



Med fokus på tumördiagnostik

I fem artiklar presenteras nya och förbättrade möjligheter när det gäller tumördiagnostik och behandling av cancer. sid 2-9

Lungcancer ur ett något annat perspektiv

sid 2

En teknik som kombinerar olika bildskapande metoder ger bättre diagnostik av lungcancer.

Förbättrad diagnostik av prostatacancer

sid 4

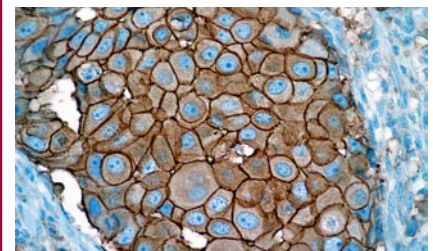
Ny immunohistokemisk analys förbättrar diagnostiken av prostatacancer.



Analys av tillväxtfaktor ger förbättrad behandling av bröstcancer

sid 7

Analys av tillväxtfaktorn HER-2/neu ger förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med bröstcancer.



DNA-test kan ge tidig diagnos av koloncancer

sid 8

I Norge har man utvecklat DNA-testet GENEFEK som har visat sig kunna erbjuda tidig diagnos av koloncancer.

Ny analys förbättrar druvbördsdiagnostik

sid 10

Ny immuno histokemisk analys av P57 (KIP2) förbättrar diagnostiken av mola hydatidosa (druvbörd).

vd har ordet



Välkomna till ett nytt spännande nummer av in manu. Här kommer vi framförallt att fokusera på vår verksamhet inom patologi och cytologi för att presentera delar av vårt utvecklingsarbete. Vi är oerhört stolta över såväl den bredd som det djup vi kan erbjuda inom patologin. Detta erbjudande täcker alla de regioner vi är verksamma i, från Östersund i norr till Göteborg i söder.

Under de senaste månaderna har vi bitt många av er remitterande läkare att delta i telefonintervjuer för att kartlägga hur ni uppfattar oss som leverantör och vad som är viktigt för er som kund. De faktorer ni anger som viktigast är korta svarstider, hög kompetens på laboratoriepersonalen samt enkla remisser. Det är områden där vi ligger långt framme idag men där vi hela tiden fortsätter att kontinuerligt förbättra oss.

Vår kundtidning kommer nu att gå i graven och vi har valt ett effektivare och mer frekvent sätt att nå ut till er kunder. Istället kommer vi att varannan månad på vår hemsida publicera en spännande artikel med information som verkligen berör dig som kund hos oss. Det kan handla om en fördjupning kring vissa av de analyser och metoder vi erbjuder alternativt fokus på nyheter. Ambitionen är att du som läsare ska dra stor nytta av denna information i din vardag.

Tack för ett gott samarbete!

Martin Swegmark, VD

Lungcancer ur ett något annat perspektiv

Av Sören Sandström
Överläkare Capiro Diagnostik,
Nukleärmedicin, Skövde

Lungcancer är en av de vanligaste cancersjukdomarna i Europa med nära 200 000 nya fall per år; varav 3000 fall per år i Sverige. En tredjedel av dessa presenteras som en en "fläck på lungan" så kallad "singel pulmonary nodule" (SPN) vid lungröntgenundersökning. En tredjedel av SPN:s är maligna i de fall de har blivit opererade samt analyserade.

Utredning av eventuell lungcancer är ofta CT (Computed Tomografi, dator-tomografi) vilken på ett utmärkt sätt i detalj kan beskriva "fläcken" och ge information om det finns spridning till lymfkörtlar och lunga eller andra organ. Andra sätt att diagnostisera är PET (Positron Emissions Tomografi), en tekniskt avancerad metod mer eller

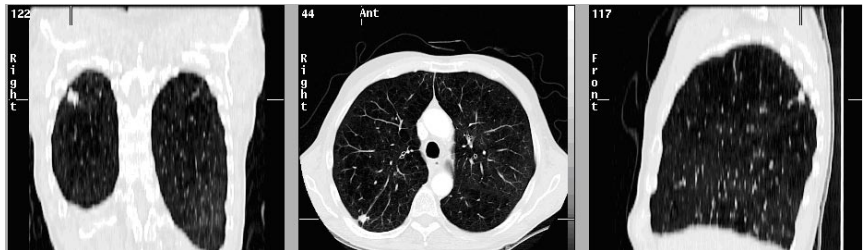
mindre otillgänglig i dagsläget.

Ett ställningstagande till om patienten bör utsättas för en mer omfattande och besvärlig diagnostik och som kan vara förenad med risker och obehag måste ofta fattas grundat på CT- och bronkoskopifynd.

Nya möjligheter till diagnos

Om det fanns ett sätt som inte var så invasivt och omfattande och som kunde ge vägledande information om "fläcken i lungan" så vore en sådan metod ur patientperspektiv och allmänt sjukvårdsperspektiv mycket värdefullt.

Det har sedan flera år tillbaka funnits en metod tillgänglig som använder en somatostatinalog för att diagnostisera tumörer av typen carcinoider och en del associerade tumörer framförallt i buken men i enstaka fall även i lungorna som kallas för Octreotidscintigrafi. Vid dessa undersökningar har man också kunnat påvisa lungcancer speciellt den småcelliga typen av lungcancer. ▶



Typiskt exempel på en ofta svårbedömd "fläck i lungan" (ovan).

in manu

Capiro Diagnostik AB, Box 1064, 405 22 Göteborg.

Telefon 031-732 40 00, fax 031-732 40 99. E-post: info@capiodiagnostik.se

In manu i nuvarande form upphör. Alla tidigare kundtidningar och artiklar kan hämtas på vår hemsida. Från och med nästa år kommer vi sex gånger per år att publicera medicinska artiklar som behandlar olika delar av vår verksamhet. Även dessa kommer att kunna hämtas på vår hemsida.

Ansvarig utgivare: Martin Swegmark

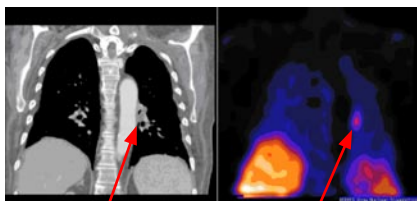
Redaktion: Steve Gräsberg, Marie Julin, Britt-Marie Labecker, Karin Lindgren, Pernilla Pålsson Hovsänd, Mia Stenvinkel, Eva Tegelberg

Fler exemplar beställs av: Steve Gräsberg, telefon 016-10 42 42

NeoSpect

Utvecklandet av en ny somatostatin-analog, NeoSpect, har gett en bättre möjlighet att diagnostisera olika typer av lungcancer och skilja dessa ifrån godartade "fläckar i lungan" med en hög specificitet och hög känslighet. Detta görs med hjälp av gammakamerateknologi som finns på många sjukhus. Det är rapporterat i flera studier att NeoSpect har en lika hög eller till och med högre specificitet och sensitivitet än undersökning med PET-teknologi vilken inte är tillgänglig på samma sätt som gammakamerateknologin.

Dessutom har denna nya somatostatinanalog varit möjlig att koppla till det mest tillgängliga radioaktiva isotopen Technetium vilken har flera fördelar som exempelvis bra upplösning, alltså bättre bilder av lungorna än vad tidigare varit möjligt. Metoden är säker för patienten och utan några egentliga biverkningar. Ett exempel visas nedan:



Öklar förtätning vid CT-undersökning

Positivt upptag vid Neospectundersökning

NeoSpect är ett radioaktivt läkemedel som ansamlas i hög grad hos maligna tumörer vilka har s.k. somatostatinreceptorer (SSR) på cellytan, däribland lungcancer, vilket ej godartade lungförändringar har i samma grad. Därför

är det möjligt att göra en tidig och viktig sortering av patienter som bör eller inte bör genomgå ytterligare diagnostik.

Mindre risk för patienten

Patienten besparas därigenom ytterligare undersökningar av typen bronkoskopi, mediastinoskopi eller trans-thorakal biopsi som alla är invasiva undersökningar och därför förenade med vissa risker för patienten.

Själva undersökningen går till så att patienten får en intravenös injektion av det radioaktiva läkemedlet (NeoSpect), och tre timmar senare undersöks patienten med gammakameran under c:a 30 minuter.

Informationen ifrån gammakameran bearbetas därefter vid en arbetsstation och man gör vissa rekonstruktioner av de data som insamlats, bl.a. tomografier (snitt) på samma sätt som vid CT-undersökningar.

Olika data jämförs

Gammakameraundersökningens bilder presenteras i olika projektioner. Undersökningen bedöms visuellt och som ett viktigt komplement till gammakamerans bildinformation har man röntgenundersökningar. Ofta CT-bilder men också vanliga lungröntgenbilder, dessa undersökningar jämförs med gammakamerans bilder.

Röntgeninformationen är anatomisk medan gammakamerans information ger mindre noggrann anatomisk information. Den senare ger däremot desto mer information om "fläcken i lungan" är aktiv eller ej. Med aktiv menas att den ansamlar radioaktivitet vilket gör att en elakartad lungförändring kan ses, däremot ej en godartad förändring.

