

# Autoantikroppstest – lovande metod för prostatacancerscreening



Prostata-specifikt antigen (PSA) i blodet som screeningstest för tidig upptäckt av prostatacancer [N Engl J Med. 1991;324:1156-61] har kritiserats allt mer på

senare år på grund av otillräcklig specificitet [J Urol. 2004;172:1297-301].

Med ny teknologi (genomics, proteomics) kan man idag utveckla kombinerade test för olika biomarkörer och skapa specifika profiler som kännetecknar olika tumörer (s k fingeravtryck).

Det känsligaste instrumentet för att upptäcka nya biomarkörer är sannolikt vårt immunsystem, som bildar autoantikroppar mot tumörantigener, och detta kan man idag utnyttja för att skapa nya diagnostiska test och bedöma sjukdomens prognos. Nyligen beskrevs att patienter med prostatacancer bildar antikroppar mot  $\alpha$ -metylacyl-koenzym A-racemas (AMACR) i ett test med 72 procents specificitet och 62 procents sensitivitet för att upptäcka sjukdomen [J Natl Cancer Inst. 2004;96:834-43].

Lovande resultat med andra tumörformer har väckt förhoppningar om att en kombination av olika antikroppstest kan skapa ett bättre screeninginstrument för prostatacancer med högre specificitet och sensitivitet än dagens metod att mäta koncentrationen av PSA i serum.

**I denna uppmärksammade studie** har Wang och medarbetare använt ett proteinmikromatristest för att detektera autoantikroppar mot olika tumörantigener. Från sex olika patienter användes cDNA från prostatacancervävnad till att uttrycka fusionsproteiner/peptider i ett fag-displaysystem, och i serum från patienter med prostatacancer identifierade man autoantikroppar mot 22 olika tumörantigener av vilka sex var tidigare identifierade proteiner: bromodomain-containing-protein 2 (BRD2), eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 (eIF4G1), ribosomalt protein L22 (RPL22), ribosomalt protein L13a (RPL13a), och hypothetical protein XP\_373908. Övriga 17 tumörantigener motsvarade gener som normalt inte uttrycks till protein eller andra cancerspecifika ämnen.

Man analyserade serum från 119 patienter med prostatacancer och från 138 patienter utan känd prostatacancer och delade upp proven i tränings- och valide-

ringsset och utvecklade ett autoantikroppstest baserat på 22 olika tumörantigener. Serumprov från 60 patienter med och 68 utan känd prostatacancer analyserades sedan för att validera metoden. Man påvisade en specificitet på 88,2 procent och en sensitivitet på 81,6 procent för att skilja mellan grupperna.

Vid lätt till måttligt förhöjt PSA-värde i serum (2,5–10 mg/ml) var specificiteten för PSA-testet endast 50 procent, medan det nya autoantikroppstestet indikerade cancer korrekt i 94 procent av fallen. Totalt sett hade den nya metoden en träffsäkerhet på 93 procent för att upptäcka prostatacancer jämfört med 80 procent för PSA-testet (analyserat med ROC-kurvor).

Logistisk regressionsanalys visade att metoden var överlägsen PSA-testet ( $P < 0,001$ ) för att ställa diagnosen genom att specifikt identifiera autoantikroppar i serumprov från patienter med prostatacancer jämfört med serum från patienter utan känd sjukdom.

Författarna föreslår att ett test som mäter autoantikroppar mot prostatacancerantigener kan användas för framtida prostatacancerscreening.

**Detta är en** mycket intressant studie där man använder »immunomics« för att skapa ett autoantikroppstest mot tumör-specifika antigener för diagnostik och screening av prostatacancer. Även om metoden är mycket lovande måste den kunna verifieras från annat håll och med ett större antal patienter innan den kan betraktas som tillförlitlig. Författarna påpekar själva att kontrollgruppen inte har genomgått prostatabiopsi, och man kan inte säkert utesluta att den innehåller fall av prostatacancer.

**Studien har redan** kommenterats av olika forskargrupper. Tan och Koziol [N Engl J Med. 2005;353:2815-7; Clin Cancer Res. 2003;9:5120-6], som tidigare har publicerat ett liknande test baserat på fem olika tumörantigener med motsvarande specificitet och sensitivitet, påpe-

.....  
**»Totalt sett hade den nya metoden en träffsäkerhet på 93 procent för att upptäcka prostatacancer jämfört med 80 procent för PSA-testet ...«**



Foto: Karl Gabor

Prostatacancerkirurgi.

kar att den nya metoden kan detektera antigener som inte är relaterade till prostatacancer och att det inte finns direkta hållpunkter för att rekommendera den för screening för prostatacancer.

