

Nervceller som styr minnet kan nybildas

Cerebral ischemi innebär syre- och näringsbrist till hjärnan och inträder när blodflödet till hjärnan stoppas, exempelvis efter stroke eller hjärtstillestånd. Nervceller är extra känsliga för ischemi, och bortfallet av nervceller har hittills ansetts irreversibelt med ofta bestående funktionsnedsättning som följd.

Föreliggande studie utfördes i avsikt att karakterisera det långsiktiga utfallet av en ny och mycket reproducerbar experimentell metod, som innebär att vuxna råttor utsätts för kortvarig global ischemi i hjärnan.

Denna metod, som nyligen utvecklats i vårt laboratorium, medförde en selektiv nervcellsdöd i CA1-området i hippocampus, den del av hjärnan som hanterar inlärning och minne. Detta resulterade i att dessa funktioner försämrades kraftigt de första två veckorna efter ischemin.

Under de efterföljande månaderna observerades en massiv nybildning av nervceller i CA1-området.

Tre månader efter ischemin hade antalet nervceller i CA1 ökat från 3 procent till ca 40 procent av antalet nervceller i

motsvarande kontrollgrupper. Parallellt med denna nervcellsnybildning återkom inlärnings- och minnesförmågan.

Tre månader efter ischemin kunde inte längre några skillnader i inlärnings- och minne påvisas gentemot kontrollrattorna.

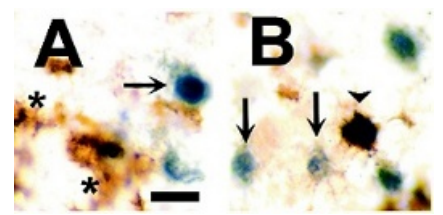
Dessa fynd tyder på att den vuxna däggdjurshjärnan har en stor inneboende kapacitet att nybilda funktionellt kopplade nervceller efter hjärnskada.

Detta arbete utgör ett viktigt fynd som reser nya frågeställningar:

Överlever de nya nervcellerna på lång sikt och bibehålls den restaurerade inlärnings- och minnesförmågan? Varifrån kommer de nya nervcellerna? Kan stimulering av nervcellsnybildningen utvecklas till klinisk behandling vid t ex stroke?

Gabriel von Euler
gabriel.von.euler@ki.se

Bendel O, et al. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:1586-95.



Neurogenes i CA1 efter kortvarig global ischemi. Neuron är inmärkt med NeuN-antikropp (gråa), och celler som nybildats efter ischemin är inmärkt med BrDU (rödbruna) som administrerats till råttorna 6–12 dagar efter ischemin.

A: 14 dagar efter ischemin är de få kvarvarande CA1-neuronen (märkta med pilar) klart åtskilda från BrDU-immunreaktiva celler (märkta med asterisker, förmodligen mest nybildade mikroglia-celler), vilket visar att BrDU-celler inte inkorporeras i kvarvarande neuron (B).

90 dagar efter ischemin ses samlokalisering av CA1-neuron och BrDU-celler (mörkbruna celler märkta med pilspetsar), vilket visar att dessa neuron har nybildats genom celledning efter ischemin. Skalstrecket motsvarar 10 µm.

Helicobacter pylori – tänkbar orsak till rekurrent aftös stomatit

Rekurrent aftös stomatit är ett relativt vanligt tillstånd med återkommande smärtsamma sår i munhålan. Tillståndet debuterar i unga år och minskar i frekvens och svårighet med stigande ålder. Genesen till rekurrent aftös stomatit är oklar.

Predisponerande faktorer såsom, trauma, stress, genetisk disposition och hormonella svängningar har framhållits. Olika virus och bakterier har studerats.

Helicobacter pylori (H pylori) har en förmåga att kolonisera lymfoid vävnad i såväl mag-tarmkanalen som farynx. Det har spekulerats över om lymfatisk vävnad i munhåla och svalg kan utgöra en reservoar för H pylori. Ulcerationerna vid aftös stomatit och duodenalsår är histologiskt likartade. Syftet med föreliggande

.....
»Det har spekulerats över om lymfatisk vävnad i munhåla och svalg kan utgöra en reservoar för H pylori. Ulcerationerna vid aftös stomatit och duodenalsår är histologiskt likartade.«

de studie var att utröna prevalensen av H pylori vid aftös stomatit som drabbar lymfoid vävnad i farynx.