Inte ny teknik

Tekniken att använda olika bildskapande



Sören Sandström är överläkare inom nukleärmedicin på Capio Diagnostik. Här beskriver han nya möjligheter för diagnostik av lungcancer.

de metoder tillsammans är inte ny men idag har vi redskap att lägga dessa bilder exakt tillsammans över varandra. Därigenom kan vi direkt koppla ihop information om anatomi med information om aktivitet/metabolism i organen och i sjukliga förändringar. Metoden kallar vi för fusion, i detta fall är det fusion av olika data i en bild.

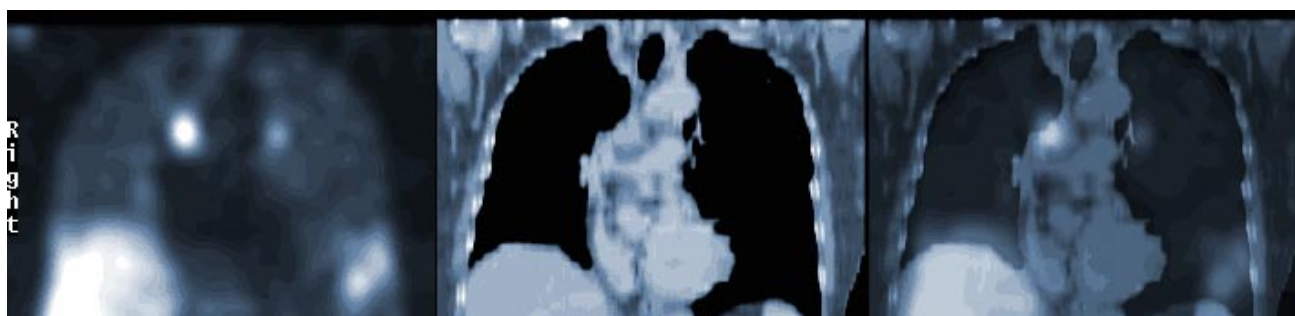
Sammanfattning

Sammanfattningsvis fortsätter utvecklingen av användandet av somatostatinanaloger kopplade till radioaktiva läkemedel.

Jag har här summariskt beskrivit metoden och de första erfarenheterna vid Capio Diagnostiks isotopavdelning i Skövde, med förhoppningen om att denna metod skall komma patienterna till nytta och att metoden blir lika accepterad som de tidigare metoderna som använder somatostatinliknande ämnena.

Dessutom inte att förglömma de nya möjligheter som vi har när vi kan fusionera information ifrån olika bildskapande metoder för bättre diagnostik och möjlighet till bättre behandling.

En lovande början och en spännande framtid. ■



Gammakamerabild

CT-bild

Fusionsbild

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 molekylärbioologiska 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

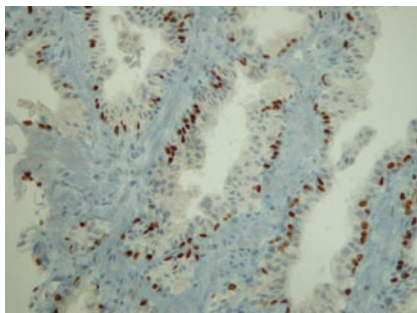


Fig 1. Normala prostatakörtlar. P63 positiva basalceller (bruna kärnor) omgärdande körtlar med normalt körtelepitel som inte visar något överuttryck av AMACR.

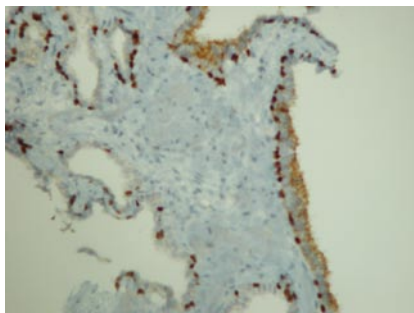


Fig 2. Prostatacancer in situ (s.k. PIN; första stadium till invasiv prostatacancer) till höger i bild med P63 positiva basalceller (bruna kärnor) och överuttryck av AMACR i de atypiska körtelepitelcellerna (brun cytoplasmatisk färgning). Jämför med de normala prostatakörtlarna (P63 positiva men AMACR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

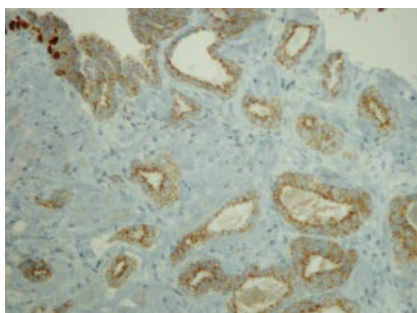


Fig 3. Prostatacancer in situ (överst till vänster i bild) övergående i invasivt växande prostatacancer (centralt och till höger i bild). Notera att båda förändringarna överuttrycker AMACR men att de P63 positiva basalcellerna bortfaller i övergången till den invasivt växande cancer.

► 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 epiteliala 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, uroteliala 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.



Analys av tillväxtfaktorer förbättrar behandling av bröstcancer

Av Joachim Mark (docent/överläkare och medicinskt ansvarig för genetikverksamheten), Rigmor Johansson (biomedicinsk analytiker) och Britt-Marie Lundgren (biomedicinsk analytiker). Avdelningen för klinisk genetik i Skövde.

Analys av avseende tillväxtfaktorn HER-2/neu ger förbättrade behandlingsmöjligheter för patienter med bröstcancer.

Hos kvinnor är bröstcancer inte bara den vanligaste cancerformen utan även den vanligaste dödsorsaken i åldersintervallet 35–54 år. Sedan lång tid har kemoterapi och strålbehandling ofta adderats till den operativa behandlingen.

Under senare år har nya kemoterapeutiska agens framkommit och förval av behandlingsmetod är det numera viktigt att analysera brösttumörer med avseende på genen för Her-2/neu (c-ERB B2) och dess proteinprodukt.

Onkgen ökar tillväxt

Inom Capio Diagnostik finns screeningmetoder för proteinet uppsatta på samtliga patologiavdelningar (Stockholm, Skövde, Eskilstuna och Östersund). Analyserna avseende genen för Her2/neu har däremot centraliserats till avdelningen för klinisk genetik i Skövde.

Genen HER-2/neu är en onkgen

som kodar för en epitelial tillväxtfaktor av receptortyp lokaliserad till cellernas ytmembraner. Normalt ska det finnas två Her-2/neu gener per cellkärna (en gen från respektive förälder). Vid bröstcancer kan genen förekomma i betydligt fler kopior per kärna och genen sägs då vara amplifierad. Så är fallet i cirka 30 procent av bröstcancerfallen och vanligen är detta associerat med överuttryck av motsvarande receptorprotein.

Denna genamplifiering med tillhörande proteinuttryck leder som regel till att cancercellernas tillväxttakt ökar och därmed cancers aggressivitet och dess benägenhet att metastasera (1).

Analysmetoder för Her-2/neu

Som första steg utförs en immunohistokemisk screeninganalys av receptorproteinets täthet i cancercellernas ytmembraner. Denna täthet bedöms på en arbiträr skala från 0 till 3+ där negativt utfall motsvarar 0 och 1+ och positivt utslag är 2+ och 3+ (Figur 1).

Om den immunohistokemiska analysen ger ett positivt resultat skickas provet vidare till avdelningen för klinisk genetik i Skövde för uppföljande molekylärbiologisk analys med s. k. fluorescens in situ hybridisering (FISH).

Denna uppföljning är nödvändig eftersom det visat sig att 10 procent av screeninganalysernas 3+ fall och 75 procent av 2+ fallen inte motsvaras av någon

genamplifiering och därmed anses vara falskt positiva. Her-2/neu genen är lokaliserad till långa armen på kromosom 17. Vid FISH analysen märks denna gen med orange färg och som kontroll används centromeren på kromosom 17 som märks med grön färg.

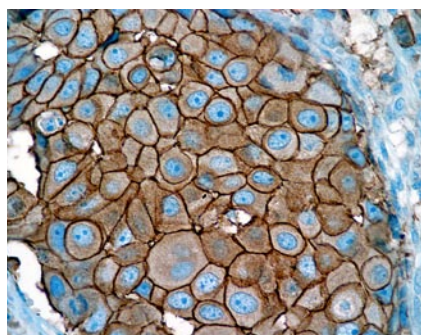
I fluorescensmikroskop räknas de orangefärgade respektive gröna signalerna i 60 cancercellskärnor och kvoten orangefärgade/gröna signaler beräknas. Om denna kvot är högre än två så föreligger amplifiering av HER-2/neu genen (Figur 2a och 2b).

