

- bral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S53-S63.
7. Laskus T, Radkowski M, Adair DM et al. Emerging evidence of hepatitis C virus reinvasion. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S140-S144.
 8. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53:307-21.
 9. Forton DM, Allsop JM, Main J et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38-9.
 10. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-9.
 11. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-6.
 12. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD et al. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:847-54.
 13. Cordoba J, Flavia M, Jacas C et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39:231-8.
 14. Martin EM, Novak RM, Fendrich M et al. Stroop performance in drug users classified by hiv and hepatitis C virus serostatus. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:298-300.
 15. von Giesen HJ, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N et al. Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:131-7.
 16. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology* 2004;62:957-62.
 17. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005;41:801-8.
 18. Letendre SL, Cherner M, Ellis RJ et al. The effects of hepatitis C, HIV, and methamphetamine dependence on neuropsychological performance: biological correlates of disease. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S72-S78.
 19. Perry W, Carlson MD, Barakat F et al. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S79-S84.
 20. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005;43:614-22.
 21. Thein H, Maruff P, Krahn M et al. Cognitive function, mood and health-related quality of life in hepatitis C virus (HCV)-mono-infected and hiv/HCV-co-infected individuals commencing HCV treatment. *HIV Med* 2007;8:192-202.
 22. Thein HH, Maruff P, Krahn MD et al. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med* 2007;8:520-8.
 23. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Reduced quality of life in hepatitis C – is it all in the head? *J Hepatol* 2002;36:435-8.
 24. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-7.
 25. Gruber SA, Silveri MM, Yurgelun-Todd DA. Neuropsychological consequences of opiate use. *Neuropsychol Rev* 2007;17:299-315.
 26. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K et al. Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol* 2002;43:239-51.
 27. Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K et al. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999;29:73-85.
 28. Hauser P, Khosla J, Aurora H et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942-7.
 29. Zdilard D, Franco-Bronson K, Buchler N et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-11.
 30. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-23.
 31. Gershon AS, Margulies M, Gorczynski RM et al. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2000;7:397-402.
 32. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:375-88.
 33. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201-17.
 34. Sansonno D, Iacobelli AR, Cornacchiolo V et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotopic in situ hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1996;103:414-21.
 35. Laskus T, Radkowski M, Wang L et al. Uneven distribution of hepatitis C virus quasispecies in tissues from subjects with end-stage liver disease: confounding effect of viral adsorption and mounting evidence for the presence of low-level extrahepatic replication. *J Virol* 2000;74:1014-7.
 36. Laskus T, Radkowski M, Piasek A et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000;181:442-8.
 37. Lin L, Fevery J, Hiem YS. A novel strand-specific RT-PCR for detection of hepatitis C virus negative-strand RNA (replicative intermediate): evidence of absence or very low level of HCV replication in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol Methods* 2002;100:97-105.
 38. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-83.

Strålebehandling af kræftsygdomme – udfordringer og muligheder

Professortilrædelsesforelæsning

Professor Lena Specht

STATUSARTIKEL

Københavns Universitet
og Rigshospitalet,
Onkologisk Klinik,
Hæmatologisk Klinik og
Radioterapiklinikken

Det er kun godt 100 år siden, at røntgenstrålerne blev opdaget (i 1895). Så tidligt som januar 1896 blev den første røntgenstrålebehandling til kræft givet af *Voight* til en patient med pharynxcancer i Tyskland. Den første dokumenterede helbredelse af kræft med strålebehandling var et tilfælde af hudkræft på næsen, som blev behandlet af *Stenbeck* i Sverige i 1899.

STRÅLEBEHANDLING AF MALIGN LYMFOMER, ET PARADIGME FOR UDVIKLINGEN I STRÅLEBEHANDLING

Maligne lymfomer er yderst følsomme for stråle-

behandling, og allerede i 1902 publicerede *Pusey* i Chicago de første tilfælde. Maligne lymfomer, og specielt Hodgkin lymfom, var nogle af de første kræftsygdomme, som kunne helbredes med ikkekirurgiske metoder, først med strålebehandling og senere med kemoterapi. Udviklingen i behandlingen af Hodgkin lymfom illustrerer udviklingen af moderne kræftbehandling med ioniserende stråler [1].

