

DMG-Nyhedsbrev nr. 10

- DMG-2011
- Nordisk møde
- Patologi
- Kirurgi
- Onkologi
- Igangværende ph.d.-studier

DMG 2011

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

Intet bidrag modtaget.

Nordisk møde

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

Der har i mange år været tradition for at afholde et nordisk melanommøde hvert 2. år. Det seneste møde blev afholdt i september i Malmø med deltagelse af melanominteresserede læger og forskere for såvel klinisk som præklinisk. Det primære formål med mødet er en præsentation af igangværende forskning og igennem dette skabe kontakt på tværs af landegrænserne for at motivere for nordisk samarbejde omkring melanompatienterne. Gruppen har fra starten haft sin basis i vores samarbejde omkring adjuverende behandling af højrisiko melanompatienter med interferon i en klinisk kontrolleret undersøgelse. Ved mødet i Malmø blev det besluttet at intensivere det nordiske samarbejde og en arbejdsgruppe blev nedsat mhp. at udarbejde oplæg til struktur for den Nordiske Melanom Gruppe. Danmark er i denne gruppe repræsenteret ved Lisbeth Hölmich, plastikkirurg på Herlev Sygehus og Henrik Schmidt, onkolog i Aarhus. Næste møde i Den Nordiske Gruppe afholdes i 2012 i Norge og det er planen, at Danmark skal afholde mødet i 2013.

PATOLOGI

BRAF-analyser

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

Da der nu er mulighed for at behandle patienter med dissemineret malignt melanom med BRAF-hæmmere, er det nødvendigt, at undersøgelse for mutationer i BRAF kan foregå på landets patologiafdelinger.

De tre metoder, som hyppigst anvendes til mutationsanalyser, er: Sanger sekventering, pyrosekventering og real-time PCR assays (såkaldte TaqMan assays).

Sangersekventering: Klassisk direkte sekventeringsmetode, robust og afprøvet gennem mange år. Styrken er, at den giver sekvensinformation på 400-500 bp, men svagheden er, at der kræves min. 50% tumorceller i prøverne for at være sikker på at kunne detektere mutationer.

Pyrosekventering: Kemien er anderledes end for Sanger sekventering, men grundprincippet det samme. Styrken er, at der kræves mindre antal tumorceller i prøven (ca. 10%), men man kan ikke sekventere længere fragmenter som ved Sanger.

TaqMan assays: Real-time PCR assays, hvor der laves probe for hver mutation (på DNA niveau), som ønskes analyseret. Metoden kræver få tumorceller i prøven (1-5%), men der kræves et assay for hver mutation, som ønskes analyseret.

BRAF mutationer findes hos ca. 50% af melanompatienterne. I malignt melanom er den mest almindelige mutation BRAF-V600E, mens mutationen BRAF-V600K er mindre hyppig (ca. 5% af de muterede tilfælde). De nuværende BRAF-hæmmere virker hos patienter med begge mutationer. Behandlingstilbud med BRAF-hæmmere gives nu til patienter med sygdomsspredning. Mutationsanalysen foretages således oftest på metastatisk væv (i sjældne tilfælde, hvis der ikke er tilstrækkeligt væv, på primær tumor). Der er ikke i øjeblikket indikation for at lave mutationsanalyse på alle primære tumorer. Svartiden er 7-10 dage.

Mitoser

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

I AJCC's stadielinddeling af malignt melanom fra 2009 indgår mitoseantal som en væsentlig faktor. Når den reviderede udgave af DMG's vejledning foreligger i 2012, kommer antal mitoser pr. mm² til at indgå. Mitoserne skal tælles i den dermale tumorkomponent, hvor man finder "hot spot" med de fleste mitoser, og med udgangspunkt i dette tæller mitoser i et tumorområde målende 1 mm². Hvis den dermale tumorkomponent er mindre end 1 mm², tælles på dette område i et snit. Antallet opgøres som 0 versus 1 eller derover.

KIRURGI

MINI-TUB

Dorte Gad, Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, e-mail: dorte.gad@ouh.regionsyddanmark.dk

MINI-TUB registreringsstudie er et studie, der udgår fra EORTC, og er et tilbud til patienter med malignt melanom, der har minimal tumorbyrde i deres sentinelle lymfeknuder. Inklusionskriterierne er, at der skal være foretaget komplet resektion af patientens primære kutane maligne melanom, samt at deres største metastase i de sentinelle lymfeknuder har en maksimal diameter på 0,1 mm. Hvis metastasen er lokaliseret subkapsulært i lymfeknuden, må den dog være op til 0,4 mm i diameter.

