

DMG-Nyhedsbrev nr. 6

- **DMG-2006**
- **Patologi**
- **Kirurgi**
- **Sentinel node diagnostik**
- **Hyperterm perfusionsbehandling**
- **Adjuverende protokoller**
- **Metastaserende sygdom**
- **Dendritcellevacciner**

DMG 2006

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 6. udgave af DMG's Nyhedsbrev. 2006 har været meget præget af de fortsatte forhandlinger omkring DMG's indplacering i gruppen af multidisciplinære cancergrupper (www.DMCG.dk). Specielt har definitionen af samarbejdet mellem de enkelte DMCG'er og RIKK funktionen skabt megen debat. Det har desværre betydet, at også de 80 millioner kr. der samlet afsat til de to funktioner ikke har kunnet fordeles og alle de multidisciplinære cancergrupper står således fortsat uden økonomi til at køre deres aktiviteter i 2006. Der er næppe tvivl om, at vi vil få del i disse midler på et tidspunkt, spørgsmålet er blot, hvor langt rækker de midler.

De to væsentligste områder, som der er blevet arbejdet med i DMCG'erne, er etablering af biobanker og etablering af databasesystemer. DMG har valgt at samarbejde med DAHANCA, som allerede har etableret web-baseret registrering, en funktion der er meget velfungerende i hele DAHANCA-gruppen.

Fagligt set har kongressen mellem EORTC, ECOG og Society for Melanoma Research afholdt i september i Noordwijk været højdepunktet. Det var en særdeles intensiv kongres med mange spændende nye tiltag såvel præklinisk som klinisk. Der hersker fortsat stor optimisme omkring fremtidsmulighederne indenfor den onkologiske behandling af det maligne melanom. Dette til trods for, at vi jo ikke gennem de sidste mange år har set epokegørende resultater i de store kliniske trials, der er blevet kørt i de involverede grupper.

Husk DMG's videnskabelige møde og repræsentantskabsmøde, der afholdes tirsdag den 6. marts 2007 fra kl. 12.00 til 16.00 på Rigshospitalet.

I øvrigt henviser jeg til vores hjemmeside, hvor referater fra møder afholdt i DMG, kan læses: www.melanoma.dk

Patologi

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

Patologjudvalget har længe diskuteret udkæringsprocedure for sentinel nodes (SN) og afventet EORTC's valg af udkæringsprotokol. EORTC har besluttet at benytte en protokol beskrevet af Cook og medarbejdere (J Pathol 200; 314-319, 2003), hvor der skæres i alt 20 snit fordelt på 6 niveauer. EORTC vil initiere en behandlingsprotokol for patienter med positive SN, hvor man bl.a. vil undersøge, om patienter med SN-metastaser på under 0,1 mm i diameter kan undvære efterfølgende glandeleksairese. Vi er nødt til at følge EORTC's retningslinier, hvis klinikerne ønsker at deltage i behandlingsprotokollerne. Dette emne vil derfor komme til diskussion ved næste Repræsentantskabsmøde den 6. marts 2007.

I forbindelse med ovennævnte EORTC-protokoller er der i EORTC's patologigruppe diskussion af et prospektivt studie af histopatologiske fund i primærtumor og SN hos patienterne, der indgår i protokollerne.

Kirurgi

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

For detaljer henvises til kontaktpersonen.

Sentinel node diagnostik

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

For detaljer henvises til kontaktpersonen.

Hyperterm perfusionsbehandling (HRP)

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

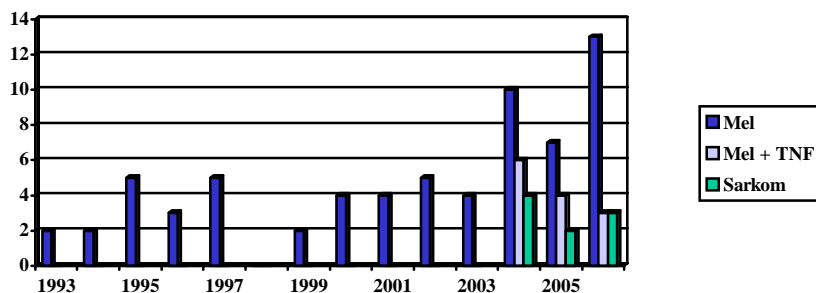
I år har vi indtil nu foretaget i alt 16 perfusioner, 13 pga. malignt melanom og 3 som led i ekstremitetsbevarende behandling af bløddelssarkom.

