

INDHOLD

1. Dotatoc behandlingen i Basel, Schweiz
4. Genetik og lungekræft
Årsrapport 2007: Eksperimentel behandling i Danmark
5. SKA seminar for præster og psykologer i SKA
6. Nyt fra Det Nationale Koordinationsudvalg for Eksperimentel Kræftbehandling
8. Nyt antineoplastisk lægemiddel
10. Mødereferat:
1st European Lung Cancer Conference
12. Møderapport:
American Association for Thoracic Surgery (AATS)
88th Annual Meeting
14. ASCO Abstracts 2008
25. Personalnyt
26. Nyt fra SKA:
Praktisk onkologi for ansatte i Medicinalindustrien
Tværfaglig workshop for medarbejdere ansat i enheder for eksperimentel kræftbehandling
SKA - temæftermiddag for kræftsygeplejersker
Internationale møder
28. SKA Uddannelsesaktiviteter efterår 2008

DOTATOC behandlingen i Basel, Schweiz



Af

Karin Herskind Bruun, Reservelæge
Finsencentret, Rigshospitalet

I perioden 2003-2007 er ca. 55 danske patienter med neuroendokrine tumorer (NET), efter anbefaling af second opinion udvalget i Sundhedsstyrelsen, blevet behandlet med DOTATOC på nuklearmedicinsk afdeling i Basel, Schweiz. DOTATOC er en radioaktivt mærket somatostatinanalog, og behandlingen forventes indført i Danmark inden for det næste år.

Baggrund

Neuroendokrine tumorer udvikles fra celler i det diffuse neuroendokrine system, som danner hormoner og biogene aminer. Ved overproduktion af disse substanser kan bl.a. malignt carcinoidt syndrom udvikles. Størstedelen af tumorerne udgår fra gastrointestinalkanalen og lungerne, men kan udgå fra NE celler i hele organismen.

I 2000 udsendte WHO en ny klassifikation af NET, hvor tumorerne inddeles i 4 prognostiske hovedgrupper efter tumors proliferationsindex.

NET er en sjælden sygdom. Skandinaviske studier rapporterer en incidens på ca. 3 pr. 100.000, men obduktionsstudier har dog vist, at hyppigheden er højere, ca. 9-10 pr. 100.000. Årsagen hertil er, at sygdommen hos flere forbliver asymptomatisk gennem livet. På diagnosetidspunktet er sygdommen ofte metastaseret, og kurativ kirurgi kan foretages hos < 5% af patienterne. Andre behandlingsmodaliteter inkluderer interferon, kemoterapi, og somatostatinanaloger, der kun sjældent giver objektive responsrater på mere end 10-20%.

NET udtrykker ofte, sammenlignet med normalt væv, et meget højt antal af somatostatinreceptorer (sst) i cellemembranen. Der er klassificeret 5 undertyper af sst, sst1-5, hvoraf særligt sst2 er opreguleret i NET. I 1989 blev somatostatinreceptorskintigrafien indført i klinisk brug, og med denne kan man visualisere NET ved binding af ¹¹¹Indium-pentetretid til disse receptorer. Det næste naturlige skridt var herefter at udvikle en targeteret antineoplastisk behandling rettet mod disse receptorer på tumorcellerne. I 1999 blev de første kliniske resultater med brug af targeteret radioaktivt mærkede somatostatinanaloger publiceret. Til behandling anvendes en isotop, ¹¹¹Indium, ⁹⁰Yttrium eller ¹⁷⁷Lutetium der via en chelator bindes stabilt til en somatostatinanalog (octreotid/octreo-

DOTATOC behandlingen i Basel, Schweiz

tat). De radioaktivt mærkede somatostatinanaloger binder sig med høj affinitet til sst2.

Hvordan foregår behandlingen?

I forbindelse med en behandling er patienten indlagt 3 dage på nuklearmedicinsk afdeling på universitetshospitalet i Basel, Schweiz. Før behandling anlægges en i.v. adgang, og 30 min. før injektion af DOTATOC gives ca. 500 ml aminosyreopløsning med arginin og lysin. Dette hæmmer reabsorptionen af DOTATOC i nyrerne, hvorved risikoen for nefrotoxicitet reduceres væsentligt. Herefter injiceres DOTATOC (ca. 2 ml), og ca 20 % af patienterne får i forbindelse hermed forbigående kvalme og opkastninger. Aminosyreinfusionen fortsætter i 4 timer efter DOTATOC injektionen. I løbet af ganske få minutter vil 95 % af den indgivne DOTATOC være bundet til somatostatinreceptorerne. Behandlingen foregår oftest uden yderligere bivirkninger, dog kan patienter med multiple levermetastaser få abdominalt ubehag pga reaktivt ødem omkring metastaserne. Bivirkninger kan oftest lindres med prednisolon. Under indlæggelsen foretages flere scintigrafier for at kontrollere optagelsen af DOTATOC i tumorcellerne. Behandlingen kan gentages med ca. 8 ugers interval, og oftest gives der 2 serier. 2-3 måneder efter sidste behandling får patienterne foretaget evalueringsscanning. Pga risiko for myelotoxicitet tages blodprøver hver 2. uge, og EDTA-clearance anbefales 6 og 12 måneder efter sidste serie.

Studier

I de første kliniske studier anvendtes ¹¹¹In-DOTATOC. Resultaterne var lovende, omend de objektive responsrater var beskedne. Efterfølgende er flere fase 1 og 2 studier med [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³]octreotid (⁹⁰Y-DOTATOC) og [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotat (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) publiceret. Fase 1 studierne beskrev nefrotoxicitet som den dosisbegrænsende faktor og dosis max blev fastsat til 160 mCi/m² (1). Med konkomitant aminosyreinfusion blev dosis i senere fase II studier øget til 200 mCi/m² (2). I det største fase II studie med [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³]octreotid var 116 patienter med metastatisk NET inkluderet. 109 patienter havde dokumenteret progressiv sygdom på inklusionstidspunktet, og 9 havde symptomgivende stabil sygdom (3). Patienterne blev behandlet med 162-200 mCi/m² [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³]octreotid med konkomitant aminosyreinfusion. 4 % af patienterne opnåede komplet respons, 23 % partiel respons og 62 % havde stabil sygdom. Hæmatologisk toxicitet med lymfopeni grad 3 blev beskrevet ved 8 % af patienterne og pancytopeni grad 3 hos 3 %. 1 patient udviklede grad 4 nefrotoxicitet og blev dialysekrævende. 57 patienter

gradierede deres symptomer i henhold til NCI-CTC kriterier før og efter behandling, og der blev beskrevet en signifikant reduktion af symptomer hos patienter med malignt carcinoid syndrom. 83 % af patienterne beskrev reduktion af diaré, 46% reduktion af flushing, 63 % reduktion af åndenød og 75 % reduktion af pellegra.

