

DMG-Nyhedsbrev nr. 9

- DMG-2010
- Patologi
- Kirurgi
- Sentinel node diagnostik
- Hyperterm regional perfusion (HRP)
- Adjuverende protokoller
- Metastaserende sygdom
- Ph.d.-studier

DMG 2010

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

Næstformand: Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail:

lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk

DMG og de nationale infrastrukturer vedrørende kræftbehandling og kræftforskning

I februar 2005 har et udvalg vedrørende Kræft og Forskning (**KOF-udvalg**) nedsat af SSVF på anbefaling af Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Sundhedsstyrelsen og Kræftens Bekæmpelse publiceret en rapport "Klinisk kræftforskning i Danmark". Rapporten blev et solidt fundament for senere Kræftplan II.

KOF-udvalget har anbefalet, at der sker en styrkelse af de landsdækkende cancerspecifikke grupper ved oprettelse af **Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG)**.

DMCG blev oprettet kort efter og er en sammenslutning af 18 cancerspecifikke multidisciplinære grupper. DMG www.melanoma.dk er blevet én af dem.

De 18 grupper har omtrent samme formål, som er:

- at drive kliniske databaser
- at gennemfører kliniske protokoller
- at koordinere behandling og forskning
- at etablere internationale kontakter
- at bidrage til overvågning af specifik kræftsygdom
- at bidrage til spredning af viden om den pågældende kræftsygdom
- at udarbejder retningslinjer for diagnostik og behandling af sygdom

Organisation og statutter af disse grupper ligner meget DMG's organisation og statutter.

DMCG's har som formål at:

- etablere samarbejde mellem de enkelte specifikke multidisciplinære cancerspecifikke grupper
- varetage rådgivning overfor andre instanser vedrørende de multidisciplinære cancerspecifikke gruppers funktioner og finansiering
- at varetage rådgivning overfor andre instanser om organisatoriske forhold vedrørende den kliniske kræftforskning

DMCG består af op til 3 repræsentanter for hver af de multidisciplinære cancerspecifikke grupper. Der vælges en formand og en sekretær for 2 år ad gangen med mulighed for genvalg.

Hjemmesiden er www.dmcg.dk

KOF-udvalget har ligeledes anbefalet, at der gennemføres udbygning af Regional Infrastruktur for Klinisk Kræft Forskning (**RIKK**), som burde fortsat forbliver forankret i de tre eksisterende universitets forskningsfora Nord, Syd og Øst.

De regionale RIKK skal omfatte:

- **Kompetence Centre (KC) Nord, Syd og Øst**
- kliniske forskningsenheder
- initiativer igangsat af DMCG

RIKK skal sikre rammer for klinisk kræftforskning herunder at:

- kræftpatienter tilbydes en forskningsbaseret behandling med mulighed for deltagelse i kliniske behandlingsforsøg
- resultater af kræftforskning implementeres i klinikken
- der sker integration mellem primær og sekundær sundhedssektor

I forbindelse med indførelsen af Kræftplan II, udarbejdelsen og igangsætning af Kræft Forløbs pakker, dannelsen af Danske Regioner og udarbejdelsen af Kræftplan III opstod et behov for dannelsen af andre koordinerende organer på national plan herunder **Kræftstyregruppe, Den nationale Task Force for Patientforløb på Kræftområdet og Kræftforskningsforum. DMCG er repræsenteret i alle disse koordinerende organer.**

DMG har to gange fået bevilget penge fra Puljen til Styrkelse af Infrastruktur for Klinisk Kræftforskning. De væsentlige forestående organisatoriske opgaver er online registrering i DMG database og validering af databasen. Der er indgået samarbejde med DAHANCA, Eksperimentel Klinisk Onkologi (EKO) i Århus og Competence Center Øst (KCØ) om løsning af opgaven.

Konklusion

Dansk Melanom Gruppe (DMG) er forankret i Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG), har et fast tilhørsforhold til Competence Center Øst og samarbejder med DAHANCA og EKO og er finansieret af Puljer til Styrkelse af Infrastruktur for Klinisk Kræftforskning.

Patologi

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

Eva Spaun, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, e-mail: eva.spaun@rn.dk

Arvelige defekter og malignt melanom

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 Universitæts Hautklinik Tübingen, Tyskland. Som sammenligningsgrundlag indgår melanom-frie alderssvarende deltagere fra Herlev-Østerbrounderundersøgelsen, 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 to år og har allerede indsamlet 2500 melanom patienter. Vi håber på at indsamle 5000. Mange tak til de involverede patienter, læger, sygeplejersker og sekretærer.