Behandling

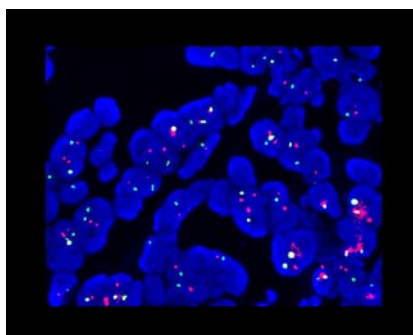
Herceptin-behandling vid bröstcancer Herceptin (Trastuzumab; Roche) är ett läkemedel som blockerar uttrycket av Her-2/neu. Om FISH resultatet tyder på genamplifiering så bör detta läkemedel ingå i den valda kemoterapi. Genom adderingen av Herceptin erhålles ofta en påtaglig reduktion av tumörcellernas tillväxthastighet, minskad benägenhet att metastasera och ytterst en längre överlevnadstid för patienten (1,2). ■

Referenser

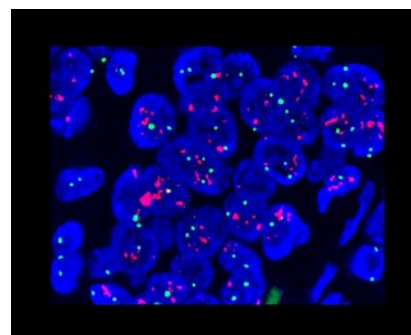
1. Wiktor, A, Linden, M.D. and Van Dyke, D.L.: *HER-2/neu Testing in Breast Cancer. J. of the Association of Genetic Technologists* 29 (4), 2003.
2. Marty, M, Cognetti F, et al.: *Efficacy and Safety of Trastuzumab combined with Docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 study group. J of Clin. Oncology* 23:19, 2005.



Figur 1. Positivt utfall motsvarande 3+ vid immunohistokemisk screeninganalys av receptorproteinet i cancercellernas ytmembraner (brunfärgade). Cellkärnorna är kontrasterade med blå färg.



Figur 2a. Normal fluorescensbild avseende HER-2/neu genen. Antalet orangefärgade Her-2/neu gener är ungefär lika med antalet gröna signaler för centromeren på kromosom 17. Tumörcellskärnorna är kontrasterade med blå fluorescensfärg.



Figur 2b. Fluorescensbild uppvisande amplifiering av HER-2/neu genen. Antalet orangefärgade Her-2/neu gener är betydligt fler än antalet gröna signaler för centromeren på kromosom 17. Cellkärnorna är kontrasterade med blå färg.

notiser

NU HAR CAPIO Diagnostiks röntgenverksamhet i Stockholm öppnat sin fjärde enhet. Den invigdes vid Brommaplan med pompa och ståt den 12 september med landstingsborgarrådet Inger Ros som bandknytare.

Bandknytningen symboliserade samarbetet på plats mellan SLL Närakuten Brommaplan, Capio S:t Görans Sjukhus samt Capio Diagnostik Laboratoriemedicin och Röntgen. Vi håller till i samma lokal samt delar på personalutrymmen och vissa tjänster.

Det har blivit en mycket trevlig arbetsplats för både personal och patienter. Laboratoriemedicin håller öppet dagtid medan röntgen har gått ett steg längre och har öppet mellan 08-22 alla dagar. Detta innebär att patienterna kommer att kunna boka en tid för skelett eller lungröntgen både lördagar och söndagar. Capio Diagnostik kan locka patienter inte bara från närområdet utan även ifrån övriga Stockholmsområdet.

Bilderna granskas idag via lina på S:t Görans röntgen vilket borgar för hög kompetens och snabb service.

Katarina Fredriksson Driftschef Brommaplan Röntgen



Landstingsborgarrådet Inger Ros (t.h.) var bandknytare vid invigningen i Bromma och får hjälp av Katarina Fredriksson från Capio Diagnostik.

DNA-test kan ge tidig diagnos av koloncancer

Av Guido Guidetti och David Parker, Norddiag A/S, Bergen, Norge

I Norge har man utvecklat DNA-testet GENEFEK som har visat sig kunna erbjuda tidig diagnos av koloncancer.

Varje år drabbas cirka 5 000 personer i Sverige av Colorectal Cancer (CRC) lokaliserat till tjocktarm och ändtarm. Av dessa har bara lite drygt 50% en överlevnad på 5 år.

Sjukdomen leder till lång sjukfrånvaro och för många nedsatt arbetsförmåga. Det är idag viktigt att sätta in behandling i början av sjukdomen.

Vanlig test i Norge

Capio Diagnostik erbjuder i samarbete med NorDiag ASA nya analysen GENEFEK, en DNA-baserad test för tidig diagnos av CRC. Testen blev utvecklad på Haukeland sjukhus i Bergen och en tidigare version av testet har varit tillgänglig för norska allmänläkare i tre år. GENEFEK har blivit inarbetat vid en rad läkarmottagningar i Norge och nästan 20 procent av allmänläkarna har beställt analysen.

GENEFEC detekterar mutationer i Ki-ras och i p53-genen från DNA som är isolerat från avföring. Dessa mutationer finns hos en stor andel av alla patienter med utvecklad tjocktarmscancer och förstadium till tjocktarmscancer (New England J. Medicine, 2004;351, 2704—14).

Nuvarande GENEFEK-analys påvisar mutationer hos cirka 60 procent av patienterna som har förstadium eller

utvecklad cancer i tjocktarmen.

Ki-ras mutationerna uppstår i övergången från tidig till intermediär adenom fas, som är 2—5 år innan cancer utvecklas (Cell 1990, 61, 759—767). När det gäller p53-mutationen så uppstår den 1—2 år senare – men fortfarande innan en tumör utvecklas.

Avföringsprov

Cancerceller i tarmen skiljer sig från normala celler genom att de genomgår förändringar i arvsmassan och cellproteiner under carcinogenesen. Denna process tar normalt 5—10 år. Avfallsprodukter som går genom tarmen och passerar cancerområdet tar med sig avstötta cancerceller ut i avföringen. Med GENEFEK analyserar vi avföringsproverna för att påvisa eventuell förekomst av muterat Ki-ras och p53.

Forskning visar att dessa mutationer också förekommer vid andra cancerformer. Ki-ras-mutation finns bland annat hos nästan 50 procent av alla patienter med adenocarcinom i lunga och 95 procent av alla patienter med pancreascancer (Gastroenterology, 2005; 128, 192—206). Det finns därför en möjlighet att också cancerceller från tumör i lunga eller bukspottkörtel kan komma i avföringen och därmed bli positivt på GENEFEK.

Rekommendationer

Uppföljning av patienter är alltid svår när nya tester införs. Detta tema har varit uppe på alla våra presentationsmöten med specialitälkare och gastroenterologer det sista året. Dessutom har vi diskuterat temat med kollegor som använder en liknande test i USA ▶

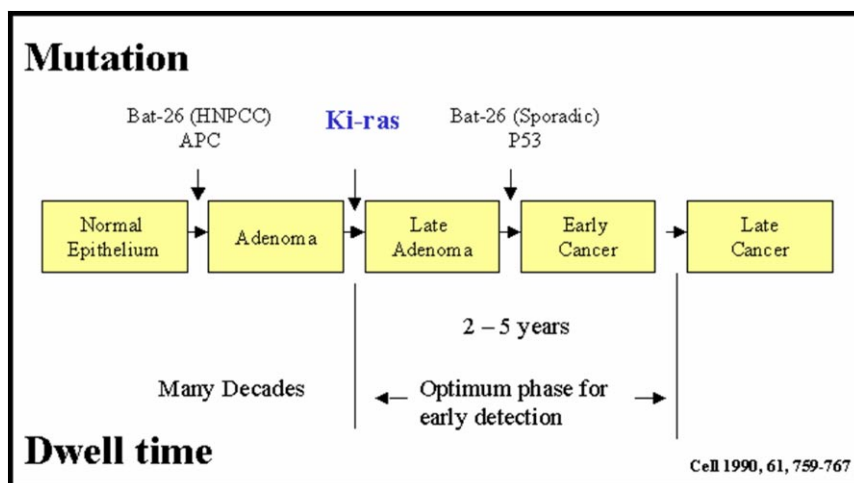
DETTA ÄR SISTA numret av vår kundtidning i sin nuvarande form. Från och med nästa år kommer vi sex gånger per år att publicera medicinska artiklar som behandlar olika delar av vår verksamhet.

Artiklarna kommer att skrivas av våra kompetenta läkare och beröra både laboratoriemedicin och radiologi.

Vi hoppas att dessa kommer att intressera dig som läsare och att de ska förbättra diagnostiken för er. Artiklarna kommer att publiceras på vår hemsida där du redan nu kan anmäla ditt intresse för att få artiklarna skickade till dig via mail.

Läs mer på vår hemsida www.capiodiagnostik.se

ÄNTLIGEN ÄR NYA provtagningsanvisningar för laboratoriemedicin på gång. Inom Stockholmsregionen finns de nya provtagningsanvisningarna redan färdiga och distribueras för närvarande. Kontakta kundtjänst på tel 08-5870 3860. För regionerna Västra Götaland och Sörmland kommer de att bli färdiga under 2006.



Denna bild illustrerar den optimala tidpunkten när man använder GENEFEFC för att få tidig diagnos av koloncancer.

► (Mayo Clinic och MD Andersson Cancer Center).