Kida [N Engl J Med. 2005;353:2815-7] hävdar att ett av de identifierade tumörantigenerna (eIF4G1) förekommer rikligt hos 72 procent i ett material av patienter med lungcancer, men det är oklart om några av dessa möjligen också hade prostatacancer. Thorat och Badwe [N Engl J Med. 2005;353:2815-7] ifrågasätter om metoden verkligen validerats på ett korrekt vis.

Artikelförfattarna (Wang och medarbetare) medger att man skulle kunna begränsa metoden från 22 till 10 autoantikroppar med samma resultat, att man inte specifikt mäter autoantikroppar mot prostatacancervävnad och att korsreaktivitet mot lungcancer är vanligt.

Sammanfattningsvis har vi fortfarande inte något tillräckligt bra screeningstest för prostatacancer, men jakten fortsätter och det finns stora förväntningar på att »cancer immunomics« kan öppna nya vägar åt oss.

**Anders Bjartell**

docent, urologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö professor, Skejby Universitetssjukhus, Danmark

Wang X, et al. Autoantibody signatures in prostate cancer. N Engl J Med. 2005;353:1224-35.

## Hellre midazolam i munnen än diazepam i stjärten

Att ge diazepam rektalt till barn som har pågående epileptiska anfall är sedan länge etablerat i och utanför sjukhusmiljön. Det erbjuder en effektiv och snabb behandling var än barnet befinner sig. Problemet är administrationssättet, som kan vara både krångligt och integritetskränkande. Alternativ är därför viktiga att finna. I en multicenterstudie vid fyra engelska sjukhus gjordes en randomiserad, jämförande studie där diazepam (rektalt) eller midazolam (buckalt) gavs till barn som kom till akuten med pågående anfall. Den valda dosen var för båda ca 0,5 mg/kg i åldersmatchade doseringsintervall. Vid 109 respektive 110 behandlingstillfällen visades att midazolam stoppade fler anfall både fortare och med färre återfall inom en timme. Samma andel fick andningspåverkan (4–6 procent). Slutsatsen blev att midazolam buckalt var överlägset diazepam rektalt för att stoppa pågående epileptiska anfall på en akutmottagning.

Midazolameffekten var i paritet med vad som visats tidigare avseende diazepam rektalt gällande initial anfallsfrihet men blev i denna studie bättre. Använd-

barheten utanför sjukhusmiljö är ännu inte systematiskt utvärderad. I Sverige används diazepam rektalt i stor omfattning i barnets alla miljöer. Vi är flera som prövat midazolam buckalt eller nasalt med god erfarenhet på och utanför sjukhuset, dock inte systematiskt utvärderat.

Tillgången till lämplig beredning är ett problem. Man kan använda injektionslösningen, som dras upp i spruta och ges buckalt, dvs mellan kind och tandrad. Apoteket kan även bereda sprutor med i förväg uppdragen lämplig dos. Ett annat alternativ som prövats är nasal beredning, apoteket bereder med injektionslösningen nasal pumpflaska som ger 0,1 ml, som motsvarar 0,5 mg per puff.

Ytterligare systematisk utvärdering i olika miljöer behövs innan allmän rekommendation kan ges.

**Per Åmark**

överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

McIntyre J, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:205-10.

## Maze vid klaffkirurgi ger bra resultat

Mazekirurgi har visats kunna återställa regelbunden förmaksrytm hos över 90 procent av patienter med kroniskt förmaksflimmer. Användningen har dock begränsats av kravet på öppen hjärtkirurgi. Hos patienter med kroniskt förmaksflimmer, som av annan anledning ska genomgå öppen hjärtkirurgi, har det länge varit möjligt att utföra en modifikation av den ursprungliga Cox II, begränsat till vänster förmak, i syfte att skapa ett sammanhängande nät av linjära ärr mellan lungvenerna och mitralanus, s k lungvensisolering.

Flera retrospektiva undersökningar har visat goda resultat med hänsyn till återgång till sinusrytm. Doukas och medarbetare redovisar den första prospektiva, randomiserade, kontrollerade studien. Man fann en signifikant minskning av förekomsten av förmaksflimmer ett år efter operationen, och författarna konkluderar att metoden är effektiv och säker och kan användas rutinmässigt i samband med mitralklaffkirurgi.