I et stort studie nyligt publiceret af Kwekkeboom et al (4), blev der i perioden 2000-2006 inkluderet 504 patienter, hvoraf 458 havde gastroenteropancreatiske NET(4). Patienterne blev behandlet med en samlet dosis af [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotat på 750-800 mCi givet typisk i 4 serier. Akutte bivirkninger med kvalme opstod hos 25 %, 10 % havde opkastninger og 10 % abdominalt ubehag. Hæmatologisk toxicitet grad 3-4 blev beskrevet efter 3,6 % af alle behandlinger. 2 patienter udviklede renal insufficiens, 3 patienter alvorlig levertoxicitet, og 4 patienter udviklede 2-3 år efter sidste behandling myelodysplastisk syndrom. Den ene patient var tidligere behandlet med alkylerende kemoterapi. På opgørelsestidspunktet kunne det objektive respons evalueres ved 310 patienter med GEP-NET. 2 % havde komplet remission, 28 % partielt respons, 16 %

Kriterier for behandling med radioaktivt mærkede somatostatinanaloger

Inklusion: Sufficent tumoroptag på ¹¹¹ In-ocreotid scintigrafi (tumoroptag > leveroptag) Hæmatologi <ul style="list-style-type: none"> - Hb ≥ 5 mmol/L - Leukocytter ≥ 2-3,5 x 10⁹ - Trombocytter ≥ 75-100 x 10⁹ Nyrefunktion. Creatinin ≤ 150 µmol/L eller creatinin clearance ≥ 40 mL/min. PS ≤ 2 Forventet levetid > 3 måneder Informeret samtykke	Eksklusion: Kemoterapi 6 uger før behandling Graviditet/amning Alvorlig nedsat leverfunktion
---	--

minor respons (defineret som tumorreduktion mellem 25-50 %), og 35 % havde stabil sygdom. Den mediane tid til progression var 40 måneder, og den mediane overlevelse beregnet fra start af behandling var 46 måneder. 4 patienter med ikke-funktionelle pancreastumorer, der var blevet vurderet inoperable før behandling, opnåede partielt respons og blev efterfølgende opereret med kurativt sigte.

Konklusion

Behandling med radioaktivt mærkede somatostatinanaloger er en lovende behandling til inoperable og/eller metastaserede NET. De objektive responsrater, tiden til progression og den mediane overlevelse er forbedret sammenlignet med andre behandlingsmodaliteter anvendt til behandling af NET. Der er kun få bivirkninger forbundet med behandlingen, og risikoen for alvorlige bivirkninger er lille. Det forventes, at patienter med NET, der er egnet til behandling med radio-

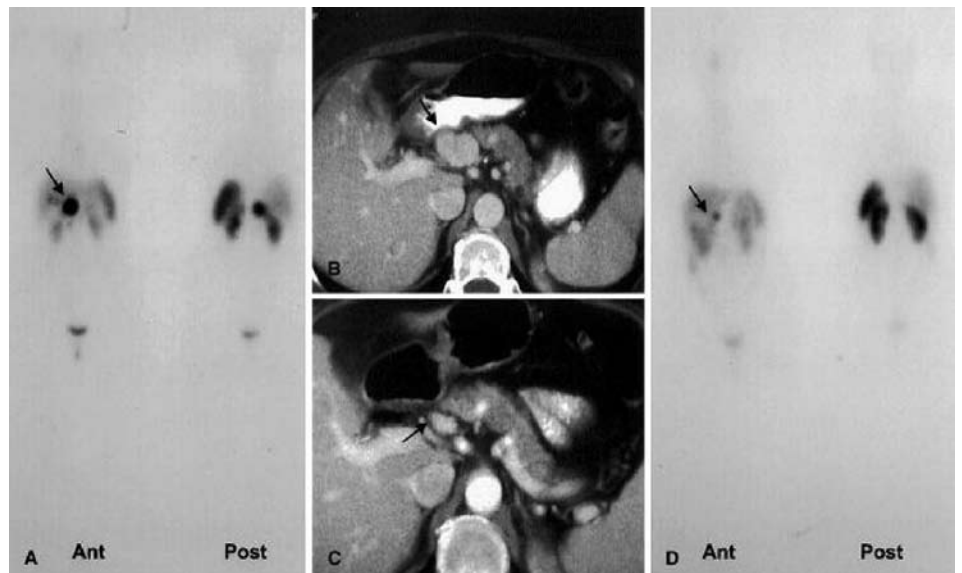
aktiv mærkede somatostatinanaloger, vil få tilbudt behandlingen tidligere i behandlingsforløbet, evt. som 1. linie behandling.

Referencer

1. Otte A, Herrmann R, Heppeler A et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-47.
2. Waldherr C, Pless S, Mäecke HR et al. The clinical value of [90Y-DOTA⁰]-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (90Y-DOTATOC) in the

treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:941-5.

3. Forrer F, Waldherr C, Mäecke HR, Mueller-Brand J. Targeted radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumours. *Anticancer Research* 2006;26:703-707.
4. Kwekkeboom DJ, Wouter WH, Bakker WH et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.



Neuroendokrin pancreastumor. Partiel respons efter 90Y-DOTATOC

Vidste du at...?

... Inhaleret insulin forøger risikoen for lungekræft.

Kliniske forsøg med inhaleret insulin, Exubera, viser et øget antal lungekræfttilfælde, oplyser Pfizer Inc og Nektar Therapeutics. I alt 4.740 patienter er blevet behandlet med Exubera og blandt disse udviklede 6 patienter lungekræft mod 1 i gruppen af 4.292 patienter, som ikke blev behandlet med Exubera. Desuden meldes om 1 lungekræfttilfælde efter, at Exubera er blevet markedsført. Pfizer har efterfølgende udstedt en advarsel, hvori det bl.a. oplyses, at alle de patienter, der udviklede lungekræft, havde været rygere, og at der havde været for få tilfælde til, at det med sikkerhed kan fastslås, at Exubera var årsagen. Pfizer vil standse annonceringen af Exubera til oktober.

April 2008

Reuters Health Information

Genetik og lungekræft

Af

Adam Vilmar, Klinisk Assistent
Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet

I forbindelse med teknologiske fremskridt og ny viden omkring cellebiologi er der på det seneste kommet spændende studier omkring lungekræft og mulig genetisk disposition:

I en artikel fra april 2008 (Hung et al.) kunne en større multi-center forskergruppe fremvise en højsignifikant sammenhæng mellem 'single-nucleotide polymorphisms (SNPs)', som disponerer til lungekræft. SNPs er allelvarianter fra wild-type allelen, som kan findes blandt alle gener, og medfører et eller flere såkaldte base-switch, der kan betyde ændring i aminosyren, der kodes for. Konsekvensen kan være, at genproduktets virkning ændres.

Blandt ikke mindre end 1989 patienter og 2625 kontrol personer sammenlignede man 310.023 forskellige potentielle SNPs med det formål at kunne identificere højrisiko grupper (for at udvikle lungekræft) og/eller finde

nye mål for medikamentel forebyggelse. To SNPs, kaldet henholdsvis rs1051730 og rs8034191, skilte sig ud med at være høj-signifikant associeret med sygdom ($P=5 \times 10^{-9}$ og $P=9 \times 10^{-10}$ respektivt). Dette resulterede i en odds ratio (OR) på 1.27 og 1.80, hvis patienten var hhv. hetero- eller homozygot for sidstnævnte SNP. Resultatet var uafhængigt af land og etnicitet.

Til validering af denne SNP (rs8034191) foretog man sekvensanalyse af allelen og ligeledes for en anden SNP, kaldet rs16969968, som tidligere også er fundet stærkt associeret med lungekræft. De to SNPs undersøgte man i fem uafhængige større lungekræftstudier poollet til ialt 4435 patienter og 7272 kontroller. OR for hhv. hetero- og homozygote var 1.21 og 1.77.

Overordnet set kunne potentielt 15 % af lungekræfttilfældene tilskyndes, at patienten minimum bar en sygdoms-associeret allel, men altså også at 85 % ikke bar en sådan, og alligevel udviklede sygdommen. SNPs forekom både hos tidligere og nuvæ-

rende rygere.

Generne svarende til de fundne SNPs koder blandt andet for nikotinerge acetylcholin receptorer, som muligvis er involveret i carcinogenese via angiogenese etc. Disse receptorer er især udtrykt i alveolært væv og kunne udgøre et potentielt mål for profylakse i fremtiden ved blokering.