Kirurgi

Kontaktperson: Karin Dahlstrøm, Plastikkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, e-mail: kada@heh.regionh.dk
Morten Bischoff-Mikkelsen, Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail: bischoff@ouh.regionsyddanmark.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 Danmark.

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 askil dissektion med level I, II og III som vanligt. Minimum 10 lymfeknuder.

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

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

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

Dette er en ændring i forhold til normal standard i Danmark, hvor der oftest kun foretages iliaca-eksairese 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 positive 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 positiv glandel uden drænage til parotisgebetet.

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

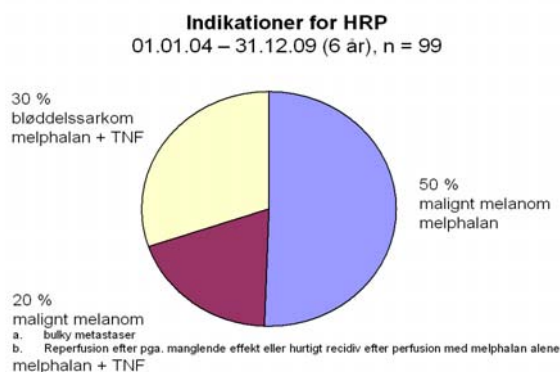
Ved posteriore læsioner skal der foretages fjernelse af sub-occipitale glandler sammen med radikal halsglandel-eksairese.

Hyperterm regional perfusion (HRP)

Kontaktperson: Grethe Schmidt, Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet, e-mail: grethe.schmidt@rh.regionh.dk

Rigshospitalet har landsfunktion for hyperterm regional perfusion (HRP). Ekstremitetsperfusion blev introduceret på Rigshospitalet i 1993, begrænset til underekstremiteter og kun med melphalan (Alkeran®). I 2004 introduceredes perfusion af arme samt kombinationsbehandling med melphalan + tumornekrotiserende faktor alfa, TNF-alfa (Beromun®) til behandling af bulky melanometastaser. Indikationen for HRP kunne samtidig udvides til også at omfatte bløddelssarkom, som neoadjuvant behandling i ekstremitetsbevarende øjemed. Gennem de seneste 6 år har vi i gennemsnit foretaget 17 perfusioner pr. år (11 - 27).

Indikationerne for HRP fremgår af figuren:



Ved malignt melanom tilstræbes maksimalt perfusionsområde, dvs. så proksimal kanylering som muligt, oftest i vasa iliaca ext. alternativt vasa femoralis på UE og vasa axillaris alternativt vasa brachialis på OE. Der er også mulighed for kanylering af vasa poplitea i knæhasen ved behov.

Indikation ved kurativt intenderet HRP:

- Udbredt lokoregional spredning af malignt melanom, hvor kirurgisk radikal behandling ikke er realistisk
- Hyppige lokoregionale recidiver, recidivfrit interval < 3 måneder, men må vurderes individuelt
- Udbredt primærtumor

Sygdommen skal som hovedregel være lokaliseret inden for perfunderede område

Indikation ved palliativ HRP:

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

Generelle forudsætninger:

- Patienten skal kunne tåle generel anæstesi i 6 - 8 timer
- Kardiovaskulær sygdom eller inkompensation, kun i let grad. Ved TNF-perfusion NYHA klasse ≤ II
- Ved TNF-perfusion må der ikke foreligge kontraindikation for anvendelse af vasoaktive aminer
- Palpabel puls i femoral-/axillærerne og perifere kar

Patientinformationspjece kan downloades fra [www.rigshospitalet.dk/Afdelinger/HovedOrtoCentret/Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling/Sygdom og behandling/Hyperterm Regional Perfusion](http://www.rigshospitalet.dk/Afdelinger/HovedOrtoCentret/Klinik%20for%20Plastikkirurgi%20og%20Brandsårsbehandling/Sygdom%20og%20behandling/Hyperterm%20Regional%20Perfusion).