Vi har inget absolut facit så här långt men använder följande rekommendationer:

- Negativ GENEFEFC (frånvaro av Ki-ras och p53-mutationer) betyder att patienten inte har dessa mutationer när testet tas. Mutationerna påvisas hos 60 procent av alla patienter med tjocktarmscancer eller förstadium till tjocktarmscancer. Där det fortfarande finns en berättigad misstanke om sjukdom rekommenderar vi att behovet av vidare utredning med colonoskopi eller andra metoder värderas utifrån vanliga kliniska kriterier.
- Positiv GENEFEFC (förekomst av Ki-ras eller/och p53-mutationer) betyder med övervägande sannolikhet att patienten är på väg att utveckla cancer eller förstadium till cancer i tjocktarmen. I många av fallen finns ett malignt eller premalignt tillstånd i tarmen. I sådana fall rekommenderar vi att patienten hänvisas till omedelbar coloskopi

Tumörmarkörer

I några fall (ca 0,5 procent av alla patienter) finner vi positivt utslag på GENEFEFC utan att det kan påvisas relevant patologi vid coloskopi. I sådana fall rekommenderar vi att patienten utreds vidare med UL eller CT abdomen (adenocarcinom i pancreas), röntgen eller CT av lunga (adenocarcinom i lunga).

Tumör i pancreas eller lunga kan som tidigare nämnts ge positivt utslag på GENEFEFC. Några få av tumörerna i esofagus och ventrikel kan också ge utslag på GENEFEFC. Vi rekommenderar inte gastroskopi med mindre att det finns relevanta symptom hos patienterna.

Vi vill också rekommendera mätning av tumörmarkörerna CEA och CA 19.9 som kan vara förhöjda vid tumörer i företrädesvis colon och pancreas.

Kliniska kontroller

Om också extraundersökningarna är negativa så rekommenderar vi kliniska kontroller två gånger om året och coloskopi en gång per år i 2 år. Därefter

PROVTAGNINGSANVISNINGARNA KOMMER ATT få ett fickvänligt format som vi hoppas blir lättare att hantera för våra kunder.

Precis som tidigare kommer provtagningsanvisningarna innehålla information om rutiner när det gäller remisser, provtagning och provhantering samt stöd för bedömnings av provresultat.

EMMA LINDBÄCK HAR anställts som ny medicinsk chef i klinisk mikrobiologi.

Emma Lindbäck är bosatt i Stockholm och arbetar för närvarande som specialistläkare i klinisk bakteriologi vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Hon tillträder den 20 januari 2006 och kommer då att arbeta halvtid inom

fakta

GENEFEC är en DNA-baserad test för tidig diagnos av tjocktarmscancer. Testet är non-invasivt och utförs på avföring. Provtagning kan ske av patienten själv i hemmet och provet lämnas sedan till Capiro Diagnostiks laboratorium.

Testet detekterar mutationer i Ki-ras och i p53-genen från DNA i tarmceller som isolerats från avföring.

När testet blir positivt betyder det med övervägande sannolikhet att patienten är på väg att utveckla cancer eller förstadium till cancer i tjocktarmen.

Negativ GENEFEFC (frånvaro av Ki-ras och p53-mutationer) betyder att patienten inte har dessa mutationer när testet tas. Mutationerna påvisas hos 60 procent av alla patienter med tjocktarmscancer eller förstadium till tjocktarmscancer

Mutationer i Ki-ras och p53 gener sker flera år innan symtomgivande cancer har etablerats.

Capiro Diagnostik erbjuder i samarbete med NorDiag ASA den nya analysen och GENEFEFC kommer att introduceras i Sverige genom Capiro Diagnostik under 2005/2006. För mer information kontakta Lars Lundgren, Medicinsk chef, tel 031-732 40 45 eller lars.lundgren@capio.se.

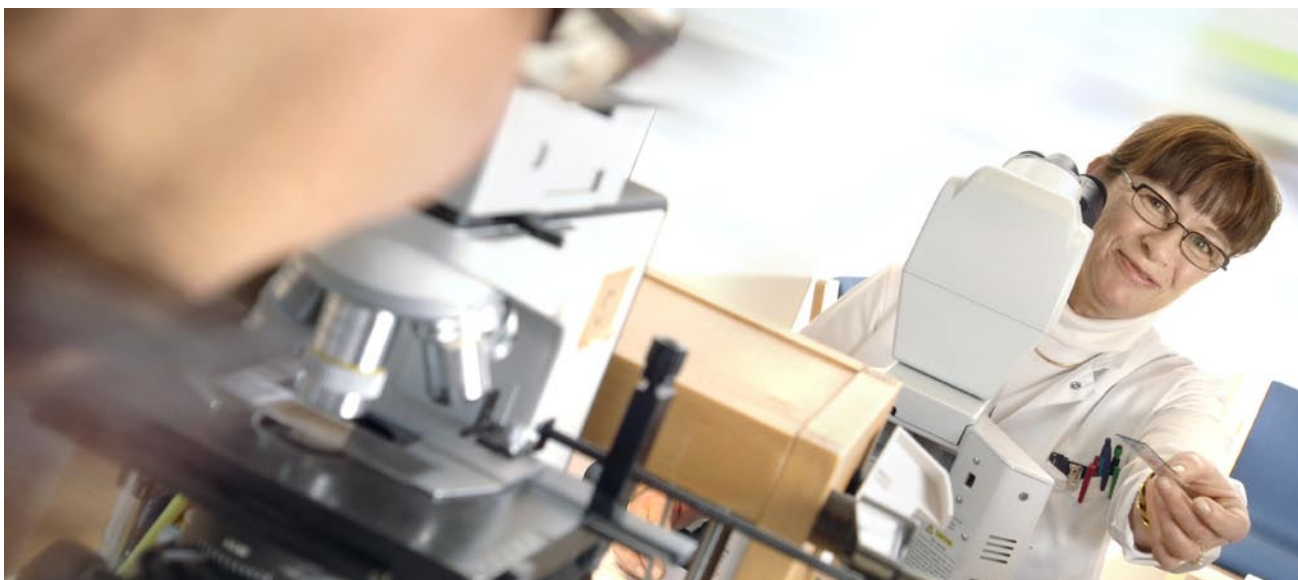
årliga kliniska kontroller och coloskopi var tredje år.

Flacka och nedtryckta lesioner i tjock- och ändtarm kan vara en orsak till att man inte finner något vid coloskopi. Det är gjort flera studier på flacka och nedtryckta lesioner, och risken för att dessa utvecklar sig till tumörer.

Japanska forskare beräknar att mellan 12—40 procent av tidig malignitet uppstår som flacka och nedtryckta lesioner. Preliminära studier som är gjorda bland europeer (Lancet 2000, 355, 1211—1214) indikerar att flacka och nedtryckta lesioner kan utgöra upp till 2/3 av alla adenomer. ■

Capiro Diagnostik samtidigt som hon ska avsluta sina doktorsstudier på halvtid under våren.

Därefter kommer hon att arbeta 50% som medicinsk chef och 50% som överläkare i klinisk mikrobiologi med stationering på Capiro S:t Görans Sjukhus.



Ny immunohistokemisk analys av P57 kommer att förbättra diagnostiken av hydatidosa (druvbörd).

Ny analys förbättrar diagnostiken av druvbörd

Av Pawel Burian (Överläkare) och Anna-Lisa Kotzur (Biomedicinsk analytiker) Klinisk patologi, Skövde

Ny immunohistokemisk analys avseende P57 (KIP2) förbättrar diagnostiken av mola hydatidosa

Trofoblasttumörer utgör en grupp tumörer vars gemensamma nämnare är deras ursprung från moderkakan, placentan. I gruppen ingår partiell och komplett druvbörd, mola hydatidosa, samt den maligna motsvarigheten choriocarcinom.

Dessa molatumörer kan vara svåra att morfologisk särskilja speciellt i tidigt skede av graviditeten.

Ny metodik

Vi har introducerat en immunohistokemisk metod som väsentligt underlättar denna differentialdiagnostik. Metoden

baseras på kunskapen att komplett mola till skillnad mot partiell mola endast innehåller genetiskt material från fadern.

Incidensen av mola hydatidosa ligger i Europa och Nordamerika mellan 0,5—1 fall per 1000 graviditeter men ligger betydligt högre i andra delar av världen t.ex Sydostasien.

Patienter med mola har ofta vaginala blödningar och en livmoder större än förväntat med hänsyn till graviditetstiden. Preeklampsi d.v.s. graviditetsinducerad hypertension med ödem och proteinuri drabbar en fjärdedel av patienterna och inträffar inte sällan redan under första trimestern.

Svår differentialdiagnostik

Serum och urin HCG är påtagligt förhöjda och ultraljudsundersökning visar i typiska fall avsaknad av foster och en snöstormslignande bild. Vid partiell mola finns ett foster initialt men det

dör vanligen redan i graviditetsvecka 6—8.

På patologavdelningen undersöks insänt vävnadsmaterial från spontana och inducerade aborter ofta med molafrågeställning. I typiska fall av mola är exeresmaterialet rikligt med makroskopiskt synliga blåsor (cystiskt uppdrivna vätskefyllda chorionvilli). Dock är den morfologiska differentialdiagnostiken mellan komplett och inkomplett mola i praktiken ofta svår.

