

DMG-Nyhedsbrev nr. 4

- **DMG-2005**
- **Status vedrørende patologi**
- **Adjuverende Interferon**
- **Ganglioside vaccination**
- **Elektrokemoterapi**
- **C CURE**
- **Dendritcellevacciner**
- **Thalidomid og Temozolomid**
- **Decrescendo IL-2, PEG-Introna og Thalidomid**
- **Hyperterm perfusionsbehandling**
- **Kirurgisk behandling**

DMG 2005

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

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

Kære kolleger

Hermed 4. udgave af DMG's Nyhedsbrev, som vi håber bliver taget lige så godt imod som de hidtidige udgaver af nyhedsbrevet.

Den 1. marts 2005 afholdte vi års- og repræsentantskabsmøde. Hovedemnet på årsmødet var nye prognostiske faktorer ved metastaserende malignt melanom samt status for hyperterm perfusionsbehandling, og brug af PET-scanning i forbindelse med udredning af patienter med malignt melanom.

Referatet fra det efterfølgende repræsentantskabsmøde vil i nærmeste fremtid være at finde på gruppens hjemmeside: www.melanoma.dk

Centrale punkter fra debatten handlede om de nuværende registreringsprotokoller og de tilhørende skemaer. Der var enighed om at overlade det til forretningsudvalget, på basis af debatten, at revidere protokollen og skemaer.

Sammenslutningen af kræftafdelinger (SKA) har på deres hjemmeside www.SKA.org et referenceprogram vedrørende onkologisk behandling af malignt melanom. Dette er netop opdateret og tilgængeligt for alle på sammenslutningens hjemmeside.

Kontaktperson i DMG's Patologiudvalg

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

Decrescendo IL-2, PEG-Introna og Thalidomid

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

Basisbehandling for patient med metastaserende malignt melanom er fortsat IL-2 baseret immunterapi. Gennem 1 års tid har vi skaffet os erfaring med decrescendoregimet med IL-2 (høj dosisintensitet i starten og faldende intensitet over 5 dage) kombineret med Interferon, og der er aktuelt behandlet ca. 40 patienter med dette basisregime. Vi er aktuelt ved at gøre resultaterne op. Formålet har hele tiden været, når erfaringen var tilstrækkelig god, at supplere dette regime med et nyt medikament og indlede en regulær videnskabelig fase II undersøgelse. Per 01.04.2005 regner vi med at være klar til at påbegynde behandling med en kombination af IL-2, PEG-Introna og Thalidomid. Vi har skaffet erfaringer med Thalidomid som enkeltstof (*se nedenfor*). Der er kommet tiltagende beviser for, at dette medikament har nogle spændende primært antiangiogenetiske egenskaber, men også immunmodulatoriske egenskaber, som gør det tillokkende at kombinere vores basisbehandling med Thalidomid. Der er tale om en peroral behandling, som giver begrænset toksicitet og derfor formodentlig ikke skulle give væsentlige problemer ved kombinationen med IL-2 og PEG-Introna.

Indgangskriterier: Patienterne skal have metastatisk malignt melanom i progression og med mindst én målbar sygdomsparameter i henhold til RECIST. Patienterne skal være 70 år eller yngre og have en performance status der er ≤ 2 . Der må ikke være symptomgivende kardiovaskulær sygdom og svær lungesygdom, og patienterne må ikke have cerebral metastasering. Desuden må patienterne ikke være i systemisk behandling med binyrebarkhormoner. Pga. Thalidomids teratogene effekt er det vigtigt, at der anvendes sikker antikonception for kvinder og mænd i fødedygtig alder.

Behandling: 1 behandlingsserie består af 1 uges behandling med PEG-Introna efterfulgt af 1 uges behandling med IL-2 i decrescendodosering, og herefter 1 uges behandlingspause. Dette udgør 1 behandlingsserie, og der kan maksimalt gives 4 behandlingsserier. Hele forløbet igennem suppleres med Thalidomid 200 mg daglig.

Patienter kan henvises til overlæge Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling, OUH eller professor, overlæge, dr. med. Hans von der Maase, Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus.

