

Förstadium till kronisk lymfatisk leukemi detekterbart i blod

Baserat på en stor nationell amerikansk prospektiv cancerscreeningstudie undersökte vårt forskarteam på National Institutes of Health (NIH)/National Cancer Institute (NCI) lagrat prediagnostiskt blod från individer som senare utvecklat kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Vi fann att i stort sett samtliga KLL-patienter hade detekterbara cirkulerande monoklonala B-celler i blodet flera år före insjuknandet i KLL. Studien innebär ett stort steg framåt i vår förståelse av uppkomstmekanismerna kring KLL, den vanligaste typen av leukemi som drabbar vuxna i västvärlden. Studien publicerades nyligen i New England Journal of Medicine.

Över 77 000 friska vuxna män och kvinnor i åldern 55–74 år inkluderades i en nationell amerikansk cancerscreeningstudie (PLCO-studien) finansierad av NIH. Samtliga personer gav blod vid studiestart (som sparades i en central biobank) och följdes därefter upp årligen med avseende på insjuknande i cancer. Under studiens gång utvärderades deltagarna årligen med omfattande screeningprotokoll inkluderande blodprov samt kliniska och olika radiologiska undersökningar. Alla personer som utvecklade någon typ av cancer granskades centralt inom ramen för studien, och varje enskilt fall validerades innan cancerdiagnosen registrerades.

Vårt forskarteam identifierade alla personer som utvecklat KLL och som hade lagrat blod tillgängligt i biobanken. Totalt identifierades 45 patienter; medelåldern vid KLL-diagnos var ca 70 år. Det prediagnostiska blodet hade dragits upp till 6,4 år innan patienterna insjuknade i KLL. På grund av att patienterna identifierats i en cancerscreeningstudie var majoriteten diagnostiserade med mycket låggradig sjukdom (ca 90 procent hade KLL Rai-stadium 0–1).

I vår undersökning använde vi två metoder för att identifiera prediagnostiska monoklonala B-celler i blodet före KLL-diagnosen: flödescytometri respektive molekylära metoder (PCR och sekvensbestämning av tunga kedjan på variabla immunglobulin (IGHV)-gener). Vi fann att 44 av 45 patienter (98 procent; 95 procents konfidensintervall, CI, 88–100) hade monoklonala B-celler detek-

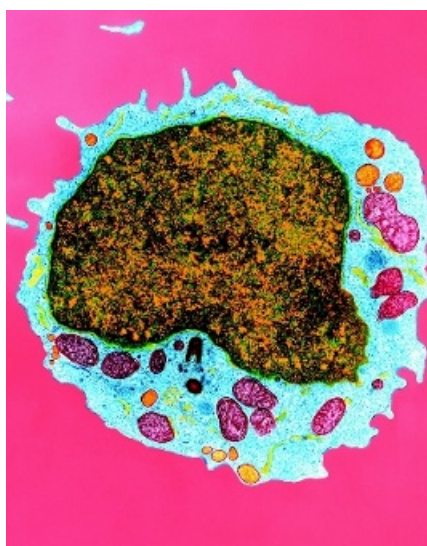


Foto: SPL/IBL

Hos 44 av 45 patienter med kronisk lymfatisk leukemi fanns detekterbara B-cellskloner i perifert blod upp till 77 månader innan sjukdomen diagnostiserats. Bilden: Färgad elektronmikroskopisk bild av B-lymfocyt.

terbara med åtminstone en av de två metoderna. Hos 41 patienter (91 procent; 95 procents CI 79–98) kunde B-cellsklonen bekräftas med båda metoderna.

Förekomst av IGHV-gener kunde fastställas för 35 (78 procent) av de prediagnostiska klonerna. Av dessa var 16 (46 procent) gener av subgrupp IGHV3 och 9 (26 procent) av subgrupp IGHV4. Av de 35 IGHV-sekvenserna hade 27 (77 procent) mutationer. Distributionen av muterade/omutrade var densamma när resultaten stratifierades med avseende på före/efter mediantiden mellan blodprovstagning av prediagnostiskt blod och efterföljande KLL-diagnos.

Sammanfattningsvis visar denna studie, baserad på perifert blod draget upp till 77 månader före KLL-diagnosen, att det fanns detekterbara prediagnostiska B-cellskloner hos 44 av 45 KLL-patienter. Även om resultaten är slående har de för närvarande ingen klinisk

«Studien innebär ett stort steg framåt i vår förståelse av uppkomstmekanismerna kring KLL, den vanligaste typen av leukemi ...»

implikation. Liksom vi skriver i vår rapport finns det i dag inte några skäl att screena för monoklonala B-celler i befolkningen. Studier kring monoklonala B-celler bör för närvarande ske enbart inom ramen för forskningsbaserade studieprotokoll.

Tidigare gjorda populationsbaserade studier från Europa och USA visar att monoklonala B-celler finns i blodet hos ca 5 procent av den vuxna befolkningen från 50 års ålder och uppåt. Så vitt vi känner till i dag är risken för transformation – från monoklonala B-celler till KLL – låg (som jämförelse: med en prevalens på 5 procent bland personer 50 år eller äldre kan man anta att ca 150 000 svenskar har monoklonala B-celler i blodet; samtidigt diagnostiseras ca 500 fall av KLL varje år i Sverige). I dag finns ingen tillgänglig terapi som kan utrota monoklonala B-celler i blodet. Det finns inte heller någon «tidig» KLL-terapi som ger bättre överlevnad (jämfört med traditionell KLL-behandling som sätts in först vid klinisk indikation).

