

*Klinisk assistent Judit Mészáros Jørgensen:*

## The role of angiogenesis in non-Hodgkin lymphoma (NHL)

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet under min ansættelse som klinisk assistent på Hæmatologisk Afdeling, Århus Sygehus, i 2001-2005. Projektets formål var at undersøge angiogenese ved de tre hyppigste undertyper af NHL: follikulært (FL), dif-fust storcellet B (DLBCL)-, og perifert T-celle-lymfom (PTCL).

Efter et metodologisk studie, hvor reproducerbarheden af fire metoder blev evalueret, blev mikrokartætheden estimeret med microvessel density (MVD)- og Chalkley-metoderne og korreleret til kliniske parametre hos 308 patienter med NHL.

Ekspression af angiogenetiske vækstfaktorer VEGF, VEGF-C og deres receptorer Flt-1, KDR, og Flt-4 blev evalueret på proteinniveau med immunhistokemi og på mRNA-niveau ved hjælp af in situ-hybridisering.

Forekomsten af både kartæthed og ekspression af VEGF, VEGF-C og deres receptorer var signifikant forskellig i de tre undertyper af NHL. Generelt var den intratumorale kartæthed højere og den cytoplasmatiske ekspression af angiogenetiske molekyler mere udtalt i de aggressive NHL-undertyper.

En bemærkelsesværdig høj kartæthed blev observeret interfollikulært i FL, og høje inter-, men ikke intrafollikulære MVD-scoringer korrelerede med et dårligere behandlingsrespons og en kortere overlevelse. Kartætheden havde til gengæld ingen prognostisk indflydelse hos patienter med PTCL og DLBCL.

Høj ekspression af VEGF, VEGF-C og KDR havde generelt en negativ indflydelse på behandlingsrespons og overlevelse.

Disse resultater tyder på, at angiogenese, bedømt morfologisk og molekylært, spiller en rolle for såvel tumorbiologi som klinik ved NHL. En mere detaljeret viden om de biologiske baggrundsmekanismer vil måske kunne danne grundlag for nye behandlingsstrategier med anti-angiogenetiske lægemidler.

Forf.s adresse: Grøvlingevej 3, DK-8660 Skanderborg.

E-mail: rlg05juj@as.aaa.dk

Forsvaret finder sted den 30. september 2005, kl. 14.00, Auditorium B, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej, 8200 Århus N.

Bedømmere: Cai Grau, Karsten Nielsen og Niels Abildgaard.

Vejledere: Francesco d'Amore, Flemming Brandt Sørensen, Knud Bendix og Johan Lannig Nielsen.

*Læge Marianne D. Korsgaard:*

## Diagnostic delay, symptoms and stage of colorectal cancer

Populationbased observational studies in Denmark

Formålet med denne ph.d.-afhandling, som er en prospektiv interviewbaseret befolkningsundersøgelse foretaget i Århus

Amt, Ringkjøbing Amt og Ribe Amt, var at undersøge sammenhængen mellem diagnostisk delay og stadie for kolorektal cancer, kortlægge hvor i sygdomsforløbet diagnostisk delay primært ligger, samt undersøge om 14-dages-garantien på undersøgelse og behandling bliver overholdt. Derudover undersøgte vi sammenhængen mellem symptomer og diagnostisk delay og stadie. Slutteligt vurderede vi, om patienter og egen læge giver samme oplysninger om diagnostisk delay.

I alt 951 patienter: 743 (78,1%) kunne interviewes, 61 (6,4%) ønskede ikke at deltage og 147 (15,5%) måtte ekskluderes.

Vi beregnede relativ risiko for avanceret stadie (Dukes' C og D) for middel delay (61-150 dg.) og langt delay (<150 dg.) med kort delay (≤60 dg.) som referencegruppe, og fandt for rectumcancer en ca. fordoblet relativ risiko, hvis delay var >60 dage, mens der for coloncancer ikke var sammenhæng mellem diagnostisk delay og stadie.

Median diagnostisk delay var langt for både rectumcancer og coloncancer (135 vs. 116 dage), og årsagen ligger primært hos patienterne (44 vs. 18 dage). 14-dages-garantien overholdes dårligt.

Vage debutsymptomer var hyppigere hos coloncancer-end hos rectumcancerpatienter og var associeret med avanceret stadie, mens mere konkrete symptomer - blødning pr. rectum - var hyppigste debutsymptomer hos rectumcancerpatienter og associeret med ikkeavanceret stadie (Dukes' A og B).

Korrelationen mellem patienternes og egen læges oplysninger om diagnostisk delay var ikke perfekt (Spearman's Rho 0,27-0,60), bedst for kort delay.

Væsentligt at afkorte diagnostisk delay for at bedre prognosen for danske rectumcancerpatienter.

Forf.s adresse: Kirurgisk Afdeling L, Forskningsafsnit, Afdeling 900, Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Århus C.

E-mail: Marianne.Korsgaard@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 30. september 2005, kl. 13.00, i Auditoriet ved kanten på Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade 2, Århus.

Bedømmere: Ole Thorlacius-Ussing, Niels Kvist og Lars Pahlman, Sverige.

Vejledere: Søren Laurberg og Henrik Toft Sørensen.

