I en avhandling beskrivs några av orsakerna till denna stagnerade utveckling. Studierna har utförts i Quang Ninh-provinsen i norra Vietnam inom ramen för NeoKIP-projektet, en klusterrandomiserad interventionsstudie för förbättrad neonatal överlevnad. NeoKIP är ett forskningssamarbete mellan Uppsala universitet och partner inom hälso- och sjukvårdssystemet i Vietnam.

Avhandlingen beskriver en kraftig underrapportering av neonatala dödsfall, då endast vart fjärde barn som dog under de första fyra veckorna efter förlösningen rapporterades till hälsoministeriet och vidare till WHO. Officiellt rapporterades en neonatal dödlighet på 4 per 1000 levande födda, jämfört med den funna dödligheten på 16 per 1000. Orsakerna till denna underrapportering finns både i och utanför hälso- och sjukvårdssystemet. Konsekvenserna är långtgående då problemet osynliggörs, och riktade insatser för att förbättra en till synes god neonatal överlevnad nedprioriteras eller försvaras.

Vidare visar resultaten att barn till mödrar med låg utbildning och till mödrar som tillhör en etnisk minoritet har en markerat ökad risk att dö under den neonatala perioden (låg utbildning: oddskvot, OR, 1,65; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,08–2,53; etnisk minoritet: OR 2,08; 95 procents CI 1,39–3,10).

Att mödrar med låg utbildning är en utsatt grupp är väl känt sedan tidigare,

gäller lägre doser är sambandet mer oklart. Den aktuella studien visar att även lägre doser kan innebära ett cancerskydd.

I *Lancet* spekuleras det i en kommentar till den aktuella artikeln att rönen kan innebära att individer med hög risk för koloncancer kan komma att rekommenderas ASA i syfte att minska risken för sjukdomen, givetvis i beaktande av biverkningar av ASA i form av tex ökad blödningsrisk. Studien har dessutom

»Officiellt rapporterades en neonatal dödlighet på 4 per 1000 levande födda, jämfört med den funna dödligheten på 16 per 1000.«

men att nyfödda till mammor från en etnisk minoritet har större risk att dö under den neonatala perioden har inte visats så tydligt tidigare. Riskökningen för denna grupp var oberoende av utbildning eller ekonomisk ställning. En faktor som skulle kunna förklara den förhöjda risken för neonatal död bland etniska minoriteter är att hemförlossningar och bristande mödravård är vanligare i dessa grupper.

Resultaten visade dock att även om minoritetsmödrar gick till mödravården och/eller förlöstes inom hälso- och sjukvårdssystemet så kvarstod en riskökning för neonatal död (OR 2,05; 95 procents CI 1,28– 3,26), något som ytterligare förstärker bilden av denna grupps utsatthet.

Problemet med den neonatala dödligheten har under de senaste åren fått en ökande uppmärksamhet men är till stora delar fortfarande ett osynligt problem.

Mats Mälqvist
ST-läkare,

International maternal and child health,
institutionen för kvinnors
och barns hälsa, Uppsala universitet

Mälqvist M. Who can save the unseen? Studies on neonatal mortality in Quang Ninh province, Vietnam. Uppsala: Uppsala universitet; 2010. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 587. <<http://uu.diva-portal.org/smash/record.jsf?searchId=1&pid=diva2:338095>>

resultatet i en debatt där frågan tas ett steg till; om inte alla individer över 40 års ålder bör ta ASA i låg dos. Koloncancer är den näst vanligaste cancerformen i västvärlden. Varje år drabbas globalt en miljon människor medan uppskattningsvis 600 000 avlider till följd av sin sjukdom.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Rothwell PM, et al. *Lancet*. 2010.
doi:10.1016/S0140-6736(10)61543-7