Protokollen forventes aktiveret per 01.04.2005.

Hyperterm perfusionsbehandling

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

Tvivlsspørgsmål vedrørende hyperterm perfusionsbehandling kan rettes til Grethe Schmidt på telefon 3545 1778 eller på e-mail.

C CURE 709

Lone Duval, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital: E-mail: duval@as.aaa.dk

Vi har på Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, afprøvet et nyt behandlingsprincip hos patienter med metastaserende malignt melanom. Behandlingen har bestået i ultralydsvejledt injektion af genetisk modificerede T lymfocytter, C CURE 709, i udvalgte metastaser.

T lymfocyt celle linien, C CURE 709, er udviklet på Institut for Human Genetik, Århus Universitet, ved at transfektere genet for en T celle receptor til en celle linie karakteriseret ved et uendeligt delingspotentiale. C CURE 709 genkender *in vitro* melanom celler med det tumor associerede MART 1-antigen på overfladen med høj specificitet og sensitivitet.

Behandlingsprincippet er afprøvet i et fase I studie med dosis-eskalation over fire niveauer. Formålet med undersøgelsen var primært at vurdere toksiciteten og herunder at bestemme den dosis limiterende toksicitet og dermed fastlægge dosis niveauet for et efterfølgende fase II studie. Sekundære formål var at vurdere behandlingsrespons. Behandlingens immunologiske virkninger *in vivo* er søgt monitoreret ved konsekutive blod- og vævsprøver.

De vigtigste inklusionskriterier var metastatisk malignt melanom., HLA-A2 vævstype, MART 1 positive tumorceller, målelig sygdom med metastase lokaliseringer som egnede sig til ultralydvejledte injektioner, ingen cerebrale metastaser, tilstrækkelig nyre- og leverfunktion samt informeret samtykke. C CURE 709 cellerne blev injiceret dag 1, 4, 7, 10, 14 og 28. Effekten af behandlingen blev evalueret dag 38 og ved fravær af progression blev patienterne tilbudt op til i alt 3 serier.

Fase I studiet blev indledt efteråret 2002 og lukket for patient inklusion medio 2004. Der indgik i alt 15 patienter og resultaterne viser at behandlingsprincippet er håndterbart, bivirkningerne er beskedne og der er observeret tumor regressioner. Resultaterne er opgjort og der er udarbejdet manuskript som er på vej til vurdering med henblik på publikation i internationalt tidsskrift. Yderligere undersøgelser af det nye behandlingsprincip er under forberedelse i fase II regi.

Dendritcellevacciner

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

På Onkologisk Afdeling, Universitetssygehuset i Herlev afprøves dendritcelle-baseret vaccinationsterapi til behandling af patienter med progredierende dissemineret malignt melanom. Den første protokol åbnede i efteråret 2003. Her indgik kun ganske få patienter i det efterfølgende år og patienterne var ofte så dårlige, at de måtte udgå efter ganske kort tid.

I efteråret 2004 åbnede en ny forsøgsprotokol, der erstattede den tidligere. Behandlingen er fortsat baseret på fremstilling af autologe dendritceller fra blod-monocytytter. Til patienter med vævstypen HLA-A2 anvendes som antigen i vaccinen udover p53 de to mere generelt udtrykte tumorantigener Survivin og Telomerase. Udtrykker patienten ikke HLA-A2 anvendes autologt tumørvæv til antigenpræparation, alternativt allogent antigenpræparation (fra allogene melanomcellelinier), hvis autologt væv ikke er tilgængeligt. Der er således 3 behandlingsgrupper.

Melanompatienter med alle vævstyper kan således principielt tilbydes behandlingen, dog skal en række inklusionskriterier være opfyldt. Særligt skal almentilstanden være god (PS 0-1), der må ikke være CNS metastaser og kriterier for tilstrækkelig lever- og nyrefunktion skal være opfyldt. Kravene er netop strammet yderligere op, med det formål at begrænse inklusion af patienter, der blot udgår igen før behandlingsstart eller mulighed for behandlingseffekt pga. for fremskreden sygdom.

