

DMG-Nyhedsbrev nr. 8

- **DMG-2009**
- **Patologi**
- **Kirurgi**
- **Sentinel node diagnostik**
- **Hyperterm**
perfusionsbehandling
- **Adjuverende protokoller**
- **Metastaserende sygdom**
- **Ph.d.-studier**

DMG 2009

Formand: Krzysztof Drzewiecki, Plastikkirurgisk Afdelingen, Rigshospitalet

E-mail: rh02156@rh.dk

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

E-mail: lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk

Dansk Melanom Gruppe (DMG) har nu eksisteret i 25 år, og gruppens kliniske database indeholder indsamlede prospektive data vedrørende diagnostik og behandlingsforløb for ca. 14.000 patienter i 24 år.

Data indsamlet i de første 10 år har været anvendt i en Ph.d.-afhandling ved Københavns Universitet. Der kommer forhåbentlig flere i den kommende tid.

Hovedparten af gruppens aktiviteter har været og er stadig baseret på et frivilligt arbejde. Databasen blev i begyndelsen drevet for private donationer, men dette er nu ophørt. Rigshospitalet finansierer de mest nødvendige sekretærmæssige opgaver. Utilstrækkelig økonomi har bl. a. medført, at dataudtræk fra databasen ikke fungerer helt optimalt.

Siden 2003 har DMG været medlem af en landsdækkende sammenslutning af danske kliniske kræftgrupper kaldet Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Medlemmerne af DMG's Forretningsudvalg har ydet et stort arbejde i de forskellige udvalg under DMCG i forbindelse med Kræftplan II og udarbejdelsen af kræftpakkekonceptet. Konceptet blev politisk accepteret som et instrument til et kvalitetsløft i kræftbehandlingen i Danmark og efterfølgende meget hurtigt implementeret.

Dannelsen af DMCG har været gavnligt for de danske kliniske kræftgrupper. De er blevet bragt i fokus i kraft af deres kliniske, forskningsmæssige og organisatoriske erfaring som en vigtig medspiller i styrkelsen af kræftforskning og kræftbehandling i Danmark. Behovet for finansiering af gruppernes arbejde er blevet erkendt af både politikere og administratorer.

DMG har i 2007 fået bevilget 800.000 kr. fra 'Puljen til Styrkelse af Klinisk Kræftforskning'. En del af bevillingen på 465.000 kr. er i juni 2008 blevet overført til en konto på Rigshospitalet, som administreres af K.T. Drzewiecki. I løbet af 2008 er en del af bevillingen anvendt til datavalidering i databasen.

Medio januar 2009 har DMG – efter et positivt dialogmøde med Danske Regioner og Sundhedsstyrelsen – ansøgt Danske Regioner om refinansiering af gruppens aktiviteter svarende til 720.000 kr. i 2009 og 600.000 kr. i 2010. Bevillingen og den forventede refinansiering skal anvendes til følgende aktiviteter:

1. Datavalidering i DMG database. – Det er et krævende og stort arbejde, der vil involvere de DMG ansvarlige på de kliniske afdelinger, ligesom det vil øge aktiviteten i DMG-Sekretariatet. Arbejdet skal være tilendebragt, før alle data overføres til et web-baseret indberetningssystem ved institut for Eksperimentel Klinisk Onkologi (EKO) ved Århus Universitet.

2. IT-udvikling af et web-baseret indberetningssystem og web-serviceklient til overførsel af data ved EKO. Dette arbejde skal foregå parallelt med datavalidering. Der er et stort behov for et web-baseret indberetningssystem ved indberetning af data til DMG-databasen. Det vil formentlig spare tid, ligesom det vil højne kvaliteten af data og gøre indberetningen landsdækkende.
3. Udvikling af Analyseportalen XML/Webservice ved Kompetence Center Øst (KCØ). Denne analyseportal er nødvendig til overførsel af en række data til Danske Regioner vedr. kvaliteten af forskellige elementer af behandlingsforløb.
4. Revision af guidelines for diagnostik og behandling af malignt melanom og udarbejdelse af kvalitetsindikatorer ved KCØ. Det drejer sig om løbende validering af guidelines for både diagnostik og behandlingsforløb.