Siden indførelsen af sentinel lymfeknudebiopsi i 1998 har alle patienter med metastaser i de sentinelle lymfeknuder fået tilbudt rømning af den pågældende lymfeknudestation uanset metastasens størrelse. Undersøgelser har vist, at en del patienter herved overbehandles dvs. påføres en unødvendig morbiditet, uden at der er overlevelsesevinst.

Rationalet bag MINI-TUB studiet er at bekræfte, at patienter med minimal tumorbyrde i de sentinelle lymfeknuder prognostisk kan sidestilles med patienter, der ingen metastaser har, og hermed spare dem for en unødvendig operation.

De udvalgte patienter, der efter information vælger at indgå i protokollen, vil blive fulgt med vanlige kontroller i henhold til DMG, der vil blot blive suppleret med ultralydsscanning af lymfeknudestationen ved kontrollerne og taget en blodprøve en gang årligt. Indtil videre er det kun Region Syddanmark, der deltager i studiet og koordinerende afdelinger er Plastikkirurgisk Afdeling Z og Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital.

Resektion af malignt melanom, 2 vs 4 cms resektionsafstand, nordisk studie

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

Intet bidrag modtaget.

Hyperterm regional perfusion (HRP)

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

Intet bidrag modtaget.

Adjuverende behandling

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

Patienter, der er opereret for stadium III malignt melanom, har en høj risiko for at få recidiv af deres melanom sygdom efter operation. Der findes ikke cytotoxisk kemoterapi, vaccine eller biologisk terapi, der har vist sig at have effekt i form af forbedret overlevelse sammenlignet med observation efter det operative indgreb.

En netop publiceret meta-analyse inkluderede 14 randomiserede kliniske studier (RCT), publiceret mellem 1990 og 2008, involverende 8122 patienter. 4362 af disse patienter blev randomiseret til behandling med interferon (IFN). I 12 af de 14 trials blev IFN sammenlignet med observation. Behandling med IFN var forbundet med en statistisk signifikant forlængelse af recidivfri overlevelse (HR for recidiv = 0,82, 95% CI = 0,77 – 0,87; $P < .001$) og forbedret overlevelse (HR for død = 0,89, 95% CI = 0,83 – 0,96; $P = .002$). En optimal dosis og behandlingsvarighed kunne ikke identificeres ved subgruppe analyse. Fundene i denne meta-analyse bekræfter en analyse baseret på individuelle patientdata, præsenteret på ASCO i 2007. I 2011 publicerede den Nordiske Melanom Gruppe et randomiseret kliniske studie, der ligeledes påviser den signifikant forlængede recidivfri overlevelse, men uden signifikant forlænget overlevelse. FDA har med udgangspunkt i EORTCs undersøgelse 18991 i 2011 godkendt PEG-Introna til adjuverende behandling af malignt melanom. I det nordiske studie blev den mediane recidivfri overlevelse forlænget fra 23,2 måneder til 28,6 måneder (2 års behandling) og til 37,8 måneder (1 års behandling). Ved den nyligt offentliggjorte FDA godkendelse af PEG-Introna anføres en forlængelse fra 25,5 måneder til 34,8 måneder.

I de Nordiske lande har der hidtil været konsensus om, at en forlængelse af den recidivfri overlevelse uden overlevelsesgevinst ikke alene skulle medføre, at en relativ bivirkningstung behandling blev tilbudt som standard. Aktuelt er der ikke noget standard behandlingstilbud som adjuverende medicinsk behandling til patienter opereret for malignt melanom med høj risiko for recidiv. Behandling af denne patientgruppe bør, indtil der foreligger en eventuel godkendelse fra EMA vedrørende brug PEG-Introna jævnfør godkendelsen fra FDA, udelukkende foregå inden for rammerne af videnskabelige undersøgelser.

I forbindelse med FDA's godkendelse af PEG-Introna, blev der stillet krav om, at EORTC skulle iværksætte en videnskabelig undersøgelse af interferons værdi hos patienter med ulceration i det primære melanom uden samtidige lymfeknudemetastaser. Denne protokol forventes aktiveret med dansk deltagelse primo 2012.