58 patienter med ulcerationer begränsade till lymfoid vävnad i farynx jämfördes med 88 patienter där ulcerationerna var lokaliserade till hela munhålan/farynx. 20 patienter opererade med tonsillektomi eller uvulopalatofaryngoplastik och utan anamnes på aftösa sår eller gastrit/duodenalsårssjukdom användes som kontroller.

Patienterna med ulcerationer begränsade till lymfoid vävnad hade högre frekvens uppgivna gastrointestinala besvär, 72 procent jämfört med 25 procent i den andra gruppen. Multipla biopsier på ca 3 mm togs inom 48 timmar, och H pylori-DNA detekterades med PCR-teknik. Två primer, specifika för att detektera 16S-ribosomalt RNA-genen hos H pylori, användes.

H pylori detekterades i biopsierna från 39/58 patienter (67 procent) med ulcerationer begränsade till lymfoid vävnad i farynx, att jämföra med 9/88 patienter (10 procent) där ulcerationerna var lokaliserade till hela munhålan/farynx (P <0,001; χ_2 -test). H pylori kunde inte detekteras från någon av de 20 kontrollpa-

tienterna. Författarna konkluderar att H pylori kan spela en kausal roll i rekurrent aftös stomatit i de fall ulcerationerna är lokaliserade till lymfoid vävnad.

Enligt min erfarenhet är rekurrent aftös, begränsad till lymfoid vävnad, dvs tonsiller och adenoid, mindre vanligt förekommande, varför det är imponerande att man lyckats få ett tillräckligt antal patienter.

En förklaring kan vara att studien är utförd på patienter i Egypten, där man kanske har en annan incidens av detta tillstånd. En långtidsuppföljning av dessa patienter där man eradikerar H pylori med antibiotika vore av intresse.

Vidare vore det intressant att studera om tonsillektomerade/adenoidektomerade patienter har lägre frekvens av gastrit/duodenalsårssjukdom, vilket skulle tyda på att lymfoid vävnad i farynx utgör en reservoar för H pylori.

Anna Stjernquist-Desatnik
anna.stjernquist-desatnik@skane.se

Elsheikh MN, et al. Prevalence of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:804-8.

Sentinel node-biopsi vid bröstcancer

BJS Sentinel node-biopsi har utvecklats till att ersätta axillutrymning för stadiindelning vid operation av bröstcancer. Metoden – som innebär att man märker in den första lymfkörteln/-körtlarna dit lymfan dräneras från brösttumören med en radioaktiv isotop och en blå vitalfärg – har en inlärningskurva, och tidigare studier har visat stor variation både i förmågan att hitta sentinel node och i metodens sensitivitet.

Vi ansåg det därför angeläget att införandet av sentinel node-tekniken i Sverige skulle göras under kontrollerade former och att våra resultat fortlöpande utvärderades. Studien beskriver resultaten av sentinel node-biopsi jämfört med axillutrymning vid 20 svenska sjukhus, efter den initiala inlärningsfasen.

Totalt inkluderades 675 patienter med bröstcancer. Sentinel node identifierades hos 638 (94,5 procent), varierande mellan 75 och 100 procent för olika kirurger. En falskt negativ sentinel node, dvs fall där sentinel node var negativ men en annan lymfkörtel positiv, påträffades i 7,7 procent av fallen. Den enda påvisade faktorn med betydelse för den falskt negativa andelen var förekomsten av multifokal tumör i bröstet. Av 38 patienter med körtelmetastaser och multifokal tumör hade åtta en falskt negativ sentinel node, 21 procent, jämfört med 13 av 233 (5,6 procent) bland dem med unifokal tumör.

Baserat på resultaten från denna studie och en tidigare från inlärningsfasen rekommenderar Svenska Bröstcancergruppen och Svensk Förening för Bröstkirurgi att sentinel node-biopsi skall anses vara rutinmetod för stadiindelning av axillen vid unifokala primärtumörer under 3 cm, förutsatt att behandlande team utfört minst 30 dokumenterade operationer med konfirmerande axillutrymning.