Malignt Melanom Kræftpakke blev indført i alle regioner i november 2008. De sundhedsfaglige elementer i kræftpakkeforløb for malignt melanom er blevet publiceret og findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside www.sst.dk.

Selve implementeringen af pakkeforløbene, som har krævet et logistisk samarbejde mellem praktiserende læger, praktiserende speciallæger og relevante hospitalsafdelinger, er håndteret forskelligt i de forskellige regioner og afspejler de lokale forhold. De tidsmæssige krav til forskellige elementer af pakkeforløbene søges overholdt i alle regioner. Udrulningen af pakkeforløbene kræver flere ressourcer. Finansieringen af dem er endnu ikke bragt på plads i alle regioner. Kræftpakkeforløbene bliver løbende vurderet igennem regionernes interne administrative systemer.

Patologi

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

Der foreligger nu endelig afklaring af EORTC's patologi protokol for sentinel lymfeknuder (SN), som DMG's patologer fremover vil følge. Lymfeknuderne flækkes på langs gennem hilus og indstøbes in toto i en eller flere kapsler. Der skæres på 5 niveauer med 50 µm afstand. På hvert niveau skæres 4 snit, på 1., 3. og 5. niveau farves hhv. HE, S-100 og Melan-A, sidste snit forbliver ufarvet; på 2. og 4. niveau farves hhv. HE og S-100, mens de 2 sidste snit forbliver ufarvede til evt. supplerende farvninger.

Hvis der findes metastaser, anføres om de er subkapsulære eller parenkymatøse og største diameter på største tumorinfiltrat anføres med en decimal. Desuden anføres om der er kapselgennemvækst DMG's skema for SN er ændret i henhold hertil. Ændringerne i selve protokolteksten vil komme senere.

Arvelige defekter og malignt melanom

Kontaktperson: Maren Weischer, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital
E-mail: marwei01@heh.regionh.dk

Når man siger malignt melanom og risikofaktorer tænker de fleste straks på solskoldninger, fregner og rødt hår. Og det er også vigtige risikofaktorer. Men genetisk forskning gennem de sidste 5 år har også fundet flere ændringer i arvemassen, der har betydning for sygdommens opståen uafhængigt af de klassiske fænotypiske risikomarkører som hud-, hår- og øjenfarve. Endnu mere klinisk interessant er det, at man også har fundet ændringer, der påvirker prognosen med tilsvarende forskning i andre cancertyper.

Nu er Plastikkirurgisk Afdeling, Herlev, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, Onkologisk Afdeling, Århus, og Onkologisk Afdeling Odense gået sammen om at indsamle DMG information, blodprøver, spørgeskemaer om gængse melanom risikofaktorer fra alle melanom patienter. Med i samarbejdet er også melanom patienter fra Universitäts Hautklinik Tübingen, Tyskland. Som sammenligningsgrundlag indgår melanom-frie alderssvarende deltagere fra Herlev-Østerbrounder søgelsen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev.

Formålet med case-kontrol studiet er at undersøge hvilke arvelige defekter der påvirker risiko for udviklingen af malignt melanom og hvilke genetiske markører, der kan fortælle os noget om prognosen. Forhåbentlig vil vi om nogle år være bedre i stand til at forudsige forløbet for den enkelte patient på baggrund af en DNA test af en blodprøve.

Vi har været i gang i et år og har allerede indsamlet 1500 melanom patienter. Vi håber på at indsamle 5000.

Mange, mange tak til alle involverede patienter, læger, sygeplejersker og sekretærer.

Kirurgi

Kontaktperson: Karin Dahlstrøm, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

E-mail: kada@herlevhosp.kbhamt.dk

Ændrede procedurer for operation, såfremt patienter skal kunne indgå i EORTC protokol 18071 (se nedenfor)

Patienter med kutant malignt melanom med én sentinel lymfeknudemetastase > 1 mm (IIIA), stadium IIIB og IIIC (undtaget patienter med in-transit- eller satellit-metastaser) kan indgå.

Såfremt en afdeling ønsker at deltage i den adjuverende protokol, skal følgende operative procedurer følges, hvilket indebærer visse ændringer i forhold til de aktuelle anbefalinger i DK.

Behandling af primær tumor: Uændret.