Henvielse sendes til

Visitationen
Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling
Rigshospitalet, Afsnit 2-10-2
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

FAX: 3545 2667 ell. 3545 2102
EDIFACT lokationsnr. 5790000188086
Tlf: 3545 2635

Adjuverende behandling

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

EORTC 18071

*Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail: lars.bastholt@ouh.regionyddanmark.dk
Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, e-mail: henrsch@rm.dk
Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: imsv@heh.regionh.dk*

Denne EORTC-protokol tester adjuverende immunterapi til patienter, der er opereret for malignt melanom med makroskopisk lymfeknudemetastaser.

Makroskopisk lymfeknudemetastaser i denne sammenhæng er defineret som palpable lymfeknudemetastaser enten ved primærdiagnosen eller under follow-up, men også patienter hvor der er sentinelle lymfeknudemetastaser. I de tilfælde, hvor der kun er en enkelt lymfeknudemetastase, skal denne metastase have en størrelse, der er > 1 mm.

Patienterne, der inkluderes i protokollen, randomiseres dobbeltblindt til placebo/ipilimumab. Ipilimumab er et antistof, der blokerer CTLA-2 receptoren på aktiverede T-lymfocytter. Derved vedligeholdes et immunrespons meget længere end normalt. Man kan i praksis sige, at man anbringer en "klods under bremsen" på immunsystemet. Bivirkningerne relateres på den baggrund primært til immunsystemet, hvor klinisk latente autoimmune lidelser hos patienten potentielt kan blive aktiverede under behandlingen. Det betyder, at vi fra alle organsystemer kan risikere at se bivirkninger. Hittidige opgørelser har vist, at ca. 1/3 af de patienter, der behandles med ipilimumab, vil bemærke betydende bivirkninger.

Behandlingen tilbydes på de onkologiske afdelinger i Herlev, Århus og Odense. Per 01.05.2010 er der randomiseret følgende antal patienter:

Herlev: Screenet antal patienter: 20, randomiseret antal patienter: 5
Århus: Screenet antal patienter: 12, randomiseret antal patienter: 10
Odense: Screenet antal patienter: 19, randomiseret antal patienter: 6

Baseret på de opgørelser der er lavet hidtil i studiet, så adskiller bivirkningsprofilen sig ikke fra den profil, vi har kendt fra patienter med metastaserende malignt melanom, som har fået behandling med ipilimumab. Vi kan dog også allerede nu bekræfte, at der hos en del af patienterne er ganske markante bivirkninger og flere patienter har pga. bivirkninger også måttet ophøre med behandlingen igen. Det er dog vigtigt at understrege, at bivirkningerne er reversible og at de i de fleste tilfælde vil kunne behandles med steroid. Det skal dog også pointeres, at bivirkningerne er langvarige og at det vil være nødvendigt med en langvarig steroidbehandling hos patienter med betydende bivirkninger.

Det er vigtigt at alle plastikkirurgiske afdelinger, der behandler melanompatienter, er opmærksomme på at visitere patienter til denne protokol på ét af de tre centre, der er med i det videnskabelige projekt. Kontaktpersoner for projektet er anført ovenfor.

Metastaserende malignt melanom

Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail: lars.bastholt@ouh.regionsyddanmark.dk
Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, e-mail: henrsch@rm.dk
Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: imsv@heh.regionh.dk

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 informations samtalen tilbudt indgang i en videnskabelig undersøgelse, hvor der tages blod- og vævsprøver.

T-celle baseret immunterapi

Eva Ellebæk, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: evaell02@heh.regionh.dk
Trine Zeeberg, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: trzebu01@heh.regionh.dk
Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: imsv@heh.regionh.dk

På Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, er et pilotstudie med T-celle baseret immunterapi i øjeblikket åben for inklusion af patienter med dissemineret malignt melanom.

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 cytotoxiske T-celler til tumorcelledrab. Patienternes eget tumorvæv præpareres i laboratoriet, således at de cytotoxiske 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 kemoterapi og efterfulgt af 14 dages daglige subkutane IL-2 injektioner.

De første 5 af i alt 6 planlagte patienter er inkluderet, og idet der ikke er set uventede alvorlige bivirkninger, er der anmodet om og givet tilladelse til at øge antallet af patienter til i alt 14, således at også den kliniske effekt af behandlingen kan belyses.

