

DMG-Nyhedsbrev nr. 3

- **DMG-2004**
- **Sentinel node**
- **Adjuverende Interferon**
- **Ganglioside vaccination**
- **Elektrokemoterapi**
- **C CURE**
- **Dendritcelle vaccination**
- **Thalidomid**
- **Decrescendo IL-2**
- **Hyperterm perfusionsbehandling**
- **Kirurgisk behandling**

DMG 2004

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

Kære kolleger

3. udgave af DMG's Nyhedsbrev ligger klar. Vi har fået mange positive tilbagemeldinger på sidste udgave af Nyhedsbrevet, som tilsyneladende har opfyldt sit formål, nemlig at give en bred orientering om aktiviteter inden for Dansk Melanom Gruppe. Det er klart, at de mange løbende ændringer der sker, specielt inden for onkologien, vil fylde meget i et sådant Nyhedsbrev, men det er vores håb, at såvel patologer og kirurger også vil benytte sig af chancen for at få orienteret bredt ud omkring behandling af det maligne melanom.

Dette Nyhedsbrev vil være at finde på vores hjemmeside som anført, og derudover er det sendt i elektronisk form til kontaktpersonerne på de enkelte centre, som har med melanompatienter at gøre. Det er vores håb, at kontaktpersonerne lokalt distribuerer Nyhedsbrevet til interesserede personer. Det skal nævnes, at man på SKA's hjemmesiden kan finde en opdatering af vores referenceprogram vedrørende behandling af det maligne melanom (www.SKA.org)

Sentinel node biopsier

Nina Hastrup, Plastikkirurgisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev. E-mail: nahas@herlevhosp.khbamt.dk

I de oprindelige anbefalinger for undersøgelse af sentinelle lymfeknuder (SN) tilrådede man, at der blev skåret 10 snit fra lymfeknuden efter denne var delt i det centrale plan gennem hilus. Dette har i de fleste undersøgelser medført påvisning af metastaser i ca. 15-20% af lymfeknuderne. Da der ved PCR undersøgelser findes væsentligt flere positive lymfeknuder og da der er en falsk negativ rate på ca. 5% har man siden intensiveret undersøgelsen af SN og undersøger nu flere snit, hvorved man i en undersøgelse har påvist metastaser hos 34% af patienterne. DMG 2003 protokollen for undersøgelser af SN trådte i kraft 1. maj 2003. De steder hvor det er gjort op har det resulteret i at man finder metastaser i ca. 30% af de fjernede lymfeknuder. Det har hele tiden været meningen at vi ville følge EORTC's retningslinier, men deres procedure er endnu ikke helt afklaret m.h.t. hvor mange snit man bør undersøge. Størrelsen af metastaserne og deres lokalisation i lymfeknuden må også antages at have betydning for prognosen, men de foreliggende opgørelser er vanskelige at bruge som udgangspunkt for en subklassifikation af metastaserne. Man må derfor forvente at der vil ske ændringer i DMG protokollen i de nærmeste år.

Decrescendo IL-2 og Interferon

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

Henrik Schmidt, Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital. E-mail: hs@oncology.dk

Anvendelsen af biologiske respons modifiers ved behandlingen af maligne sygdomme er i en stadig udvikling. Et vigtigt stof i denne sammenhæng er Interleukin-2 (IL-2). Denne effektive stimulator af immunsystemet blev oprindeligt beskrevet som vækstfaktor for T celler. Derudover aktiverer IL-2 også andre cytotoxiske effektorceller, såsom NK-celler, monocytter, makrofager og B celler. En terapeutisk effekt er vist for en række maligne tumorer, såsom malignt melanom, renalcellecancer, malignt lymfom og senest prostata cancer.

Der anvendes forskellige administrations former, og i de første kliniske forsøg blev IL-2 givet intravenøst som bolusinjektioner med maksimalt tolerable doser. Denne administrationsmåde er virksom, men forbundet med alvorlige bivirkninger. Det har ført til udviklingen af behandlingsregimer, som ligger nærmere en fysiologisk virkning af IL-2. Et af disse er den kontinuerlige infusion, et anden den intravenøse infusion i en initial høj dosis og efterfølgende faldende dosis (det såkaldte Decrescendo regime) og den langvarige subkutane administration. De uønskede bivirkninger af IL-2 kan man inddelle i en akut toksicitet, som forårsages af induktion af sekundære cytokiner og indirekte cellulære mekanismer og så mere kroniske bivirkninger, specielt i form af autoimmune reaktioner. Interleukin-2 har i sig selv ikke nogen bivirkninger, hvilket er vist i eksperimenter med dyr som er forbehandlet med helkropsbestråling, med cyclofosfamid eller glukocorticoider. Disse dyr tåler store mængder IL-2 uden væsentlig toksicitet. Imidlertid blokerer denne immunsuppressiv forbehandling også enhver immunologisk antitumorreaktion.