Hos de 13 patienter, som fik foretaget HRP til behandling for lokoregionalt metastaserende malignt melanom, var spredningen lokaliseret til underekstremitet i 12 tilfælde og overekstremitet i 1 tilfælde. Alle perfunderede med melphalan (Alkeran®). Responsraten ved malignt melanom er 60- 80 %.

Hos de 3 patienter, som fik foretaget perfusion som neoadjuvant induktiv behandling med henblik på reduktion af bløddelssarkom og efterfølgende lokal resektion, var sarkomet lokaliseret på underekstremitet i 2 tilfælde og overekstremitet i 1 tilfælde. Alle perfunderede med TNF-alfa (Beromun®) og melphalan (Alkeran®). Hos 2 patienter (1 arm og 1 ben) opnåedes fuldstændig tumornekrose, således at tumor kunne resekeres lokalt og amputation undgås.

Komplikationerne er primært dyb venetrombose i den perfunderede ekstremitet (hos ca. 5 %), kronisk lymfødem (hos ca. 20 %) og kroniske smerter i den perfunderede ekstremitet (hos 3 – 5 %).

Antal gennemførte perfusioner mel og mel+TNF.



Indikationer for HRP ved malignt melanom

Melphalan

Førstevalg ved multiple, små lokoregionale metastaser fra malignt melanom på ekstremitet

- TNF-alfa + melphalan
- Manglende effekt af melphalan perfusion eller hurtigt recidiv efter melphalan perfusion
- "Bulky" metastaser fra malignt melanom på ekstremitet

Ved **ben** tilstræbes kanylering af vasa iliaca externa mhp. størst muligt perfusionsområde, alternativt vasa femoralis. Ved re-perfusion vælges ofte femoral kanylering af hensyn til vanskeliggjort iliakal adgang som følge af postoperativ retroperitoneal fibrose.

Ved **arm** tilstræbes kanylering af vasa axillaris ud fra samme ræsonnement, alternativt vasa brachialis.

Indikationer ved kurativt intenderet perfusion

- Histologisk verificeret
- Udbredt lokoregional spredning, hvor kirurgisk radikal behandling ikke er realistisk
- Hyppige lokoregionale recidiver, recidivfrit interval < 3 mdr., men må vurderes individuelt
- Udbredt primærtumor
- Lokaliseret inden for perfunderede område
- Palpabel puls i femoral/aksil kar og perifere kar

Indikationer ved palliativ perfusion

- Udbredte, smertende (symptomgivende) metastaser på ekstremitet inden for muligt perfusionsområde, selvom der er fjernmetastaser (forventet levetid > 3 mdr.)

Generelle forudsætninger

- Patienten skal kunne tåle generel anæstesi i 6 – 8 timer
- Kardiovaskulær sygdom eller inkompenstation, kun i let grad. Ved TNF-perfusion NYHA klasse \leq II
- Ved TNF-perfusion må der ikke foreligge kontraindikation for anvendelse af vasoaktive aminer

Henvisning

Faxes til: 3545 2102 eller sendes til:

Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet, Afsnit 2-20-2, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Adjuverende Interferon (DMG 3-97)

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

Dette studie er fortsat under modning og forventes analyseret i foråret 2007. Under studiet blev der indsamlet løbende serumprøver og de er nu ved at blive klargjort til analyser såvel i Danmark som i Norge og Sverige, der også har indsamlet lignende prøver.

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 75 patienter til protokollen fra de onkologiske afdelinger i Herlev, Århus og Odense, samt fra Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. Odense endte med at blive den 9. største afdeling, som inkluderede patienter i protokollen. Nu skal vi blot væbne os med tålmodighed frem mod resultatet, der nok tidligst dukker op i slutningen af 2007.

EORTC 18041

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

Fase III randomiseret undersøgelse af 4 ugers højdosis Interferon, opereret for malignt melanom med metastaser i regionale sentinelle nodes.