I starten var det teknisk set ret primitive apparatur kun i stand til at behandle mindre områder og kun med lave kilovoltenergier, således at strålingen ikke nåede ret dybt ned. Selv om man kunne få lymfo-

merne til at svinde, kom de uvægerligt igen, typisk i naboregioner. Efterhånden som teknikken i stråleapparaterne forbedredes, kunne man give behandling med højere energier og mod større områder. Man blev i stand til at bestråle ikke blot lymfomerne, men også profylaktisk mod naboregioner. Efterhånden udviklede man teknikker til at give strålebehandling mod alle de større lymfeknuderegioner i kroppen, såkaldt »total nodalbestråling«. Denne bestrålingsmetode medførte nogle af de største strålefelter, der nogensinde er konstrueret. Herved blev det muligt at helbrede op mod halvdelen af alle patienter med Hodgkin lymfom, og denne behandling var standardbehandling til de tidlige stadier frem til begyndelsen af 1990'erne. Da effektiv kombinationskemoterapi til Hodgkin lymfom blev udviklet, undersøgte man kombinationen af kemoterapi og strålebehandling. Det viste sig, at kemoterapien ganske vist nedsatte risikoen for recidiv, men den samlede overlevelse ændredes ikke, da recidiver efter strålebehandling ofte kunne helbredes med kemoterapi [2].

SENFØLGER AF STRÅLEBEHANDLING OG KONSEKVENSER FOR DEN MODERNE ANVENDELSE AF STRÅLEBEHANDLING

Efterhånden opstod der store kohorter af patienter, som ofte i en ung alder var blevet helbredt for Hodgkin lymfom, og som havde levet 20-30 år derefter. Analyser af disse store kohorter af langtidsoverlevende viste, at den intensive strålebehandling af Hodgkin lymfom på langt sigt medførte betydelige senbivirkninger, der resulterede i en overdødelighed af specielt sekundære kræftsygdomme og hjertesygdomme [3, 4]. Analyser viste endvidere, at det slet ikke var nødvendigt at give så store strålefelter, når der også blev givet effektiv kemoterapi [2]. Den moderne behandling er derfor en kombination af flere modaliteter. Den tilstræber at give fokuseret strålebehandling alene mod de sygdomsinvolverede områder og samtidig så vidt muligt at undgå medbestråling af raske væv [5]. Denne tendens gør sig nu gældende inden for strålebehandlingen af langt de fleste kræftsygdomme.

UDVIKLINGEN I MODERNE STRÅLEBEHANDLING

I løbet af de seneste 10-15 år er der sket en rivende udvikling inden for strålebehandling. De enorme fremkridt inden for computerteknologi og præcisionsudstyr har gjort det muligt for første gang i radioterapiens historie at forme højdosismrådet inde i patienten, så det passer næsten fuldstændig til det svulstområde, som vi ønsker at ramme. Præcisions-teknikker som intensitetsmoduleret strålebehandling, stereotaktisk strålebehandling og protonbehandling gør det muligt rutinemæssigt at planlægge og udføre

meget konforme behandlinger, hvor doserne til det omgivende normale væv holdes på et meget lavere niveau end tidligere. Disse præcise behandlinger kræver omhyggelig kontrol, da vi ellers risikerer at ramme ved siden af målet. Her hjælper den moderne teknologi os med udstyr som elektronisk billedkontrol, optisk *tracking* og computertomografisk (CT) udstyr på selve behandlingsapparatet.

Usikkerheder i den fysiske del af strålebehandlingen, dvs. i dosisplanlægningen, i apparaturet og i opstillingen ved stråleapparatet, er blevet udforsket og analyseret, og matematiske formler til estimering af stokastiske og systematiske variationer er blevet udarbejdet [6]. Usikkerhederne i den biologiske del af radioterapien, altså primært den lægelige del, er mindre velbelyste, men de er langt større end de fysiske usikkerheder.

