

# Möjligt att skraddarsy bröstcancerbehandling

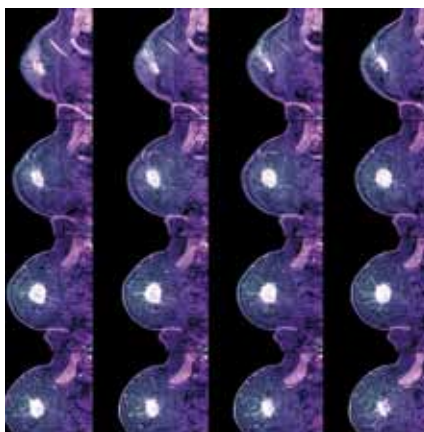
**AVHANDLING.** I en aktuell avhandling från Lunds universitet redovisas nya resultat kring en ko-aktivator till östrogenreceptorn AIB1 (amplified in breast cancer 1), som har betydelse för prognosen och effekten av adjuvant behandling med tamoxifen. Med hjälp av adjuvant behandling har prognosen för primär bröstcancer väsentligt förbättrats, och femårsöverlevnaden är i dag nästan 90 procent.

**Den stora utmaningen** för dagens bröstcancervård är att veta vilken patient som kommer att ha nytta av vilken adjuvant behandling. För att förhindra återfall hos några få behandlas i dag många kvinnor »i onödan« som även utan adjuvant behandling hade varit recidivfria. Andra får recidiv trots terapi och hade således varit bättre hjälpta av andra åtgärder. Studier av vilka faktorer som påverkar recidivrisk och nytta av en viss behandling, tex tamoxifen, är således viktiga för att bättre kunna individualisera behandling efter den enskilda patientens behov.

**Påverkan av AIB1** på prognosen och svaret på tamoxifenbehandling har undersökts i en kontrollerad studie, där 564 premenopausala kvinnor randomiserades till adjuvant tamoxifenbehandling i två år eller ingen tamoxifenbehandling. Studien genomfördes 1986–1992 av södra och sydöstra bröstcancergrupperna, och randomisering gjordes oberoende av hormonreceptoruttryck i tumörerna. Effekten av AIB1 har därefter validerats i två oberoende kohorter, den ena inkluderande 237 lymfkörtelnegativa bröstcancerpatienter som inte erhållit adjuvant tamoxifen, den andra 445 patienter som samtliga erhållit tamoxifen i två år.

**Både originalstudien** och valideringsstudien visar att ett högt uttryck av AIB1 är associerat med en sämre prognos för de kvinnor som inte erhållit adjuvant behandling. Däremot har de vars bröstcancer vid operation uttrycker höga nivåer av AIB1 mycket god effekt av tamoxifen. Detta talar emot att AIB1 skulle vara involverad i resistensutveckling mot tamoxifen, något som tidigare diskuterats.

Nyligen föreslogs även i cellinjer att effekten av AIB1 påverkas av en annan



Uttrycket av östrogenreceptorn AIB1 kan ge vägledning om när adjuvant behandling med tamoxifen bör ges och när annan behandling bör erbjudas. Foto: SPL/IBL

faktor, PAX2 (paired box 2 gene product), och att de gemensamt avgör hur cancercellerna svarar på tamoxifen. Därför inkluderar avhandlingen även studier av PAX2, som för första gången studeras i en större grupp av bröstcancerpatienter, med eller utan tamoxifen. I denna studie påverkar dock PAX2 inte prognosen eller förändrar den prognostiska effekten av AIB1.

**Sammanfattningsvis** visas här för första gången att även om kvinnor vars tumörer uttrycker höga AIB1-nivåer utan adjuvant behandling har sämre prognos, så har de stor nytta av endokrin behandling med tamoxifen. Tumörer med låga nivåer av AIB1, däremot, har visserligen en bättre prognos från början men den förbättras inte ytterligare av tamoxifen. Detta ger oss ökad information om vilka patienter som bör erhålla tamoxifen och till vilka annan behandling bör väljas. Eftersom AIB1 är starkt kopplad till sämre prognos är det en intressant biomarkör att studera vidare, som man hoppas kan bli mål för framtida läkemedel.

Sara Alkner

med dr, ST-läkare, Skånes onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus, Lund

Alkner S. Predicting prognosis and tamoxifen response in breast cancer. With a special focus on contralateral breast cancer. Lund: Lunds universitet; 2012. <http://www.lunduniversity.lu.se/research-and-innovation/find-publications>. ID: 2971371.

## Alzheimerskyddande gen upptäckt

I Nature presenteras en studie där en särskild mutation i genen som kodar för amyloidprekursorprotein (APP) kopplas till minskad risk för alzheimer.