Sentinel node procedure: Ændret patologi procedure (se under patologi), der formentlig vil øge antallet af påviste metastaser med ca. 15 %

Askil eksairese: Fuld askildissektion med level I, II og III som vanligt. Minimum 10 lymfeknuder.

M. pectoralis minor kan deles eller fjernes, hvilket ikke er standard i DK.

Ingvinal eksairese: Minimum 5 lymfeknuder. Vanlig superficiel ingvinal eksairese er tilstrækkelig ved SN pos glandler.

Ingvinal+iliacaeksairese: Anbefales foretaget ved palpable ingvinalglandler eller ved positiv Cloquet`s glandel.

Dette er en ændring i forhold til normal standard i DK, hvor der oftest kun foretages iliacaeksairese ved påviste metastaser i iliacaglandler.

Halseksairese: Min. 15 glandler. Klassisk eller modified radikal halsglandel eksairese, dvs. **ikke selektiv eksairese**, hvilket aktuelt ofte foretages ved SN pos. glandler.

Ved melanom på øret, på forreste skalp eller ansigt skal der foretages superficiel parotidektomi sammen med radikal halsglandeleksairese, også i tilfælde af ikke palpable glandler, men SN pos glandel uden drænage til parotisgebetet.

Dette er en ændring i forhold til standard på mange afdelinger.

Ved posteriore læsioner skal der foretages fjernelse af sub-occipitale glandler sammen med radikal halsglandel-eksairese.

Hyperterm perfusionsbehandling (HRP)

Kontaktperson: Grethe Schmidt, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

E-mail: grethes@rh.hosp.dk

Bidrag ikke modtaget.

Adjuverende behandling

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital

E-mail: lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk

Efter en lang periode uden adjuverende behandlingstilbud efter operation for malignt melanom, er der nu nye behandlingsprotokoller på vej. Det er dog stadig gældende, at der ikke er et etableret behandlingstilbud som adjuverende behandling, og derfor vil der stadig i alle studier være en ubehandlet reference arm. De to studier der er tæt på at starte er EORTC 18071 og EORTC 18081, og de er beskrevet nedenfor.

DMG 3-97 (adjuverende IFN)

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital

E-mail: lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk

Resultaterne fra det nordiske studie blev præsenteret ved ECCO i Barcelona 2007:

European Journal of Cancer Supplements, Volume 5, Issue 6, September 2007, Page 4

Results of the Nordic randomised adjuvant trial of intermediate-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma

J. Hansson¹, S. Aamdal², L. Bastholt³, M. Hernberg⁴, B. Nilsson¹, U. Stierner⁵, H. von der Maase⁶

¹Karolinska Institutet, Dept of Oncology-Pathology, Stockholm, Sweden; ²The Norwegian Radium Hospital, Dept of Medical Oncology and Radiotherapy, Oslo, Norway; ³Odense University Hospital, Dept of Oncology, Odense, Denmark; ⁴Helsinki University Central Hospital, Dept of Oncology, Helsinki, Finland; ⁵Sahlgrenska University Hospital, Dept of Oncology, Gothenburg, Sweden; ⁶Aarhus University Hospital, Dept of Oncology, Aarhus, Denmark

Background: The trial was designed to investigate the effects of adjuvant post-operative therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b (IFN) in patients with stage IIB-C/III cutaneous melanoma. The outcome of maintenance treatment with IFN for 1 versus 2 years following a 4 week induction period was studied.

Materials and Methods: Between November 1996 and August 2004 a total of 855 patients were entered into the study. Patients were randomized in equal proportions to three study arms:

Arm A: Observation only. Arm B: induction: IFN 10MU S.C. 5 days/week for 4 weeks; maintenance: IFN 10MU S.C. 3 days/week for 12 months. Arm C: induction as arm B; maintenance: IFN 10MU S.C. 3 days/week for 24 months. Recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) were analysed using life table techniques, taking censored observations into account. Univariate analyses were performed with Kaplan-Meier and Log-Rank tests. Multivariate analyses were performed with Cox regression analysis.