Nyt fra ASCO - Ipilimumab

På dette års ASCO-møde i Chicago blev det første randomiserede fase III studie med forbedret overlevelse ved metastatisk melanom præsenteret. Det blev vist, at Ipilimumab alene eller i kombination med gp100 vaccine øger overlevelsen i forhold til patienter behandlet med gp100 vaccine alene. Ipilimumab blev givet som 4 behandlinger med 3 ugers interval med dosis 3 mg/kg og med mulighed for re-induktion.

Alle patienterne havde tidligere progredieret på anden systemisk behandling, heraf ca. 23 % på Interleukin-2. Der var i alt 676 patienter, hvoraf 38 % havde forhøjet LDH og ca. 11 % havde hjernemetastaser ved behandlingsstart.

Studiets primære endepunkt var overall survival. Hazard ratio for overlevelse viste en 32 % og 34 % reduktion i risiko for død i de to ipilimumab arme mod vaccine armen. Bedste respons rate var 10.9% for patienter der modtog ipilimumab, 5.7 % for kombinationen, og 1.5 % for gp100 vaccinen alene. Ipilimumab var for hvert evalueret endepunkt bedre end enten kombinationen eller gp100 alene.

Resultaterne blev samme dag publiceret i NEJM og betegnes allerede nu som et landmark study. Der forventes senere på året resultater fra et andet studie, hvor den formentlig mere effektive dosis 10 mg/kg sammen med dacarbazine er sammenlignet med Ipilimumab alene.

REF: Hodi et al. NEJM, 5 Juni 2010

Dendritcellevacciner

Eva Ellebæk, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: evaell02@heh.regionh.dk

Lotte Engel-Nørregård, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: loteng02@heh.regionh.dk

Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: imsv@heh.regionh.dk

Der er i øjeblikket to forsøgsprotokoller med dendritcellevaccination til patienter med malignt melanom på Herlev Hospital, Onkologisk Afdeling.

Protokollen til afprøvning af dendritcelle-baseret vaccinationsterapi i kombination med lav-dosis cyklofosamid, en cyclooxygenase hæmmer og IL-2 er lukket for inklusion. Der er i alt blevet inkluderet 25 evaluérbare patienter og flere af disse er fortsat under behandling.

De foreløbige resultater tyder på, at behandlingen har kunnet holde sygdommen i ro hos ca. halvdelen af patienterne i en kort periode og hos enkelte patienter i en længere periode (10 måneder). Tidligere protokol med lignende behandling, men uden supplerende kemoterapi, resulterede i sygdomsstabilisering hos ca. en tredjedel af patienterne i en kortere periode.

Baggrunden for at supplere med kemoterapi er, at man ønsker at hæmme immunsupprimerende celler (regulatoriske T-celler), som vi så en primær stigning af i den tidligere protokol. Ved undersøgelse af immunrespons hos patienter i denne protokol ses imidlertid stadig en initial stigning i antallet af regulatoriske T-celler.

En ny dendritcellevaccinationsprotokol til patienter med dissemineret malignt melanom og cancer mammae er netop opstartet og åben for inklusion.

Her benyttes en ny metode, hvor dendritcellerne transfekteres med antigenet for således at omgå HLA-A2 restriktionen. Behandlingen suppleres med lavdosis cyklofosamid som tabletbehandling hver 2. uge. Fem patienter er inkluderet og i alt skal 25 evaluérbare patienter behandles.

Metastaserende okulært malignt melanom

Niels Gyldenkerne, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail:

niels.gyldenkerne@ouh.regionsyddanmark.dk

Der forekommer ca. 55 nye tilfælde af okulært malignt melanom om året i Danmark. Omkring halvdelen af disse vil metastasere, oftest i form af levermetastaser. Utallige behandlingsregimer har været forsøgt, specielt med kemoterapi og immunterapi, men resultaterne har været nedslående.

Ved seneste europæiske kongres for medicinsk kræftbehandling (ESMO 2009) blev der præsenteret resultater fra et compassionate use program for 13 patienter med metastaserende okulært malignt melanom, hvor der fandtes klinisk effekt af cytotoxisk T- lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) antistof, Ipilimumab.

Vi har i Danmark erfaring med behandling med Ipilimumab (se EORTC 18071) og har taget kontakt til kolleger på onkologiske afdelinger i Sverige, Norge og Finland mhp. en fase II undersøgelse.