Forfatterne understreger, at selv om man har mistanke om, at receptorerne er involveret i genesen, ligger der andre gener tæt i området, som ligeledes kunne indgå i sygdomsassociationen enten direkte eller som regulatorer etc., og området kræver i sagens natur nærmere undersøgelse. Perspektiverne er dog store i forbindelse med bl.a. screening og profylakse hos en selekteret gruppe af patienter med en sygdom, der kræver over 1.2 millioner dødsofre på verdensplan årligt.

Referencer

Hung R.J, Mckay J.D, Gaborieau et al.
"A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunits genes on 15q25."
Nature 2008;452:633-7.

Årsrapport 2007: Eksperimentel behandling i Danmark

Sundhedsstyrelsen har publiceret Årsopgørelse 2007 for eksperimentel behandling. Opgørelsen redegør for baggrunden for ordningen om eksperimentel behandling, det Nationale Koordinations Udvalg, NKU, og erfaringsprotokoller og forskningsmæssig behandling i NKU-regi. Opgørelsen består af data for det rådgivende ekspertpanels arbejde, samt en samlet oversigt over eksperimentel behandling.

Antallet af patientsager steg mest markant fra 2004 til 2005, hvor antallet af sager blev næsten fordoblet. Dette falder sammen med etableringen af de danske enheder for

eksperimentel kræftbehandling.

Læs mere på www.sst.dk/publikationer: Årsrapport 2007: Eksperimentel behandling

	2004	2005	2006	2007
Antal sager	440	798	934	939
Råd om eksperimentel behandling i udlandet	127 (28,9%)	33 (4,1%)	30 (3,2%)	32(3,4%)

SKA seminar for præster og psykologer i SKA d. 11. april 2008

SORG!

Af

Bo Snedker Boman, psykolog
Onkologisk/Hæmatologisk Afdeling
Roskilde Sygehus

For de fleste, der arbejder med mennesker med kræft, er det velkendt, at en både livskærlig og sorgfuld stemning kan være til stede, endda på samme tid. Det møder man hos den syge og hos deres pårørende – og når de pårørende ved dødsfald bliver efterladte, er det forventeligt og almindeligt, at sorg følger med. Den 11. april 2008 arrangerede SKA et seminar om sorg, særligt tilrettelagt for præster og psykologer, der arbejder i det onkologiske felt. 30 professionelle fra to beslægtede og dog væsensforskellige fag havde på dagen lejlighed til at diskutere og blive klogere på teologiske og psykologiske opfattelser af sorg – og forskellige måder at møde sørgende mennesker på.

Omdrejningspunktet for seminaret var oplæg fra to internationalt anerkendte forskere i sorg: Professor i psykologi Margaret Stroebe og lektor i psykologi Henk Schut, begge Utrecht Universitet, Holland. Stroebe og Schut har gennem mere end 20 år systematisk undersøgt, hvilke vanskeligheder efterladte (i bred forstand og ifm. dødsfald ved cancer) oplever i deres hverdag. Og de har været ansvarlige for afviklingen af endog meget store studier med henblik på at undersøge effekten af forskellige interventionsformer hos sørgende. Deres udgivelser rækker vidt – og senest har de lanceret "Handbook of Bereavement Research: Consequences, Coping and Care."

På seminaret på Hotel Kong Arthur bestod formiddagens program af et

oplæg fra Stroebe.

Her gennemgik hun en række historisk fremtrædende opfattelser af sorg og særligt den vestlige kulturs ideer til, hvordan sorg bør "håndteres". Det er kendetegnende for i al fald en række af disse ideer, at den sørgende skal gennemleve en række faser, og at han eller hun – med eller uden professionel hjælp – kan og skal bringes "videre" i livet. Stroebe og Schut er imidlertid af den opfattelse, at mange af disse teorier og modeller ikke loyalt gengiver de sjælelige strabadser, sørgende oftest lever med og i. De har selv lanceret en teori, og på seminaret gennemgik Stroebe de væsentligste aspekter af denne. DPM eller Dual Process Model eller To-spors-modellen er benævnelsen for deres konceptualisering af sorg: Med denne model antydes, at den sørgende skiftevis "arbejder med" og "holder fri fra" de mange følelsesmæssige, praktiske, sociale, kropslige, åndelige og kognitive vanskeligheder, der kan følge af tabet af en nærtstående. At sørge betragtes som en pendulering mellem "loss orientation" og "restoration orientation".

I mindre grupper af psykologer og præster blev denne model og dens betydning for praksis diskuteret livligt – også over frokosten. Om eftermiddagen præsenterede Schut en række studier, der blandt andet afviser, at den bedste hjælp til sørgende altid er individuelle samtaler om sorgens følelser og



Professor Margaret Stroebe og lektor Henk Schut

vanskeligheder. Store empiriske studier peger på, at støtte til sørgende med fordel kan nuanceres og individuelt tilpasses i større udstrækning, end det sker i dag. Studierne peger også på, at mange sørgende ikke har brug for professionel hjælp. Det rejser naturligvis spørgsmål, om det er de "rigtige", der modtager den hjælp, der kan gives af blandt andet præster og psykologer.

Ved seminarets afslutning var præster og psykologer enige om, at Stroebe og Schut havde leveret meget gode og relevante oplæg – og at diskussionerne havde været gensidigt berigende. Flere bemærkede også, at de havde fået aflivet en række mindre frugtbare fordomme om "de andre", og at de følte sig bedre kvalificeret til at gå i dialog med blandt andet læger og sygeplejersker om sørgende mennesker i onkologisk regi.

SKA har inviteret Stroebe og Schut til Danmark igen i forsommeren 2009 til et seminar om sorg og livsmod, tilrettelagt for tværfagligt personale. Indbydelse følger snarest.

Nyt fra Det Nationale Koordinationsudvalg for Eksperimentel Kræftbehandling

Seneste møde i Sundhedsstyrelsens Nationale Koordinationsudvalg for Eksperimentel Kræftbehandling, NKU, blev holdt tirsdag d. 15. april 2008, hvor udvalget gennemgik de igangværende protokoller, jvf. listen over behandlinger i NKU regi, april 2008, med følgende bemærkninger:

1. **Kombinationsbehandling med 3 cytostatica til cholangiocarcinom.**

Protokollen er afsluttet, og ialt 43 patienter er behandlede. Der er desuden lagt en plan for publicering af resultaterne, således at der vil blive lavet en speciel markørundersøgelse på frataget materiale. Resultaterne herfra vil efterfølgende danne grundlag for yderligere en publikation. Behandlingen fortsætter indtil videre uden for protokol, indtil den næste protokol med kombineret biologisk behandling og kemoterapi er aktiveret (se senere). Anden-linie behandlingen af cholangiocarcinom finder endvidere sted i protokollen Erlotinib og bevacizumab til patienter med øvre GI og avanceret pankreatiko-billier karcinom. Protokollen skulle oprindeligt være lukket, men fortsætter som 2. linie behandling til patienter med cholangiocarcinom med performance status 0-1. Behandling gives i Vejle og på Rigshospitalet.

2. **Kemoembolisering ved hepatocellulært karcinom.**

Effekten af behandlingen er på højeste evidensniveau, 1A, men er endnu ikke standardbehandling. Rigshospitalet behandler ca. 10-15 patienter årligt. Protokollen udfæ-

ses, men behandlingen kan fortsat gives efter 2nd opinion udvalgets råd, og finder sted på Rigshospitalet og på Århus Universitetshospital.