Leif Bergkvist
leif.bergkvist@ltv.se

Bergkvist L, et al; on behalf of the Swedish Breast Cancer Group and the Swedish Society of Breast Surgeons. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. Br J Surg. 2005; 92:1221-4.

»... sentinel node-biopsi skall anses vara rutinmetod för stadiindelning av axillen ...«

Evolution eller revolution inom bröstcancerbehandlingen?

På 1980-talet beskrevs en familj av cellulära tillväxtfaktorer, epidermal growth factor receptors, EGFR. En medlem, HER2 eller c-erb2, befanns vara viktig för proliferation. Amplifiering av genen eller överuttryck av proteinet på cellytan av en cancercell var förbundet med invasivitet, ökad celltillväxt, metastasförmåga och angiogenes.

Snart kunde Dennis Slamon, som beskrivit HER2, visa att patienter med bröstcancertumör som hade amplifierad eller överuttryckande HER2-tumör hade signifikant mer körtelmetastaser och ökad risk för metastaser och död. Bland bröstcancerpatienter är ca 15–25 procent HER2-positiva.

Läkemedelsföretaget Genentech kunde på 1990-talet framställa en humaniserad monoklonal antikropp mot HER2-proteinet, trastuzumab. Man prövade detta nya läkemedel Herceptin, Roche, på patienter med spridd bröstcancer och fann signifikant förlängd överlevnad men även hjärtsvikt hos omkring 2–16 procent. Resultaten var dock så påtagliga att fyra stora randomiserade studier av adjuvant behandling startades samtidigt i USA och övriga världen. Adjuvant behandling syftar till att minska antalet återfall och död efter primär bröstcancerbehandling med operation, strålning och cytostatika.

I maj 2005 avbröt säkerhetskommittéerna tre studier på grund av stora skillnader i behandlingseffekt, och resultaten presenterades på det amerikanska onkologsällskapet ASCOs årliga möte. Resultaten bedömdes genomgående som häpnadsväckande. Med 1–2 års uppföljning hade risken för återfall halverats – ett resultat som tidigare inom bröstcancerbehandling uppnåtts enbart med tamoxifen vid hormonberoende bröstcancer.

New England Journal of Medicine (NEJM) publicerade i oktober 2005 de tre studierna och en ledare om behandling av bröstcancer med trastuzumab. I den internationella HERA(Herceptin Adjuvant)-prövningen jämförs nära 1 700 kvinnor som får ett års tillägg av trastuzumab efter sedvanlig bröstcancerbehandling med nära 1 700 kvinnor som får sedvanlig bröstcancerbehandling. I de två amerikanska studierna jämförs även nära 1 700 patienter som får sedvanlig amerikansk behandling med nära 1 700 kvinnor som får samma behandling med tillägg av trastuzumab.



Molekylär modell av Herceptin, ett läkemedel som fått NEJM och Lancet att inta helt olika åsikter.

Både effekter och bieffekter är väsentligen desamma i studierna, risken för återfall halveras (hazard-kvot [HR] 0,54 respektive 0,48), och med något längre uppföljning kan även mortaliteten minskas med en tredjedel (HR 0,67) i de amerikanska studierna. Hjärtsvikt noterades hos 1–4 procent av de patienter som fått trastuzumab och föranleder noggrann kontroll av hjärtfunktionen.

Konklusionen av studierna och ledaren i NEJM blir att trastuzumab bör erbjudas som adjuvant behandling till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer i samband med eller efter sedvanlig adjuvant cytostatikabehandling. Fortsatt uppföljning kan besvara om trastuzumab bör ges tillsammans med cytostatika eller efter cytostatikabehandling. Även längden på trastuzumabbehandling är kontroversiell.

Efterfrågan bland patienter och läkare föranledde Lancet att skriva en egen ledare, och här bedöms resultaten som prematura och man efterlyser skepticism. Lancetledaren anser evidensen otillräcklig för trovärdiga omdömen. Denna Lancetledare har i sin tur fått bröstcancerläkare att skriva protestlistor.

Herceptindata har fått NEJM och Lancet att inta diametralt motsatta åsikter: antingen »revolution eller evolution«.

Stig B Holmberg
stig.holmberg@vgregion.se

Piccari-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;33:1659-72.
Herceptin and early breast cancer: a moment for caution. Lancet. 2005;366:1673.