Medicinsk behandling af metastatisk melanom

Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, e-mail: henrschm@rm.dk

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

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

Den medicinske behandling af metastatisk sygdom foregår på de onkologiske afdelinger i henholdsvis Aarhus, Odense og Herlev. Der er særligt de seneste 2 år sket store fremskridt i behandlingen af metastatisk sygdom, som vil komme til at påvirke valget af behandling fremover.

Vi har i Danmark siden 1994 anvendt behandling med cytokinerne interleukin-2 og interferon som basisbehandling i en række protokoller; senest som første linje behandling med intravenøs højdosis interleukin-2 og pegyleret interferon. Denne behandling giver klinisk respons hos 15-20% af patienter og langtidsoverlevelse og helbredelse hos ca. en tredjedel af disse respondere.

Indenfor de seneste 2 år er der publiceret to fase III undersøgelser med ipilimumab, et immunmodulerende antistof, som har vist en effekt på overlevelsen og langtidsoverlevelse hos 15-20% af de behandlede patienterne. Denne behandling er nu godkendt til brug i Danmark til 2. linje behandling af metastatisk melanom.

Mutation i BRAF genet er hyppigt forekommende i melanomer stammende fra huden, hvor mutationen er til stede i halvdelen af tilfældene. Vemurafenib er en inhibitor af den muterede BRAF-kinase og har i et nyligt publiceret fase III studie vist en effekt på overlevelsen sammenlignet med patienter behandlet med dacarbazine. Omkring 50% af patienterne responderer på vemurafenib behandling, men effekten på langtidsoverlevelse og helbredelse er endnu ikke kendt. Denne behandling er godkendt af FDA og afventer godkendelse i Europa og Danmark. Aktuelt tilbydes den i en fase IV protokol, indtil der foreligger en godkendelse eller protokollen lukker.

Afdelingerne i Danmark deltager i øvrigt i videnskabelige protokoller, som skønnes at kunne forbedre patient behandlingen og disse kan tilbydes i stedet for de nedenfor nævnte behandlinger. Dette afgøres af Onkologivalget i Dansk Melanom Gruppe.

Vemurafenib/Zelboraf

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

Den største nyhed ved årets ASCO var de ventede data fra fase III studiet med BRAF-hæmmeren vemurafenib (PLX-4032). I studiet indgik på et år (januar til december 2010) 675 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk malignt melanom positiv for BRAF V600E mutation. Som tidligere omtalt blokerer PLX-4032 den signalvejs-aktiverende BRAF V600E mutation, der findes i 50% af cutane maligne melanomer. Patienterne blev randomiseret til behandling med enten vemurafenib eller dacarbazin. Resultater fra studiet viste, at 48% af patienterne havde respons på behandling med vemurafenib mod kun 5% med dacarbazin. Opfølgningstiden er selvsagt kort på dette nyligt afsluttede studie - opfølgningsresultater svarende til seks måneder viste, at 84% af de vemurafenib-behandlede patienter forsat var i live mod 64% i dacarbazin-gruppen. Vemurafenib gives som daglig tabletbehandling, og effekten synes generelt at sætte hurtigt ind typisk indenfor få uger. Hvordan effekten vil holde sig over længere tid vides selvsagt ikke endnu, så det bliver meget spændende at følge, hvordan det kommer til at gå med disse patienter.

Ligesom i de tidligere studier viste dette fase III studie, at en væsentlig bivirkning til vemurafenib er ca. 25 % risiko for at udvikle højt differentierede spinocellulære hudcarcinomer oftest af typen keratoakantomer. Disse skal fjernes, hvilket betyder, at patienter i vemurafenib-behandling skal have foretaget hyppig hudkontrol.

Vemurafenib er nu godkendt som standardbehandling til malignt melanom i USA og under godkendelse i Europa. For at sikre patienterne adgang til behandlingen har vi i Aarhus, Odense og Herlev etableret et "Expanded Access Study", der åbnes i oktober 2011. Behandlingen kan både gives som 1. linje og senere i behandlingsforløbet.