Ur ett forskningsperspektiv är fynden i vår studie mycket viktiga – de visar att i stort sett alla KLL-patienter har ett föregående prekursorstadium som kan detekteras tidigt i blodet. Dessa observationer ger KLL-forskare en unik möjlighet att studera «transformationsfönstret» från monoklonala B-celler till KLL. Förhoppningen är att vi och andra forskargrupper i framtiden, genom att fastställa tidiga patogenetiska mekanismer, kan definiera nya markörer associerade med KLL-utveckling (monoklonala B-celler med «hög» respektive «låg» risk) och utveckla nya terapeutiska måltavlor för KLL. Vi bedriver liknande studier fokuserade på multipelt myelom och dess prekursorstadium monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS).

Ola Landgren

med dr, principal investigator, Medical Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Landgren O, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2009; 360(7):659–67.

Marijuanarökning kopplad till testikelcancer

Att röka marijuana är kopplat till ökad risk att drabbas av testikelcancer av typen icke-seminom. Det visar en amerikansk studie som presenteras i tidskriften Cancer.

Undersökningen bygger på data från 369 män i åldrarna 18–44 år från delstaten Washington vilka samtliga diagnostiserats med testikelcancer. Dessa och 979 friska kontroller, som motsvarar de cancerdrabbade avseende ålder och geografisk hemvist, fick svara på frågor om bland annat alkohol, droger och hereditet för testikelcancer.

Resultaten visar att testikelcancer av typen icke-seminom var betydligt vanligare hos individer som rökte marijuana. Frekventa marijuanarökare (som rökte minst en gång per vecka) eller de som börjat röka marijuana tidigt (före 18 års ålder) löpte i storleksordningen fördubblad risk för icke-seminom jämfört med individer som aldrig rökte marijuana. Riskökningen står sig även efter att författarna justerat för faktorer som alkohol och hereditet. Intressant nog noterades inte någon riskökning av ma-

rijuana för andra former av testikelcancer än icke-seminom.

Icke-seminom är den typ av testikelcancer som normalt drabbar yngre män, i 20-årsåldern. Formen svarar för knappt hälften av alla fall av testikelcancer och är mer aggressiv än seminom, den form av testikelcancer som oftast drabbar män i 35–40-årsåldern.

Mekanismen genom vilken marijuana skulle öka risken för icke-seminom är okänd, och författarna påpekar att studien främst ska ses som en indikation på en koppling mellan de olika tillstånden. I studien noterades att marijuanarökning i unga år tycks öka cancerrisken särskilt kraftigt. Detta kan bero på att män är särskilt känsliga för cannabis under puberteten i samband med att testiklarna utvecklas, spekulerar författarna, som nu planerar att gå vidare och leta efter kannabinoidreceptorer i tumörceller från icke-seminom.

Marijuana har tidigare kopplats till impotens och sänkta nivåer av testosteron, vilket bidragit till att forskarna misstänkt ett samband mellan marijuana och testikelcancer. Män (och kvinnor



De som rökte marijuana minst en gång per vecka eller de som börjat röka marijuana före 18 års ålder hade fördubblad risk för icke-seminom jämfört med dem som aldrig rökte marijuana.

också, för den delen) avråds starkt från att pröva på marijuanarökning även vid enstaka tillfällen, skriver författarna vidare.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Cancer. doi:10.1002/cncr.24159

Kalcium minskar risken för cancer

Att få i sig ordentligt med kalcium i maten minskar risken för cancer. Så kan man sammanfatta en amerikansk studie som presenteras i Archives of Internal Medicine. Studien bygger på data från 293 907 män och 198 903 kvinnor som deltog i studien NIH-AARP Diet and Health Study. När studien påbörjades i mitten av 1990-talet fick studiedeltagarna lämna uppgifter om bla kosthållning och om de åt kosttillskott. Forskarna har sedan identifierat fall av cancer i kohorten med hjälp av cancerregister. Studiedeltagarna följdes under sju år, och under den perioden noterades 53 570 fall av cancer, 36 965 bland männen och 16 605 bland kvinnorna.

Resultaten visar att de som fick i sig mycket kalcium via kosten löpte minskad cancerrisk. När det gäller kvinnorna noterades att högt dagligt kalciumintag minskade den sammanlagda cancerrisken, alla malignitetsformer inkluderade. Sambandet gällde dock bara upp till 1300 mg per dag, motsvarande den mängd man får i sig med sju glas mjölk. Intag över denna nivå var inte korrelerat med ytterligare sänkt risk. För män noterades däremot ing-



Ett högt dagligt intag av kalcium, motsvarande maximalt sju glas mjölk, minskade den totala cancerrisken, alla malignitetsformer inkluderade – hos kvinnor.

en koppling mellan kalciumintag och minskad totalrisk för cancer. Där emot noterades lägre risk för gastrointestinal cancer hos män som fick i sig

mycket kalcium i kosten. Om man tittar på de 20 procent av männen som fick i sig mest kalcium (i genomsnitt 1530 mg per dag) och jämför dem med de 20 procent av männen som fick i sig minst kalcium (i genomsnitt 526 mg per dag) noterades 16 procent lägre risk för gastrointestinal cancer bland männen med högst kalciumintag.

För kvinnorna var motsvarande riskminskning 23 procent bland de 20 procent som fick i sig mest kalcium jämfört med de 20 procent som fick i sig minst kalcium.

Särskilt kraftigt minskade risken för kolorektalcancer bland både män och kvinnor som fick i sig mycket kalcium. Värt att notera är att även intag av kalciumtillskott var förknippat med lägre risk för cancer hos både män och kvinnor. Det är dock viktigt att understryka att det handlar om den mängd kalcium deltagarna fick i sig med maten och via tillskott och alltså inte serumnivåer.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Arch Intern Med. 2009;169(4):391-401.