Det kan därtill vara besvärligt att i tidiga stadier av graviditeten skilja mellan mola och normala aborter där fostret har varit dött en tid och placenta visar hydrop degeneration med sekundär förstoring av chorionvilli

Viktig diagnostik

Det är kliniskt betydelsefullt att korrekt diagnosticera molavandling av placentan eftersom komplett mola övergår i malignt choriocarcinom i ca 1—3 ▶

CAPIO DIAGNOSTIK FINNS även med på utställningen i samband med Svenska läkaresällskapets Riksstämma.

I monter kommer det att finnas representanter från både laboratoriemedicin och radiologi och de kommer att erbjuda olika aktiviteter och material om våra tjänster. Besökare får exempelvis chans att testa sina koles-

terolvärden och se de nya diagnostiska möjligheter som modern radiologi kan erbjuda.

Capio finns i monter A04:28 och vi delar denna gång monter med Capio S:t Görans Sjukhus, Capio Anorexi Center, Capio Axess Akuten och Capio Medocular. Övriga aktiviteter blir massage, ögonundersökning och frågesport.

CAPIO DIAGNOSTIK UTFÖR numera analys av B-Bly, B-Kadmium och B-Kvicksilver. Analysen utförs på Capio Diagnostiks laboratorium i Köpenhamn. För mer information kontakta något av Capio Diagnostiks laboratorier inom klinisk kemi.

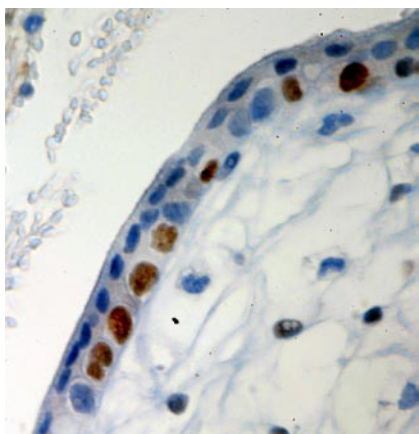


Fig 1. Partiell mola: P57 positiva cytotrofoblaster och villösa mesenkymala celler (brunfärgade kärnor).

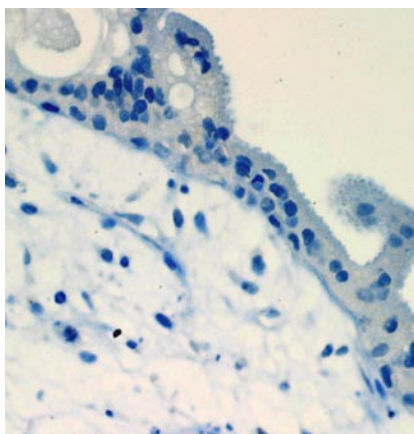


Fig 2. Komplet mola: P57 saknas i tumörcellerna (endast blåfärgade kärnor).

► procent av fallen under det att partiell mola nästan aldrig blir malign.

Därtill medför komplett mola persisterande behandlingskrävande sjukdom i ca 10–40 procent av fallen jämfört med endast i 2–8 procent av fallen vid partiell mola.

Tumörgenetik och P57

Komplett och partiell mola har helt olika genetisk bakgrund. De flesta kompletta molafall har en normal kromosomuppsättning 46XX. Dock härör samtliga kromosomer från fadern och orsaken är en fördubbling av spermies (23 kromosomer) pronukleus i en tom äggcell som saknar egen arvs-massa. Partiell mola å andra sidan har som regel tre kromosomuppsättningar - två från fadern och en från modern (69XXX, 69XXY eller 69XYY) – och orsaken är att två spermier befruktat en äggcell.

Ökad celledelning

P57 (KIP2) är ett protein som deltar i regleringen av cellcykeln (ref 1, 2). Muterat p57 eller brist på proteinet förekommer vid vissa genetiska sjukdomar t.ex. Beckwith-Wiedmanns syndrom där det bl.a. leder till ökad celledelning och utveckling av abnorma placentor på liknande sätt som vid mola. P57 genen är lokaliserad till en region på kromosom 11 där det finns ytterligare gener av tumörsuppressor typ.

Bortfall av suppressorgener anses bidra till utvecklingen av en rad vanliga tumörsjukdomar såsom cancer i bröst, lungor, äggstockar, njure, urinblåsa och testikel.

Vanligen uttrycks generna från

modern i samma utsträckning som de från fadern. P57 tillhör dock en liten avvikande grupp av gener där bara moderns gen kommer till uttryck. P57 genen från fadern är tystad, imprintad, och den biokemiska mekanismen bakom detta är att faderns gen metyleras.

Vid komplett mola finns bara DNA från fadern och P57 kan således inte uttryckas i tumörvävnaden. Däremot uttrycks P57 i såväl normalt abortmaterial som i vävnad från inkomplett mola eftersom dessa vävnader innehåller både maternellt och paternellt DNA.

Immunohistokemisk metod för P57

Under senare år har det kommit flera rapporter som belyser värdet av P57 i diagnostiken av molar särskilt i tidiga skeden av graviditeten (ref 3, 4). Vi har därför satt upp en immunokemisk metod för påvisande av P57 proteinet in situ i vävnader. Resultaten visar att P57 uttrycks i cytotrofoblaster och villösa mesenkymceller såväl i normalt abortmaterial inklusive de med hydrop degeneration som i vävnad från kända fall av inkomplett mola (Fig 1).

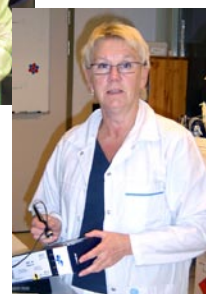
P57 saknas å andra sidan i samtliga testade fall av komplett mola (Fig 2). Vävnadsfragment från moderns graviditetsförändrade livmoderslemhinna, deciduan, kan användas som positiv intern kontroll.

Slutsats

P57 metoden fungerar bra och kommer att bli till god hjälp vid problem rörande moladiagnostiken särskilt i tidiga skeden av molautvecklingen. ■

fakta

Mola hydatidosa och andra trofoblast-sjukdomar uppstår, som namnet antyder, ur trofoblasterna, det yttre cellagret av embryot. Vid normal implantation invaderar trofoblasterna livmoderslemhinna, blodkärl och myometrium för att etablera en fetomaternal cirkulation. Denna process är noggrant reglerad av en mängd faktorer. En ohämmad invasion ses vid mola hydatidosa och andra trofoblast-sjukdomar (Källa: Läkartidningen)



Pawel Burian är överläkare och Anna-Lisa Kotzur är biomedicinsk analytiker. Båda är verksamma inom klinisk patologi på Capio Diagnostiks laboratorium i Skövde.

Referenser

1. Lee MH, Reynisdottir I, Massague J. Cloning of p57KIP2, a cyclin-dependent kinase inhibitor with unique domain structure and tissue distribution. *Genes Dev* 9(6):639–49, 1995.
2. Matsuoka S, Edwards MC, Bai C et al. P57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 9(6):650–62, 1995.
3. Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S et al. Discrimination of complete hydatiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57KIP2. *Am J Surg Pathol* 25(10):1225–30, 2001
4. Merchant SH, Amin MB, Viswanatha DS et al. P57KIP2 immunohistochemistry in early molar pregnancies: emphasis on its complementary role in the differential diagnosis of hydropic abortuses. *Hum Pathol* 36(2):180–6, 2005.

Detta innebär NORIP för Capiro Diagnostiks kunder

ALP och LD

NORIP har här påtagligt annorlunda referensintervall jämfört med tidigare, vilket beror på en samtidig övergång till internationellt rekommenderad metodik (IFCC). Analys av ALP och LD med IFCC-metoder ger patientresultat som är mindre än hälften av tidigare värden. Observera att metodbytet naturligtvis även påverkar barnreferensintervallen.

Calcium och Kalium

Tillhör de referensintervall enligt NORIP som vållat mest diskussion, då referensgränserna för många ter sig som låga jämfört med tidigare. Detta förklaras sannolikt av preanalytiska faktorer, där den kliniska situationen oftast skiljer sig från den noggrant standardiserade provtagningssituationen i NORIP (15 minuters sittande vila, ingen stas, ingen "pumpning" med handen).

Kreatinin

NORIPs referensintervall baseras på enzymatisk metodik, vilket ger lägre värden jämfört med traditionell Jaffémetodik.

ALAT och gamma-GT

NORIP ger klart högre övre referensgränser jämfört med tidigare, vilket sannolikt beror på populationsurvalet och faktorer som t ex generellt ökad alkoholkonsumtion och tilltagande övervikt i befolkningen.

Glukos

Vi har gjort ett avsteg från NORIP när det gäller den övre referensgränsen och anpassar oss därmed till WHO:s riktlinjer för diabetesdiagnostik.