Protokolsynopsis EORTC 18041

Denne protokol er initieret i USA og gennemføres nu i et samarbejde mellem kooperative grupper i USA, Canada, Europa og Australien.

Efter operation og sentinel node diagnostik kan patienter, der opfylder indgangskriterierne, randomiseres til observation eller højdosis Interferon. Der gives Interferon α -2b 20 MU/m² intravenøst dag 1-5 i 4 konsekutive uger. Dette svarer til de første 4 ugers behandling i ECOG-studiet 1684. Her så man en tidlig adskillelse af overlevelseskurverne og hypotesen er, at det er denne højdosisbehandling, der er den centrale del af effekten af adjuverende Interferon. Randomiseringen skal ske senest 84 dage efter reexcision og sentinel nodediagnostik.

Indgangskriterier

- Patienten skal have kutant malignt melanom
- Patienten må ikke have autoimmune sygdomme
- Patienten må ikke være i immunsupprimerende behandling (systemisk, topikal eller inhalationssteroid)
- Patienten må ikke have klinisk lymfeknudemetastaser
- Blodprøver må maksimalt være 8 uger gamle ved randomisering
- Røntgen af thorax skal gennemføres i tiden mellem primær biopsi og randomisering

Status

Protokollen er under forberedelse og endnu ikke anmeldt til Lægemiddelstyrelse og Etisk Komité. Forventet randomisering af første patient ca. 1. januar 2007.

Kontaktpersoner

Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling, Henrik Schmidt, e-mail: hesch@as.aaa.dk

Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk Afdeling, Poul Geertsen, e-mail: POGE@herlevhosp.kbhamt.dk

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

AZD-6244 versus Temozolomid til patienter med metastaserende malignt melanom

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

Protokolsynopsis

60-80 % af alle patienter med malignt melanom har metastaser i RAS eller BRAF. I denne kaskade indgår MEK og AZD-6244 er en inhibitor, der blokerer denne kaskade. Der er tale om et lille molekyle, der kan indtages peroralt. Patienter, der indgår i studiet, randomiseres til AZD-6244 eller Temozolomid, der er et peroralt cytostaticum. Patienter der randomiseres til Temozolomid kan ved progression krydse over og behandles med AZD-6244.

Indgangskriterier

- Målelig sygdom iht. RECIST
- Performance status ≤ 2
- Arkiv-tumorbiopsi til rådighed for BRAF og NRAS mutationsundersøgelser
- Tidligere immun terapi tilladt
- Tidligere kemoterapi ikke tilladt
- Patienten må ikke have metastasering til cerebrum med metastaser i aktivitet

Alle scanninger før og under behandlingsforløbet skal foretages på behandlingsinstitutionen iht. GCP, men også fordi scanningerne skal sendes centralt elektronisk.

Status

Første patient forventes inkluderet i protokollen medio oktober 2006.

Onkologisk Afdeling i Odense er eneste institution i Danmark, der deltager i protokollen.

Kontaktperson: Lars Bastholt, e-mail: lars.bastholt@ouh.fyns-amt.dk

IL-21

Poul Geertsen, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev. E-mail: POGE@herlevhosp.kbhamt.dk

Denne fase II protokol kører i Herlev og Århus. For detaljer henvises til kontaktpersonen.

Decrescendo IL-2, PEG-Introna og Thalidomid

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

Vores fase II protokol med ovenstående kombination er nu færdig og har inkluderet i alt 61 patienter i Odense og Århus. Der planlægges en færdiggørelse af publikationen i indeværende år. Det spændende i denne protokol er, at vi har biopsiverifikation af alle patienter før behandlingsstart og flere af patienterne har også accepteret at blive rebiopereret undervejs i behandlingsforløbet. Samtidig er der indsamlet forskningsblodprøver, såvel før som under behandlingsforløbet, og det giver stor mulighed for at etablere spændende videnskabelige projekter sideløbende med de kliniske data, vi kan udtrække af undersøgelsen.