Results: Adjuvant IFN therapy significantly improved RFS. Median RFS for Arm A: 20.5 months; Arm B: 37.7 months; Arm C: 24.0 months. Hazard ratio (HR) for recurrence for IFN treated patients (Arms B+C combined) was 0.82 ($p = 0.045$) compared to Arm A. HR for Arm B vs. Arm A: 0.76 ($p = 0.019$) and for Arm C vs. Arm A: 0.88 ($p = 0.217$). Adjuvant IFN therapy had no significant effect on OS. Median OS for Arm A: 54.6 months; Arm B: 69.6 months; Arm C: 55.4 months. Hazard ratio (HR) for death for IFN treated patients (Arms B+C combined) was 0.93 ($p = 0.515$) compared to Arm A. HR for Arm B vs. Arm A: 0.92 ($p = 0.484$) and for Arm C vs. Arm A: 0.95 ($p = 0.679$).

Conclusions: Adjuvant treatment with intermediate-dose IFN in high-risk melanoma patients significantly improved RFS without significantly increasing OS. There was no indication that prolonging the maintenance treatment with IFN from 1 to 2 years improved the outcome in these patients. Further translational research is ongoing to better define the subgroup of patients who benefit from adjuvant IFN therapy.

EORTC 18081

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital

E-mail: lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk

Adjuverende protokol under planlægning. De EORTC protokoller der evaluerede adjuverende IFN fandt, at det kunne være patienter med ulcererede melanomer, der havde overlevelsesgevinst af den adjuverende behandling. Den hypotese, der hermed er genereret, ønsker man at afprøve i et prospektivt randomiseret studie. Som planerne ser ud i dag, vil man randomisere patienter med ulcererede melanomer til observation eller adjuverende PEG-Interferon i en periode, formentlig 3 år. Nærmere oplysninger om denne protokol vil blive meldt ud i løbet af foråret 2009.

EORTC 18071

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital

E-mail: lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk

Adjuvant immunterapi med anti-CTLA-4 monoklonalt antistof (ipilimumab) versus placebo efter fuldstændig resektion af højrisiko stadium III melanom: Et randomiseret, dobbeltblindet fase 3 forsøg af EORTCs Melanom Gruppe

Formålet med denne undersøgelse er at bestemme effekten og sikkerheden af behandling efter operation med det monoklonale antistof Ipilimumab for at se, om behandlingen kan forbedre sygdomsfri overlevelse, samlet overlevelse og overlevelse uden fjernmetastaser. Undersøgelsen gennemføres som en dobbeltblind, placebokontrolleret, randomiseret undersøgelse, hvor Ipilimumab sammenlignes med placebo. Undersøgelsen vil blive udført med patienter, der aktuelt er sygdomsfrie, men som stadig har høj risiko for tilbagefald af melanom.

Patienter

I undersøgelsen vil 950 patienter med stadium III melanom blive randomiseret til behandling enten med Ipilimumab 10 mg/kg eller placebo. Behandlingen vil begynde efter operativ fjernelse af det primære melanom og regionale lymfeknuder. Ipilimumab indgives ved en 90-minutters infusion hver 3. uge med i alt 4 infusioner, derefter hver 12. uge i højst 3 år eller indtil recidiv, uacceptabel toksicitet eller patientønske om ophør med behandling. I løbet af undersøgelsen vil patienterne gennemgå helbredsundersøgelser og få taget blodprøver ved alle undersøgelsesbesøg. Patienterne får desuden udført en klinisk undersøgelse, får taget urinprøver, bliver vejret og i øvrigt tjekket for tegn på aktivitet af deres sygdom ved disse besøg. Herudover vil der blive foretaget CT eller MR scanninger, og livskvaliteten vil blive vurderet ved spørgeskemaer.

