

# DMG-Nyhedsbrev nr. 7

- **DMG-2007**
- **Patologi**
- **Kirurgi**
- **Sentinel node diagnostik**
- **Hyperterm perfusionsbehandling**
- **Adjuverende protokoller**
- **Metastaserende sygdom**

## DMG 2007

Formand: Krzysztof Drzewiecki, Plastikkirurgisk Afdelingen, Rigshospitalet. E-mail: [rh02156@rh.dk](mailto:rh02156@rh.dk)

Næstformand: Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.

E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)

Kære kolleger

Nyhedsbrev nr. 7 bliver et nytårsbrev. Forhandlingerne omkring DMG som en del af DMCG-gruppen og de tilhørende bevillinger er fortsat ikke på plads, og derfor er det svært at komme videre, da vi ikke kender de økonomiske betingelser for DMG's fremtidige funktion. Nyhedsbrevet indeholder primært information omkring de onkologiske protokoller, dels protokoller der nu er afsluttede, dels lidt om de fremtidsplaner vi arbejder med. Det er vores klare indtryk, at vores samarbejdspartnere har stor gavn af disse nyhedsbreve og derved vil der også være incitament for de forfattere, som leverer materialet til at udarbejde skrivelser til vores nyhedsbrev. Vi håber, at I vil tage godt imod nyhedsbrevet og give os tilbagemeldinger – også hvis der er ting, I savner indholdsmæssigt.

Lars Bastholt

## Patologi

Kontaktperson: Nina Hastrup, Patologisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: [nina.hastrup@rh.regionh.dk](mailto:nina.hastrup@rh.regionh.dk)

I en nylig undersøgelse af prognosen for melanompatienter med positive sentinelle lymfeknuder har man fundet, at patienter med metastaser på under 0,1 mm i diameter næppe har gavn af regional lymfeknude eksairese. EORTC's Melanomgruppe har derfor foreslået en prospektiv undersøgelse, hvor patienter med små metastaser (<0,1 mm eller subkapsulær metastase < 0,4 mm) i SN ikke får foretaget lymfeknude eksairese, men følges med ultralydsundersøgelser og finnålsaspirationer i minimum 10 år. Man vil vurdere overall survival, distant metastases free survival og regional kontrol.

## Kirurgi

Kontaktperson: Krzysztof Drzewiecki, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: [rh02156@rh.dk](mailto:rh02156@rh.dk)

## Sentinel node diagnostik

Kontaktperson: Karin Dahlstrøm, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: [kada@herlevhosp.kbhamt.dk](mailto:kada@herlevhosp.kbhamt.dk)

## Hyperterm perfusionsbehandling (HRP)

Kontaktperson: Grethe Schmidt, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. E-mail: [grethes@rh.hosp.dk](mailto:grethes@rh.hosp.dk)

## Adjuverende Interferon (DMG 3-97)

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.

E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)

Studiet er nu opgjort og præsenteret ved ECCO. Abstractet kan hentes på følgende webadresse: <http://www.ecco-org.eu/Conferences-and-Events/ECCO-14/page.aspx/219>

Studiet viste i lighed med de fleste af de andre studier, der kører med adjuverende Interferon over for observation, en signifikant forlængelse af den recidivfri overlevelse. Den mediane recidivfri overlevelse blev forlænget fra 23 måneder i observationsarmen til hhv. 29 måneder (2 års behandling) eller 38 måneder (1 års behandling). Disse forskelle er signifikante med en p-værdi på 0,025. Overlevelsen er ikke signifikant forlænget i forhold til observation. Dette er også i overensstemmelse med andre lignende studier. Som supplement til disse oplysninger kan nævnes, at man ved en overview analyse præsenteret på ASCO 2007 viste, at der var en lille men signifikant forlængelse af overlevelsen på 3 %, hvis man lagde alle studier, hvor man randomiserede mellem observation og Interferon sammen. Konsekvenserne af de nye resultater vil blive drøftet i nordisk regi for at sikre en ensartet konklusion inden for de nordiske lande om, hvorvidt der er patientgruppe, der bør tilbydes adjuverende Interferon som standardbehandling.