Indtil der er etableret en regulær fase II undersøgelse, har vi mulighed for at behandle med Ipilimumab i et såkaldt "Expanded Access Program", hvor patienten modtager Ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge, i alt 4 serier. Dette behandlingstilbud vil være etableret på de tre Onkologiske Centre involveret i melanombehandling. Desuden vil vi opfordre de øvrige nordiske lande til også at anvende denne behandlingsmodalitet og vi vil tilstræbe en central registrering af behandlingsresultaterne mhp. eventuel publikation.

Coley's toxin som behandling af metastaserende malignt melanom – Clinical protocol - kampen mod Lægemedelstyrelsen fortsætter

Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, e-mail: henrsch@rm.dk

Anne Helene Køstner, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, e-mail: annejako@rm.dk

Så er der gået et år, siden protokollen vedrørende Coley's toxin blev indsendt til Lægemedelstyrelsen, og vi - og ikke mindst vore patienter - venter stadigvæk på den fornødne tilladelse til at gå i gang med forsøget. Problematikken er fortsat den samme; manglende GMP-godkendelse af forskningslaboratoriet i Canada, der producerer vaccinen.

Protokollen, som omhandler behandling med den bakterielle vaccine Coley's toxin, er et kombineret fase I/II studie til patienter med metastatisk cancer, herunder malignt melanom. Selve Coley's toxin er som nævnt en dræbt, bakteriel vaccine bestående af de to bakterier *Streptococcus pyogenes*, der giver erysipelas, og den gram negative bakterie *Serratia marcescens*. Behandlingen gives intravenøst og hvis muligt også intratumoralt, i håb om at inducere et proinflammatorisk immunrespons både lokalt i tumormikromiljøet såvel som systemisk. Et af hovedelementerne i behandlingen med Coley's toxin er at inducere feber med temperatur > 39° C, eftersom feber inducerer en kaskade af immunreaktioner og "booster" immunsystemet. Det er således vores hypotese, at vi på denne måde kan vende immunresponsen fra at være tumorunderstøttende til at være cytotoxisk og tumorbekæmpende.

MEN Lægemedelstyrelsen har endnu ikke truffet en afgørelse i sagen om, hvorvidt der kan gives dispensation fra GMP-kravet (Good Manufacturing Practise). Dette til trods for utallige korrespondancer, omtale i Dagens Medicin, inspektorbesøg på laboratoriet fra de canadiske myndigheder samt firmaets forbedrede arbejdsgange og ekstra kontrol procedurer for at sikre kvaliteten og renheden af vaccinen. De resterende punkter der gør, at firmaet ikke opfylder GMP-kravet, går på procedurer og akkreditering i forhold til masseproduktion og kommerciel fremstilling, hvilket jo slet ikke er tilfælde ved et fase I forsøg. FDA derimod kan godt se den kliniske relevans, og afviger fra GMP-kravet vedrørende kliniske forsøg i tidlige stadier. Det er derfor utroligt og uforståeligt, at den danske Lægemedelstyrelse skal være strengere end den amerikanske, og stift følger et regelsæt, der ikke giver mening i den kliniske sammenhæng. Og det hele vel vidende, at det gælder alvorlige syge og døende patienter, for hvem der desværre ikke er andre behandlingsmuligheder.

Genterapi med plasmid AMEP

Iben Spanggaard, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: ibespa03@heh.regionh.dk

Julie Gehl, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: juge@heh.regionh.dk

På Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, er et fase I forsøg med non-viral genterapi i øjeblikket åben for inklusion af patienter med dissemineret malignt melanom. Væsentligste inklusionskriterium er, at patienterne har mindst to kutane eller subkutane metastaser i størrelsen 1,0 til 1,5 cm i diameter. Patienterne må gerne have hjernemetastaser.

Genterapi i form af gen elektrotransfer er et behandlingsprincip, hvor man ved hjælp af korte elektriske pulser kan permeabilisere cellemembraner (elektroporation). Ved elektroporation kan molekyler, som normalt ikke kan passere cellemembranen, få adgang til cellens cytosol. Teknikken udnyttes allerede til at øge effekten af kemoterapi (såkaldt elektrokemoterapi). Ved hjælp af de elektriske pulser er det også muligt at overføre DNA til celler og dermed lave genterapi. Det transgene protein virker naturligvis lokalt, men man satser tillige på en systemisk virkning via blodbanen.

