

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

glukosemedierede glukoseoptagelse og insulinfølsomheden (bestemt ved euglykæmisk, hyperinsulinæmisk *clamp*) reduceres. En del af GH's metaboliske effekter kan formentlig tilskrives lipidafhængig substratinhibition, idet både proteinretention og reduceret glukoseomsætning synes afhængig af aktiveret lipolyse.

GH stimulerer syntesen af den insulinlignende vækstfaktor IGF-I. Det cirkulerende IGF-I udøver negativ feedback på hypofysens GH-afgift. IGF-I's bioaktivitet reguleres af en række IGF-bindende proteiner (IGFBP-1 til -6). Ved faste hæmmes syntesen af IGF-I trods øget GH-produktion. Man har hidtil tolket dette som GH-resistens, men også under faste stimulerer GH IGF-I-syntesen. Der kan endvidere påvises en suppresserende effekt af GH på IGFBP-1. Hermed kan GH påvirke IGF-I-systemet på flere niveauer, idet fald i IGFBP-1 øger mængden af frit IGF-I.

Sammenfattende viser vore undersøgelser, at GH i forbindelse med faste stimulerer syntesen af IGF-I og faciliterer IGF-I-effekten ved at påvirke bindingsproteinerne. GH virker proteinbesparende og mindsker glukoseomsætningen. GH ændrer substratflowet ved at frisætte frie fedtsyrer. Øget GH-produktion i forbindelse med faste sætter organismen i stand til at udnytte energidepoterne hensigtsmæssigt og optimerer dermed mulighederne for overlevelse i situationer med substratmangel.

Forf.s adresse: Medicinsk Afdeling M, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: helenenorrelund@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 27. maj 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.
Opponent: Michael Kjær, Hans E. Tornqvist og Else Tønnesen.

Overlæge Lars Vendelbo Johansen:

Carcinoma of the pharynx and larynx

A series of 1874 consecutive patients treated at Aarhus University Hospital



Formålet med doktordisputatsen, der udgår fra afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi og Øre-, næse- og halsafdelingen, Århus Sygehus, er at præsentere behandlingsresultater for planocellulært karcinom, opstået i pharynx eller larynx. Materialet er uselektede konsekutive patienter fra én institution, over en lang årrække. Behandlingen har i perioden været primær kurativt interenderet radioterapi, med mulighed for kirurgisk behandling ved recidiv.

Afhandlingen er baseret på syv artikler dækkende perioden 1963-1991 og inkluderer 1.874 patienter. Materialet er patienter med karcinom, der udgår fra nasopharynx (n=149),

oropharynx (n=289) og hypopharynx (n=138), samt i larynx fra supraglottis (n=410), glottis (n=861) og subglottis (n=27). Hovedparten af patienterne (97%) behandlede med kurativ intention, af disse udviklede 48% et recidiv.

Den bedste prognose, både hvis man betragter lokal kontrol og overlevelse, fandtes hos patienterne med glottisk larynxkarcinom, og den dårligste prognose blev set i hypopharynxkarcinomgruppen. Larynxcancergruppen med recidiv kunne laryngektomeres med succes hos en stor del, ofte i kombination med en halslymfeknudedissektion. Recidivbehandlingen var en succes hos ca. 67% af de glottiske og 50% af de supraglottiske patienter. Pharyngeale karcinopatier med lokalt recidiv er ofte ikke operable, og isolerede lymfeknuderrecidiver ses kun hos få patienter. I multivariatanalyserne er der i de forskellige studier fundet næsten identiske signifikante parametre, nemlig køn, udgangspunkt for tumor, T-klassifikation, N-klassifikation, differentiering og hæmoglobinværdien før behandling.

Larynxcancerpatienterne har, set over 20 år efter primær behandling, en risiko på næsten 50% for at udvikle en ny primærcancer. En ny primærcancer er altså en større risiko end recidivrisikoen. Derfor bør patienterne holde op med at ryge og drikke - også selvom de har fået deres første cancer.

Konkluderende viser aktuelle studier, at larynxkarcinom kan behandles effektivt med primær radioterapi og kirurgisk recidivbehandling. Samtidig med sygdomskontrol opnår en stor del af patienterne at bevare deres larynx. Nye primære cancerer er et stort problem. Prognosen for pharynxcancerpatienter er ikke så god, og kirurgisk recidivbehandling er sjældent mulig.

Den fremtidige behandling kan effektiviseres ved tidlig diagnose, ved fortsat centralisering, ved bedring af den initiale udredning (fuld udnyttelse af CT, PET samt UL- og MR-skanning), ved at optimere behandlingsplanlægningen og ved radioterapiaccelerering og/eller dosiseskalering. Endelig skal kemo-terapi og fokuseret terapi af biologiske markører evalueres. Kirurgi og rekonstruktive procedurer skal også udnyttes mere, både ved den initiale behandling og ved et eventuelt recidiv.

Forf.s adresse: Øre-, næse- og halsafdeling H, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.
E-mail: larsvendelbo@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 3. juni 2005, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Bygning 230, Aarhus Universitet, Århus.
Opponent: Hanne Sand Hansen, Karsten Ejning Jørgensen og Torben Steiniche.

Læge Birgitte E. Boysen Kjær:

Mycoplasma pneumoniae infection in early childhood

Disease presentation and long-term effect on lung function

Ph.d.-afhandlingen er udført under min ansættelse i Afdeling for Bakterier, Mykologi og Parasitologi, Statens Serum Institut.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | MØDEREFERATER

Sygeligheden ved infektion med *Mycoplasma pneumoniae* er væsentligt mindre beskrevet for førskolebørn end for børn i skolealderen. Formålet var at belyse sygdomsbilledet hos førskolebørn, samt om *M. pneumoniae* kan forårsage astma. Sygdomsbilledet blev undersøgt med spørgeskemaer i én kohorte; og en mulig sammenhæng mellem *M. pneumoniae*-infektion og udvikling af astma blev undersøgt ved en klinisk *follow-up*undersøgelse i en anden kohorte. Begge kohorter bestod af børn, der før femårsalderen havde fået foretaget luftvejsdiagnostik for *M. pneumoniae* med polymerasekædereaktion (PCR). Børn med en positiv test blev sammenlignet med børn med en negativ test.