Kombinationsbehandling med peptidvaccine og temodal kemoterapi til patienter med dissemineret malignt melanom patienter. Et klinisk fase II forsøg. EudraCT nr. 2011-004577-91

Trine Zeeberg Iversen, CCIT & Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: trzebu01@heh.regionh.dk

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

Nyt kræftvaccinoforsøg hvor en peptidvaccine i kombination med temodal kemoterapi (standardbehandling) afprøves, forventet opstart er pr. januar 2012.

Peptidvaccinen er sammensat af IDO+Survivin peptidmix + adjuvansen Montanide, og konkomitant hermed anvendes Imiquimod (Aldara) samt G-CSF (Neulasta). Inklusionskriterier er patienter med metastatisk malignt melanom, der er egnede til temodal behandling efter gældende retningslinier, og som samtidig udtrykker vævstypen "HLA-A2 positiv". Behandlingen forgår ambulant på Onkologisk Afdeling på Herlev i et samarbejde med CCIT, patienter kan henvises hertil.

T-celle baseret immunterapi. Et klinisk fase 1 forsøg (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00937625)

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

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

På Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, er et fase I forsøg med T-celle terapi åbent for inklusion af patienter med dissemineret malignt melanom.

T-celle baseret immunterapi bygger på genaktivering og opformering af cytotoxiske T-celler, der udvindes fra autologt tumorvæv. Forud for infusionen af de opformede T-celler behandles patienten med en uges lymfocytdepleterende kemoterapi og der efterbehandles med en serie høj-dosis interleukin-2. Behandling og indlæggelse varer i alt ca. 3 uger, og der gives kun én behandling.

Formålet med dette forsøg er primært at evaluere toksicitet og sekundært at se på det immunologiske og kliniske respons.

Status

Det er planlagt, at 14 patienter skal inkluderes i protokollen. Vi har behandlet i alt 7 patienter og aktuelt er 6 patienter blevet evalueret. Kliniske resultater viser, at 2 patienter progredierede umiddelbart efter behandlingen, 2 patienter havde stabil sygdom i ca. 5 måneder og 2 patienter har komplet respons i hhv. 2 år efter behandlingen og 2 måneder efter behandlingen.

Karakterisering af CD4/CD8 lymfocytter ved dissemineret malignt melanom

Trine Zeeberg Iversen, CCIT & Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: trzebu01@heh.regionh.dk
Inge Marie Svane, Onkologisk Afdeling og CCIT, Herlev Hospital, e-mail: imsv@heh.regionh.dk

Fra 2008-2010 har i alt 15 patienter med dissemineret malignt melanom behandlet med temodal (temozolamid) kemoterapi, deltaget i et blodprøveprojekt (H-A-2007-0124). Projektet er et samarbejde mellem Onkologisk Afdeling på Herlev og Odense Universitetshospital med Center for Cancer Immun Terapi (CCIT) og har til formål at karakterisere CD4+CD8 t-lymfocytter. Patienterne har fået taget blodprøver før behandlingsstart samt efter 1. og 2. serie kemoterapi. Flowcytometriske undersøgelser af mononukleære celler fra patienternes perifere blod har bekræftet, at temodal signifikant reducerer antallet af regulatoriske t-celler samt CD4 t-celler. Aktuelt foretages supplerende analyser i projektet til karakterisering af specifikke hukommelses t-celler. Fra december 2010 opstartedes et tilsvarende blodprøveprojekt (H-4-2010-092) i et samarbejde mellem Onkologisk Afdeling i Aarhus, Odense Universitetshospital og Herlev med CCIT. Der indsamles blodprøver før, samt undervejs i behandlingsforløbet på metastatisk melanompatienter, der er i behandling med 1.linje højdosis IL2-IFN behandling. Flowcytometriske analyser udføres til undersøgelse af immunologiske markører samt niveauet af CD4+CD8 t-lymfocytter.

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. Der er dog fortsat en række fase II forsøg i især USA, hvor især kemoterapi og tyrosin kinase hæmmere undersøges.

I 2009 viste resultater fra et compassionate use program for 13 patienter med metastaserende okulært malignt melanom, klinisk effekt af cytotoksisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) antistof, ipilimumab.

Ipilimumab har været tilgængeligt i et "Expanded Access Program" i Europa frem til august 2011 for alle former for dissemineret malignt melanom, herunder okulært malignt melanom. Der er netop oprettet en web-baseret database, som vi forventer alle patienter behandlet i Europa med ipilimumab bliver indtastet i. Herved får vi mulighed for at vurdere, om ipilimumab kan have en effekt, der efterfølgende kan vurderes i en videnskabelig undersøgelse.