Det anvendte gen i forsøget er **plasmid AMEP**, som koder for et protein (AMEP), der specifikt binder to integriner $\alpha v\beta 3$ og $\alpha 5\beta 1$. Prækliniske studier har vist, at $\alpha v\beta 3$ og $\alpha 5\beta 1$ integriner er overudtrykt på metastatiske melanomceller såvel som endothelceller med angiogen fænotype. Målet med behandlingen er således at hæmme både angiogenese og proliferation af tumorceller fra malignt melanom. Behandlingen består i intratumoral injektion af plasmid AMEP ind i kutane eller subkutane metastaser under lokal anæstesi.

Kortvarige elektriske pulser via nåle-elektroder i tumor appliceres umiddelbart efter plasmid injektion for at sikre optimal levering af genet til tumorcellerne. Behandlingen gentages efter en uge, hvor samme kutane metastaser behandles. Forsøgspersonerne møder efterfølgende til fire ambulante kontrolbesøg over en syv ugers periode. Yderligere information fås ved at google 'elektrogenterapi' eller på www.cancer.dk

MikroRNA ekspression i melanocytiske nævi og maligne melanomer

Martin Glud, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet, e-mail: glud.martin@gmail.com

Baggrund

I 1993 blev de første mikroRNA'er (miRNA) opdaget, da amerikanske forskere opdagede molekylerne i rundorme. Først 8 år senere fandt man de samme molekyler hos mennesket, og i dag har man identificeret over tusinde forskellige humane miRNA'er.

MiRNA er en gruppe af ganske små ikke-protein-kodende molekyler, bestående af 17-22 nukleotider, som regulerer mindst 30 % af vores gener gennem hæmning af translationen af messenger-RNA (mRNA) til protein.

Det umature miRNA opstår i genomet fra individuelle gener eller introns i andre gener. Disse forstadier gennemgår en række enzymatiske processer i cellekernen og cytoplasmaet, hvorefter der ved hjælp af ribonukleaser sker en kløvning af den dobbeltstrengede struktur til to enkeltstrengede. Det aktive enkeltstrengede miRNA inkorporeres i et protein kompleks (miRISC), og kan derved genkende og binde sig til mRNA. Når binding sker nedreguleres produktionen af protein, enten gennem translationel hæmning eller nedbrydning af mRNA.

Opdagelsen af miRNA og andre RNAi molekyler har været revolutionerende indenfor molekylærbiologien med hensyn til forståelsen af den humane genetiske regulering og udløste i 2006 Nobelprisen i medicin.

MiRNA er involveret i fundamentale biologiske processer såsom celledeling, proliferation, differentiering, apoptose og har således betydning for opretholdelse af celle homeostase.

På den baggrund, er det nærliggende at forestille sig, at disse molekyler har betydning for sygdomsudvikling. Flere funktionelle studier har bekræftet, at en deregulering af miRNA i forskellige vævstyper kan forårsage sygdomsudvikling, inklusiv cancer. Ydermere, har man indenfor flere cancerformer fundet, at miRNA profiler relaterer sig til tumorstadiet og prognose. Der er derfor stor forventning om, at miRNA har potentiale som diagnostisk og prognostisk biomarkør samt er et muligt behandlingsmål eller -middel. Opdagelsen og den mulige anvendelse af disse miRNA harmonere ganske godt med de senere års interesse for "individuel behandling".

MiRNA og melanom

Indenfor malignt melanom har flere forskergrupper forsøgt at definere såkaldte onkomiRs (miRNA'er med tumor suppressor eller onkogen effekt) med relation til sygdommen. Det første studie kom i 2006, hvor Zhang *et al* undersøgte ændringer af DNA copy number blandt flere gener for miRNA i melanom cellelinier. Efterfølgende har flere grupper fundet interessante miRNA'er med potentiel betydning for udvikling og progression af melanom til dissemineret stadium.

Kendetegnende for de første studier var, at de var udført på forskellige melanom cellelinier og ikke humane, kliniske prøver.

Vi påviste i 2008, at det var muligt at benytte humane formalin-fikserede, paraffin indstøbte nævus og melanom prøver. Efterfølgende har vi forsøgt at identificere miRNA'er med betydning for tidlig metastasering. Ved hjælp af laser-capture mikroskopi har vi i et studie isoleret humane melanomceller fra to grupper patienter med kutan malignt melanom med hhv. negativ og positiv sentinel node biopsi (SNB). Blandt andet fandt vi miR-125b nedreguleret i gruppen med positiv SNB, som kunne være et udtryk for en mulig betydning i tidlig metastasering. Dette er i overensstemmelse med andre studier foretaget på melanom-cellelinier og dysplastiske nævi samt resultater fra studier indenfor andre kræftformer.