Vi har påbegyndt behandling af patienter med metastatisk malignt melanom med Decrescendo IL-2 regimet som også inkluderer Interferon α i ugen forud for IL-2. Regimet er identisk med det der er anvendt i en række EORTC undersøgelser, fraset at pausen mellem de enkelte behandlingsserier er reduceret fra 2 til 1 uge.

Decrescendo IL-2 regimet tilbydes patienter med metastaserende malignt melanom uden cerebrale metastaser på de onkologiske afdelinger på Århus Kommunehospital og Odense Universitets-hospital. Behandlingen består af maksimalt fire serier. Hver serie består af en uges højdosis Interferon efterfulgt af fem dages IL-2 i meget høj dosis det første døgn, og herefter hurtigt faldende dosis pr. døgn. Efter en uges pause gentages behandlingen. Der er evaluering efter to serier.

I Odense har foreløbigt 12 indledt behandling, mod 22 i Århus. Bivirkningsprofilen på aktuelle regime inkluderer capillary leak syndrome med deraf følgende hypotension, oliguri, lungestase/ødem og cerebralt ødem. Endvidere feber, hudkløe, madlede, træthed. De observerede bivirkninger har været håndterbare. 2 patienter er ophørt med behandling på grund af bivirkninger, ingen har krævet overflytning til intensiv behandling. Endnu er patient-materialet ikke gjort op med hensyn til effekt. Der arbejdes på at udvikle det onkologiske behandlingstilbud til patienter med metastaserende malignt melanom. Der vil være tale om protokollert behandling, hvor det nuværende regime skal være basis.

Referencer

1. Rosenberg S et al. Experience with the use of high dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Annals of Surgery*, 1989; 210:474-485.
2. Dillman R et al. Inpatient continuous-infusion interleukin-2 in 788 patients with cancer. The National Biotherapy Study Group experience. *Cancer*, 1993; 71:2358-2370.
3. Keilholz U et al. Interferon- α and interleukin-2 in the treatment of malignant melanoma: a comparison of two phase II trials. *Cancer*, 1993; 72:607-14.
4. Keilholz, U et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2579-88.

Hyperterm perfusionsbehandling

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

Den 17.05.2004 gennemførtes den første hyperterme regionale perfusion med TNF- α og melphalan. Indgrebet blev gennemført under supervision af professor Alexander Eggermont fra Daneil den Hoed Cancer Center i Rotterdam samt 2 repræsentanter fra medicinalfirmaet Boehringer Ingelheim. Efter den vellykkede perfusion er klinikken på Rigshospitalet nu akkrediteret til ekstremitetsperfusion af arme og ben med TNF- α

Kriterier for henvisning:

- **Bløddelssarkom** på ekstremitet, én eller flere tumores, hvor kirurgisk behandling ville betyde amputation.
- **Malignt melanom** på ekstremitet, hvor tumor er ”bulky” eller tidligere ikke har responderet på perfusion med Alkeran alene.

I princippet ingen øvre aldersgruppe. Kardiopulm status: NYHA klasse I – II.

Ved tvivl om indikationsstillingen på ovenstående, kan Grethe Schmidt kontaktes på telefon 3545 1778.

C CURE 709

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

På Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, afprøves i øjeblikket et nyt behandlingsprincip hos patienter med metastaserende malignt melanom. Behandlingen består i ultralydsvejledt injektion af genetisk modificerede T lymfocytter 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 laboratorie celle linie karakteriseret ved et uendeligt delings-potentiale. C CURE 709 genkender *in vitro* melanom celler, med det tumor associerede MART 1-antigen på deres overflade, med høj specificitet og sensitivitet.

Behandlingsprincippet afprøves i et klassisk Fase I studie med dosis-eskalation over fire niveauer. Formålet med Fase I studiet er primært at bestemme den dosis limiterende toksicitet og fastlæggelse af dosis niveau for et efterfølgende Fase II studie. Sekundært ses på behandlingsrespons. Behandlingens immunologiske virkninger *in vivo* søges monitoreret vha. udtagning af konsekutive blod- og vævs-prøver.

Patienter, der opfylder inklusions kriterier i form af HLA-A2 vævstype, MART 1 antigen på overfladen af tumor-celler, blank CT af cerebrum, tilstrækkelig nyrer- og leverfunktion og afgivet informeret samtykke, behandles med 5 injektioner fordelt på 15 dage og en 6. injektion på dag 28. Effekten af behandlingen evalueres dag 38 og ved fravær af progression tilbydes en 2. og potentielt 3. serie.

Fase I studiet blev indledt efteråret 2002 og vi behandler i øjeblikket patient nr. 15 på 4. og sidste dosisniveau. Såfremt der ikke optræder klinisk betydende toksicitet, vil studiet kunne lukkes efter inklusion af patient nr. 15.