Ipilimumab (MDX-010)

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

Lars Bastholt, *Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital*. E-mail: lars.bastholt@ouh.fyns-amt.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. Bivirkningerne er overvejende immun relaterede af autoimmun art og korreleret til respons på behandlingen. Det drejer sig om forskellige grader af diaré, udvikling af colitis samt udslæt. Hos enkelte patienter er der set alvorlige reaktioner med tarm inflammation resulterende i tarm perforation. Denne undersøgelses formål er at identificere potentielle biomarkører for respons og toksicitet hos patienter med metastatisk melanom. Undersøgelsen er designet som en dobbelt blindet randomiseret fase II protokol med en Ipilimumab dosis på enten 3 eller 10 mg/kg. Der skal i alt behandles 80 patienter på en række centre i USA og Europa. Fra Danmark deltager Onkologisk Afdeling i Århus og Odense. Der foretages sideløbende med behandlingen en meget omfattende indsamling af tumor biopsier, serum, plasma, mononukleære celler og RNA. Disse prøver er obligate for at deltage i protokollen.

Behandlingsprincippet repræsenterer noget af det mest spændende og lovende indenfor immunterapien. Denne undersøgelse er en del af et større forskningsprogram, som også indeholder en randomiseret fase III undersøgelse ved metastatisk melanom. I øvrigt undersøges behandlingsprincippet også ved en række andre maligne sygdomme. Deltagelse i protokollen kan tilbydes som 1., 2. eller 3. linie behandling

Thalidomid

Lene Weber Vestermark, *Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital*. E-mail: lene.vestermark@ouh.fyns-amt.dk

Den eneste af de 4 sideløbende fase II protokoller, vi etablerede med enkeltstof Thalidomid, der fortsat er aktiv, er protokollen til patienter med metastaserende okulært malignt melanom. Protokollen er udelukkende åben for inklusion af patienter i Odense. De øvrige 3 protokoller der blev etableret, er vi i gang med at færdiggøre artikler på og de vil blive tilgængelige på hjemmesiden, så snart de er accepterede til publikation.

Thalidomid og Temozolomid

Lene Weber Vestermark, *Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital*. E-mail: lene.vestermark@ouh.fyns-amt.dk

Ved metastaserende malignt melanom med spredning til hjernen. Fase II undersøgelse med deltagelse foreløbig kun fra Odense Universitetshospital. Protokollen blev aktiveret foråret 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. Behandlingen består af Temozolomid givet dag 1-7 med pause dag 8-14. Thalidomid gives kontinuerligt 200 mg dagligt. Begge stoffer gives per os.

Inklusionskriterier

- Progredierende hjernemetastaser
- Performance status WHO \leq 1
- En forventet levetid på \geq 3 måneder
- Alder \geq 18 år
- Patienten skal være indstillet på, at blodprøver vil blive benyttet i forskningsøjemed
- Patienten skal være villig til at følge Pharmions Risikostyringsprogram
- Forud for indgang i protokollen skal der forelægge CT-scanning af cerebrum, thorax, abdomen og bækken, der ikke er ældre end en måned

Status

Der er til dato inkluderet 20 patienter, hvor der i øjeblikket er 3 on-study. Bivirkninger set indtil nu er udslæt, DVT og lymfopenier. Pga. opportunistiske infektioner er det i nogle tilfælde nødvendigt at give profylaktisk antibiotika for pneumocyster.

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 dissemineret 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 melanomcellelinier. 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.

På nuværende tidspunkt (august) har vi ikke nogen ventetid på behandlingen, men antallet af henviste patienter og dermed ventetiden svinger meget. Efter 1. fremmøde går der typisk 2-4 uger, før leukaferese udføres pga. udredende undersøgelser, og derefter yderligere 2 uger med fremstilling af vaccinen. Således er en behandlingsstart omkring 4-6 uger efter henvisning realistisk.

Der er pr. 01.08.06 inkluderet 38 patienter i protokollen. 29 patienter er blevet evalueret for respons, heraf progredierende 19 mens 10 opnående sygdomsstabilisering heraf 5 længerevarende. 1/6 af patienterne ser således ud til at have sygdomsopbremsende effekt i længere tid, men 1/6 har det i en kortere periode.

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 vis Den Kliniske Forskningsenhed, telefon 44 88 30 63.