

Frej-gruppen — konsultläkare i histopatologi

För nästan tre år sedan startade Capio Diagnostik Frej-gruppen, en grupp specialistkompetenta patologer med placering i Göteborg. Bakgrunden till denna satsning var den ökade efterfrågan och de ständigt höjda kraven på diagnostiska tjänster inom klinisk patologi. Det fanns också en stor brist på specialistkompetenta patologer inom sjukvården.

Idag består gruppen av patologerna Ing-Marie Fyhr och Annika Ternesten-Bratel och båda har arbetat på vanliga klinisk patologilaboratorier förut.

Det som skiljer för oss idag är att proverna kommer från fler olika sjukhus, säger Ing-Marie Fyhr. Hon berättar att de idag får prover från exempelvis Jönköping, Trollhättan, Borås och Karolinska Universitetssjukhuset.

Egen profil

De har i viss mån profilerat sig inom prostatadiagnostik och dermatopatologi. Inom det senare har Annika Ternesten-Bratel specialiserat sig och hon kombinerar arbetat inom Frej-gruppen med kliniska konferenser vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset varje vecka.

Just inom dermatologin finns det ett mycket starkt intresse för att diagnostiken ska skötas av subspecialiserade patologer.

Hög kvalitet

Tanken med Frej-gruppen är att vara en liten enhet med fokus på korta svarstider och hög kvalitet på diagnostiken. De har också kunnat visa en stor flexibilitet när det gäller både konsultation och diagnostik. Genom medverkan i olika kvalitetskontroller så har det också fått bekräftelse på att de håller hög kvalitet på den diagnostik de utför.

— Vi har varit med i en studie där vi som arbetar med prostataprover blev eftergranskade av en amerikansk prostataexpert och resultatet blev mycket bra för vår del, avslutar Ing-Marie Fyhr.

Ing-Marie Fyhr är en av patologerna i Frej-gruppen. ▶



Björn Jacobsson är Medicinsk chef för klinisk patologi/cytologi i Capio Diagnostik.

Förbättrad diagnostik av prostatacancer

Av Björn Jacobsson och Fereshteh Taheri, Capio Diagnostik AB

Ny immunohistokemisk analys avseende alfa-metylacyl-CoA racemase (AMACR, P504S) och P63 förbättrar diagnostiken av prostatacancer.

Prostatacancer är en av de vanligaste cancerformerna hos män. Ökad medvetenhet om sjukdomen och möjligheten att bestämma cirkulerande PSA har medfört att prostatacancer kan upptäckas i tidigt skede av tumörutvecklingen.

Strävan mot tidig diagnostik har dock medfört att patologavdelningarna inte sällan får biopsier med endast minimala foci av cancerceller. Sådana

foci kan vara svåra att diagnostisera på enbart morfologiska grunder. Vi har introducerat en immunohistokemisk teknik som ger högre precision i diagnostiken.

Metoden baseras på nya molekylärbiologiska rön som visat tumörspecifik genexpression av AMACR (P504S) och bortfall av P63 vid prostatacancer.

Morfologi utgör grunden

Diagnostiken av prostatacancer i vävnadsmaterial har hittills baserats på morfologiska kriterier såsom prostatakörtlarnas utseende och form, graden av celltypi och närvaron eller frånvaron av basalceller.

Tumörkörtlarnas arkitektur utgör också grunden för den malignitetsgradering enligt Gleason som för närvarande används för prognostisering ▶

FREJ-GRUPPEN BESTÅR AV:

Annika Ternesten-Bratel. Specialist i klinisk patologi sedan 1992. Annika ansvarar för dermatopatologi inom gruppen. annika.ternestenbratel@capio.se

Ing-Marie Fyhr, MD. Specialist i klinisk patologi sedan 1997. Ing-Marie ansvarar för urogenital patologi inom gruppen. ing-marie.fyhr@capio.se



Immunohistokemisk analys förbättrar diagnostiken

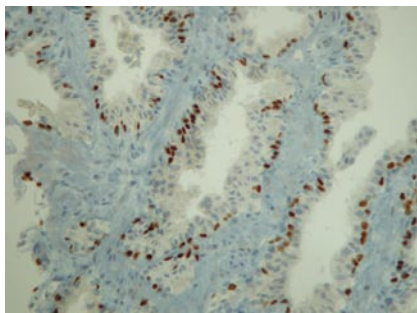


Fig 1. Normala prostatakörtlar. P63 positiva basalceller (bruna kärnor) omgärdande körtlar med normalt körtelepitel som inte visar något överuttryck av AMACR.