Bivirkninger

Erfaringerne med Ipilimumab stammer fra behandling af mere end 1800 patienter med metastaserende malignt melanom, heraf ca. 500 patienter der har fået behandling i den dosis, der anvendes i dette forsøg. Ca. 67 % af de patienter, der behandles med Ipilimumab, får kun svage bivirkninger. Det drejer sig primært om immun-relaterede bivirkninger med træthed, udslæt og kløe. Desuden kan der optræde mere alvorlige bivirkninger i form af såkaldte autoimmune reaktioner, hvor der kommer en immunreaktion mod kroppens egne celler. Disse bivirkninger kan optræde i mange forskellige organer, men ses hyppigst i tarmsystemet. Diaré er derfor en bivirkning, der ses relativt ofte. Men også hormonproducerende organer kan reagere (skjoldbruskkirtlen, binyrerne, hypofysen). Disse potentielt meget alvorlige bivirkninger gør, at patienterne skal følges meget tæt og have en meget omhyggelig information, før de påbegynder et behandlingsforløb. Patienterne skal døgnet rundt kunne kontakte den behandlende afdeling i tilfælde af nyopståede bivirkninger. Alle kendte bivirkninger er beskrevet i detaljer i den skriftlige patientinformation, der også angiver hvordan patienten skal reagere, hvis der opstår bivirkninger.

De første patienter ventes at kunne starte behandling i begyndelsen af marts 2009.

CD 137

Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital
E-mail: henrschm@rm.dk

På de onkologiske afdelinger i Odense og Århus har vi fra maj til august måned 2008 inkluderet patienter i dette multinationale randomiserede fase II forsøg. Det har været til 2. linje behandling, og det er et helt nyt princip indenfor immunterapien. Antistoffet virker ved at stimulere T-lymfocytter via en receptor på overfladen af disse. Vi har i 2 centre i Danmark ud af i alt 40 centre inkluderet 20 ud af alt 160 patienter. Inklusionen er afsluttet. Forsøget er midlertidigt blevet lukket i december måned grundet svær toksicitet hos 2 patienter i udlandet. Vi forventer en afklaring om det videre forløb i løbet af februar måned.

AZD6244 versus Temozolomid til patienter med metastaserende malignt melanom

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

Data fra dette studie med en MEK inhibitor til behandling af metastaserende malignt melanom blev præsenteret ved ASCO 2008: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 9033)
R. Dummer, C. Robert, P. B. Chapman, J. A. Sosman, M. Middleton, L. Bastholt, K. Kemsley, M. V. Cantarini, C. Morris, J. M. Kirkwood

Background: AZD6244 is an orally available, potent, selective, ATP uncompetitive inhibitor of MEK1/2, with preclinical and phase I data suggesting it has the potential for anti-tumor activity in pts with melanoma. Here we evaluate the efficacy and safety of AZD6244 vs TMZ in an overall population of advanced melanoma pts and in mutated BRAF (BRAF+) or mutated NRAS (NRAS+) subgroups. Methods: Eligibility included AJCC stage 3/4 malignant melanoma, RECIST measurable disease, and no prior chemotherapy for advanced melanoma. Pts were randomized 1:1 to AZD6244 (100mg BD continuously) or TMZ (200 mg/m² for 5 days, q28d). Pts randomized to TMZ could receive AZD6244 after disease progression. The primary outcome variable was progression-free survival (PFS), which was then adjusted for source of primary tumor (uveal vs non-uveal), mutation status, LDH (> or ≤2 x ULN), and WHO PS (0-2). Mutation status was assessed in archival or fresh tumor samples by DNA sequencing. Results: A total of 104 and 96 pts were randomized to AZD6244 and TMZ, respectively. To date, 146 pts have their mutation status confirmed, 67 were BRAF+, and 24 NRAS+. Of the non-uveal pts, 50% were BRAF+ and 68% were either BRAF+ or NRAS+. For PFS, there was no difference between the two treatment arms in the overall population (151 events; HR 1.07; 80% CI 0.86, 1.34) or in the BRAF+ subgroup (HR 0.85; 80% CI 0.58, 1.24). Overall survival (OS) data are immature (67 deaths) but the interim analysis showed no difference between the two arms in the overall population (HR 1.23; 80% CI 0.88, 1.71). In BRAF+ pts (25 deaths) the HR estimate for OS favored AZD6244 (HR 0.68; 80% CI 0.38, 1.21). Six pts receiving AZD6244 had a confirmed PR, of which 5 were BRAF+ (12% of BRAF+ pts). Nine pts receiving TMZ had a confirmed PR, 3 of which were BRAF+ (12% of BRAF+ pts). Commonly reported adverse events with AZD6244 were acneiform dermatitis (60%), diarrhea (56%), nausea (50%), peripheral edema (38%), fatigue (27%), and vomiting (26%). Updated trial data will be presented.
Conclusions: Anti-tumor activity with AZD6244 has been seen but there was no significant difference in PFS between the treatment arms. The trial is being followed for mature OS data.