3. **Nexavar behandling til dissemineret hepatocellulært karcinom.**

NKU anbefaler, at der udføres en mini-MTV analyse af behandlingen, som sendes til udvalget for vurdering af kræftlægemidler, UVKL. Morten Ladekarl, Århus og Lone Nørgård, Rigshospitalet vil stå for en mini-MTV analyse, og regionerne kan evt. tilbyde assistance og ressourcer til sådanne opgørelser.

4. **Regional kemoterapi behandling til levermetastaser efter colorektal cancer.**

Opgørelse af data er undervejs. Behandlingen gives stadig på Herlev Hospital, mens en ny protokol er under udarbejdelse for at undgå, at patienterne ikke kan tilbydes behandling i den mellemliggende periode. Den nye protokol bliver til i et samarbejde mellem Herlev Hospital og Odense Universitetshospital

5. **Cetuximab og Irinotecan behandling til dissemineret colon cancer.**

Der foreligger en MTV undersøgelse, men Kræftstyregruppen har ikke anbefalet behandlingen endnu. Sagen bør tages op i UVKL.

Anders Jakobsen fortalte udvalget om erfaringerne fra Vejle, hvor man har analyseret 71 patienter for K-RAS wild-type og K-RAS mutant. På baggrund af resultaterne ser det ud til, at kun patienter med K-RAS wild-type responde-

rer på Cetuximab. Den progressionsfri periode er 17 mdr. versus 5.9 måneder. En publikation af resultaterne er undervejs. Vejle og også Herlev har udviklet metoder til at foretage K-RAS analyse. Udvalget diskuterede de etiske konsekvenser af at fortsætte protokollen og besluttede, at de patienter, der ikke kan indgå i protokollen om muligt bør testes for wild-type, inden behandling iværksættes. For de patienter, der har K-RAS mutant, bør udvikles en ny protokol. I fremtiden bør man selektere patienterne, inden behandling med Cetuximab beslutes.

6. **Docetaxel og cisplatin til adrenokortikalt karcinom.**

Ikke nogen stor patientgruppe, men NKU finder det vigtigt, at behandlingen kan tilbydes disse patienter.

7. **Klassise fase I undersøgelser.**

RH har 4 klassiske fase I undersøgelser i gang og 2 på vej, og Herlev har 2 og 1 på vej. Sundhedsstyrelsen støtter etablering af fase I protokoller og ser gerne, at dette udviklingsarbejde spredes til flere afdelinger. Odense er interesseret, mens Aalborg og Århus har besluttet foreløbig ikke at lave fase I undersøgelser.

8. **3-stof behandling ved hjernetumorer.**

Protokollen er afsluttet i januar 2008, og resultaterne blev præsenteret på ASCO. Glioblastomer vil fremover blive behandlet i en investigator-initieret, firmasponsoreret fase II protokol, der forventes at fortsætte til en fase III undersø-

Nyt fra Det Nationale Koordinations Udvalg for Eksperimentel Kræftbehandling

gelse i europæisk regi. Protokollen undersøger Irinotecan og Avastin + strålebehandling versus Temodal og Avastin + strålebehandling. Protokollen åbnes inden for et par måneder.

9. Behandling med bevacizumab og Irinotecan ved primær hjernetumor m. progression efter standardbehandling.

Protokollen fortsætter med ca. halvdelen af patientantallet.

10. Sorafinib og Sunitinib behandling ved dissemineret nyrecancer.

Begge stoffer er nu godkendt i Danmark, og NKU finder, at behandlingen bør afsluttes som eksperimentel behandling og overgå til standardbehandling, der varetages lokalt.

11. Avastin til avanceret ovariecancer.

Protokollen fortsætter i Vejle.

12. Behandling med Cetuximab, Irinotecan og Sunitinib ved dissemineret colorektal cancer.

Aktuelle status er, at i alt 8 ptt. er behandlet, Odense (4) og Herlev (4).

13. Behandling med Irinotecan og Cetuximab ved metastaserende esofagus-, cardia-, og ventrikelcancer.

28 patienter er indgået i protokollen. Blod og væv indsamles til biomarkøranalyser. Aalborg føjes på listen som behandlingssted sammen med Odense.

NKU regi blev godkendt af udvalget:

- A. Bevacizumab og Carboplatin til patienter med platinresistent epithelial ovariecancer. Protokolforslag fra Vejle Sygehus
- B. Kombineret biologisk behandling og kemoterapi til patienter med inoperabelt cholangiocarcinom. Protokolforslag fra Vejle Sygehus
- C. Fase II forsøg med cetuximab og irinotecan (Cetlri) til patienter med platin-resistent esofagus- eller ventrikelcancer. Protokolforslag fra Odense Universitetshospital

behandling. De administrative procedurer er under forberedelse.

Sundhedsstyrelsens udvalg til vurdering af kræftlægemidler, UVKL, vil drøfte, om nogle af de eksperimentelle behandlinger kan overgå til standardbehandling.

LÆGEMIDDELSTYRELSEN Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Lægemiddelstyrelsen oplyste, at følgende lægemidler er på vej til at blive godkendt:

1. Thalidomid til myelomatose
2. Avastin – indikation for avastin behandling udvides til også at omfatte colorektal og nyrecancer
3. Nexavar til behandling af hepatocellulært karcinom
4. Tyverb til mammacancer
5. Yondelis til behandling af patienter med sarkom, som tidligere har modtaget konventionel behandling.

Heine Høi Hansen meddelte, at 2nd opinion panelet er blevet udvidet med Anders Jakobsen, Vejle, som vil træde ind i arbejdet ved behov.

Udvalgets næste møde finder sted tirsdag d. 21 oktober 2008 i Sundhedsstyrelsen

Mødereferatet findes i sin helhed på www.skaccd.org/NKU

Sundhedsstyrelsen Nyt fra Sundhedsstyrelsen (SST)

SST arbejder med at synliggøre proceduren for overgangen fra eksperimentel til standardbehandling i de tilfælde, hvor det volder problemer.

SST har modtaget meddelelse om, at Dotatocbehandlingen forventes hjemtaget til Danmark inden for de næste par måneder. SST er i færd med at udarbejde en opgørelse over de danske patienter, der har modtaget Dotatocbehandling i Basel.

Der er fra Grønland udtrykt ønske om, at de grønlandske patienter også kan vurderes af Sundhedsstyrelsens ekspertpanel mhp eksperimentel

Følgende forslag til nye behandlinger i

Hvad er Tyverb®?

Tyverb (lapatinib) er en selektiv inhibitor af såvel EGFR som ErbB2 (HER2)¹. Ved at virke på de intracellulære tyrosinkinasedomæner hæmmes aktivering af signalveje relateret til celleoverlevelse og proliferation². Inhibition af to receptorer i Erb-familien er en unik egenskab ved Tyverb³. Foreløbige forsøg tyder på, at produktet har effekt på CNS-metastaser⁴. Tyverb administreres peroralt en gang dagligt.

Status på godkendelsen af Tyverb

Tyverb er nu godkendt til markedsføring i EU og registreres af Lægemiddelstyrelsen i DK den 14. juli 2008.

Baggrunden for udviklingen af Tyverb

Tyverb hæmmer både EGFR og ErbB2. Præ-kliniske forsøg med Tyverb har påvist reversibel inhibition med en relativ langsom dissocieringsrate fra begge receptorer. Desuden er påvist signifikant in vitro aktivitet mod celler selekteret for resistens overfor trastuzumab⁵.