## Adjuverende Ganglioside (EORTC 18961)

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.

E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)

Dette EORTC-studie, hvor patienter med mellem tykke maligne melanomer uden lymfeknudemetastaser blev randomiseret til observation eller Ganglioside vaccination, er afsluttet efter inklusion af 1300 patienter. 73 danske patienter deltog. Første interim analyse har afsløret, at der ikke kan forventes en forbedret recidivfri overlevelse eller overlevelse i patientgruppen, som har fået Ganglioside i forhold til observationsgruppen. Kurverne for behandling ligger faktisk under observationsarmen, men forskellen er ikke signifikant. Konklusionen har været, at man bør stoppe alle igangværende vaccinationer og lade patienterne overgå til observation uden yderligere behandling. Der vil komme opfølgende information om dette studie i næste Nyhedsbrev.

## **EORTC 18041**

*Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.*

*E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)*

Der henvises til Nyhedsbrev nr. 6 for detaljeret beskrivelse af studiet. Det har vist sig tæt på umuligt at få implementeret et amerikansk initieret studie uden for USA. Processen er gået i stå på juridiske spørgsmål. Studiet vil derfor ikke blive iværksat under EORTC og betragtes som skrinlagt.

## **EORTC 18071**

*Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.*

*E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)*

Vi har i Odense og Århus i det forløbne år deltaget i en international undersøgelse af et antistof rettet mod CTLA4. CTLA4 bremser vores immunreaktioner og ved at sætte antistof på, ophæver vi dermed bremsen på vores immunsystem. Det kan være en noget kompliceret behandling at give, idet patienterne kan få svære autoimmune reaktioner. Imidlertid er der nu så meget tiltro til, at det her kan blive et centralt stof i melanombehandlingen fremover, at man ønsker at afprøve det i adjuverende regi, og det gøres i en planlagt EORTC-undersøgelse. Her vil man dobbeltblindt randomisere patienter med N+ sygdom til at få MDX, og det skal gives hver 3. måned i 2 år. I Danmark er Århus, Odense og Herlev tilmeldt forsøget, der forventes at blive påbegyndt omkring 1. april 2008. De indledende manøvrer vil kunne sættes i gang omkring årsskiftet.

Definitionen på N+ er endnu ikke fastlagt, men et gæt kunne være, at vi skal til at måle størrelsen af de metastastiske processer i de sentinelle lymfeknuder, således at vi kan udskille en lavrisiko gruppe, hvor melanommetastaserne er mindre end 0,1 mm. Dette er dog endnu ikke endelig fastlagt.

## **AZD6244 versus Temozolomid til patienter med metastaserende malignt melanom**

*Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.*

*E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)*

Som opfølgning på historien fra sidste Nyhedsbrev vedrørende AZD6244 kan nævnes, at det lykkedes os at inkludere i alt 14 patienter i Danmark og alle er blevet behandlet ved Onkologisk Afdeling i Odense. Resultaterne er under opgørelse og vil blive præsenteret på ASCO 2008 ultimo maj måned. De foreløbige vurderinger viser, at der ikke er forskel i behandlingseffekten på AZD6244 og Temozolomid/DTIC, og det er ikke sandsynligt, at man vil gå videre med udvikling af dette nye medikament i behandling af malignt melanom.

## **Temozolomid**

*Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.*

*E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)*

Se andet steds i Nyhedsbrevet vedrørende Thalidomid og Temozolomidbehandling. Vi har fundet det væsentligt at udarbejde en behandlingsvejledning for behandling med Temozolomid, idet der er patientgrupper, som har et behov for behandling, men hvor vi ikke har et standardbehandlingstilbud eller en protokolleret undersøgelse. Via Sundhedsstyrelsens Second Opinionudvalg har vi fået tilsagn om, at en sådan behandlingsvejledning vil kunne danne baggrund for en generel tilladelse til at tilbyde disse patientgrupper Temozolomid uden for en egentlig