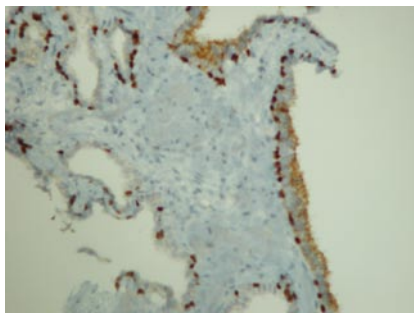


Fig 2. Prostatacancer in situ (s.k. PIN; första stadium till invasiv prostatacancer) till höger i bild med P63 positiva basalceller (bruna kärnor) och överuttryck av AMACR i de atypiska körtelepitelcellerna (brun cytoplasmatisk färgning). Jämför med de normala prostatakörtlarna (P63 positiva men AMACR negativa) till vänster i bild.

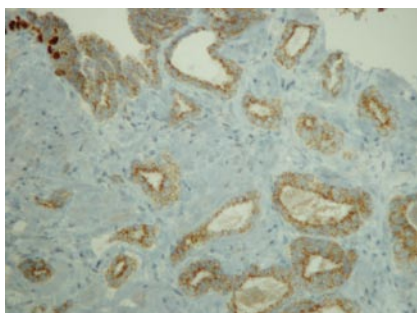


Fig 3. Prostatacancer in situ (överst till vänster i bild) övergående i invasivt växande prostatacancer (centralt och till höger i bild). Notera att båda förändringarna överuttrycker AMACR men att de P63 positiva basalcellerna bortfaller i övergången till den invasivt växande cancer.

► och terapival. Den morfologiska diagnostiken kan dock ibland vara svår och tidsödande särskilt i fall av små tumörfoci. Därtill förekommer benigna förändringar som kan simulera malignitet och även vice versa.

Det finns således ett uppenbart behov av tilläggsmetoder som kan öka precisionen och underlätta diagnostiken.

AMACR och prostatacancer

Nya molekylärbioologiska undersökningar baserade på genuttryck och microarray-teknik har visat att genen för AMACR (P504S) är överuttryckt i vävnader från prostatacancer till skillnad från normal prostata (1).

Genen kodar för ett enzym som är involverat i betaoxideringen av grenade fettsyror. Värdet av att analysera

AMACR vid prostatacancer har dokumenterats i flera aktuella publikationer.

I en multi-institutionell studie (2) omfattande 807 prostatabiopsier framkom att sensitiviteten och specificiteten avseende immunodetektion av AMACR vid prostatacancer var 97 procent respektive 92 procent. Utöver denna höga precision så kan enzymet påvisas i cancerceller även efter strålbehandling och förekommer därtill i ovanliga typer av prostatacancer såsom s.k. foamy gland tumörer och mucinösa cancrar liksom i pseudohyperplastiska och atrofiska varianter som kan simulera benigna tillstånd.

P63 och prostatacancer

P63 är ett kärnprotein som uttrycks starkt i ectodermala vävnader under

mer fakta

Symtomgivande prostatacancer drabbar framför allt äldre män men kan debutera redan i 50-årsåldern. Trots att många av de män som har sjukdomen avlider av andra orsaker så är prostatacancer den cancerform som orsakar flest dödsfall bland män i vårt land. Ofta är dock prostatacancer en förhållandevis stillsam sjukdom åtminstone i tidigare skeden av sjukdomsförloppet.

Från noggranna obduktionsundersökningar vet vi att mer än hälften av alla 80-åriga män har cancerförändringar i sin prostata, och en stor andel av dessa män har inte utvecklat några allvarliga besvär av sjukdomen under sin livstid. Problemet är att vi från början inte säkert kan avgöra den individuella risken för aggressiv sjukdom och det synes uppenbart att det idag görs många prostatektomier i onödan.

Den stora utmaningen framöver är således att ta fram bättre prognosmarkörer så att vi säkrare kan avgöra för vem prostatacancer är farlig och avstå från behandling med tillhörande biverkningar för övriga.

embryonaltiden och i basala regenerativa celler i många epiteliäl vävnader hos vuxna (3).

I prostata spelar P63 en avgörande roll för upprätthållandet av körtelcellernas integritet och differentiering. Genmodifierade möss med avsaknad av P63 dör redan vid födelsen och uppvisar då bl.a. avsaknad av prostata, uroteliäl vävnader och hud.

Muterat P63 förekommer vid vissa dominant ärftliga humana syndrom som kännetecknas av avvikande extremitetsutveckling och/eller ectodermal dysplasi.

AMACR, P63 och utvecklingen av prostatacancer

Normala körtlar saknar uttryck av AMACR men omgärdas av P63 ►

ALVIVA FÖRETAGSHÄLSOVÅRD HAR glädjande tackat ja till samarbete med Capio Diagnostik laboratoriemedicin och röntgen.