Temozolomid og immunrespons

Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

E-mail: imsv@heh.regionh.dk

Temozolomid (TMZ) er et oralt cytostatica, der penetrerer blod-hjernebarrieren godt. Det er et lipofilt derivat af dacarbazin (DTIC) og den cytotoxiske virkning af MTIC menes hovedsagelig at skyldes alkylering af DNA. Det er vist i flere mindre fase II studier, at TMZ kan medføre regression af hjernemetastaser hos patienter med malignt melanom og har også effekt på andres systemiske metastaser med nogenlunde samme responsrate som DTIC.

Endvidere vides TMZ at kunne nedsætte lymfocytindholdet i blodet. Nyere forskning har vist, at kræftpatienter har et øget niveau i blodet af en undergruppe af lymfocytter kaldet regulatoriske T-celler. Disse celler kan hæmme et immunforsvar mod kræftceller og dermed hindre effekten af immunstyrkende terapier. Dette projekt har til formål at undersøge, om der sker en ændring i antal og funktion af disse regulatoriske T-celler i blodet hos patienter med udbredt modermærkekræft under behandling med temozolomid. Samt at belyse hvorvidt eventuelle ændringer har en sammenhæng med behandlingsrespons.

Til det formål indsamles blodprøver og nedfryses immunceller fra 20 patienter med udbredt modermærkekræft forud for og under temozolomidbehandling. Patienter inkluderes i Odense og på Herlev Hospital og analyserne foregår på Herlev Hospital.

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

Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

E-mail: henrsch@rm.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 behandlingskriterier 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.

Dendritcellevacciner

Eva Ellebæk, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

E-mail: evaell02@heh.regionh.dk

Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

E-mail: imsv@heh.regionh.dk

På Onkologisk Afdeling, Herlev Universitets Hospital har en forsøgsprotokol til afprøvning af dendritcelle-baseret vaccinationsterapi i kombination med lavdosis cyklofosamid været åben siden efteråret 2008. Der er pr. 1. januar 2009 inkluderet 8 patienter med progredierende dissemineret malignt melanom i protokollen, og der vil i alt blive inkluderet 25 patienter. Protokollen forventes afsluttet i forsommeren 2009.

Tidligere protokol har vist, at behandling med dendritcellevaccination kan holde sygdommen i ro hos ca. en tredjedel af patienter med malignt melanom i en kortere periode. Ved løbende undersøgelser af immunreaktiviteten i blodet hos disse patienter har vi set, at under denne behandling stiger antallet af immunceller, der hæmmer immun-responset (regulatoriske T-celler).

Formålet med den igangværende protokol er at belyse, hvorvidt en lav dosis kemoterapi (cyklofosamid) og en cyclooxygenase-2 hæmmer (Celebra) er i stand til at nedsætte antallet af regulatoriske T-celler og deres immun-supprimerende funktion, og om man derved kan øge det immunologiske respons og den kliniske effekt af dendritcellebaseret vaccinationsterapi. Dette vil blive vurderet ved analyse af indholdet af immunceller i blodprøver fra patienter under behandlingsforløbet, samt ved evaluering af tumorrespons.

Prognostisk værdi af YKL-40 ved stadium IIB-III melanom

Merete Krogh, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

E-mail: merete.krogh@ouh.regionsyddanmark.dk

YKL-40 er et protein, som har negativ prognostisk værdi ved mange solide cancerformer, inklusiv melanom stadium I-II og IV^{1,2}. 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 et af tre studier vedrørende adjuverende interferon: Det nordiske studie, EORTC 18952 eller EORTC 18991. Patienterne i det nordiske studie og EORTC 18952 er opereret for stadium IIB-III melanom, og blev randomiseret til observation eller henholdsvis et eller to års behandling, hvor patienterne i EORTC 18991 alle

havde stadium III melanom, og blev randomiseret mellem observation eller 5 års behandling med pegyleret interferon. Vi vil dels undersøge den prognostiske værdi af en forhøjet baseline serum YKL-40, dels undersøge om en stigning i YKL-40 under follow-up varsler klinisk recidiv, og således kan være værdifuld i forbindelse med tidlig opsporing af recidiv. Endvidere undersøges primærbiopsierne fra den danske subpopulation i det nordiske studie, i alt 245 patienter, med henblik på om der er prognostisk værdi af forhøjet YKL-40 ekspression.