videnskabelig protokol. Det drejer sig om patienter med metastaserende okulære maligne melanomer samt patienter med cerebral metastasering og specielt patienter med begrænsede symptomer (performance status 1). Som følge af en mulig korrelation mellem lymfopeni og effekt af behandling med Thalidomid og Temozolomid, ønsker vi at udvide vores viden omkring denne lymfopeni og i samarbejde med Center for Cancer Immun Terapi (CCIT) vil vi lave lymfocytkarakterisering af disse patienter før behandling og under behandling. Der vil blive lavet en videnskabelig protokol som addendum til behandlingsvejledningen til godkendelse i Etisk Komité sammen med tilhørende patientinformation og vi forventer at kunne behandle og begynde indsamling af blodprøver på disse patienter allerede i indeværende år.

## **IL-21**

*Poul Geertsen, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev. E-mail: [POGE@heh.regionh.dk](mailto:POGE@heh.regionh.dk)*

Fase I undersøgelse af IL-21 til patienter med stadium IV renal celle karcinom eller malignt melanom. IL-21 er et cytokin, der produceres af CD4+ T-lymfocytter. IL-21 stimulerer T og B-lymfocytter samt NK celler. Maksimal tolerabel dosis af IL-21 ved intravenøs administration er 30 mikrogram/kg legemsvægt. Den aktuelle protokol er den første subkutane afprøvning af IL-21. De onkologiske afdelinger i Århus og Herlev har deltaget i forsøget sammen med et center i Leeds. Patienter med metastaserende renal celle karcinom eller malignt melanom har været inkluderet i protokollen. Protokollen har nået den maksimale planlagte dosis på 300 mikrogram/kg legemsvægt og der er ikke planlagt yderligere dosiseskalation eller inklusion af flere patienter.

## **Høj dosis intravenøs IL-2 og pegyleret Interferon ved metastaserende sygdom**

*Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital: E-mail: [hesch@as.aaa.dk](mailto:hesch@as.aaa.dk)*

Behandling med ovenstående er aktuelt 1 linje behandling til patienter med metastatisk sygdom. Behandlingen indebærer et ambulant besøg og en uges indlæggelse hver 3. uge i op til i alt 12 uger. Behandlingen tilbydes i Odense og Århus. Patienterne skal have evaluerbare og biopsiverificerede metastaser, være i en god almentilstand samt ikke have hjernemetastaser. En mere detaljeret liste over behandlings kriterier såvel som beskrivelse af behandling kan rekvireres ved undertegnede. Patienterne bliver ved informationssamtalen tilbudt indgang i en videnskabelig undersøgelse hvor der tages blod- og vævsprøver.

## **Ipilimumab (MDX-010)**

*Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital: E-mail: [hesch@as.aaa.dk](mailto:hesch@as.aaa.dk)*

*Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.*

*E-mail: [lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk)*

Ipilimumab er et humant antistof rettet mod overflade receptoren CTLA-4, som findes udtrykt på regulatoriske T-cellers overflade. Disse cellers rolle er at nedregulere et immunrespons og forhindre autoimmunitet. Intravenøs indgift af dette antistof blokerer denne receptor og har ved en række maligne lidelser givet et partielt eller komplet respons af flere års varighed. Responsraten i hidtidige studier er sammenlignelig med den for intravenøs IL-2, dvs. 15-20 %, men formentlig med væsentlig færre bivirkninger. Denne undersøgelses formål er at identificere potentielle biomarkører for respons og toksicitet hos patienter med metastatisk melanom. Denne multinationale protokol lukkede for inklusion i april måned og er nu ultimo oktober lukket for videre behandling. Der er en række patienter som fortsætter deres behandling i en ny protokol som tillader reinduktions behandling eller fortsættelse af behandling fra tidligere protokol. Heri kan kun patienter indgå som tidligere har fået Ipilimumab i protokol.

I alt har Odense og Århus randomiseret 20 patienter hvilket er 25 % af patienterne i hele studiet.