EVF och Transferrinmättnad

I samband med införandet av NORIP så ändras också enhet från procent till fraktion, ett tidigare värde på 40 % anges nu som 0.40. (läs mer på www.capiodiagnostik.se)

Nordiskt samarbete gav nya referensintervall

Av Tom M Pettersson

Utvecklingschef Capiro Diagnostik AB

Capiro Diagnostik har nu infört de gemensamma nordiska referensintervallerna inom klinisk kemi.

Sjukvården utnyttjar dagligen laboratorieresultat i det kliniska arbetet. Beslut fattas i relation till normalvärdet/beslutgränser för ett stort antal biokemiska variabler. Normalvärdena är därför kritiska för riktiga beslut och kräver att de fastställts under noggrant fastställda betingelser vad gäller selektion av referenspopulation och standardisering av den analytiska metoden.

Förbättra det kliniska arbetet

Tillämpade normalvärden eller referensintervaller har hittills varit i regel lokalt fastställda, nedärva och fastställda med metodik som varit föga standardiserad. Att jämföra patientresultat från olika laboratorier eller mellan regioner under sådana förhållanden har inte varit möjligt, vilket medfört risker för missförstånd och feltolkningar.

I ett mellannordiskt samarbete har NORIP (det nordiska referensintervall projektet) satsat på att införa nya och gemensamma referensintervaller för de vanligaste biokemiska och hematologiska parametrarna.

Standardiseringstrender och NORIP-satsning.

Ett omfattande standardiseringsarbete har under många år drivits av nationella och internationella organisationer inom laboratoriemedicinen för etablering av referensmetodik och

spårbarhet för kalibreringsmaterial. Standardiseringsnivån erbjuder nu en bättre förutsättning för standardisering av även referensintervaller.

I NORIPs referensintervallsprojekt har mer än 100 laboratorier deltagit. En referenspopulation omfattande ca 3000 individer rekryterade bland laboratoriepersonal och deras anhöriga har inkluderats enligt stringenta kriterier. De deltagande laboratoriernas analytiska prestanda har även kritiskt granskats med hjälp av kontrollmaterial med kända nivåer som tillåtit ytterligare metodharmonisering innan statistisk beräkning av de nya referensintervallen.

De vanligaste analyserna berörs

Den stora mängden analysresultat från ett kliniskt kemiskt laboratorium berör endast ett mindre antal analyser såsom exempelvis enzymer (ALAT, ALP, CK, pancreasamylas) elektrolyter (natrium, kalium), lipider (HDL, kolesterol, triglycerider), kolhydrat (glukos), protein (albumin), metaboliter (urea, ureat), mineraler (fosfat) och metaller (calcium, magnesium, järn) samt hematologi.

Mätningarna av biokemiparametrarna har gjorts i både serum och plasma och en medicinskt relevant skillnad har noterats enbart för kalium, för vilken matrisberoende referensintervall lanserats. För alla övriga berörda parametrar är de lanserade referensintervallen gemensamma för serum och plasma. Avvikelser från tidigare traditionella referensintervaller är i de flesta fall obetydliga. För alkaliska fosfater (ALP) och laktat dehydrogenas

Aktuella referensintervall:

Rutinkemi:

P- ALAT	Män 0,15-1,1 µkat/L Kvinnor 0,15-0,75 µkat/L
P- Alkalisk fosfat	0,60-1,8 µkat/L
P- Albumin	18-40 år 36-48 g/L 41-70 år 36-45 g/L >70 år 34-45 g/L
P- ASAT	Män 0,25-0,75 µkat/L Kvinnor 0,25-0,60 µkat/L
P- Bilirubin	5-25 µmol/L
P- Calcium	2,15-2,50 mmol/L

P- CK	Män 18-50 år 0,80-6,7 µkat/L Män >50 år 0,70-4,7 µkat/L Kvinnor 0,60-3,5 µkat/L
P- Fosfat	Män 18-50 år 0,70-1,6 mmol/L Män >50 år 0,75-1,4 mmol/L Kvinnor 0,80-1,5 mmol/L
fP- Glukos	4,2-6,0 mmol/L
P- GT	Män 18-40 år 0,15-1,3 µkat/L Män >40 år 0,20-1,9 µkat/L Kvinnor 18-40 år 0,15-0,75 µkat/L
P- Järn	Kvinnor >40 år 0,15-1,2 µkat/L 9-34 µmol/L

P- Transferrinmättnad	Män 0,15-0,60 Kvinnor 18-50 år 0,10-0,50 Kvinnor >50 år 0,15-0,50
P- Kalium	3,5-4,4 mmol/L
P- Kolesterol	18-30 år 2,9-6,1 mmol/L 31-50 år 3,3-6,9 mmol/L >50 år 3,9-7,8 mmol/L
P- HDL-Kolesterol	Män 0,80-2,1 mmol/L Kvinnor 1,0-2,7 mmol/L
P- LDL-Kolesterol	18-30 år 1,2-4,3 mmol/L 31-50 år 1,4-4,7 mmol/L >50 år 2,0-5,3 mmol/L



Capio Diagnostik har nu anpassat sig till de nya gemensamma referensintervallen i Norden.



Tom Pettersson är utvecklingschef.

(LD) har nya referensmetoder anvisats som kraftigt påverkat referensintervallen för dessa bägge parametrar nedåt. För gamma glutamyltransferas (GT) och alanin aminotransferas (ALAT) justeras referensintervallen uppåt sannolikt beroende på att levnadsvanorna förändrats och varierar mellan geografiska/nationella regioner.

Någon anledning att upprätthålla skilda referensintervaller för geografiska/nationella områden inom Norden har inte observerats. Analys av kreatinin är problematisk och den i Norden allmänt tillämpade Jaffe metodologin är behäftad med felkällor. NORIP föreslår här en standardisering av kreatininmätningar enligt Jaffe mot interferensfri enzymatisk referensmetodik, vilket resulterar i ett något lägre referensintervall

Referensintervaller och beslutsgränser.

De nya referensintervallen är statistiskt beräknade att omfatta 95% av den studerade populationen och noggranna studier har gjorts i relation till både kön, ålder och eventuella nationella skillnader.

Det är av största betydelse att utfal-

let av de vanligaste laboratorieparametrarna i en normal frisk population är fastställd så att jämförelser mellan laboratorier och regioner nu kan göras med större säkerhet. I det kliniska arbetet för beslut om medicinsk åtgärd räcker i regel inte referensgränserna. Särskilda beslutsgränser etableras för att indikera när insats av medicinsk åtgärd är motiverad. Att fastställa adekvata beslutsgränser är ett arbete som skall hanteras i samverkan mellan laboratoriemedicinsk expertis, de kliniska specialiteterna och medicinskt sjukvårdsansvarig myndighet.

NORIP, Capio Diagnostik och framtiden.

Verkligheten inom sjukvården erbjuder sällan enkla och självklara förhållanden. NORIP projektet har tacklat ett angeläget men även svårt område. Under år 2004 införde ett stort antal laboratorier de nya gemensamma referensintervallen. Även kritiska röster har rests kring NORIP-projektets populationssammansättning, metodik för bias-mätning och korrektion samt hantering av preanalytiska felkällor som påverkar slutresultatet. Det finns alltså anledning att uppskatta den för-

bättring de gemensamma referensintervallen medför men även att upprätthålla en kritiskt granskande hållning för ytterligare förbättringar och anpassningar till sjukvårdens verklighet.

Capio Diagnostik anpassat

Capio Diagnostik har nyligen anpassat sig till de föreslagna gemensamma referensintervallen på sina laboratorier i Sverige och Norge. För Capio Diagnostik som driver ett stort antal laboratorier, större och mindre, har metodstandardiseringsarbetet varit i centrum under en längre tid.

Avgörande för tillämpningen av de gemensamma referensintervallerna är god kontroll av hur resultat kan överföras mellan laboratorier. Capio Diagnostik engagerar sig starkt i metodik för övervakning av resultatharmoni (biaseliminering, repeterbarhet inom laboratorier och reproducerbarhet mellan laboratorier) inom konglomerat av laboratorier för att garantera de gemensamma referensintervallens tillämpbarhet.

NORIP-relaterade resultat finns tillgängliga på webplatserna, www.furst.no/norip eller www.kkno.org. ■

P- Kreatinin	Män 60-100 µmol/L Kvinnor 50-90 µmol/L
P- LD	18-70 år 1,8-3,4 µkat/L >70 år 1,9-4,2 µkat/L
P- Magnesium	0,70-0,95 mmol/L
P- Natrium	137-145 mmol/L
P- Pankreas-amylas	0,15-1,10 µkat/L
P- Protein	64-79 g/L
P- TIBC	47-80 µmol/L
P- Triglycerider	0,45-2,6 mmol/L

P- Urat	Män 230-480 µmol/L Kv 18-50 år 155-350 µmol/L Kv >50 år 155-400 µmol/L
P- Urea	Män 18-50 år 3,2-8,1 mmol/L Män >50 år 3,5-8,2 mmol/L Kv 18-50 år 2,6-6,4 mmol/L Kv >50 år 3,1-7,9 mmol/L
Hematologi:	
B- Hemoglobin	Män 134-170 g/L Kvinnor 117-153 g/L
B- EVF	Män 0,39-0,50 Kvinnor 0,35-0,46

B- Erythrocyter	Män 4,2-5,7 10 ¹² /L Kvinnor 3,9-5,2 10 ¹² /L
Erc- MCV	82-98 fL
Erc- MCH	27-33 pg
Erc- MCHC	317-357 g/L
B- Trombocyter	Män 145-348 10 ⁹ /L Kvinnor 165-387 10 ⁹ /L
B- Leukocyter	3,5-8,8 10 ⁹ /L

Mer information finns på vår hemsida: www.capiodiagnostik.se och anvisningar.se (provtagningsanvisningarna).

notiser



SEDAN FÖRSTA OKTOBER är Lennart Nordström ny på posten som Medicinsk chef Klinisk kemi inom Capio Diagnostik. Inom laboriemedicin är Lennart en känd profil med lång erfarenhet av klinisk kemi och hur laboriemedicin bör organiseras. Hans läkarbana började med medicinska studier på Karolinska Institutet och 1978 disputerade han där inom klinisk kemi.