Klassifikation af deltagende børn baseredes på en følsom og specifik PCR-test, der inkluderer kontroller mod falsk negative og falsk positive resultater. Luftvejsprøverne blev yderligere PCR-testet for differentialdiagnostisk relevante bakterier og virus.

Lungefunktion blev målt som *specific airway resistance* (sRaw) med helkropspletysmografi, og hyperaktivitet blev testet med hyperventilation af tør, kold luft som provokation.

Sammenfattende har ph.d.-afhandlingen fundet, at infektioner med *M. pneumoniae* er relevante også hos børn under femårsalderen på grund af betydelig morbiditet, sygdomsvarighed og rekonvalescensperiode. Fundene sætter endvidere spørgsmålstegn ved den association, som case-kontrol-studier har fundet mellem *M. pneumoniae* og debut af astma, idet der ikke fandtes forskelle i lungefunktion eller hyperaktivitet mellem de *M. pneumoniae*-positive og -negative børn, som kunne give holdepunkt for en langtidseffekt på lungefunktionen af denne bakterie.

Forf.s adresse: Sauntsevvej 37, DK-2820 Gentofte

E-mail: bbk@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 13. maj 2005, kl. 14.00, Dam Auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København.

Bedømmere: Birthe Høgh, Bent Klug og Henrik Permin.

Vejledere: Hans Bisgaard, Jørgen Skov Jensen og Anders Fomsgaard.

Læge Claudia Irene Stablberg:

Hormone replacement therapy and breast cancer – a Scandinavian approach

Ph.d.-afhandlingen er baseret på en oversigtsartikel og tre originalarbejder og er udarbejdet under ansættelse på Gynækologisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, og H:S Rigshospitalet i tidsperioden 2000-2004 med et sponsorat fra Kræftens Bekæmpelse. Studiet er et epidemiologisk kohortestudie baseret på Den Danske Sygeplejerskekohorte med *baseline* i 1993. Formålet var at belyse, hvorledes brug af hormonbehandling (HRT) i Danmark efter overgangsalderen påvirker risikoen for at udvikle brystcancer (incidens), forskellige prognostiske typer af brystcancer og at vurdere den samlede effekt af HRT

ved at sammenholde incidensen, prognosen (*case-fatality rate*) og brystcancermortalitet.

I alt 10.874 naturligt menopausale og ikkehysterektomerede kvinder uden tidligere invasiv cancersygdom blev fulgt op indtil slutningen af 1999, hvor 244 kvinder havde fået diagnosticeret brystcancer. Opfølgning for død sluttede april 2004. Effekten af HRT-brug var en øget relativ risiko for brystcancer på 2-4-fold afhængigt af HRT-type og -regime, hvor den højeste risiko sås ved behandling med de kontinuerede HRT-typer. Risikoen for både prognostisk favorable og nonfavorable typer af brystkræft var øget 2-4-fold, med undtagelse af hormonreceptornegativ brystcancer, hvor effekten fandtes neutral. Prognosen for kvinder med brystkræft var bedre blandt HRT-brugere (nonsignifikant), mens brystcancermortaliteten sås øget tofold. Den kombinerede effekt af en øget incidens og en lidt bedre prognose blandt HRT-brugere var en tofold øget risiko for brystcancermortalitet. Muligheden for en øget mortalitet og ikke kun morbiditet må tages i betragtning ved vejledning af kvinder om brug af HRT. Der er fortsat behov for fremtidige studier inden for området.

Forf.s adresse: Allehelgensgade 26A, 2, DK-4000 Roskilde.

E-mail: c.stahlberg@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 27. maj kl. 13.30, Haderup Auditorium, Panum Institut, København.

Bedømmere: Henning Mouridsen, Ole-Erik Iversen, Norge, og Valerie Beral, England.

Vejledere: Anette Tønnes Pedersen, cand.soc. Elsebeth Lyng og Bent Ottesen.

> MØDEREFERATER

Seminar on sentinel node diagnostics

København, 7.-8. marts, 2005

Seminaret, som var det andet seminar om sentinel diagnostik – hvor det første blev afholdt i 2003 – var velbesøgt med 125 deltagere fra de nordiske lande. Organisationskomiteen bestod af Christian Ingvar (Sverige), Annette Chakera (Danmark) og Birger Hesse (Danmark). Seminaret, der blev afholdt på H:S Rigshospitalet, var velorganiseret og velgennemført.

Hovedområderne var sentinel diagnostik ved cancer mammae og malignt melanom, og indlæggene var struktureret om de involverede specialer: nuklearmedicin, kirurgi og patologi. Underviserne var både internationale eksperter på området og nationale foredragsholdere. Teknik og indhentede kliniske erfaringer i de nordiske lande blev præsenteret af de nationale foredragsholdere.

Ved cancer mammae findes der nu store kliniske databaser i både Sverige og Danmark. Forskellige injektionsteknikker af radiotracer og blåt farvestof bruges: intratumoralt, peritumoralt, perikavitært og periareolært. Det er ikke afklaret, hvilken injektionsteknik eller radiotracer der er optimal, men anvendelige resultater synes at kunne opnås med en meget lav falsk negativ-rate, uanset den anvendte injektionsteknik.