*Cand.scient Jesper Melchjorsen:*

## Cellegenkendelse af herpes simplex-virus og virusinduceret cytokinproduktion



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Aarhus Universitet og er udført ved Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi samt National Public Health Institute, Helsinki, Finland. Formålet var at: 1) karakterisere cytokinekspressionsprofilen efter herpes simplex-virus (HSV-infektion), 2) beskrive cellulære mekanismer for genkendelse af HSV og 3) identificere virale proteiner, der hæmmer cytokinproduktionen. Afhand-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | MØDEREFERATER

lingen omfatter fem publicerede originalartikler og to manuskripter.

HSV er et yderst almindeligt virus, der klinisk kan give op-hav til gingivostomatitis, herpes labialis, keratitis, encephalitis og genital herpes. Normalt er sygdommen selvbegrænsende, men ved immunsvækkede personer som nyfødte børn kan virus sprede sig og føre til encephalitis med høj mortalitet og morbiditet til følge.

Ph.d.-studiet viser, at HSV-infektion inducerer et antal velkendte proinflammatoriske cytokiner herunder de nyopdagede type III-interferoner IL-28 and IL-29 i makrofager og dendritiske celler. Studiet præsenterer de første beviser på, at IL-29 har potentiel antiviral aktivitet mod HSV.

En gruppe af genkendelsesreceptorer, kaldet Toll-lignende receptorer (TLR), blev undersøgt. HSV genkendtes både via TLR-afhængige og TLR-uafhængige mekanismer i makrofager. Yderligere viste studierne, at transkriptionsfaktorerne IRF3 og NF-kappa-B og kinaserne IKK-beta, TAK1, MEKK1 og PKR er vigtige for cytokinproduktionen.

HSV undviger cytokinresponsen gennem det virale protein ICP27. Infektion med ICP27-defekt virus resulterede i en forstærket produktion af cytokiner og øget aktivering af NF-kappa-B og IRF3.

Projektet bidrager til forståelsen af virusinfektionens forløb og kan på sigt bidrage til bedre design af behandling eller vacciner.

Forf.s adresse: Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi, Bartholin Bygningen, Aarhus Universitet, DK-8000 Århus C.

E-mail: jesper@microbiology.au.dk

Forsvaret finder sted den 30. september 2005, kl. 14.00, Søauditorium 3, Aarhus Universitet.

Bedømmere: Professor Bodil Norrild, Mette M. Rosenkilde og professor Bryan R.G. Williams, USA.

Vejledere: Søren C. Mogensen, lic.scient. Finn S. Pedersen og Søren R. Paludan.

## &gt; MØDEREFERATER

**7th International conference of nuclear cardiology**

Lissabon, den 8.-11. maj 2005

Konferencen afholdes hvert andet år med deltagere fra alle verdensdele. Stærkest repræsenteret var USA, dernæst Japan, England, Italien, Frankrig, Holland og Tyskland - de lande, hvori nuklearkardiologien er længst fremme. Danmark bidrog med syv foredrag/postere ud af mere end 500 indlæg. Følgende skal fremhæves:

- Myokardieskintigrafi (*myocardial perfusion imaging* (MPI)) med *single photon emission computed tomography* (SPECT) er fortsat rutinemethoden til diagnostik af myokardieiskæmi og sikker prognosevurdering hos bl.a. angina pectoris-patienter. Teknikken er noninvasiv og billig (kostpris ca. en

fjerdedel af koronararteriografi) og muliggør effektiv stratificering og store besparelser. Apparatet er blevet mindre, bedre og billigere (halvdelen af prisen) end hidtil.

- MPI ved diabetes og hjerteinsufficiens giver indblik i forekomsten af myokardieiskæmi ± angina ved disse alvorlige, omkostningstunge lidelser og åbner nye muligheder for individuel og mere rationel medicinsk og/eller invasiv terapi af kardial påvirkning.
- De første resultater af store randomiserede undersøgelser, såsom Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial, Marker of Success (CHRISTMAS), Adenosine sestamibi SPECT post-infarction evaluation (INSPIRE), Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) og Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) foreligger nu og viser stor effekt af brugen af MPI. Hvad angår resultater henvises til PubMed.
- Positronemissionstomografi (PET) og PET/computer-tomografi (CT) breder sig hastigt. Med sidstnævnte inkl. *multislice*-CT med foreløbig op til 64 *slices* kan man i én undersøgelse - og dermed prisbilligt - vurdere kalk og stenoser i de proksimale koronararterier og opnå absolutte mål for regional myokardieiskæmi, vævsvitalitet (*viability*) og hjertets pumpefunktion i relation til eventuelle stenoser. Hvile- og stressoptagelse kan gennemføres på en halv time og udelukker med stor sikkerhed betydende koronarsygdom og/eller myokardieiskæmi. Alternativet er successive, mere tidskrævende, mere risikable og mindre sikre metoder i et betydelig mere kostbart udredningsforløb. Moderne SPECT/CT er formentlig næsten lige så god.
- De nuklearkardiologiske metoder udnyttes fortsat ikke i et omfang, der modsvarer deres potentiale og deraf følgende omkostningsoptimering. Interessenter henvises til det engelske National Institute of Clinical Excellence (NICE), hvis nylige vurdering af MPI ved diagnostik og behandling af angina pectoris og myokardieinfarkt kan læses på <http://www.nice.org.uk/TA073>

Abstrakterne er trykt i et supplement til Journal of Nuclear Cardiology, marts/april 2005.

Poul Flemming Høilund-Carlson

E-mail: pfhc@ouh.fyns-amt.dk