

DMG-Nyhedsbrev nr. 5

- **DMG-2005**
- **Patologi**
- **Kirurgi**
- **Sentinel node diagnostik**
- **Hyperterm perfusionsbehandling**
- **Adjuverende protokoller**
- **Metastaserende sygdom**
- **Dendritcellevacciner**

DMG 2005

Formand: Krzysztof Drzewiecki, Plastikkirurgisk Afdelingen, Rigshospitalet. E-mail: rh02156@rh.hosp.dk

Næstformand: Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital. E-mail: lars.bastholt@ouh.fyns-amt.dk

Kære kolleger

Hermed 5. udgave af DMG's Nyhedsbrev. Siden sidst har den væsentligste begivenhed nok være verdenskongressen i malignt melanom, som blev afholdt i Vancouver i Canada. Uanset at der ikke blev præsenteret markante nye behandlingsresultater indenfor det onkologiske område, så blev der dog på mange områder præsenteret markante synspunkter, og vi havde også gode debatter. Efterfølgende har vi i DMG's Forretningsudvalg diskuteret, hvilke konsekvenser vi skal tage af de ting, der blev drøftet.

Problematikken omkring excisionsafstande af de mellem tykke melanomer er nu ved at være afklaret, idet den Skandinaviske undersøgelse, hvor man har randomiseret denne patientgruppe til 2 eller 4 cm's excisionsafstand, vil vi indenfor kort tid være klar til at tage de nødvendige konsekvenser af. Det er planen, at der skal være en drøftelse af dette ved DMG's repræsentantskabsmøde.

Forretningsudvalget har besluttet at påbegynde en dyberegående revision af vores DMG-protokol. En proces, som vi forestiller os, skal køre frem til repræsentantskabsmødet i 2007. Vi vil foretage de nødvendige finjusteringer af den nuværende protokol, så den er brugbar i dagligdagen.

Videnskabeligt møde og repræsentantskabsmøde afholdes tirsdag den 7. marts 2006 fra kl. 12.00 – 16.00 på Rigshospitalet.

Jeg henviser i øvrigt til vores hjemmeside, hvor man løbende kan se opdateringer og relevante referater fra afholdte møder: www.melanoma.dk

Patologi

Nina Hastrup, Patologisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: nina.hastrup@rh.hosp.dk

Kirurgi

Krzysztof Drzewiecki, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: rh02156@rh.hosp.dk

Sentinel node diagnostik

Karin Dahlstrøm, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: kada@herlevhosp.kbham

Hyperterm perfusionsbehandling

Grethe Schmidt, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: grethes@rh.hosp.dk

Adjuverende Interferon (DMG 3-97)

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital. E-mail: lars.bastholt@ouh.fyns-amt.dk

Vores adjuverende Interferonstudie ophørte med rekruttering af patienter per 01.09.04. Vi rekrutterede i Danmark i alt 270 patienter ud af i alt 870 patienter. Der er netop blevet rettet fornyet henvendelse til den uafhængige data-monitoreringskomite mhp. at fastlægge datoen for den endelige vurdering af vores materiale. Der er planlagt en fornyet stor overview analyse, hvor man selvfølgelig er interesseret i også at inkludere vores patientmateriale. Det kan selvsagt ikke blive aktuelt, før vi har publiceret vore data.

Vi planlægger aktuelt et forskningsprojekt, der skal undersøge de mange serum-prøver, der blev udtaget såvel før som under det efterfølgende behandlingsforløb, for nye prognostiske og prædiktive faktorer. Det planlægges som ph.d. projekt til 1. reservelæge Merete Jensen, Onkologisk Afdeling, OUH.

EORTC 18952, der i design minder meget om vores protokol, er netop blevet publiceret i Lancet – desværre med et ikke særligt positivt resultat. En signifikant forlængelse af tid til 1. fjerne metastase ($p=0.05$) førte ikke til en forbedret overlevelse (Eggermont et al: Lancet 2005; 366: 1189-96). Et meget velskrevet arbejde der er værd at få forstand af.