Patienterne må påregne en vis latenstid fra henvisning/fremmøde til påbegyndelse af behandling. Typisk går der 2-3 uger, før leukaferease udføres pga. udredende undersøgelser/ventetid, og derefter yderligere 2 uger med fremstilling af vaccinen. Således er behandlingsstart typisk 5-6 uger efter henvisning. Der er pr. 20.01.05 inkluderet 14 patienter i protokollen, heraf afventer 7 behandlingsstart. 4 patienter er udgået igen efter kort tid pga. hastig sygdomsprogression.

Det er en generel erfaring med vaccinationsterapi, at klinisk respons tidligst ses efter ca. 8 uger. Endvidere er der i flere tilfælde, særligt for melanomer, rapporteret om sent indsættende respons efter adskillige måneders behandling. Dette understreger vigtigheden af, at de inkluderede patienter er i et sygdomsstadie der muliggør, at de lever længe nok til, at et eventuelt respons kan nå at sætte ind.

Relevante patienter kan henvises via vores visitationskontor. Oplysninger om inklusionskriterier kan indhentes via Den Kliniske Forskningsenhed, tlf: 4488 3052.

Thalidomid

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

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

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

Forud for indgang i protokollen skal der foreligge CT-scanning af cerebrum, thorax, abdomen og bækken. Endvidere skal patienten indvillige i at følge Pharmions Risikostyringsprogram, der indebærer, at patienten skal være i stand til at gennemføre et telefoninterview. Dette for at undgå den teratogene effekt af Thalidomid.

Thalidomid gives både som 1. og 2. linie behandling. Behandlingen gives i 6 måneder med evaluering efter 3 måneder. Patienter med effekt kan fortsætte behandlingen udover de 6 måneder.

Status

I gruppe 1 er der inkluderet 37 patienter, hvoraf de 36 er evaluerbare for respons. 3 patienter har responderet i perifere manifestationer, men ingen har responderet i de cerebrale manifestationer. (1 med partiel respons, 4 med stabil sygdom). I gruppe 2 er der inkluderet 27 patienter, hvoraf de 26 er evaluerbare for respons. Ingen af disse patienter har responderet, 5 med stabil sygdom.

Thalidomid og Temozolomid

Ved metastaserende malignt melanom med spredning til hjernen.

Multicenter fase II undersøgelse med deltagelse fra Odense Universitetshospital, Århus Sygehus og Amtssygehuset i Herlev. Protokollen forventes aktiveret forår 2005.

Thalidomid virker antiangiogenetisk ved at hæmme angiogenetiske cytokiner som "fibroblast growth factor" og "vascular endothelial growth factor", ligesom det virker immunmodulerende ved at hæmme TNF-alfa produktionen og ved at op- og nedregulere en lang række cytokiner.

Temozolomid (TMZ) er et imidazotetrazin med en virkningsmekanisme, der er lig dacarbazin (DTIC), som i USA er standardbehandling ved metastaserende malignt melanom.

TMZ har den fordel frem for DTIC, at det kan gives per os med en god biotilgængelighed, ligesom stoffet er fedtopløseligt og kan passere blodhjernebarrieren. TMZ tåles generelt godt og har vist responsrater sammenlignelige med DTIC i fase II studier samt i et større fase III studie med 305 patienter med metastaserende malignt melanom.

Pga. svære bivirkninger ved kombinationen af flere cytotoxiske stoffer, har det været interessant at udvikle et sikkert og tolerabelt regime, hvor et cytotoxisk stof er kombineret med et cytostatisk stof. Kombinationen af TMZ og Thalidomid har vist sig tolerabel, også hos patienter > 70 år, og har antitumoraktivitet med responsrater på 15-35 %. Et randomiseret fase II studie, hvor man kombinerede TMZ med enten Interferon alfa-2b eller Thalidomid, viste sig mest lovende for sidstnævnte kombination. Endvidere har kombinationen vist sig lovende hos patienter med intrakranielle metastaser.