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.

¹ 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 stadium I/II malignt melanom

Trine Øllegaard Jensen, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

E-mail: trinejen@rm.dk

Baggrund: Der er et stort behov for at forstå de faktorer der er afgørende for metastaseringen af modermærkekræft. Indtil nu har flere studier vist at immunceller har betydning for visse kræftformers 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.

Formål: Dette ph.d.-studie undersøger infiltrationen af en række immunceller og relaterede proteiner i blodet og i modermærker fra patienter med tidligt stadium modermærkekræft.

Perspektiver: Vi håber på, at det vil munde ud i en bedre forståelse af immunresponsen og dens betydning for tidligt stadium modermærkekræft. Det vil bedre vores muligheder for at udpege patienter med dårlig overlevelse.

Status: Indtil nu tyder vores undersøgelser på at immunceller fra det innate immunsystem såsom antiinflammatoriske makrofager (M2) og neutrofile granulocytter er associerede med kortere overlevelse efter operation for modermærkekræft. Derimod har immunceller inden for det adaptive immunsystem (bl.a. T-lymfocytter) ingen betydning. Vi har desuden fundet, at enkelte modermærkekræftceller udtrykker makrofag overflademærker og at dette kan være associeret med en øget risiko for senere at dø af sygdommen.

Coley's toxin som behandling af metastaserende malignt melanom – Clinical protocol

Anne Helene Jakobsen, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

E-mail: annejako@rm.dk

An open, combined phase I and II study evaluating the efficacy and tolerability of the administration of Coley Fluid IV in patients with unresectable stage III and IV melanoma, stage IV bladder cancer stage IV sarcoma

Projektet er et klinisk fase I/II forsøg vedrørende behandling med Coley's toxin til patienter med metastatisk sygdom.

Studiet er en videreføring/afprøvning af et over 100 år gammelt princip, som startede med ortopædkirurgen William Coley, der behandlede flere hundrede patienter med avanceret og metastatisk sygdom med Coley's toxin, der er en dræbt bakteriel vaccine bestående af *Streptococcus pyogenes* og den gram negative bakterie *Serratia marcescens*. Et af nøgle-aspekterne ved denne behandling var induktion af feber. Efterfølgende er det meget der tyder på, at jo højere temperatur, des bedre respons, et princip vi i høj grad vil viderefølge.

Den teoretiske baggrund for forsøget er, at et bakterielt stimulus, som vaccinen jo er, kan stimulere tumorinfiltrerende leukocytter både i kraft af et systemisk, febrilt respons og en lokal inflammation svarende til tumorlæsionen, til at blive bekæmpende og cytotoxiske, og således medføre celledrab tumorregression.

Studiet vil inkludere patienter i PS 0-1 med metastatisk malignt melanom, dissemineret blærecancer og sarkom. I alt 60 patienter vil indgå i forsøget.

Vaccinen vil fortrinsvis blive givet intravenøst, men ved tilgængelige tumorlæsioner så som metastaser i hud og lymfeknuder, vil behandlingen også gis intratumoralt. Dosering afhænger af det febrile respons hvor der tilstræbes at patienterne skal få feber over 39°.

Primære endepunkt er responsrate. Sekundære endepunkt er overall survival, progressionsfri overlevelse og tolerabilitet.

Det tilstræbes, at patienterne skal have foretaget tumorbiopsier inden og under behandlingen sammen med en blodprøve men henblik på diverse immun analyser. Disse analyser vil danne grundlag for den translationelle del af studiet, hvilket forventes at udgøre et selvstændigt ph.d.-projekt.

Multicenter studium af to histologiske udskæringsprotokoller for sentinel nodes – EORTC protokollen og Århus protokollen

Rikke Riber-Hansen, Patologisk Institut, Vejle Sygehus

E-mail: rikkribe@rm.dk

Torben Steiniche, Klinisk Patologi, Vejle Sygehus.