Merparten av Alvivas enheter i Sverige kommer att skicka alla sina laboratorieprover inklusive missbruksanalyser till Capio Diagnostik.

Alviva Företagshälsövård är sam-

ägt av AB Volvo och Ericsson AB och erbjuder arbetsmiljö- och hälsotjänster.

Verksamheter finns idag på ett antal platser runt om i Sverige

Alviva Företagshälsövård ska samarbeta med Capio Diagnostik när gäller laboratorieprover. ►



Capio Diagnostik delar ut resestipendier



Capio Diagnostik har sedan 2002 delat ut elva resestipendier om vardera 10 000 kr inom laboratoriemedicin och radiologi. Capio Diagnostik vill med dessa resestipendier stödja kunskapsutvecklingen inom laboratoriemedicin och radiologi i Sverige.

Stipendierna ska användas för att täcka kostnader för resa och uppehålle för enskild individ, verksam inom laboratoriemedicinsk service eller medicinsk radiologi, i samband med deltagande i konferens med eller utan egen vetenskaplig presentation eller vid vidareutbildning inom eget verksamhetsområde.

Capio Diagnostik tillställer resestipendium till varje enskild riksförening (biomedicinsk analytiker/sköterska eller motsvarande) och utvalda specialistföreningar (läkare/forskarstuderande) inom följande specialiteter i Sverige; klinisk kemi, klinisk mikrobiologi, transfusionsmedicin, klinisk patologi, klinisk cytologi och radiologi. Dessutom tillställs IBL ett samma resestipendium.

Varje enskild förening ansvarar själva för utannonsering av stipendium och för administration av ansökningar.

Beslut om tilldelning av stipendie fattas av respektive förenings styrelse.

Mer information finns på vår hemsida: www.capiodiagnostik.se.

Fortsättning från sid 5

▶ positiva basalceller (Fig 1).

Neoplastiskt förändrat körtelepitel kännetecknas av förvärvade genförändringar som leder till okontrollerad celltillväxt.

I premaligna körtelförändringar s.k. prostatisk intra-epitelial neoplasi (PIN) uttrycks AMACR inom ramen för P63 positiva basalceller (Fig 2) och vid övergång till invasivt växande cancer fortsätter AMACR-uttrycket men P63 bortfaller (Fig 3).

Samtidig analys av AMACR och P63 är således viktigt för att säkert skilja PIN från invasiv cancer.

Ny kombinerad immunohisto-kemisk metod kombinerar

Vi har introducerat en metod som tillåter påvisande av såväl AMACR som P63 i samma vävnadssnitt.

Vi fann att en cocktail av primära monoklonala antikroppar kunde användas och att visualiseringen kunde ske med ett och samma kromogen. Detta är möjligt eftersom proteinerna inte bara uttrycks i skilda celltyper utan även har olika intracellulär distribution (AMACR är ett cytoplasmiskt protein till skillnad från P63 som är lokaliserat till cellkärnan) (Fig 2).

Under utarbetandet av vår metod publicerades en metod baserad på en liknande analysprincip (4) och artikel-författarna liksom vi själva har funnit att denna metodik är både snabb och kostnadseffektiv.

Analysen kompletterar den morfologiska undersökningen och ger väsentligt ökad precision i diagnostiken. Vi har därför infört metoden som rutin i biopsifall med cancerfrågeställning. ■



Fereshteh Taheri är biomedicinsk analytiker och har varit med att utveckla diagnostiken av prostatacancer.

Referenser:

1. Xu J, Stolk JA, Zhang X et al. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. *Cancer Res* 60(6):1677–82, 2000.
2. Jiang Z, Wu CL, Woda BA et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology* 45(3):218–25, 2004.
3. Brunner HG, Hamel BC, Bokhoven HvH. P63 gene mutations and human developmental syndromes. *Am J Med Genet* 112(3):284–90, 2002.
4. Hameed O, Sublett J, Humphrey PA. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: A comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol* 25(5):579–87, 2005.

CAPIO DIAGNOSTIK HAR tagit fram ett koncept för samla in åsikter från kunder och patienter. På väl synliga platser inom både på radiologi och laboratoriemedicin finns det sedan en tid åsiktslådor där man kan lämna sina synpunkter.

Dessa synpunkter hanteras sedan lokalt och man försöker successivt ta

tillvara de förbättringar som föreslås. Man har också fått många positiva synpunkter när det gäller exempelvis bemötande vilket förmedlas till berörd personal.

Vi hoppas att detta kan bidra till att verksamheten och vår service kan utvecklas utifrån våra patienters och kunders behov och förväntningar.