I studien inkluderades 97 patienter med permanent förmaksflimmer och behov av mitralklaffkirurgi. De randomiserades 1:1 till mitralklaffkirurgi och lung-

vensisolering respektive mitralklaffkirurgi enbart. Efter ett år hade 44 procent i den lungvensisolerade gruppen sinusrytm och 4,5 procent i den icke-lungvensisolerade gruppen;  $P < 0,001$ .

Gruppen med sinusrytm hade signifikant längre gångsträcka. Ingen skillnad fanns mellan grupperna avseende mortalitet, perioperativa komplikationer eller vårdtid. Den operativa mortaliteten var något hög, 6–8 procent, vilket gör det svårare att visa eventuell ökad mortalitet på grund av lungvensisolering.

Studien är väl redovisad och förenlig med svenska förhållanden. En viktig anledning till att återställa sinusrytmen hos dessa patienter är att förbättra livskvaliteten. Det redovisas inte i studien. Förhoppningsvis kan den pågående svenska studien SweMaf ge svar på denna viktiga fråga.

**Steen M Jensen**

med dr, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Doukas G, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2323-9.

## Genetisk forskning ger stöd för fyra judiska urmödrar

Studier av mitokondriellt DNA, som ärvas endast från modern, ger stöd för att det funnits fyra »urmödrar« för alla så kallade ashkenasiska judar, som är judar från Central- och Östeuropa. Det är forskare från ett flertal forskningsgrupper, bland annat i Haifa och Tel Aviv i Israel, som analyserat mitokondriellt DNA från 121 personer.

Rönen presenteras i tidskriften *American Journal of Human Genetics*. Forskarna har funnit ett par typer av mitokondriellt DNA hos ashkenasiska judar som i princip inte finns hos andra folk-



Foto: The Bridgeman Art Library, IBL Bildbyrå

Genetisk forskning är ett kraftfullt verktyg för forskning om folkgrupper och historiska folkförflyttningar. Bilden: »In the land of promise« av C F Ulrich (1858–1908).

grupper. De kan av det utläsa att i princip samtliga idag levande ashkenaser, som är runt åtta miljoner till antalet, kan spåras till fyra kvinnor.

Genetisk forskning har under senare år visat sig vara ett mycket kraftfullt verktyg för forskning om folkgrupper och historiska folkförflyttningar. Ashkenasiska judar är särskilt lämpliga för forskning av den typen, då gruppen har en mycket väldokumenterad demografi. Vad som vidare bidragit till intresset för ashkenaser bland forskare inom genetik är att det inom gruppen finns en ökad förekomst av flera recessivt nedärvda och mycket ovanliga sjukdomar.

Forskarna konstaterar att antalet ashkenasiska judar har ökat mycket kraftigt under det senaste millenniet, från runt 25 000 år 1300 till dagens åtta miljoner.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

Amer J Human Genetics. 2006;78. Epub 2006 January 11.

## Bröstbevarande kirurgi bra alternativ till mastektomi vid central bröstcancer

**BJS** Kirurger har tidigare varit tveksamma till bröstbevarande kirurgi vid centralt belägna bröstcancer. Skälen har varit en hög frekvens av infiltration i centrala gångar, ökad risk för multicentricitet och osäkerhet angående resektionsmarginalerna. Det kosmetiska resultatet har ibland varit dåligt. En prospektiv studie har utförts för att fastställa om bröstbevarande kirurgi inkluderande excision av bröstvärtta och värtgård är ett alternativ till mastektomi avseende risken för lokalrecidiv och kosmetiskt resultat.

I den prospektiva undersökningen åren 1996–2002 opererades 44 kvinnor med 45 centrala bröstcancer med engagemang av bröstvärtan med bröstbevarande kirurgi, varvid även bröstvärtan bortogs. Sekundär mastektomi utfördes hos tre kvinnor beroende på att tumören gick ut i resektionskanten. 41 patienter

observerades fortsättningsvis. Medeltumörstorleken vid operationen var 18 (variationsvidd 4–50 mm). Sex kvinnor hade erhållit preoperativ kemoterapi. 7 procent hade cancer in situ, och 35 procent hade invasiv cancer. Inget lokalrecidiv uppträdde under median uppföljningstid på 51 månader. Fem av sex kvinnor som utvecklade generella metastaser dog. Det kosmetiska resultatet bedömdes enligt en femgradig skala, där ett var mycket bra, två bra, tre godkänt, fyra dåligt och fem otillfredsställande. Patienterna evaluerade resultatet till 1,5 och läkarna till 1,7. Författarnas slutsats är att bröstbevarande kirurgi är säker och ger en acceptabel kosmetik och kan rekommenderas som alternativ till mastektomi vid en centralt lokaliserad bröstcancer.