E-mail: torben.steiniche@slb.regionsyddanmark.dk

Randomisering af melanompatienter til protokollert behandling beror i høj grad på de histopatologiske fund, så som primærtumors tykkelse og status af sentinel node biopsien. Udviklingen af forskellige histologiske sentinel node udskæringsprotokoller har beroet på en udbredt antagelse om, at metastaserne primært vil lejre sig i ækvatorialplanet af lymfeknuderne, strækkende sig fra den konvekse overflade til hilusområdet.

Vi har nu vist, at metastaserne findes jævnt fordelt i alle niveauer af lymfeknuderne og at metastaser, der lejrer sig udelukkende perifert *versus* metastaser, der ligger udelukkende centralt, har samme størrelse. Vi har desuden vist, at komplet trinskæring af sentinel nodes vil sikre en høj metastasedetektrationsrate, at alle store metastaser bliver fundet og at metastaserne kan måles på en reproducerbar måde uden systematisk bias. Vores data viser desuden, at en måling af den største metastase diameter er meget påvirkelig af den histologiske udskæringsprotokol. Dette skyldes, at den *største* metastasediameter kun kan forblive konstant eller blive større, hvis man undersøger ekstra trin.

EORTC protokollen for udskæring af sentinel nodes har en høj rapporteret metastasedetektrationsrate, men undersøger kun ca. 1/5 af lymfeknudernes udstrækning, nemlig den centrale del. I alt 20 % af patienterne i vores kohorte har metastaser udenfor EORTC-protokollens undersøgelsesområde, men vi har ikke undersøgt den centrale del af lymfeknuderne med samme grundighed som EORTC protokollen gør. Derfor har vi fået tilladelse fra Videnskabs Etsk Komité og Datatilsynet til at kombinere de to undersøgelsesmetoder i et multicenterstudium, som alle relevante danske patologiske institutter inviteres til at deltage i. Dette studium vil søge at afklare, hvor mange metastaser de to protokoller finder hver især og hvor store de oversete metastaser for hver af de to protokoller er.

T-celle baseret immunterapi

Eva Ellebæk, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital

E-mail: evaell02@heh.regionh.dk

Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Universitets Hospital

E-mail: imsv@heh.regionh.dk

T-celle baseret immunterapi er et eksperimentelt behandlingsprincip med tumorspecifikke T-celler, der *ex vivo* er aktiveret til en specifik reaktion mod cancercellerne. Denne eksperimentelle behandlingsform har været afprøvet i USA på patienter med avanceret malignt melanom, og der er her registreret både komplet og partielt sygdomssvind, hvor 50 % af patienterne opnåede målbart sygdomssvind.

Tumorer er ofte infiltrerede af store mængder T-celler (tumor infiltrerende lymfocytter), som specifikt genkender tumor antigener, men typisk er inaktive. Det er muligt i laboratoriet at opformere og genaktivere sådanne cytotoksiske T-celler til tumorcelledrab. Patienternes eget tumorvæv præpareres i laboratoriet, således at de cytotoksiske T-celler, der har størst aktivitet overfor autologe tumorceller, aktiveres og opformeres *in vitro*.

Behandlingen bygger på at reinfundere disse celler i patienten forudgået af en uges lymfocytdepleterende kemo-terapi og efterfulgt af 14 dages daglige subkutane IL-2 injektioner.

Det primære mål er at vurdere sikkerheden og tolerabilitet af behandlingen, mens det sekundære mål er at belyse, hvorvidt cellulær immunterapi kan inducere et målbart immunrespons mod tumorceller. Det tertiære formål er at vurdere den kliniske effekt af behandlingen bedømt ved den objektive responsrate. Derudover bedømmes varighed af respons samt overlevelse.

Undersøgelsen er et pilotstudie, der vil foregå på Herlev Universitets Hospital, hvor vi vil behandle 6 patienter med progredierende dissemineret malignt melanom. Patienterne vil kun modtage én behandlingsserie, og vil efterfølgende blive fulgt ved kontrolbesøg.

Inklusion af patienter forventes at opstarte i forsommeren 2009.

Mikro RNA udtrykkelse i melanocytiske nævi og malignt melanom

Martin Glud, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet

E-mail: martin.glud@dadlnet.dk

Bidrag ikke modtaget.