De senaste tjugo åren har han tillbringat i Värmland, dels som specialist och överläkare i klinisk kemi, dels som länsverksamhetschef i tio år och hälso- och sjukvårdschef i tre år. För tre år sedan återgick till sin grundanställning som överläkare.

I Värmland har han drivit frågan om en samlad och länsövergripande laboriemedicin och samtidigt har han försökt sprida kompetensen inom laboriemedicin så att diagnostiken blir så säker som möjligt oavsett var den görs.

— Jag tror på att labmedicin skall vara sammanhållet organiserat, framför allt för att möta upp behoven och utvecklingen på alla vårdnivåer inom sjukvården. Då kan man med hög kvalitet och säkerhet överföra svar från alla enheter och garantera svarens lika värde, säger Lennart.

Han vill medverka till att skapa förutsättningar för att samverka både mellan olika vårdnivåer och över laboriemedicinens egna disciplingränser.

— Både patienterna och beställarna ser oss oftast som en medicinsk serviceenhet, betonar han.

Han tycker det finns en stor utmaning i att se patientens och beställarnas sanna och egentliga behov och krav.

— Det handlar om att släppa det egna perspektivet och behovet och fråga sig; hur skall vi bäst uppfylla kundens önskemål, avslutar han. ■

Ny osteoporosmottagning i Göteborg

Av Hans Sihlbom
Medicinsk chef Radiologi

Två års väntan är nu över: Bentäthetsmätningar ingår numera i vårdavtalet med Västra Götalandsregionen.

Efter senaste röntgenupphandlingen fick Capio Diagnostik möjligheten att utföra bentäthetsmätningar inom vårdavtalet i Göteborg.

I samråd med Hälso- och sjukvårdskansliet inväntade vi emellertid den pågående utredningen om osteoporos, som publicerades i februari 2005.

Capio Diagnostik har bedrivit osteoporosverksamhet på Kärnjukhuset i Skövde i över tio år.

Nu startar Capio Lundby Röntgen en helt ny verksamhet i dialyspaviljongen i anslutning till röntgenavdelningen.

Mottagningen är utrustad med en Prodigy som använder DEXA-teknik (bentäthetsmätare för helkropp).

Osteoporos:

Osteoporos är en av de stora folksjukdomarna i Sverige. Varannan kvinna och var fjärde man riskerar att drabbas av frakturer som orsakas av osteoporos. Årligen inträffar ca 70 000 frakturer beroende på benskörhet i Sverige.

Osteoporos är en av de mest underdiagnostiserade sjukdomarna, och vid varje fraktur bör man ställa sig frågan om den kan vara osteoporosrelaterad.

Bentäthetsmätning

Frakturerna kan drabba de flesta ben i kroppen. Vanliga lokalisationer är ryggkotor, höft, handled, överarm och bäcken. Diagnosen ställs genom bentäthetsmätning i rygg och höft.

Man skiljer på primär och sekundär osteoporos. Postmenopausal och åldersberoende osteoporos brukar kallas primär osteoporos, medan sekundär osteoporos har en bakomliggande sjukdom som orsak, t.ex, myelom eller

hyperparathyroidism. Osteoporos orsakad av peroralt kortison hör också till gruppen sekundär osteoporos.

Ny utrustning

Med den nya utrustningen fyller vi en del av det behov av bentäthetsmätare, som finns i regionen. Vi kan därmed bidra med att korta de nuvarande köerna till osteoporosmätningar.

En dialog har redan inletts med Riksföreningen Osteoporotiker, och vi ser framemot att få ta lärdom av deras erfarenheter och öka vår förståelse för sjukdomen.

Än så länge kan vi inte erbjuda den medicinska utredningen, men alla undersökningar kommer att utvärderas av en radiolog med lång erfarenhet av bentäthetsmätningar för att kunna ge både behandlings- eller utredningsrekommendationer.

I vår strävan att kunna ge god service och hög kvalitet till våra patienter och kunder, finns även visionen att med tiden kunna erbjuda osteoporosutredningar inom Capio i Göteborg.

Vi välkomnar alla patienter med remiss både från den offentliga och privata vården.

Hur utförs undersökningen?

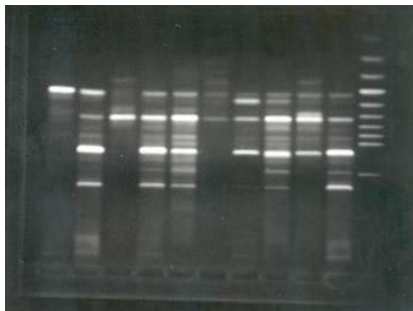
Patienten ligger påklädd på rygg på en speciell brits medan en svag röntgenstråle mäter mineralinnehållet i skelettet. Mätningen utförs på rygg och höft och tar cirka två minuter per mätställe. Stråldosen vid denna typ av undersökningar, motsvarar den man normalt får av bakgrundsstrålningen under 1 – 2 dagar.

Är det ryggsymptom som föranlett undersökningen bör en röntgenundersökning av bröst- och ländrygg utföras i samband med bentäthetsmätningen.

Alla med remiss välkomna

Vi tar emot patienterna snarast efter att vi fått remiss. Vi har korta väntetider och ökar kapaciteten allt efter behov. ■

DNA-teknik underlättar epidemiologisk typning



RAPD; från isolat på agarplatta till bandmönster på en agarosgel där olika stammar ger olika "fingerprints".

Av Sandra Bergstrand, Helena Enroth, Klinisk mikrobiologi, Skövde

RAPD-analys av bakteriestammar är en molekylärbiologisk analys för epidemiologisk typning av bakteriestammar vid misstanke om utbrott.

Genom att jämföra RAPD mönstret hos stam isolerad från en patient med stam från en annan patient kan man t.ex. avgöra om det rör sig om en gemensam smittkälla.

Arbiträr amplifiering av polymorfa DNA sekvenser kallas för RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA) eller AP-PCR (Arbitrarily Primed PCR).

Snabb metod

Jämfört med fenotypiska typningsmetoder eller PFGE är metoden snabb, förhållandevis billig och tekniskt inte så avancerad för att användas vid epidemiologisk typning.

Den här tekniken ger dock en något lägre reproducerbarhet inom och framförallt mellan laboratorier än mer traditionella metoder.

För sjukhusepidemiologiska utredningar bör alla isolat jämföras vid samma analystillfälle, d.v.s. nya isolat skall ej jämföras med tidigare erhållna bandmönster.

Den här typen av repetitiva DNA-

element är vanligt förekommande i genomen hos många mikroorganismer och kan användas för att identifiera och särskilja arter och stammar med hjälp av de bandmönster/fingeravtryck som varje art eller stam genererar. Detta bandmönster kan sedan användas vid jämförelser mellan stammar vid t.ex. ett utbrott.

Repetitive Extragenic Palindromic (REP) elements och Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC) sequences återfinns hos många eubakterier, framförallt hos gram-negativa enterobakterier och närbesläktade arter.

Hos många gram-positiva bakterier återfinns en annan repetitiv DNA-sekvens, BOX element, först funna hos *Streptococcus pneumoniae*. BOX-elementen består av varierande kombinationer av 3 subenheter, boxA, boxB och boxC. Subenheten boxA verkar vara konserverad hos ett antal olika bakteriearter medan de två övriga subenheterna återfinns bara hos *S. pneumoniae*. AP-1, arbitrary primer (19-mer oligonukleotid) har använts för gramnegativa bakterier, t ex *H. pylori*.

Analysprincip för RAPD med PCR

Bakterierna odlas på agarplatta varifrån isolaten, enskilda kolonier, kan erhållas från de arter/stammar man vill jämföra. DNA från bakterierna frigörs med en extraktionsrobot, därefter

mångfaldigas vissa kända polymorfa områden i bakteriens arvsmassa med PCR-teknik.

Om man använder oligonukleotider/primers (startsekvenser) för dessa repetitiva element vid PCR kommer ett antal PCR-produkter med olika längd att amplifieras. Flera av startsekvenserna har inosinbaser på vissa positioner som matchar baserna A, T, C eller G i arvsmassan så att en viss sekvensvariation hos mål-DNA:t kan accepteras.