Dendritcellevacciner med p53

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

På Onkologisk afdeling, Herlev Hospital blev der i efteråret 2003 påbegyndt et forsøg, hvor melanompatienter behandles med en vaccine baseret på dendritceller og antigenet p53. Patienter, der deltager i undersøgelsen har oftest udtalt sygdomsdisseminering og har typisk været igennem flere andre former for behandling.

Princippet bag behandlingen er at fremstille dendritceller fra patientens egne monocytter, tilsætte p53 peptider og derefter reinjicere cellerne på patienten. Dendritceller har derefter evnen til at starte en immunreaktion mod p53 og dermed mod kræftcellerne. For at melanompatienter kan indgå i undersøgelsen skal de være i god almentilstand og besidde vævstypen HLA-A2, da de anvendte p53-peptider binder til dendritcellerne via dette molekyle. Indtil nu er der kun henvist enkelte patienter til denne behandling, der i første omgang vil blive afprøvet på 14 patienter. Det er ydermere planen i løbet af det næste halve år at udvide behandlingstilbudet således, at melanompatienter med alle vævstyper kan modtage behandling.

Alle afdelinger med onkologisk funktion kan henvise relevante patienter til dendritcelleterapi via visitationskontoret på Onkologisk afdeling, Herlev Sygehus. Oplysninger om hvilke inklusionskriterier, der skal være opfyldt før henvielse kan indhentes via Den Kliniske Forskningsenhed på Onkologisk Afdeling, Herlev Sygehus, telefon 4488 3052.

En tilsvarende behandling er under afprøvning på brystkræftpatienter. Flertallet har udtalt sygdomsdisseminering og har været i behandling med adskillige former for kemoterapi og eller endokrin behandling gennem længere tid. Resultaterne fra Fase I delen af dette studiet har vist, at der ikke er særlige bivirkninger til behandlingen.

Immunreaktion på vaccinen kunne påvises hos en del af de behandlede patienter og hos nogle patienter har der været tegn på, at vaccinen har bremset sygdommen i en periode (ASCO 2003). Da Fase II delen af undersøgelsen fortsat er i gang, vides det endnu ikke, hvad det endelige resultat vil blive. Undersøgelsen forventes afsluttet inden for et år.

Thalidomid

Lene Vestermark, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus, E-mail: ivanoff@dsa-net.dk

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

1. Patienter med hjernemetastaser uden væsentlige symptomer.
2. Patienter, der er progredieret på tidligere IL-2 baseret terapi.
3. Patienter, der ikke kan indgå i protokol med IL-2 baseret terapi.
4. Patienter med metastaserende okulære melanomer.

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

På nuværende tidspunkt er der inkluderet 67 patienter hovedsagelig fordelt på gruppe 1 og 2. Der kan max. inkluderes 40 patienter i hver gruppe svarende til i alt 160 patienter.

Kirurgi

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

Elektrokemoterapi

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

Ved hjælp af korte elektriske pulser kan cellemembraner transient permeabiliseres (elektroporation). Denne teknik kan bruges til at øge den intracellulære koncentration af kemoterapi (elektrokemoterapi), se figur 1. Endvidere kan metoden bruges til gen-transfektion idet man da kombinerer en permeabiliserende puls med en puls med elektroforetisk effekt, og DNA kan dermed passere ind i cellen (elektro-gentransfektion). Vi har på Onkologisk Afdeling, KAS Herlev, 2 projekter i sving.

Elektrokemoterapi anvendt som autolog tumorcelle vaccination, kombineret med lav-dosis interleukin-2.

Hos patienter med dissemineret malignt melanom og kutane/subkutane metastaser behandles enkelte kutane metastaser med lokal injektion af bleomycin og efterfølgende elektroporation i lokalbedøvelse. Herefter gives IL-2, 2 mio IE dagl. s.c. i 3 uger omkring elektrokemoterapi-området. Målbare parametre er andre metastaser end dem, der har fået elektrokemoterapi.

Der er nu behandlet 30 patienter, heraf har 4 haft respons (1 CR, 3 PR). Parakliniske undersøgelser har vist, at der i perifert blod ses induktion af T-lymfocyt kloner, der responderer mod kendte melanom-antigener. Endvidere har man i en biopsi fra en responderende læsion kunnet isolere tumor-infiltrerende leukocytter, fra en klon som var fundet induceret i perifert blod.

Pallierende elektrokemoterapi for kutane/subkutane metastaser.

Til patienter med kutane/subkutane maligne tumorer (uanset cancertype), hvor der er behov for palliation. Bleomycin gives enten i.v. eller intratumoralt, efterfulgt af elektroporation. Det er en ambulant engangs-behandling, og patienten vil efterfølgende blive set til få kontroller.