**Studien har letts** av forskare från Island. I ett första steg har den kompletta arvsmassan från 1795 islänningar analyserats. Vissa av dem hade alzheimer och andra inte. Författarna har identifierat en mutation i APP som var vanligare bland individer som inte hade alzheimer. Bland deltagare över 85 års ålder fanns mutationen hos 0,13 procent av alzheimerdrabbade och hos 0,62 procent av friska. Att mutationen är vanligare bland friska än bland alzheimerdrabbade har dessutom verifierats i två större material med 70 000 och närmare 300 000 deltagare.

Intressant nog visas också att individer med mutationen överlag tycks ha bättre kognitiv funktion oavsett om de är drabbade av alzheimer, vilket kan betyda att mutationen påverkar den allmänna kognitiva nedsättningen i samband med att vi blir äldre. Detta kan, enligt författarna, vara en indikation på att mekanismerna är de samma bakom alzheimer och vad som betraktas som »normal« kognitiv nedsättning vid stigande ålder.

**APP** tros spela en central roll i alzheimerutvecklingen då det klyvs till betaamyloid, vilket i sin tur aggregerar till amyloida plack. Mutationen i fråga, som kallas A673T, gör så att en enskild aminosyra ändras (valin i stället för alanin) i en sektion av APP där proteinet klipps upp av enzymet betasekretas 1 (BACE 1). Denna ändring i sekvensen tros leda till att själva klyvningen försvåras, vilket således skulle kunna leda till minskade halter av betaamyloid.

Stöd för detta ges i studien, då författarna i in vitro-försök visar att mutationen gör så att det bildas ca 40 procent mindre av betaamyloid. Viktigt att notera är emellertid att det rör sig om en ovanlig mutation. Bara 0,5 procent av islänningarna är bärare, enligt studien. Förekomsten är ännu lägre i Skandinavien: 0,2–0,5 procent beroende på land.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist  
andershansen74@hotmail.com

Jonsson T, et al. Nature. 2012;488(7409):96-9.

# Omedveten aktivering av placebo- och nocebosvar vid smärta

**AUTOREFERAT.** Resultaten från en experimentell studie visar att placebo- och nocebosvar kan aktiveras utan att vi är medvetna om signalerna som utlöser en sådan respons.

Tidigare förklaringsmodeller inom placeboforskningen har ofta inneburit att patienten är klart medveten om de verbala instruktioner eller inlärda signaler som triggar placeboeffekter. Inom närliggande forskningsfält finns emellertid växande bevis för att viktiga aspekter av vårt beteende kan utlösas av signaler som inte uppfattas medvetet.

I likhet med studier av omedvetna aspekter av hjärnans belöningssystem och studier av ångest och fobi syftade denna studie till att undersöka om placebo och nocebo (negativ placebo) kunde utlösas omedvetet.

**Två experiment utfördes** med totalt 40 friska deltagare (24 kvinnor, medelålder 23 år). Deltagarna fick först prova ut en smärtstimulator (värmeplatta 3 × 3 cm) som placerades på underarmen och sedan skatta smärta vid olika temperaturer på en skala från 0 = ingen smärta till 100 = starkast tänkbara smärta. Deltagarna placerades sedan framför en datorskärm och uppmanades att hålla blicken på skärmen och skatta varje smärtstimulering mellan 0 och 100.

I det första experimentet utfördes en inlärningssekvens, där två tydligt syn-

liga bilder föreställande olika neutrala ansikten konsekvent kopplades samman med hög eller låg smärta (medel smärtskattning: hög = 63, låg = 24).

För att testa ifall placebo och nocebo kunde aktiveras av tydligt synliga signaler för hög och låg smärta följdes inläringen av en testsekvens där samma ansikten visades på skärmen, men denna gång kopplades bilderna samman med en och samma medelstarka temperatur. Resultaten från testsekvensen bekräftade att placebo (minskad smärta) och nocebo (ökad smärta) uppstod när deltagarna såg bilderna för låg respektive hög smärta, trots att temperaturen var densamma (smärtskattning testsekvens: hög = 53, låg = 19).

**I det andra experimentet**, som utfördes i en ny grupp av deltagare, undersöktes om placebo- och nocebosvar kunde aktiveras trots att de inlärda signalerna för hög och låg smärta presenterats omedvetet. Liksom i det första experimentet användes klart synliga bilder under inlärningssekvensen (medel smärtskattning: hög = 52, låg = 21), men under testsekvensen visades bilderna så snabbt att deltagarna inte kunde särskilja dem. Resultaten visade att lägre smärtskattningar uppstod när deltagarna såg bilden för låg smärta (placebo) och högre vid bilden för hög smärta (nocebo), trots att samma temperatur

använts och bilderna presenterats så snabbt att deltagarna inte var medvetna om vilken bild de sett (smärtskattning testsekvens: hög = 44, låg = 25).