Epidemiologiskt samband

Konsensusprimers som matchar konserverade repetitiva områden utanför kodande DNA (extragenic) används för ERIC och REP som startsekvenser för att amplifiera DNA mellan dessa repetitiva element. För BOX används endast en primer som binder till boxA och amplifierar ett område ut från denna sekvens.

Då dessa PCR-produkter analyseras och separeras på en agarosgel kommer detta att återges som ett specifikt bandmönster eller fingeravtryck (DNA fingerprint) för varje isolat. Detta bandmönster kan sedan användas vid jämförelser mellan olika arter eller stammar vid ett utbrott.

Om två stammar ger identiska bandmönster är ett epidemiologiskt samband sannolikt, om bandmönstren avviker från varandra kan ett epidemiologiskt samband ej styrkas. ■

Referenser:

Olive DM, Bean P. MINIREVIEW: Principles and applications for DNA-based typing of microbial organisms. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37(6):1661—1669.

Versalovic J, Lupski JR. Molecular detection and genotyping of pathogens: more accurate and rapid answers (Review). *Trends in microbiology* 2002;10(10):S15—S21.

Välkommen till Capio Diagnostik. Här finner ni våra enheter.

JÄMTLAND

Laboratoriemedicin

Östersunds Sjukhus

Kontaktperson: Helena Liljedahl

E-post: helena.liljedahl@capio.se

Telefon: 063-15 36 73

Capio Diagnostik AB

Östersunds Sjukhus, Östersund
Verksamhet: Klinisk patologi och cytologi.

STOCKHOLM

Laboratoriemedicin

Capio S:t Görans Sjukhus

Kontaktperson: Marie Julin

E-post: marie.julin@capio.se

Telefon: 08-5870 38 39

Capio Diagnostik AB

Capio S:t Görans Sjukhus,
Stockholm

Verksamhet: Klinisk kemi, klinisk mikrobiologi, klinisk patologi och cytologi, provtagningsmottagning på Capio S:t Görans sjukhus samt vid 20 primärvårdscentraler.

Radiologi

S:t Göran Röntgen

Kontaktperson: Eva Tegelberg

E-post: eva.tegelberg@capio.se

Telefon: 0707-542524

Capio Diagnostik AB

S:t Göran Röntgen

Capio S:t Görans Sjukhus,
Stockholm

Verksamhet: Skelett- och lung-röntgen, genomlysningundersökningar, ultraljud, datortomografier och magnetkamera.

Globen Röntgen

Kontaktperson: Katarina Fredriksson

E-post: katarina.fredriksson@capio.se

Telefon: 08-600 89 80

Capio Diagnostik AB

Globen Röntgen

Arenavägen 33, Johanneshov

Verksamhet: Skelett- och lung-röntgen, ultraljud, datortomografier och magnetkamera.

Capio Diagnostik AB

Capio Diagnostik AB erbjuder laboratoriemedicinska tjänster och medicinsk radiologi till öppen och sluten sjukvård. Våra tjänster kännetecknas av hög kvalitet, säkerhet och service. Verksamheten bedrivs vid 13 sjukhus, 20 primärvårdslaboratorier och tre fristående mottagningar från Östersund i norr till Göteborg i söder.

Företaget omsätter cirka MSEK 720 i årstakt och har drygt 700 medarbetare, huvudsakligen biomedicinska analytiker, röntgensjuksköterskor och läkare med specialistkompetens inom medicinsk radiologi eller laboratoriemedicin.

Capio Diagnostik AB ingår i affärsområde Diagnostik i Capio-gruppen. Capio AB är en av de ledande aktörerna på sjukvårdsmarknaden i Europa med verksamhet i Sverige, Norge, Danmark, Finland, Storbritannien, Frankrike, Schweiz och Spanien. Capio omsätter i årstakt 8 800 MSEK och har cirka 16 000 medarbetare.

Bromma Röntgen

Kontaktperson: Katarina Fredriksson

E-post: katarina.fredriksson@capio.se

Telefon: 08-5870 15 79

Capio Diagnostik AB

Bromma Röntgen

Bromma Sjukhus, Bromma

Verksamhet: Skelett- och lung-röntgen.

Brommaplan Röntgen

Kontaktperson: Eva Tegelberg

E-post: eva.tegelberg@capio.se

Telefon: 08-5870 3520

Capio Diagnostik AB

Brommaplan Röntgen

Klädesvägen 12

168 76 Bromma

Verksamhet: Skelett- och lung-röntgen.

Mammografi

S:t Göran Mammografi

Kontaktperson: Christina Hinzer

E-post: christina.hinzer@capio.se

Telefon: 08-5870 17 94

Capio Diagnostik AB

S:t Göran Mammografi

Capio S:t Görans Sjukhus,
Stockholm

Tumba Mammografi

Kontaktperson: Christina Hinzer

E-post: christina.hinzer@capio.se

Telefon: 08-08-5870 1791

Capio Diagnostik AB

Tumba Mammografi

Tumba Centrum

Tumba Torg 101, Stockholm

SÖRMLAND

Laboratoriemedicin

Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Kontaktperson: Mia Stenvinkel

E-post: mia.stenvinkel@capio.se

Telefon: 0702-577986

Capio Diagnostik AB

Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Verksamhet: Klinisk kemi, klinisk mikrobiologi, klinisk patologi och cytologi, transfusionsmedicin, blodgivning och droganalyser.

Kullbergsga sjukhuset, Katrineholm

Kontaktperson: Mia Stenvinkel

E-post: mia.stenvinkel@capio.se

Telefon: 0702-577986

Capio Diagnostik AB

Kullbergsga sjukhuset,

Katrineholm

Verksamhet: Klinisk kemi, blodgivning och provtagningsmottagning.

Nyköpings Lasarett, Nyköping

Kontaktperson: Mia Stenvinkel

E-post: mia.stenvinkel@capio.se

Telefon: 0702-577986

Capio Diagnostik AB

Nyköpings Lasarett, Nyköping

Verksamhet: Klinisk kemi, blodgivning och provtagningsmottagning.

VÄSTRA GÖTALAND

Laboratoriemedicin

Kärnsjukhuset, Skövde

Kontaktperson: Britt-Marie

Labecker

E-post: britt-marie.labecker@capio.se

Telefon: 0500-43 13 08

Capio Diagnostik AB

Kärnsjukhuset, Skövde

Verksamhet: Klinisk kemi, klinisk mikrobiologi, klinisk patologi/genetik och cytologi, transfusionsmedicin, blodgivning, nuklearmedicin och provtagningsmottagning.

Sjukhuset i Lidköping, Lidköping

Kontaktperson: Britt-Marie

Labecker

E-post: britt-marie.labecker@capio.se

Telefon: 0500-43 13 08

Capio Diagnostik AB

Sjukhuset i Lidköping, Lidköping

Verksamhet: Klinisk kemi, blodgivning, transfusionsmedicin och provtagningsmottagning.

Sjukhuset i Falköping

Kontaktperson: Britt-Marie

Labecker

E-post: britt-marie.labecker@capio.se

Telefon: 0500-43 13 08

Capio Diagnostik AB

Sjukhuset i Falköping,

Falköping

Verksamhet: Klinisk kemi, , blodgivning, transfusionsmedicin och provtagningsmottagning.

Capio Lundby sjukhus, Göteborg

Kontaktperson: Britt-Marie

Labecker

E-post: britt-marie.labecker@capio.se

Telefon: 0500-43 13 08

Capio Diagnostik AB

Capio Lundby sjukhus, Göteborg

Verksamhet: Klinisk kemi och provtagningsmottagning.

Radiologi

Capio Lundby Sjukhus, Göteborg

Kontaktperson: Britt Gustavsson

E-post: britt.gustavsson@capio.se

Telefon: 031-65 71 22

Capio Diagnostik AB

Lundby Röntgen

Capio Lundby Sjukhus, Göteborg

Verksamhet: Skelett- och lung-röntgen, genomlysningundersökningar, ultraljud, osteoporosmottagning, datortomografi och magnetisk resonanstomografi.

Capio Axess Akuten, Göteborg

Kontaktperson: Britt Gustavsson

E-post: britt.gustavsson@capio.se

Telefon: 031-65 71 22

Capio Diagnostik AB

Capio Axess Akuten, Göteborg

Verksamhet: Skelett- och lung-röntgen. Ultraljud, mammografi.

Mammografi

Kärnsjukhuset, Skövde

Kontaktperson: Marlen Almgren

Driftchef: Marlen Almgren

E-post: marlen.almgren@capio.se

Telefon: 0500-43 24 01

Capio Diagnostik AB

Kärnsjukhuset, Skövde

Verksamhet: Hälsoundersökningar, screening och ultraljud.

Borås lasarett, Borås

Kontaktperson: Vivan Averman

Driftchef: Vivan Averman

E-post: vivan.averman@capio.se

Telefon: 033-616 28 23

Capio Diagnostik AB

Borås lasarett, Borås

Verksamhet: Hälsoundersökningar och screening