Igangværende funktionelle studier af miRNA-125b's betydning vil forhåbentligt bekræfte ovenstående.

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 (H Schmidt. J Clin Oncol 2006; H Schmidt. Cancer 2006). Den nøjagtige funktion af YKL-40 er endnu ukendt, men det vides at have betydning for differentiering, proliferation, angiogenese og inflammation. Projektet består af to del-projekter, nemlig et del-projekt hvor YKL-40 er undersøgt i serum prøver, dels et del-projekt hvor ekspressionen af YKL-40 er immunhistokemisk undersøgt i biopsier. Materialet består af serum prøver fra tre randomiserede kliniske studier vedrørende adjuverende interferon i stadium IIB-III malignt melanom, nemlig det nordiske studie, EORTC 18952 og EORTC 18991. Der foreligger serum prøver fra før start på behandling eller observation, samt under behandling eller observation og follow-up i op til 10 år. I alt er der serum prøver fra 1234 patienter. YKL-40 ekspression er undersøgt i dels primære melanomer, dels lymfeknude metastaser fra 204 danske patienter, der er inkluderet i det nordiske studie. Resultaterne vedrørende disse to studier forventes publiceret snarest.

IL-6 som prognostisk og prædiktiv biomarkør hos patienter med malignt melanom

Lise Højberg, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail: lise.hoejberg@ouh.regionsyddanmark.dk
Vejledere og samarbejdspartnere: Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Julia Johansen, Rheumatologisk Afdeling, Herlev Hospital, Peter Nørgaard, Patologisk Institut, Herlev Hospital

Baggrund

Interleukin 6 (IL-6) er et immunmodulerende cytokin, der produceres af både normale celler (bl.a. makrofager, lymfocytter, fibroblaster og endotelceller) og cancerceller. I normale celler stimuleres produktionen af IL-6 bl.a. af tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) og interleukin-1. IL-6 har mange biologiske funktioner og påvirker stort set alle organsystemer. En vigtig funktion er stimulation og udvikling af T- og B-lymfocytter. IL-6 har også en

central rolle i reguleringen af produktionen af akut fase reaktanter i leveren, samt ved feber. Ved sygdomme med kronisk inflammation, ses ofte kakeksi og tab af muskelmasse, IL-6 er involveret i disse processer. Serum koncentrationen af IL-6 er forhøjet ved forskellige cancerformer, og er en uafhængig prognostisk biomarkør i hoved-halscancer og prostatacancer.

Materialer og Metoder

Projektet er opdelt i 2 delprojekter.

1. 850 patienter med malignt melanom stadie IIB-III (lokal og lokoregional sygdom) blev randomiseret til observation uden behandling eller behandling med adjuverende interferon i henholdsvis 1 eller 2 år. Serumprøver og primære biopsier vil blive analyseret for IL-6.

2. 350 patienter med malignt melanom stadie IV (metastatisk sygdom) der tidligere er behandlet med interferon og IL-2. Serumprøver og biopsier vil blive analyseret for IL-6.

Formålet med projektet

- At undersøge om IL-6 er uafhængig prognostisk biomarkør hos patienter med malignt melanom
- At undersøge om IL-6 er prædiktiv biomarkør for effekten af adjuverende interferon og for effekten af interferon kombineret med IL-2, hos patienter med malignt melanom.

Perspektiver

Hvis IL-6 er prognostisk og prædiktiv biomarkør hos patienter med malignt melanom, kan studiet potentielt føre til en bedre udvælgelse af de patienter, der vil have den bedste effekt af behandlingen.