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

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. Serump prøver 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.

Evaluering af dendritiske celler transfekteret med survivin, hTERT og p53 mRNA som behandling til patienter med metastatisk cancer mammae eller malignt melanom. Et klinisk fase I forsøg (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00978913)

Lotte Engell-Nørregaard, CCIT & Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: loteng02@heh.regionh.dk

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

Opstartet efteråret 2009 (H-A-2009-013, 2612-4030). Vaccination med autologe dendritceller (DC) transfekteret med survivin, hTERT og p53. Som adjuvans benyttes cyclofosfamid. Behandlingen er rettet mod patientens immunforsvar, der forsøges aktiveret til en specifik reaktion mod kræftcellerne. Forsøgets primære formål er at evaluere det behandlingsinducerede immunrespons og toksicitet af dendritcellevaccinen, samt dendritcellevaccinen i kombination med cyclofosfamid.

Forsøgets sekundære formål er at undersøge det kliniske tumorrespons, samt varigheden af tumor- og immunrespons, endvidere vil ændringer i antallet af regulatoriske T-celler blive analyseret. Studiet bliver udført på Herlev Hospital. Patienter kan henvises fra andre hospitaler i Danmark.

Status

27 patienter er inkluderet, heraf er 15 patienter evaluerbare og 2 er stadig i behandling. I alt 25 evaluerbare patienter inkluderes.

Elektrokemoterapi som lindrende behandling af hjernemetastaser

Mette Linnert, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital, e-mail: melije01@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 elektrokemoterapi i øjeblikket åben for inklusion af patienter med hjernemetastaser fra cancer af enhver histologi, inklusive malignt melanom.

Væsentligste inklusionskriterium er, at patienterne har modtaget enhver mulig standardbehandling, men fortsat har et behandlingsbehov. Patienterne skal have PS \leq 2 og må gerne have multiple hjernemetastaser.

Elektrokemoterapi er en behandling, hvor man ved hjælp af elektriske pulse øger optagelsen af kemoterapi i cancerceller. Effektiviteten af et kemoterapeutikum som bleomycin øges flere hundrede gange på denne måde. Begrænsningen ligger i, at der skal placeres elektroder (nåle) i tumorerne, og man har derfor indtil nu kun haft mulighed for at behandle tumorer i eller tæt på huden. Til dette projekt er der udviklet et særligt elektrodeudstyr til at behandle i hjernevæv. Erfaring med behandling af kutane tumorer viser, at elektrokemoterapi virker på al slags kræft og kan gives som en kortvarig éngangsbehandling med god effekt, også selvom der tidligere er udført strålebehandling i området.

Det er første gang i verden, at behandling med elektrokemoterapi udføres i hjernen på mennesker, hvorfor der bliver behandlet én hjernemetastase én gang med elektrokemoterapi, og derefter vil resten af forsøget bestå af opfølgning. Hvis behandlingen har haft effekt, vil der dog være mulighed for at behandle endnu én hjernemetastase.

Behandlingen vil foregå under indlæggelse og i fuld anæstesi på Neurokirurgisk Klinik på Rigshospitalet, mens inklusion og opfølgning af patienterne sker på Onkologisk Afdeling på Herlev Hospital. Kemoterapi (bleomycin) gives intravenøst til de første 6 patienter og herefter desuden i stigende dosis som direkte indsprøjtning i hjernemetastasen (intratumoralt). Gennem et lille borehul i kraniet guides elektrode udstyret via en stereotaktisk ramme ned i hjernen under CT monitorering. De kirurgiske procedurer og håndtering af elektrodeudstyret i hjernen foretages af en erfaren neurokirurg, mens administration af kemoterapi og styring af de elektriske pulse udføres af en onkologisk læge.

Det primære formål med dette forsøg er at undersøge sikkerheden ved behandling af hjernemetastaser med elektrokemoterapi ved at følge patienterne tæt og registrere bivirkninger (CTCAE) og funktionsniveau (Barthel Indeks). Det sekundære formål er at undersøge effekten af behandlingen med MR-scanning af hjernen. Det planlægges at behandle højst 18 patienter på 4 dosisniveauer i undersøgelsen. Patienterne følges ugentligt den første måned, herefter med stigende tidsinterval i op til 6 måneder, dvs. 10 planlagte kontrolbesøg.