Det tyder på, at der kan opnås højere responsrater ved at ændre schedule og øge den samlede dosis over en 4 ugers periode op til det dobbelte af standarddosis, der er 200 mg/m² dag 1-5 hver 4. uge. Forskellige dosissammensætninger har været afprøvet. En lavere dosis per dag, men givet kontinuerligt over 6-8 uger, har dog vist sig at give lymfopenier i op til 60 % af tilfældene. Man har derfor forsøgt sig med en højere dosis per dag og med indskudte pauser. TMZ inaktiverer DNA repair enzymet O(6)-alkylguanin-DNA alkyltransferase (AGAT). Hos

patienter i behandling med TMZ målte man enzymaktiviteten i de mononukleære celler i det perifere blod. Enzymaktiviteten var højere efter 7 dages behandling med højere end med lave doser TMZ og var fortsat markant reduceret 7 dage efter ophørt behandling. I nærværende studie har vi derfor valgt at give TMZ i dosisniveauet 150 mg/m² dag 1-7 med pause dag 8-14. Thalidomid gives kontinuerligt 200 mg dagligt.

Protokollen er primært til patienter med progredierende hjernemetastaser, som ikke kræver behandling med steroid. 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.

Protokollen forventes aktiveret per 01.04.2005.

Kirurgi

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

Skandinavisk protokol for vurdering af resektionsafstand, 2 versus 4 cm for maligne melanomer tykkere end 2 mm er afsluttet. De sidste opgørelser og kvalitetssikring af data er i gang. Det er planen at præsentere data på den 6. Verdenskongres på malignt melanom, der finder sted i Vancouver den 6. – 10. september 2005 (www.worldmelanoma.com).

Elektrokemoterapi og elektro gen-transfektion

Julie Gehl, Onkologisk Afdeling, KAS Herlev. E-mail: juge@herlevhosp.kbhamt.dk

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

Vi har nu behandlet 36 patienter med dissemineret malignt melanom med elektrokemoterapi og lav-dosis interleukin-2 (MM9912). Heraf har 4 responderet, og de 3 af disse er i live uden tegn til sygdom, heraf havde en patient et primært komplet respons og de to andre kunne opereres for rest-sygdom efter et partielt respons. Alle responderende patienter havde alene sygdom i hud/lymfeknuder. Protokollen er nu lukket, idet resultaterne tolkes som 'proof of principle' på at elektrokemoterapi med lav-dosis interleukin-2 har effekt hos udvalgte patienter.

En protokol omhandlende pallierende elektrokemoterapi til patienter med en hvilken som helst cancerdiagnose, hvor der er generende kutane eller subkutane metastaser, er fortsat åben (PA0211). Patienterne møder til engangsbehandling med elektrokemoterapi, i lokal eller universel anæstesi afhængig af metastasernes antal, størrelse og lokalisation. Der er herefter enkelte opfølgende ambulante kontroller.

I et nyt studie anvendes de elektriske pulser til gen-transfektion (AA0413). Ved en kombination af pulser kan man både destabilisere cellemembranen og påvirke dna elektroforetisk, således at man kan lave gen-transfektion med nøgent dna - altså uden brug af virus.

Studiet er godkendt af etisk komité, og vi afventer at gå i gang så snart vi modtager det nødvendige GMP (good manufacturing practice) dna, formentlig omkring 1. april 2005. I dette studie anvendes et reporter-gen, nemlig beta-galaktosidase. Patienter med cancersygdom, som har fået planlagt kirurgisk ekstirpation af metastaser (typisk in-transit metastaser ved malignt melanom), kan tilbydes indgang i projektet. Dagen før den planlagte operation transfekteres kutane metastaser med genet, og ved operationen udtages det transfekterede væv til analyse.

Der vil ikke være nogen fordel forbundet med deltagelse i denne undersøgelse set fra patientens synspunkt, idet der anvendes et ikke-terapeutisk gen. Dette aspekt er tydeligt forklaret i patientinformationen. Der skal i alt behandles 5 patienter i Danmark.

I forlængelse af dette studie forventes et studie med behandling af kutane metastaser fra malignt melanom med et anti-angiogenetisk gen iværksat, formentlig fra begyndelsen af 2006.