GlaxoSmithKline påbegyndte den kliniske udvikling af Tyverb i USA i 2001. Fase 1 forsøg viste, at Tyverb som monoterapi er veltolereret med bivirkninger af mild-moderat intensitet. De hyppigst rapporterede bivirkninger fra fase 1 forsøg hos patienter med cancer inkluderer diaré, udslæt, kvalme, fatigue og anorexi.⁶ Tyverb er blevet kombineret med flere konventionelle kemoterapeutika, som fx paclitaxel, capecitabine og platiner i fase 1

forsøg, og der er observeret respons ved flere kræfttyper, inkl. brystkræft og kræft i hoved-hals-regionen⁵.

Fleere fase 2 forsøg i brystkræft er nu rapporteret. EGF20002 og EGF20008 protokollerne undersøgte effekten og sikkerheden af Tyverb 1500 mg/dag hos patienter med metastatisk brystkræft efter progression på henholdsvis tidligere behandling med trastuzumab-holdige regimer, henholdsvis tidligere behandling med anthracyclin, taxan og capecitabin samt trastuzumab⁶. I begge forsøg var effekten af Tyverb som monoterapi beskeden (med responsrater på hhv. 5% og 1,4%)^{7,8}.

I protokol EGF20009 blev der randomiseret mellem Tyverb 500 mg to gange dagligt og 1500 mg en gang dagligt ved første linie behandling af avanceret eller metastatisk ErbB2-positiv brystkræft. Samlet responsrate (CR+PR) i dette forsøg var 24%, mens 31% havde Clinical Benefit (CR+PR+SD \geq 24 uger). De hyppigste lapatinib-relaterede bivirkninger var diaré (36%), udslæt (27%), pruritus (18%) og kvalme (10%)⁹.

Det pivotale forsøg (EGF100151)

Det forudgående fase 1 forsøg viste, at kombinationen Tyverb 1250 mg/dag plus capecitabine 2000 mg/dag i 14 dage er en veltoleret behandling med de fleste bivirkninger af sværhedsgrad 1 eller 2 og få grad 3. De hyppigste lapatinib-relaterede bivirkninger i >15% af deltagerne var diaré, kvalme, udslæt, hånd-fod syndrom, mucositis,

opkastning og stomatitis. Deltagerne i forsøget havde fremskredne solide tumorer, og der fandtes bekræftet respons hos 4 ud af de 45 patienter¹⁰.

GF100151

Dette var et internationalt, randomiseret, åbent, multi-center fase 3 forsøg, hvor Tyverb (1250 mg en gang dagligt) plus capecitabine (2000 mg/m²/dag i 14 dage hver 3. uge) (TC) blev sammenlignet med capecitabine (2500 mg/m²/dag i 14 dage hver 3. uge) (C) alene til kvinder med avanceret eller metastatisk ErbB2-positiv brystkræft efter tidligere behandling med antracyclin, taxan og trastuzumab¹¹.

Det primære endepunkt var tid-til-progression (TTP), defineret som tiden fra randomisering til progression eller død på grund af brystkræft. Sekundære endepunkter inkluderede blandt andet overlevelse og responsrater. Det kalkulerede deltagerantal på 528 kvinder var baseret på en 90% sandsynlighed for at finde en 50% forlængelse i median TTP (fra 3 måneder i C-gruppen til 4,5 måneder i TC-gruppen), samt en 80% sandsynlighed for at finde en 30% forlængelse i den samlede overlevelse. En uafhængig data-monitor-komité var nedsat til at evaluere sikkerheds- og effekt-data ved planlagte interim-analyser.

Forsøget startede rekruttering i 2004, men blev stoppet d. 3. april 2006 på anbefaling af data-monitor-komitéen, idet grænsen for superioritet ($p=0,0014$) var overskredet ved en p -værdi på 0,00016 med 324 delta-

gere pr. 15. november 2005. Der blev analyseret på baggrund af 121 hændelser. Ni-og-fyrre og 72 tilfælde af progression var forekommet i henholdsvis TC- og C-gruppen (HR 0,49; 95% CI 0,34 – 0,71; $p < 0,001$). Den mediane tid til progression (TTP) var 8,4 måneder med TC og 4,4 måneder med C. Herefter fik deltagerne i capecitabin-gruppen tilbudt tillægsbehandling med Tyverb¹¹.

En senere analyse af samtlige 399 deltagere rekrutteret op til afslutning d. 3. april er publiceret fornyligt¹². Demografisk drejede det sig om deltagere med en median alder på 53 år (14% over 65 år) i god PS (0-1). Mere end 95% havde stadie IV sygdom med viscerale (77%) eller ikke-viscerale (20%) metastaser. Ca. 50% havde receptor positivitet (ER eller PR), og næsten halvdelen havde 3 eller flere metastatiske foci. I forsøget havde 95% af deltagerne tidligere været behandlet med trastuzumab for metastatisk sygdom.

Ved blindet analyse var der forekommet 82 og 102 tilfælde af sygdomsprogression i henholdsvis TC og C gruppen med en HR på 0,57 (95% CI 0,43-0,77, $p < 0,001$). Dette svarer til en forbedring i TTP fra 4,3 til 6,2 måneder ($p < 0,0013$) ved tillæg af Tyverb. Ved ublindat analyse var der forekommet 121 og 126 tilfælde af sygdomsprogression i henholdsvis TC og C gruppen, svarende til en forlængelse i tiden til progression fra 18,3 til 23,9 uger (HR 0,72; 95% CI 0,56-0,92, $p = 0,00762$)¹³.

Der fandtes en tendens til forbedret overlevelse ved kombinationsbehandling, men der kunne ikke påvises en

statistisk signifikant forskel mellem de to grupper (HR for død 0,78; 95% CI 0,55-1,12; $p = 0,177$). Responsraten ved TC og C var hhv. 24% og 14% ($p = 0,017$). En eksplorativ analyse viste, at færre deltagere (2%) havde symptomatisk progression i CNS ved kombinationsbehandling end ved enkeltstofbehandling (6%) ($p = 0,045$)¹².

De hyppigste bivirkninger var diaré, PPE, kvalme, fatigue, opkastning og udslæt. Diaré og udslæt forekom hyppigere med TC (hhv. 65% og 28%) end med C (hhv. 40% og 14%) på grund af forskelle, der udgøres af grad 1 hændelser. Grad 3 diaré opstod hos 13% (TC) og 10% (C). Der var 2 episoder af grad 4 diaré (2%) i TC-gruppen. Man identificerede 5 (TC) og 2 (C) asymptomatiske kardielle hændelser i forsøget. Den samlede incidens af kardiotoxicitet er opgjort til 1,3% i udviklingsprogrammet for Tyverb⁵.

Produktresumeeet for Tyverb indeholder bl.a. forsigtighedsregler vedrørende pro-aktiv behandling af diaré med obstipantia, og at LVEF bør evalueres før behandlingsstart og monitoreres i behandlingsforløbet. Desuden er der forekommet levertoksicitet ved brug af Tyverb, hvilket i sjældne tilfælde kan være fatalt. Leverfunktionen (transaminaser, alkalisk fosfatase og bilirubin) bør derfor følges før og under behandlingen, og behandlingen afbrydes ved alvorlige ændringer i leverfunktionen¹⁴.

LEAP

Siden marts 2007 har Tyverb plus capecitabine været tilgængelig for

godkendelse i en Expanded Access protokol på fem onkologi-centre i Danmark (RH, Roskilde, OUH, Vejle, Århus). Inklusionskriterierne til denne protokol er stort set de samme som i det pivotale forsøg¹⁵.

Hvem har gavn af behandling med Tyverb i kombination med Xeloda®?