Et væsentligt problem inden for præcisionsstrålebehandling er bevægelse. Planlægningen af strålebehandling sker på CT-billeder, som er stationære, mens svulster og normale væv jo i virkeligheden bevæger sig, dels under den enkelte behandling og dels igennem et helt behandlingsforløb. Ved strålebehandling i thorax og øvre abdomen er åndedrættet



FAKTABOKS

I moderne kræftbehandling indgår strålebehandling oftest i kombination med andre behandlingsmodaliteter, såsom kemoterapi, biologiske stoffer eller kirurgi.

Strålebehandling inducerer DNA-skader, som kan moduleres meget præcist i rum og tid, hvilket gør den særligt velegnet til kombination med andre kræftbehandlingsmodaliteter.

Den rivende udvikling inden for computerteknologi, billeddannelse og præcisionsudstyr gør det nu muligt at udføre meget konform strålebehandling, hvor strålingen fokuseres mod de sygdomsinvolverede områder, mens stråledoserne til de omgivende normale væv holdes på et meget lavt niveau.

Et væsentligt problem ved præcisionsstrålebehandling er bevægelse af svulster og normale væv under strålebehandlingen. I thorax og abdomen er bevægelserne primært forårsaget af åndedrættet.

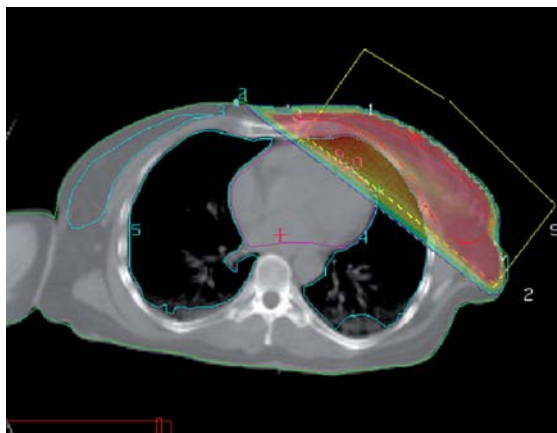
Åndedrætstilpasning af strålebehandlingen, planlægning ved hjælp af firedimensionale skanninger og billedvejledning af strålebehandlingen, der er baseret på markører anbragt i svulsterne, er metoder til at korrigere for åndedrætsbevægelsen.

Ved præcisionsstrålebehandling er en præcis indtegnning af svulstvævet på planlægningscomputertomografiene kritisk, og ofte anvendes også positronemissionstomografi eller magnetisk resonansskanning, der fusioneres med computertomografien.

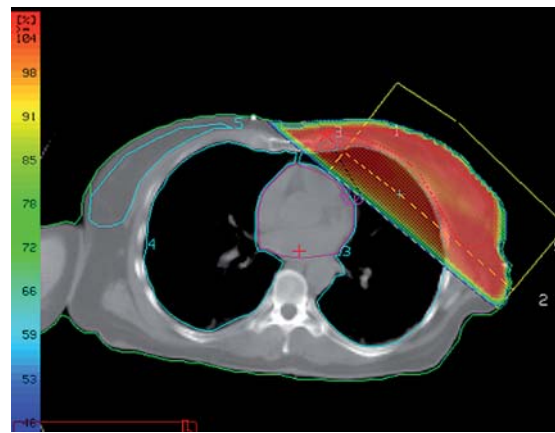
I fremtiden vil molekylær billeddannelse kunne medvirke til en endnu mere præcis tumordefinition og muligvis også til en mere differentieret strålebehandling, der er afpasset efter svulstens biologiske karakteristika.

 FIGUR 1A

Dosisplan for strålebehandling mod venstre bryst og lymfeknuderegioner i frit åndedræt. Forreste del af venstre ventrikel og den venstre koronararterie er med i det bestrålede område.