**Resultaten från** denna studie visar att de mekanismer som är ansvariga för placebo- och nocebosvar kan fungera utan att vi är medvetna om de utlösande signalerna. Det är möjligt att resultaten kan hjälpa oss att förstå hur exponering för medicinska procedurer och miljöer omedvetet kan aktivera kraftfulla inlärningsprocesser som leder till förändrade hälsoeffekter.

**Karin Jensen**

research fellow, Department of psychiatry, Harvard Medical School, USA

**Martin Ingvar**

professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Osher centrum för integrativ medicin, Karolinska Institutet, Stockholm

Jensen K, Kaptchuk T, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom K, Berna C, Gollub R, Ingvar M, Kong J. Proc Natl Acad Sci U S A. Epub 10 sept 2012. doi: 10.1073/pnas.1202056109



**Viktiga aspekter av vårt beteende tycks kunna utlösas av signaler som vi inte uppfattar medvetet.**

Foto: SPL/IBL

## SBU efterfrågar »care managers« i vården av deprimerade

Hur ska man få primärvården att arbeta mer evidensbaserat med psykiatriska tillstånd som depression, ångest och missbruk? Den frågan har Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) ställt sig i en rapport som nyligen presenterats.

SBU har gått igenom publicerade studier inom fältet för att se vilka metoder som är effektiva när det gäller att få primärvården att arbeta enligt medicinsk evidens vid psykiatriska tillstånd. De flesta studier man identifierat avsåg depression.

**Att anställa** en person, exempelvis en sjuksköterska, vid vårdcentralen med särskilt ansvar för just depressionspatienter (ofta kallad »care manager«) tycks vara effektivt. Den positiva effekten gäller både depressionspatienternas symtom, som klingade av (det vetenskapliga stödet för detta anges till

»måttligt starkt«), och att allmänläkarna förskrev antidepressiva läkemedel mer evidensbaserat. En care manager kan ha nära kontakt med depressionspatienter vid kliniken och stödja dem. Helst bör införandet av care managers kombineras med utbildningsinsatser för hela vårdteamet.

När det gäller patienternas depressionssymtom tycks effekten av care managers hålla i sig sex månader efter att insatsen avslutats. Effekten efter längre tidsperioder än sex månader är däremot svår att uttala sig om, då det inte finns publicerade studier med så långa uppföljningstider, skriver SBU.

**Kortare utbildningsinsatser** för allmänläkarna, som kurser över en dag (2–12 timmar), tycks däremot inte effektiva när det gäller att förbättra läkarnas följsamhet till medicinska riktlinjer för behandling av vare sig depression eller al-

koholmissbruk. Inte heller leder de till att patienterna mår bättre, skriver SBU och hänvisar till tio studier. Huruvida kortare utbildningsinsatser gör att allmänläkarna blir bättre på att förskriva bensodiazepiner går inte att uttala sig om då det inte finns studier inom fältet, sammanfattar SBU.

Myndigheten fastslår dessutom att det inte går att uttala sig om huruvida besök av expert, som specialistläkare, på vårdcentralen för utbildning och återkoppling leder till mer evidensbaserad förskrivning av antidepressiva läkemedel bland primärvårdsläkarna. SBU sammanfattar rapporten med att modellen med care managers för depression inom primärvården bör testas i Sverige.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

SBU. 2012. Rapport nr 211.

## Högt konserverade skyddande epitoper på influensa B-virus

Tre humana monoklonala antikroppar skyddar möss mot dödlig infektion med influensa B, rapporterar en studie i Science. Nyligen beskrevs humana monoklonala antikroppar mot influensa typ A, den mest fruktade influensaformen på grund av dess potential att lagras i djurreservoarer, som är nyckeln till uppkomsten av pandemiska influensa A-virus. Dessa antikroppar kan binda till högt konserverade epitoper i stamregionen av hemagglutinin, ett viktigt glykoprotein på virusytan. Influensa B förekommer huvudsakligen hos människa och saknar därför denna potential och har därmed fått mindre uppmärksamhet.

**Influensa B** klassificeras som en enda typ av virus, men med två olika kocirkulerande varianter som är antigenmässigt och genetiskt distinkta (av Victoria- och Yamagata-härstamning). Monoklonala antikroppar med brett neutraliserande aktivitet mot dessa virustyper skulle kunna ha stor klinisk potential.

I en studie kring detta togs ett bibliotek av humana B-celler fram från frivilliga som nyligen vaccinerats mot säsongsinfluensa. Detta bibliotek skannades för immunglobuliner som in vitro kunde binda hemagglutinin från båda varianterna av influensa B, och tre åter-

fanns: CR8033, CR8071 och CR9114.