Tyverb, i kombination med capecitabin, er indiceret til behandling af patienter med avanceret eller metastatisk brystkræft, hvis tumorer har overekspression af ErbB2. Patienterne skal have progredierende sygdom efter tidligere behandling med antracyclin, taxan og trastuzumab. Trastuzumab skal være givet for metastatisk sygdom¹⁴.

Fremtidsperspektiver indenfor brystkræft

Breast International Group, i samarbejde med GSK, har iværksat et stort randomiseret forsøg (ALTO), hvor Tyverb sammenlignes med trastuzumab som adjuverende behandling af ErbB2-positiv brystkræft. Det primære formål er sammenligningen af sygdomsfri overlevelse mellem fire arme: trastuzumab hver 3. uge i 52 uger, trastuzumab ugentligt i 12 uger efterfulgt af en udvaskningsperiode på 6 uger efterfulgt af lapatinib i 34 uger, lapatinib dagligt i kombination med trastuzumab hver 3. uge op til 52 uger, og lapatinib dagligt i 52 uger. De sekundære formål inkluderer analyser af samlet overlevelse samt forekom-

1st European Lung Cancer Conference Geneve, 23-26 april 2008



Af
Eva Holtved og Adam Vilmar
Onkologisk afd., RH

Den første europæiske lungecancer-konference baseret på et samarbejde mellem European Society for Medical Oncology (ESMO) og International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) fandt sted i april i år. Kongressen afholdtes i Geneve, og der var sammensat et meget bredt og spændende program, som tilgodeså såvel de store sygdomsgrupper, SCLC og NSCLC, som de mere sjældne sygdomme, MPM og thymomer.

Kongressen indledtes onsdag med en flot forelæsning af Heine Høj Hansen, som efterfølgende blev hædret for sit mangeårige pionerarbejde inden for cancerforskning bl.a. gennem de to internationale organisationer, ESMO og IASLC.

Både udredning og forskellige behandlingsmodaliteter: medicinske, radioterapeutiske og kirurgiske blev drøftet på højt niveau, og selv om kongressen bar præg af, at ASCO lå få uger forude, var der mange interessante indlæg.

Programmet var ambitiøst med 12 timers sessioner dagligt og posterpræsentationen foregik lidt afsides, men som helhed var arrangementet

velfilrettelagt. Særligt var det en stor fornøjelse at se så mange specialer repræsenteret blandt både foredragsholdere og deltagere, idet såvel onkologer, som kirurger, patologer og radiologer deltog. En konference, der således appellerer til flere specialer, lover godt for den fremtidige multimediale behandling af de intrathorakale cancerformer.

Udvalgte 'late breaking' abstracts

Murray et al. (1) har generet en større gratis tilgængelig on-line database, som er en oversigt over nuværende EGFR somatiske mutationer hos patienter med NSCLC behandlet med TKI-præparater og respons. Formålet er ultimativt at give klinikerne et overblik, som kan facilitere valget omkring hvilket TKI-præparat, der vil tjene patienten bedst, og er således endnu et skridt på vejen mod skræddersyet kemoterapi. 254 forskellige mutationer blev indentificeret, 158 som enkeltstående og kun 9 mutationer forekom med en frekvens på over 1%, så kontinuerlig opdatering er nødvendig før data er modne til klinisk brug, men perspektiverne er bestemt spændende.

Som alternativ til adjuverende kemoterapi viste Vansteenkiste et al. (2), at adjuverende immunoterapi med MAGE-A3 (et tumor specifik antigen) ligeledes nedsætter recidiv frekvensen, øger overlevelsen og er veltolereret blandt patienter. 182 patienter blev randomiseret til vaccinen eller placebo og et Fase III er sat i gang. MAGE A3 kan potentielt blive et alternativ til adjuverende kemoterapi til patienter

i dårlig PS, men kun 35-50% af NSCLC tumores udtrykker antigenet.

Rezazadeh et al. (3) har fokuseret på HPV som medvirkende årsag til udvikling NSCLC. Ved brug af PCR fandt gruppen 5 HPV positive (3 HPV-16, 2 HPV-11 og 1 HPV 22) blandt 22 FNA biopsier. Hypotesen er, at HPV inficeret epithel, der eksponeres for tobaksrøg, kan udvikle sig malignt, og man planlægger screeningsstudier ved test for HPV i luftvejene. Tilsvarende undersøgte Ariad et al. (4) mæslingeantigen-status hos 65 pt. med NSCLC hvoraf 54% var positive. Gruppen foreslår, at mæslingevirus er involveret i carcinogenesen via p53 tumor suppressor genet.

MikroRNA er korte ikke-kodende molekyler, som har indflydelse på cancer relaterede processer som regulatorer og er således potentielle biomarkører. Gottfried et al. (5) har benyttet ekstraheret mikroRNA og brugt microarrays til at skelne mellem planocellulære og ikke-planocellulære lunger cancer med høj sensitivitet og specificitet. Identifikationen af mikro-RNA og stratificeringen skal bruges til en sikker histologisk diagnose før behandling med f.eks. bevacuzimab, som jo er kontraindiceret til de planocellulære grundet risiko for blødning etc.

Hos patienter med NSCLC med stadium 1 sygdom er brugen af adjuverende behandling kontroversiel på trods af, at en stor del af patienterne oplever relaps af deres sygdom inden for 5 år efter kirurgi. For at indentificere højrisiko patienter benyttede Natoli et al. (6) sig af en "three gene signature", bestående af ERCC1, LCK og DUSP6, til at stratificere 12 low-risk patienter og 14 high-risk patienter. Ved brug af me-

Mødereferat

toden fandt man frem til en statistisk signifikant forskel imellem RFS (relapse free survival) på 35 måneder vs. 45 måneder. Signaturen skal efterprøves i større studier mhp. evt. adjuverende behandling til højrisiko patienter.

Kilder:

1. S. Murray et al. EGFR somatic mutation database: www.egfr-mutations.org. Abstract nr. 750.
2. J. Vastenkiste et al. Phase II randomized study of Mage A3 immunotherapy as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC): 44 month follow-up, humoral and cellular immune response data. Abstract nr. 1480.
3. A. Rezazadeh et al. Human papilloma virus (Hpv) in non-small lung cancer (NSCLC). Abstract nr. 124PD
4. S. Ariad et al. Measles virus: evidence for association with lung cancer. Abstract nr. 125PD.
5. M. Gottfried et al. MicroRNA's in lung cancer. Abstract nr. 810.
6. G. Natoli et al. A RT-qPCR-based three-gene prognostic classifier for stage I non-small-lung cancer. Abstract nr. 106PD.

Nyt antineoplastisk lægemiddel - fortsat fra s. 9

sten af CNS-metastaser som første recidiv af brystkræft. I Danmark er der deltagelse af 11 onkologi-centre, hvor rekrutteringen er igang. Det er målet at inkludere i alt 8000 patienter fra hele verden til ALTO¹⁵.

Referencer:

1. Nielsen DL, Andersson M. Biologisk behandling ved metastaserende cancer mammae. Ugeskr. Læger 2007; 169:3082
2. Spector N et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol 2005; 23:2502-12.
3. Wood ER. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib): Relationships among protein confirmation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. Cancer Research 2004;64, 6652-9.
4. Higa GM, Abraham J. Lapatinib in the treatment of breast cancer. Expert Rev Anticancer Therapy. 2007; 7: 1183-92.
5. Montemurro F et al. Lapatinib: a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase activity. Expert Opin. Biol. Ther. 2007;7:257-68.
6. Moy B, Goss PE. Lapatinib: Current status and future directions in breast cancer. Oncologist 2006;11:1047-57.
7. <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/lapatinib/studylist.asp>
8. Burstein HJ et al. A Phase II study of lapatinib monoterapi in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008;19: 1068-74.
9. Gomez HL et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. JCO 2008 May 5. Epub ahead of print.
10. Chu QSC et al. Phase 1 and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with capecitabine in patients with advanced solid malignancies. J Clin Oncol 25:3753-8.
11. Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-43.
12. Cameron D et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analysis. Breast Cancer Res Treat 2007 published online.
13. FDA: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022059lbl.pdf>
14. Produktresumé.
15. GSK's oplysninger.