Ved behov for yderligere information kontaktes læge og ph.d.-studerende Mette Linnert (tlf. 38 68 95 94) eller se http://www.herlevhospital.dk/menu/Afdelinger/Onkologisk_Afdeling/Center+for+Kraeffforskning/Elektrokemoterapi/Til+patienter/

Karakterisering af undergrupper af innate immun celler ved ulcereret melanom

Marie Louise Bønnelykke-Behrndtz, *Plastikkirurgisk Afdeling Z, Aarhus Universitetshospital*,
e-mail: louiseboennelykke@gmail.com

Ulceration er en af de stærkeste negative prognostiske faktorer ved primære melanomer. Det er derfor overraskende, at patienter med ulcererede melanomer ser ud til at have en bedre effekt af behandling med interferon-alfa. Dette er på nuværende tidspunkt vist i meta-analyser og et prospektivt studie i EORTC-regi er planlagt for at verificere dette.

Hvorfor nogle melanomer ulcererer og baggrunden for den mulige behandlingseffekt for netop denne patientgruppe er ikke kendt. Det er vores hypoteser at:

1. involvering af det innate immun system spiller en væsentlig rolle sammen med
2. strukturelle mekanismer og
3. faktorer omkring proliferation og hypoksi.

Ved immunohistokemiske undersøgelser estimeres

1. tumor associerede makrofager (TAM) og tumor associerede neutrofile granulocytter (TAN)
2. matrix protein (CCN3) og matrixproteaser (MMP 2, 8 og 9) og
3. markører for proliferation (Ki76) og hypoksi (HIF-1).

Faktorerne estimeres for ulcererede melanomer og sammenholdes med en gruppe af ikke ulcererede melanomer og ikke maligne hudsvår. Studiets endepunkter er sygdomsfri periode og melanomrelateret død.

Det er vores hypotese, at en karakterisering af det lokale innate immunrespons og de ovenfor nævnte faktorer vil kunne bidrage med vigtig prognostisk information og eventuel give grundlag for nye behandlingsmål for patienter med melanom.

Melanom: Præ- og postdiagnostiske behandlinger, komorbiditet og overlevelse

Anne Fia Grann, *Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital*, e-mail: afg@dce.au.dk

Formål

1. At undersøge betydningen af komorbiditet på stadie, lokalisation og overlevelse ved melanompatienter
2. At undersøge om immunsuppressive tilstande på diagnosetidspunktet har betydning for prognosen; recidivrate og mortalitet
3. At undersøge om anvendelse af statiner forbedrer overlevelsen ved melanompatienter

Metode

Alle tre studier er registerbaserede kohortestudier. Data vil blive indsamlet fra Dansk Melanom Gruppens Database, CPR-registret, Cancerregistret, Landspatientregistret, Dødsårsagsregistret samt Danmarks Statistik. I første studie vil vi evaluere associationen mellem komorbide sygdomme og melanom på mortalitetsraten 5 år efter melanomdiagnosen. I andet studie vil vi sammenligne recidivrate og overlevelse ved melanompatienter med og uden immunsuppressiv sygdom. I studie 3 vil vi undersøge om brug af statiner øger recidivfri overlevelse ved melanompatienter ved at udregne mortalitets- og recidivrate for forskellige kategorier af statin eksponering.

Perspektiver

Dette studie vil bidrage med vigtig viden om medicinske behandlinger (immunsuppressiv og statiner) og komorbiditet, og hvordan disse påvirker prognosen for melanompatienter.

Immunhistokemiske dobbeltfarvninger til histopatologisk diagnosticering og prognosticering af malignt melanom

Patricia Switten Nielsen, *Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital*, e-mail: swittenp@gmail.com

Ved histopatologisk diagnostik er Ki67 og HMB45 to immunhistokemiske markører, der potentielt kan anvendes til at differentiere benigne nævi (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 positiv superficielt i BN, men også positiv 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, at 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 proteinekspresion ved malignt melanom

Johanne Lade Keller, Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital, e-mail: johanneromer@hotmail.com

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 formalinfikseret paraffinindstøbt væv fra de samme tumorer. 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.