In vivo skyddade även låga doser av CR8033 mot död efter att mössen utsatts för två olika influensa B-typer. Ännu lägre doser gav fortfarande förbättrad överlevnad och mindre vikt förlust. CR8071 och CR9114 skyddade också mössen från att dö efter att de utsatts för influensa B-typerna, men högre doser per kilo kroppsvikt krävdes.

**För att förstå** hur antikropparna uppnår bred neutralisering utfördes strukturstudier av antikropparna i komplex med hemagglutinin från influensa A och B. Samtidigt dokumenterades flera brett skyddande regioner i både hemagglutinin-stammen och huvudregionen dit antikropparna binder. Då särskilt antikroppen CR9114 i försöken tedde sig tämligen konventionell bör den, enligt författarna, med lämplig vaccinationsstrategi kunna genereras hos ett stort antal individer. Studien öppnar för framtida vaccinationsstudier i försök att nå ett universalt vaccin mot influensa.

**Karin Sundström**

läkare, doktorand,

Karolinska institutet, Stockholm

Dreyfus C, et al. Science. 2012;337:1343-8.  
doi: 10.1126/science.1222908

## Gabapentin prövat mot kronisk hosta

Läkemedlet gabapentin har prövats mot kronisk hosta i en studie i Lancet. Studien har gjorts i Australien och omfattar 62 patienter med kronisk hosta sedan minst åtta veckor där man inte funnit luftvägsinfektion eller lungsjukdom som astma eller KOL. Rökare inkluderades inte. Deltagarna lottades till behandling med gabapentin, som i dag främst används mot epilepsi och neuropatisk smärta, eller placebo. Behandlingen pågick i åtta veckor. Primärt effektmått var patientens upplevda besvär av hosta enligt skalan Cough-specific quality of life (Leicester cough questionnaire score/LCQ).

**Främsta effektmått** var en kliniskt signifikant förbättring enligt LCQ-skalan, definierat som minst 1,3 poängs förbättring på den 19-gradiga skalan, efter åtta veckors behandling. Totalt rappor-

terades detta av 31 procent i behandlingsgruppen och av 10 procent av kontrollerna, dvs »number needed to treat» var 3,6. Preparatet gav dock inte omedelbar effekt; i genomsnitt krävdes kring fyra veckors behandling för att hostan skulle klinga av. Biverkningar rapporterades av 31 procent av behandlade och av 10 procent av kontrollerna. Illamående var vanligaste biverkan i behandlingsgruppen.

Att gabapentin har en hostdämpande effekt är känt sedan tidigare. Studien är dock liten, och fler och större undersökningar behövs innan indikationsområdet kan breddas till att omfatta kronisk hosta.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Ryan NM, et al. Lancet. Epub 27 aug 2012.  
doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4

## Neuron i frontalloben gör så att vi lär oss av andras misstag

I Nature Neuroscience presenteras en japansk studie där författarna tittat på områden i hjärnan som aktiveras då man ser andra begå misstag och som tros bidra till förmågan att lära sig av misstag som andra begår men inte av sina egna.

**Försöken har gjorts** på två makaker, en art apor som har som utmärkande drag att de är mycket nyfikna av sig. De båda djuren har växelvis ställts inför valet att trycka på en av två olika knappar. Tryckte de på »rätt» knapp gavs båda djuren belöning i form av en bit mat. Tryckte de på fel knapp blev det ingen mat för någon av aporna. Författarna har med hjälp av elektroder analyserat aktiviteten i mindre grupper av neuron i hjärnan och funnit en grupp neuron i mediala frontala cortex som utslutande reagerade på det andra djurets misstag. Det är sedan tidigare känt att det finns neuron i just mediala frontala cortex som reagerar då människor eller apor själva begår ett misstag.

**De neuron** man nu identifierat reagerade emellertid bara om den andra apan gjorde ett misstag; vid egna misstag noterades ingen aktivitet i neuronerna i fråga. Att människor och djur har stor nytta av en välutvecklad mekanism för att lära sig av andras misstag är naturligtvis lätt att inse. Nu tycks en neurologisk grund för detta ha identifierats.

I en kommentar till artikeln flaggas dock för att det sannolikt finns flera delar i hjärnan vid sidan av den nu aktuella i mediala frontalloben som är viktiga då vi lär oss av andras misstag. Bland annat krävs förmåga att sätta sig in i en annan individs situation och se ett sammanhang från dennes perspektiv, och för det tros delar av hjärnan utanför frontalloben vara viktiga.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Yoshida K, et al. Nat Neurosci. 2012;15(9):1307-12.  
doi: 10.1038/nn.3180



**Försök på makaker** visar mekanismen bakom hur vi lär oss av andras – men inte egna – misstag.

Foto: SPL/IBL