Vidste du at...?

... Levealderen i USA har nået nye højder.

Ifølge National Center for Health Statistics er den forventede levealder steget med 0,3 år siden 2005 og er nu 78,1 år. Den forlængede levetid tilskrives en nedgang i antallet af næsten alle former for kræftsygdomme.

12.06.08

The Washington Post

American Association for Thoracic Surgery (AATS) 88th Annual Meeting, San Diego, California. 10-14. maj 2008

Thoraxkirurgi og karriereplanlægning

Af
Mia Bjerre-Jepsen, stud.med.
10. semester, SDU

AATS blev stiftet i 1917, og organisationen afholder hvert år en stor kongres for alle deres medlemmer og andre interesserede fra hele verden. Der deltager ca. 4000 læger hvert år. Jeg valgte at tage over for at se, hvad man som dansk stud. med. kan få ud af i 4 dage at tage på kongres med nogle af verdens førende thoraxkirurger. Min interesse for specialet har stået på i nogle år, og i starten af dette år var jeg heldig at have et 3 måneders vikariat på OUH, hvilket yderligere har næret interessen. Baggrunden for min beslutning om at tage på kongres bunder tildels i den nyligt aktiverede 4-års regel, hvor jeg tror, at det er vigtigt, at man gør lidt ekstra ud af det for sin egen karrieres skyld, og ikke mindst af ren og skær lyst til det.

Kongressen var struktureret i 3 simultane sessioner omhandlende voksehjertekirurgi, børnehjertekirurgi og klassisk thorax kirurgi, og endvidere var der fælles plenumsessioner. Undervisningen var præget af et højt fagligt niveau og ligeså tempo med kun få pauser. Generelt var der tildelt enten 7 eller 20 min. til foredragsholderne og efterfølgende fælles diskussion. Så det var med at holde ørerne stive. Indholdet var i plenum sessionerne præget af de aktuelle forhold med den generelle lægemangel, og der var stor fokus på, hvordan specialets fremtid

ser ud, hvordan man får rekrutteret nye kræfter til specialet, og ikke mindst hvordan holder man fast i dem, der er interesserede. Minimal-invasiv kirurgi og nye kirurgiske teknikker var også en del i fokus.

På den klassiske sektion var der bl. a. fokus på cancerkirurgi. Af de behandlede emner kan fremhæves operativ behandling af NSCLC med hhv. torakotomi eller Video Assisteret Torakotomi (VATS), operativ behandling af Pancoast tumorer med vertebral resektion, IASLC staging af NSCLC og esophaguscancer kirurgi.

En hel eftermiddag var afsat til et satellitsymposium under titlen "Developing the Academic Surgeon". En foredragsrække med overskrifter som: 'How to plan a successful Career in Academic Cardiothoracic Surgery' og 'Clinical Research in Cardiothoracic Surgery' for at nævne et par. Det var en meget udbytterig eftermiddag. Foredragene var struktureret meget håndgribeligt, med gode råd lige brugbare for reservelæger som ledende overlæger. Især rettet mod de yngre i specialet holdt Colson (1) en forrygende session med råd som: 'Bliv ansat i de rigtig jobs'; 'sørg for at få en udførlig kontrakt, som specifikt omtaler dine ansvarsområder og gensidige forventninger til ansættelsen'; 'få kontakt til gerne flere erfarne, ældre kollegaer, som kan udføre en "mentor" funktion'; 'sørg for at bruge disse mentors', og 'vær sikker på, at I arbejder i samme retning', 'revider denne jævnligt'; 'vær

synlig i dit arbejde, og passioneret omkring det'; 'hav altid en plan – og en backup plan' og 'vær god til at styre og planlægge din tid'. Endvidere er det vigtigt at huske på, at for at blive succesfuld er det grundlæggende, at man er dygtig til og samvittighedsfuld i sit arbejde.

Foredragene i den klassiske sektion beskrev mange studier, især om VATS vs. åben torakotomi. Der var enighed studierne imellem om, at det er et stort problem, at VATS teknikken er så dårligt defineret, hvilket medfører stor interoperator variation, som vanskeliggør valide sammenlignende studier. Et studium (Flores et al.(2)) inkluderende 741 patienter fra ét hospital viste, at på endpoints som LOS (Lenth Of Stay) og komplikationer var VATS at foretrække. Der var ingen forskel i 5 års overlevelse (78 vs. 76 %). Patienterne var jævnt fordelt mht. alder, co-morbiditet, histologisk diagnose og køn. Da mange af pt. får onkologisk efterbehandling, er kortest mulig rekonvalescens periode klart at foretrække. Der var også en god diskussion omkring valg af operationsteknik, som var præget af faglig saglighed og humor imellem de mere progressive og de såkaldte "old dogs".

Behandling af Pancoast tumorer var der også diskussion om. Som fremført af Vallières (3) er det springende punkt i behandlingen fuld kirurgisk resektion. Dette opnås bedre ved at give neoadjuverende kemoterapi. 110 pt. med T3 eller T4 tumorer uden mediastinal spredning indgik i studiet. Alle fik 2 serier cisplatin og etoposid samt stråleterapi med dosis på 45 Gy forud

Møderapport

for kirurgisk intervention. Postoperativt fik patienterne endnu 2 serier cisplatin og etoposid. 88 pt. var operable, og hos 91 % opnåedes komplet resektion. Overall median overlevelse var 33 måneder, 94 mdr. hos pt. med komplet resektion, og 5 års overlevelse på hhv. 45 % og over 60 %. Hyppigste lokalisation for sygdomsrecidiv er cerebrum.

Et studium af Bolton et al. (4) viste en overordnet median overlevelse ved total resektion af Pancoast tumorer med spinal involvering på 39 mdr. efter aggressiv kirurgisk tilgang med resektion af tumor og involverede vertebræ. Af patienter med N0 sygdom ses en 5 års overlevelse på 41 %, 5 års overlevelse for patienter med positive resektionsrande løber helt op i 12 %. Tiden til lokal recidiv hos patienter med positive og negative resektionsrande er hhv. 7 mdr. og endnu ikke opnået ved studiets afslutning. Studiets største svaghed ligger i en lille patientgruppe på 39 samlet sammen over perioden 1990 til 2006, men viser alligevel en klar tendens, som kræver yderligere undersøgelser.

En tidligere publikation fra de samme forskere har dokumenteret en to års overlevelse på 54 % efter multimodal terapi inkluderende samme aggressive kirurgiske tilgang med pulmonal og vertebral resektion.

Kassis (5) fremlagde et stort studium på en af plenum sessionerne. Formålet var at sammenligne patienter med NSCLC og deres stadium i det alment benyttede UICC-6 staging system, med det nyligt fremsatte IASLC system (International Association for the Study of Lung Cancer). IASLC systemet reformerer kun T deskriptorer, mens N og M deskriptorer er urørte. 1154 patienter

over en 9 års periode blev gennemgået og stadiéinddelt efter begge systemer. 202 patienter blev skiftet til et andet stadie; 129 blev 'downstaged', dette oftest fra IB til IIA og IIIB til IIIA, og 73 blev 'upstaged', heraf ingen til et stadium, hvor de ikke kunne tilbydes kirurgi. Der var ingen signifikant forskel i 5 års overlevelsen, hhv. 39 % og 37 %. Det nye system hjælper med at identificere de patienter, som er i højere risiko for recidiv og vil herigenem facilitere adækvat adjuverende behandling. Der opfordres til yderligere forskning og validering af IASLC systemet.