 FIGUR 1B

Dosisplan for strålebehandling af venstre bryst og lymfeknuderegioner, hvor behandlingen gives i indåndingsfasen. Hjertet og specielt den venstre koronararterie er uden for det bestrålede område.



den vigtigste årsag til bevægelse. Den klassiske løsning på dette problem er at lægge store margener på strålefelterne, så svulsten forhåbentlig bestråles i alle positioner. Men denne løsning medfører uvægerligt bestråling af for meget normalvæv.

Udstyr til åndedrætstilpasning af strålebehandling er nu blevet udviklet, hvilket gør det muligt at registrere patientens åndedrætsbevægelse med en eksternt markør på brystvæggen, samt at programmere skannere og behandlingsapparater til funktion i bestemte dele af åndedrætscyklus. Ved anvendelse af denne teknik til strålebehandling af brystkræft er det muligt at reducere strålingen til de underliggende normale væv, først og fremmest hjerte og lunger (Figur 1A og Figur 1B).

Åndedrætstilpasset strålebehandling til brystkræft blev indført som standard på Rigshospitalet i 2004 som det første sted i Europa. Hos patienter med venstresidig brystkræft forventes denne teknik at ville kunne reducere eller helt eliminere langtidsrisikoen for hjertesygdom som følge af stråling mod hjertet [7].

Lungesvulster bevæger sig med åndedrættet, men analyser af svulsternes bevægelser viser, at de igennem et behandlingsforløb ofte flytter sig, og at der ikke er nogen god korrelation mellem svulstens bevægelse og bevægelsen i den eksterne markør [8]. Her er det nødvendigt at anvende direkte billedvejledning med markør i selve svulsten kombineret med firedimensionale computertomografier, så svulstens bevægelse kan analyseres og anvendes i planlægningen og udførelsen af strålebehandling.

Ved disse meget præcise strålebehandlingstek-

nikker er det kritisk, at vi er i stand til at definere meget præcist på planlægnings-CT-billederne, hvad der er svulstvæv, som skal bestråles, og hvad der er rask væv, som skal beskyttes. Dette er et betydeligt problem, og internationale analyser af inter- og intraobservatorvariation i tumordefinition på planlægnings-skanninger viser selv blandt erfarne specialister en ganske betydelig variation. For at sikre at alt tumorbæst bestråles uden unødigt medbestråling af de normale væv, må vi anvende al tilgængelig information om tumorudbredningen. I mange tilfælde suppleres med andre billedmodaliteter end CT, såsom positronemissionstomografi (PET) og magnetisk resonans (MR)-skanning, der fusioneres med planlægnings-CT-billederne. Undersøgelser på operationspræparater viser, at ingen af billedmodaliteterne er ideelle, men at alle bidrager med potentielt vigtig information [9]. Molekylær billeddannelse, f.eks. PET-skanning med andre og mere tumorspecifikke *tracere* end Fluoro-deoxy-glukose (FDG), vil forhåbentlig medvirke til en endnu mere præcis tumordefinition og muligvis også til en mere differentieret strålebehandling med varierende doser til svulstvævet afhængig af dets karakteristika, f.eks. mht. celleproliferation, angiogenese og hypoksi [10].

I moderne radioterapi udnytter vi således, at radioterapi i modsætning til andre ikkekirurgiske behandlingsmodaliteter inducerer DNA-skade, som kan moduleres meget præcist i rum og tid. Strålebehandling kan således betragtes som en form for fokuseret molekylærbiologi, og strålebehandling er derfor særlig velegnet til at blive kombineret med

andre behandlingsmodaliteter, såsom kemoterapi og de nye biologiske behandlinger. Kombinationen af fokuseret strålebehandling med andre kræftbehandlingsmodaliteter såsom kirurgi og medicinsk kræftbehandling har allerede medført væsentlige forbedringer i behandlingsresultaterne ved en række kræftsygdomme. Den fortsatte udvikling inden for præcisionsapparatur, billeddannelse og computerteknologi kombineret med den teknologisk avancerede og videnskabeligt stringente forskning inden for strålebehandling, der bl.a. foregår på Rigshospitalet i samarbejde med andre førende internationale kræftbehandlingscentre, vil utvivlsomt føre til yderligere, betydelige fremskridt til gavn for fremtidens kræftpatienter.