**Personligen tycker jag** det är synd att författarna har använt sig av endast en teknik då man mobiliserat parenkymet från

bröstmuskeln och omgivande hud och använt cirkulära suturer för att täcka defekten. I diskussionen tar de även upp andra tekniker, såsom rotationslambåer och excision av vävnaden i nedre bröstkvadranten inklusive en bröstvärtetransposition.

Man kan även överväga att rekonstruera bröstvärtan direkt med lokal lambåteknik eller flytta över en del av den kontralaterala bröstvärtan som ett fritt transplantat. Värtgården får senare tatueras. Arbetet är viktigt, eftersom det fokuserar på bröstkirurgisk möjlighet att med onkoplastisk teknik kunna skapa ett naturligt symmetriskt bröst.

**Leif Perbeck**

docent, kirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Tausch C, et al. Breast-conserving surgery with resection of the nipple-areola complex for subareolar breast carcinoma. *Br J Surg*. 2005;92:1368-71.

## Studenter vill ha barn sent och överskattar fertiliteten

I västvärlden blir det allt vanligare att kvinnor senarelägger sitt barnafödande, och det är särskilt vanligt bland kvinnor med hög utbildning. Samtidigt saknas det kunskap om hur mycket kvinnor och män vet om förmågan att bli gravid och få barn i olika åldrar. Därför genomfördes en enkätstudie om intentioner och attityder till att få barn samt om kunskapen om fruktsamhet bland studenter på läkarlinjen och andra långa universitetsutbildningar.

Svaren från 401 kvinnor och män (67 procent svarsfrekvens) visar att nästan alla ville ha barn någon gång och gärna två till tre barn. De flesta av kvinnorna ville ha sitt första barn före 30 års ålder, men nästan hälften ville få sitt sista barn mellan 35 och 39 – en ålder då kvinnans fruktsamhet minskar påtagligt. Var åttonde kvinna önskade få sitt sista barn efter 40 års ålder. Männerna ville i allmänhet ha barn något senare än kvinnorna.

Studien visar vidare att både kvinnorna och männen hade en alltför optimistisk uppfattning om kvinnors förmåga att bli gravid och att de inte var tillräckligt medvetna om den naturliga nedgången av kvinnors fruktsamhet i 30-årsåldern. Var tredje man och kvinna trodde

att kvinnors fruktsamhet minskar påtagligt först mellan 40 och 44 års ålder, och ytterligare en tredjedel av männen antog att detta skedde ännu senare. Över hälften av deltagarna överskattade också chansen att få ett barn med hjälp av provrörsbefruktnings.

Resultaten visar att många kvinnliga universitetsstudenter vill få barn i åldrar då kvinnors fruktsamhet minskar påtagligt, vilket är alarmerande med tanke på att dessa kvinnor samtidigt lade stor vikt vid att få barn. Detta innebär att par som planerar att få barn i åldrar då kvinnors fruktsamhet avtar påtagligt riskerar att bli ofrivilligt barnlösa eller att inte kunna få så många barn som de önskar.

En tredjedel av kvinnorna, men bara en tiondel av männen, trodde att föräldraskap skulle försämra deras ställning på arbetsmarknaden. Kvinnorna var också mer pessimistiska om hur föräldraskapet skulle påverka karriären och relationen till partnern.

Föreliggande studie bidrar med helt ny kunskap om kvinnors och mäns bristande medvetenhet om kvinnans «biologiska klocka» och chansen att få barn med assisterad befruktning. Det förefaller vara speciellt viktigt att öka kunskapen



Foto: Johan Lundkvist/IBL Bildbyrå

**Läkarstudenter är påtagligt okunniga om kvinnors biologiska klocka och chansen att få barn med assisterad befruktning.**

om detta hos personer på långa universitetsutbildningar, eftersom många vill skjuta fram sitt barnafödande till efter det att de avslutat sina studier.

**Claudia Lampic**

docent, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Uppsala universitet

Lampic C, et al. Fertility awareness, intentions concerning childbearing and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum Reprod*. Epub 2005 Nov 17.