Adjuverende Ganglioside (EORTC 18961)

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital. E-mail: lars.bastholt@ouh.fyns-amt.dk

Den Danske Melanomgruppe deltog for første gang i et EORTC studie vedrørende medicinsk behandling af malignt melanom. Patienter med mellemtykke melanomer uden lymfeknudemetastaser (> 1,5 mm, N0) blev randomiseret i EORTC 18961 til observation eller vaccination med gangliosidet GM2. 1300 patienter fra hele Europa blev inkluderet i studiet, der ophørte med at rekruttere patienter medio december 2005. I Danmark lykkedes det at rekruttere i alt 71 patienter til protokollen fra de onkologiske afdelinger i Herlev, Århus og Odense, samt fra Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. Nu skal vi blot væbne os med tålmodighed frem mod resultatet, der nok tidligst dukker op i slutningen af 2007.

Metastaserende sygdom

Decrescendo IL-2 og Interferon

Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital: E-mail: hesch@as.aaa.dk

Resultater vedrørende behandling med "decrecendo" IL-2 og Interferon er aktuelt opgjort og vil blive publiceret. Betegnelsen "decrecendo" betyder, at IL-2 administreres med en stor initial dosis, som trappes ned over 2 døgn og herefter gives med en lavere vedligeholdelsesdosis over 3 dage. Regimet er stort set identisk med det, der er anvendt i flere EORTC-studier. Interleukin-2 gives som intravenøs infusion og Interferon som subkutan injektion. Patienterne blev behandlet ved de onkologiske afdelinger i Århus og i Odense. Behandlingen med IL-2 og Interferon er nu afløst af en fase II protokol med samme regime i kombination med Thalidomid.

Decrescendo IL-2, PEG-Introna og Thalidomid

Merete Jensen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. E-mail: merete.jensen@ouh.fyns-amt.dk

Efter fastlæggelse af vores basisbehandling til patienter i god almentilstand med metastaserende malignt melanom, hvor vi behandler med decrecendo IL-2 regimet kombineret med Interferon, har vi aktiveret en protokol, hvor vi oveni denne behandling supplerer med tablet Thalidomid. Dette foregår som videnskabelige fase II undersøgelse og protokollen har rekrutteret godt, således at vi aktuelt har 38 patienter i protokollen. Første midtvejsanalyse er på trapperne, således vi kan få en fornemmelse af, hvordan denne protokol skal køre videre. Patienterne behandles ved de onkologiske afdelinger i Århus og i Odense.

Thalidomid

Lene Weber Vestermark, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital. E-mail: leves@as.aaa.dk

Protokollen er primært designet som 4 sideløbende fase II protokoller. Disse inkluderer:

1. Patienter med hjernemetastaser uden væsentlige symptomer (lukket efterår 2004)
2. Patienter, der er progredieret på tidligere IL-2 baseret terapi (lukket efterår 2004)
3. Patienter, der ikke kan indgå i protokol med IL-2 baseret terapi (lukket forår 2005)
4. Patienter med metastaserende okulære melanomer (åben for inklusion)

Forud for indgang i protokollen skal der foreligge CT-scanning af cerebrum, thorax, abdomen og bækken. Endvidere skal patienten indvillige i at følge Pharmions Risikostyringsprogram, der indebærer, at patienten skal være i stand til at gennemføre et telefoninterview. Dette for at undgå den teratogene effekt af Thalidomid. Thalidomid gives både som 1. og 2. linie behandling. Behandlingen gives i 6 måneder med evaluering efter 3 måneder. Patienter med effekt kan fortsætte behandlingen udover de 6 måneder.

Status

Gruppe 1 og 2: Der henvises til tidligere DMG-nyt.

Gruppe 3: Der er inkluderet 26 patienter, hvoraf de 23 er evaluerbare for respons. Der er ingen respondere, men der er 9 patienter med stabil sygdom.

Gruppe 4: Der er foreløbig inkluderet 11 patienter.