Immunhistokemiske dobbeltfarvninger til histopatologisk diagnosticering og prognostisering af malignt melanom

Ph.d.-studerende Patricia Switten Nielsen, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, e-mail: swittenp@gmail.com

Ved histopatologisk diagnostik er Ki67 og HMB45 to immunhistokemiske markører, der potentielt kan anvendes til at differentiere imellem benigne naevi (BN) og maligne melanomer (MM). Sædvanligvis er antallet af Ki67-positive melanocytter langt højere ved MM end ved BN. Samtidig er Ki67-positive celler fordelt over hele læsionen ved MM, mens de er lokaliseret opadtil i BN. HMB45 er i lighed oftest kun positivt superficielt i BN, men også positivt i dybden af MM. Bestemmelse af celleproliferationsrate samt analyse af placeringen og fordelingen af Ki67- og HMB45-positive celler kan derfor vise sig at være et vigtigt diagnostisk værktøj. Når Ki67 og HMB45 ikke har revolutioneret diagnostikken af MM, kan det skyldes, at der i mange MM og BN ses et fremtrædende inflammatorisk infiltrat. Det vanskeliggør analyse af placeringen og fordelingen af immun-positive celler, og Ki67-positive melanocytter kan ikke med sikkerhed skelnes fra Ki67-positive inflammatoriske celler. Vi mener, immunhistokemiske dobbeltfarvninger (IHDF) kan afhjælpe problemet. Vi vil gerne undersøge, hvorvidt IHDF for Ki67/MelanA og HMB45/MiTF til analyse af celleproliferationsrate og farvemønstre, kan anvendes som et effektivt og mere objektivt diagnostisk værktøj ved MM.

På 75 BN samt 50 MM foretages IHDF for Ki67/MelanA og HMB45/MiTF. Forekomsten af dobbeltfarvede celler i dybden af læsionen registreres, og fraktionen af dobbeltfarvede celler bestemmes for hele læsionen, ved invasionsfronten og i hotspots. En diagnostisk algoritme udvikles og testes på et konsekutivt materiale; her vil ca. 80 MM og 250 BN indgå.

Fraktionen af Ki67-positive celler (Ki67-indekset) anvendes ved enkelte cancerformer som prognostisk markør. Mange har undersøgt samme anvendelse ved MM, men konklusionerne heraf er langt fra entydige. Vi mener Ki67-indekset overestimeres pga. inflammatorisk infiltrat. Vi vil gerne undersøge, om det er muligt at optimere Ki67-indekset vha. IHDF, og på den baggrund gøre indekset til en selvstændig prognostisk markør for MM. 190 patienter med MM med minimum 5 års follow-up vil indgå i studiet. IHDF foretages for Ki67/MelanA, og fraktionen af dobbeltfarvede celler bestemmes for hele læsionen, ved invasionsfronten og i hotspots.

Den biologiske og prognostiske betydning af mutationer og ændret protein-ekspression ved malignt melanom

Læge, ph.d.-studerende Johanne Lade Keller, Patologisk Institut, Århus Universitetshospital, e-mail: johanneromer@hotmail.com

Vejledere og samarbejdspartnere: Rikke Riber-Hansen, Torben Steiniche, Stephen Hamilton-Dutoit - alle Patologisk Institut, Århus Universitetshospital, Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Per Guldborg, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Biologisk Kræftforskning, Pia Sjögren, Plastikkirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Formål:

At analysere specifikke mutationer involveret i onkogenesen i primære melanomer i væv fra en kohorte på 550 melanompatienter og at sammenholde resultaterne med både vigtige celle-signalerings proteiner lokaliseret i samme eller interagerende pathways som mutationerne og kliniske data.

Metode:

1) Immunhistokemisk analyse på tissue microarrays (TMA'ere) for: CD117, PTEN, MITF, p16, p53, p-ERK1,2, p-AKT, p14, MCAM, E-cadherin, N-cadherin og b-catenin.

2) DNA-ekstraktion fra formalinfixeret paraffinindstøbt væv fra de samme tumores. Ved hjælp af PCR-baseret pyrosekventering undersøges for mutationer i: NRAS, BRAF og KIT (CD117) 3) Resultaterne af TMA- og mutationsanalyserne sammenholdes med de histopatologiske og kliniske data.

Perspektiver: Der er tale om en systematisk analyse af et meget stort patientmateriale med en nøje kortlagt klinisk database, der løbende vil blive opdateret. Vi håber, at dette studium vil give en ny indsigt i biologien bag primære melanomers opståen og progression og måske identificere nye prognostiske eller prædiktive markører.

TMA-blokke indeholdende væv fra alle de inkluderede patienter er blevet konstrueret og en klinisk database indeholdende alle baseline data og de initiale follow-up data er ligeledes etableret. Databasen er senest opdateret i foråret 2009.