KORRESPONDANCE: Lena Specht, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lena.specht@rh.regionh.dk

ANTAGET: 26. november 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

LITTERATUR

1. Specht L. The history of radiation therapy of lymphomas. I: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL et al. (eds). Non-Hodgkin lymphomas. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:12-24.
2. Specht L, Gray RG, Clarke MJ et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:830-3.
3. Constine LS, Schwartz RG, Savage DE et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:897-906.
4. Franklin J, Pluetschow A, Paus M et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17:1749-60.
5. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-7.
6. van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:52-64.
7. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1375-80.
8. Juhler-Notttrup T, Korreman SS, Pedersen AN et al. Interfractional changes in tumour volume and position during entire radiotherapy courses for lung cancer with respiratory gating and image guidance. *Acta Oncol* 2008;47:1406-13.
9. Daisne JF, Duprez T, Weynand B et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004;233:93-100.
10. Bentzen SM. Dose painting and theragnostic imaging: towards the prescription, planning and delivery of biologically targeted dose distributions in external beam radiation oncology. *Cancer Treat Res* 2008;139:41-62.

Harepest – en knude på halsen

Reservelæge Karianne Høstmark & overlæge Janko Moritz

Tularæmi eller *harepest* er en sjælden sygdom. Sygdommen forårsages af bakterien *Francisella tularensis*, som er en gramnegativ coccobacillus. Denne bakterie findes i to varianter, en nordamerikansk (type A) og en skandinavisk (type B), som regnes for at have et mildere klinisk forløb.

Tularæmi er en zoonose, som kan overføres til mennesker ved direkte kontakt til værtsdyr som f.eks. harer, mus, vandrotter og egern, eller via bid fra en vektor som flåt og myg.

Smitte kan også ske ved indtagelse af kontamineret vand eller fødevarer, samt ved inhalation af aerosoler, som for eksempel bruges i biologisk krigsførelse. Tularæmi forekommer i seks forskellige former: sårdannelse samt lymfeknudevulst, lymfeknudetularæmi, tyfuslignende tularæmi, øjetularæmi, halstularæmi og lungetularæmi.

I Danmark er der registreret 18 patienter med positive *F. tularensis*-titer i løbet af de seneste otte år. Infektionen ses i hele Danmark med en overhyppighed på Bornholm, hvor der også er registreret flere undersøgelser for *F. tularensis*.

Ved påvist infektion med denne bakterie er førstevalgsbehandling gentamycin 5 mg/kg \times 1 intramuskulært/intravenøst i to uger, eller ciprofloxacin 750 mg \times 2 peroralt i to uger.

Vores sygehistorie omhandler en ung mand, som henvistes akut til Øre-næse-hals (ØNH)-afdelingen under diagnosen venstresidig glandelsvulst.

SYGEHISTORIE

En 22-årig, tidligere rask mand blev henvist fra egen læge på grund af en knude på venstre side af halsen. Ca. halvanden måned inden kontakt til egen læge debuterede patienten med et universelt hududslæt samt influenzasymptomer. Patienten blev set af en dermatolog, der mente, at det drejede sig om et tilfælde af fransk rosen (pityriasis rosea), hvorefter patienten fik det spontant bedre. Ca. en uge senere udviklede patienten smerte og hævelse på venstre side af halsen, subangulært, hvorpå patienten igen opsøgte læge, der begyndte penicillinbehandling. Efter to dage uden bedring henvistes patienten videre til ØNH-afdelingen.

KASUISTIK

Sygehus Syd, Region Sjælland, Øre-næse-halsafdelingen