Thalidomid og Temozolomid

Lene Weber Vestermark, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital. E-mail: leves@as.aaa.dk

Ved metastaserende malignt melanom med spredning til hjernen. Fase II undersøgelse med deltagelse foreløbig kun fra Odense Universitetshospital. Protokollen blev aktiveret forår 2005. Protokollen er primært til patienter med progredierende hjernemetastaser. Patienterne må godt samtidig få steroid, men skal være i en god performance status ≤ 1 . Til protokollen er koblet undersøgelse af angiogenesemarkører i blodet. Behandlingen gives maksimalt i 6 måneder med evalueringsundersøgelser efter 3 og 6 måneder. Ved progression seponeres behandlingen. I øvrigt henvises til tidligere DMG-nyt, hvor baggrunden og rationale for protokollen blev gennemgået. Forud for indgang i protokollen kræves de samme undersøgelser samt villighed til at følge Pharmions Risiko-styringsprogram som nævnt under Thalidomid protokollen. Behandlingen består af Temozolomid givet dag 1-7 med pause dag 8-14. Thalidomid gives kontinuerligt 200 mg dagligt. Begge stoffer gives per os.

Status

Der er indtil nu inkluderet 5 patienter, der alle er on-study. Behandlingen tåles generelt godt.

Dendritcellevacciner

Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Universitetssygehuset i Herlev. E-mail: inge.m.svane@dadlnet.dk

På Onkologisk Afdeling, Universitetssygehuset i Herlev har en forsøgsprotokol til afprøvning af dendritcellebaseret vaccinationsterapi til behandling af patienter med progredierende dssemineret malignt melanom været åben siden efteråret 2004. Behandlingen er baseret på fremstilling af autologe dendritceller fra blod-monocytter. Til patienter med vævstypen HLA-A2 anvendes peptider fra p53 og de to mere generelt udtrykte tumorantigener Survivin og Telomerase som antigen. Udtrykker patienten ikke HLA-A2 anvendes autologt tumorvæv til antigenpræparation, hvis autologt tumorvæv ikke er tilgængeligt, anvendes allogene antigenpræparation fra 3 allogene melanomcellerlinier. Vaccinen kan altså sammensættes på 3 forskellige måder, men selve behandlingsforløbet er ens for alle patienter. Melanompatienter med alle vævstyper kan således principielt tilbydes behandlingen, dog skal en række inklusionskriterier være opfyldt. Der skal være dokumenteret sygdomsprogression, almentilstanden skal være god (PS 0-1), der må ikke være CNS metastaser (dokumenteret ved CT-scanning) og kriterier for tilstrækkelig god lever- og nyrefunktion skal være opfyldt. Kravene er rimelig stramme med det formål at begrænse inklusion af patienter, der blot udgår igen før behandlingsstart eller mulighed for behandlingseffekt pga. for fremskreden sygdom. Patienterne må påregne en vis latenstid fra henvisning til fremmøde og til påbegyndelse af behandling, idet der ikke umiddelbart er mulighed for at øge behandlingsskapaciteten. På nuværende tidspunkt er ventetiden til 1. fremmøde desværre oppe på næsten 2 måneder. Typisk går der herefter 2-3 uger før leukaferease udføres pga. udredende undersøgelser/ventetid, og derefter yderligere 2 uger med fremstilling af vaccinen. Således en behandlingsstart omkring 3 måneder efter henvisning desværre en realitet. Der er pr. 01.01.06 inkluderet omkring 30 patienter i protokollen, heraf afventer nogle behandlingsstart og flere patienter er udgået igen efter ganske kort tid pga. hastig sygdomsprogression. Ud af de første 19 patienter udgik 4 patienter således inden 1. evaluering, 4/15 evaluerede patienter har opnået sygdomsstabilisering, heraf 2 i længere tid. Det er en generel erfaring med vaccinationsterapi, at klinisk respons tidligst ses efter ca. 8 uger. Endvidere er der i flere tilfælde, særligt for melanomer, rapporteret om sent indsættende respons efter adskillige måneders behandling. Dette understreger vigtigheden af, at de inkluderede patienter er i et sygdomsstadie der muliggør, at de lever længe nok til, at et eventuelt respons kan nå at sætte ind.

Relevante patienter kan henvises via vores visitationskontor. Oplysninger om inklusionskriterier kan indhentes via Den Kliniske Forskningsenhed, telefon 44 88 30 63.