## Dendritcellevacciner

Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Universitetssygehuset i Herlev. E-mail: [IMSV@heh.regionh.dk](mailto:IMSV@heh.regionh.dk)

På Onkologisk Afdeling, Universitetssygehuset i Herlev har en forsøgsprotokol til afprøvning af dendritcellebaseret vaccinationsterapi til behandling af patienter med progredierende dissemineret malignt melanom været åben siden efteråret 2004. I juni 2007 blev protokollen stoppet for indtag af patient indtil videre, på det tidspunkt var der inkluderet over 50 patienter. Protokollen blev stoppet med henblik på at modificere den eller muligvis at lave en helt ny protokol til denne patientgruppe, hvilket vil blive besluttet i løbet af nogle måneder.

Vi påtænker således at have en ny protokol klar til denne patientgruppe i første kvartal af 2008.

## Prognostisk og prædiktiv værdi af YKL-40 ved stadium IIB-III melanom

Merete Jensen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

E-mail: [merete.jensen@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:merete.jensen@ouh.regionsyddanmark.dk)

YKL-40 er et protein, som har negativ prognostisk værdi ved mange solide cancerformer, inklusiv melanom stadium I-II og IV<sup>1, 2</sup>. Den nøjagtige funktion af YKL-40 er endnu ukendt, men det vides at have betydning for differentiering, proliferation, angiogenese og inflammation. Materialet er serumprøver fra patienter, som har været inkluderet i det nordiske adjuverende Interferon studie, hvor der blev randomiseret mellem et eller to års adjuverende Interferon eller observation hos patienter opereret for stadium IIB-III melanom. Prøverne er taget både før og under behandling, og under follow-up. Endvidere skal primærbiopsierne fra de danske patienter, som har været inkluderet i studiet, for YKL-40, analyseres for YKL-40. Vi vil undersøge dels den prognostiske værdi af YKL-40 i denne patientpopulation, dels den prognostiske værdi, idet det er håbet at kunne identificere en undergruppe af patienter, der har gavn af interferon behandling

### Reference List

1. Schmidt H, Johansen JS, Gehl J, Geertsen PF, Fode K, von der MH. Elevated serum level of YKL-40 is an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006; 106(5):1130-1139.
2. Schmidt H, Johansen JS, Sjoegren P et al. Serum YKL-40 Predicts Relapse-Free and Overall Survival in patients With American Joint Committee on Cancer Stage I and II Melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(5):798-804.

## Inflammationscellers betydning ved primært og metastatisk malignt melanom

Trine Jensen, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

E-mail: [tolje@as.aaa.dk](mailto:tolje@as.aaa.dk)

Modermærkekræft er en uforudsigelig sygdom med få effektive behandlingsmuligheder, hvis sygdommen spredes. For at finde nye terapeutiske angrebepunkter i kræftcellerne og for at udpege de patienter, der kan få gavn af behandlingen, er der et stort behov for at forstå de faktorer der er afgørende for udviklingen af modermærkekræft. Indtil nu har flere studier vist at immunceller har betydning for sygdommens udvikling. Nogle immunceller hjælper kræftcellerne til at vokse og spredes hvorimod andre angriber dem. Kræftceller kan formentlig ændre de omkringliggende immuncellers funktion til egen fordel.

Dette studie undersøger infiltrationen af immunceller i primære melanomer og faktorer i tumorcellerne som kan have betydning for de omkringliggende immuncellernes funktion. Til dette formål har vi inkluderet 227 patienter med stadium I/II malignt melanom opereret i 1997-2000, Århus Universitetshospital. Vi har indsamlet væv samt mere end 2000 blodprøver fra patienterne gennem en follow-up periode på 5 år. Derudover inkluderer vi i øjeblikket patienter med metastatisk (IV) modermærkekræft, der er i behandling med IL-2-baseret immunterapi. Vi indsamler væv samt blodprøver fra disse patienter før og efter 2 måneders behandling. Vi håber på at få en bedre forståelse af immuncellernes rolle i udviklingen af modermærkekræft og deres rolle under IL-2 behandling. Derudover håber vi at finde prognostiske markører for overlevelse.