Som ovenstående viser, var det nogle spændende og lærerige dage. Jeg tror meget på, at man i fremtiden vil være mere nødsaget til at samarbejde på en tættere måde medicinere og kirurger imellem. Med dette lille indlæg til et primært onkologisk forum,

kan jeg kun håbe på at bidrage til dette. Vi arbejder jo alle i patienternes bedste interesse.

Kilder

1. Y. Colson. Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Basic research in cardiothoracic surgery.
2. Flores RM. Thoracic Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY. VATS lobectomy versus thoracotomy for lung cancer – results in 741 patients.
3. Vallières E, Swedish Cancer Institute. Neo-adjuvant therapy for pancoast tumors.
4. Bolton WD, Thoracic and Cardiovascular Surgery. University of Texas, MD Anderson Cancer Center. Long-term survival with surgical management for superior sulcus tumors with vertebral resection.
5. Kassis ES. University of Texas, MD Anderson Cancer Center. Application of the Revised Lung Cancer Staging System (IASLC Staging Project) to a cancer center population.





De danske abstracts præsenteret ved ASCO-mødet 2008

Tricyclic antidepressant medication use and non-Hodgkin lymphoma: A Danish population-based cohort study.

Sub-category: Lymphoma
 Category: Lymphoma and Plasma Cell Disorders
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 8578
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8578)
 Author(s): S. O. Dalton, A. H. Poulsen, M. Noergaard, J. K. McLaughlin, C. Johansen, S. Friis
 Abstract:

Background: An increased risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL) has been reported among long-term users of tricyclic antidepressants.

Methods: We calculated the incidence of NHL among all 43,932 users (>2 prescriptions) of antidepressant medication in the county of North Jutland, Denmark, during 1989-2003 and compared with NHL incidence in the population of North Jutland not using antidepressant medication (<2 prescriptions) using Poisson regression analysis adjusted for age, gender, period, use of immunosuppressive drugs, corticosteroids or NSAIDs.

Results: Use of tricyclic antidepressants was associated with an overall increased incidence of NHL (adjusted incidence rate ratio (IRR): 1.53; 95% confidence interval (CI): 1.06-2.21) compared with non-use. The IRR in users with >10 prescriptions and five or more years of follow-up was 2.50 (95% CI: 1.43-4.34). In users of SSRI the overall IRR of NHL was 1.25 (95% CI, 0.88, 1.79) but when excluding the first year of follow-up there was no excess incidence and no trend was observed with either number of prescriptions or length of follow-up.

Conclusions: Our results indicate an increased risk of NHL among long-term users of tricyclic antidepressant medications. Antidepressant use is prevalent and this finding warrants additional studies with sufficient power to investigate risk by type and dosage of antidepressant medication as well as by lymphoma subgroups.

Efficacy of carboplatin, docetaxel, and capecitabine (CTX) in the treatment of patients with advanced or metastatic upper gastrointestinal tract carcinomas. A retrospective analysis.

Sub-category: Esophageal, Gastric, or Small Bowel Cancer
 Category: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 15629
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 15629)
 Author(s): Z. Ujmajuridze, E. Ehrnrooth, E. Lassen, H. H. Hansen
 Abstract:

Background: The prognosis for patients with cancers of the upper gastrointestinal tract remains poor and better treatment is urgently needed. The objective of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of carboplatin, docetaxel and capecitabine as the treatment in patients with inoperable (locally advanced) or metastatic adeno- and squamous cell carcinoma of the esophagus or stomach.

Methods: The retrospective analysis included patients referred to the Finsen Center from February 2002 to August 2006. Eligibility criteria included the following: histopathologically documented carcinoma of the oesophagus, esophagogastric junction (EG) or stomach; no previous chemotherapy for upper GI cancer (except for concomitant chemo-radiotherapy); evaluable disease as evaluated according to RECIST criteria. The treatment (CTX) consisted of carboplatin AUC 5 i.v., docetaxel 75 mg/m² i.v. and capecitabine 1000 mg/m² twice daily for 14 days on a 4-week cycle.

Results: Patient characteristics were as follows: 51 patients met the inclusion criteria; male:female, 40:11; median age 57 years (range, 34 to 77 years); adenocarcinoma:squamous cell carcinoma:carcinoma, 44:3:4; and esophagus:EG:gastric:unspecified, 9:28:13:1. The overall response rate was 29%, including 3 complete responses and 12 partial responses. The median progression-free survival was 8.8 months (95% CI = 7.8-9.8) and the overall survival 10.3 months (95% CI = 8.9-11.8) from the first day of the CTX treatment. Main dose-limiting toxicity was hematologic with neutro- and thrombocytopenia, PPE and diarrhoea.

Conclusions: The CTX regimen is an effective and fairly well-tolerated treatment of advanced and metastatic upper GI carcinomas that can be given in the out-patient clinic. The median progression-free survival as well as overall survival is comparable with other types of 3-drug combinations in advanced esophageal and gastric cancer and the toxicity was manageable. The efficacy needs further confirmation in a randomized trial.

A phase II trial with cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastomas and progression after radiation therapy and temozolamide.

Sub-category: Central Nervous System Tumors

Category: Central Nervous System Tumors

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 2056

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 2056)

Author(s): U. Lassen, B. Hasselbalch, M. Sørensen, M. Holmberg, S. Hansen, M. Kosteljanetz, H. Laursen, H. S. Poulsen

Abstract: **Background:** Recent data has shown that bevacizumab (B) and irinotecan (I) induces significant responses in recurrent GBM. Primary GBM is very often associated with amplification of EGFR (40-50%) and alterations in the EGFR gene. In vivo experiments have shown that cetuximab (C) increases apoptosis, decreases cell proliferation and decrease vascular endothelial growth factor expression in EGFR-amplified GBM cells in vitro. The use of the combination of C and I has shown a significantly higher response rate compared to irinotecan as monotherapy in colorectal cancer. In addition, adverse events (AE) have been acceptable and the BOND-2 study has shown the feasibility of combining C, B and I. In this phase II study we examine the safety and efficacy of CBI in recurrent GBM.

Methods: Patients (pts) with recurrent GBM after standard primary treatment (surgery/biopsy, followed by radiotherapy and temozolamide) were included after signed informed consent and standard inclusion criteria. The pts received C 400 mg/m² on day 1, followed by weekly C 250 mg/m²; B 10mg/kg every other week (first 10 pts received 5 mg/kg) and I 125 mg/m² in pts not treated with enzyme inducing antiepileptic drugs (EIAED) or 340 mg/m² in pts treated with EIAED, every other week. Evaluation was performed according to MacDonald criteria with MRI every 8 weeks and safety according to CTCAE v.3.0.

Results: A total of 32 pts were included between August 2006 and January 2008. After safety analysis of the first 10 pts B was increased from 5 to 10 mg/kg and this regimen was well tolerated. 3 pts experienced grade III-IV allergic reaction during first C administration despite pre-medication. In January 2008, 27 were evaluable for response. One CR and 8 PR were observed (RR 33%) and 5 pts (19%) had minor responses (25-50% regression and clinical improvement). Median TTP was 24 weeks. Five pts had thromboembolic complications.

Conclusions: The CBI regimen was well tolerated, with encouraging response rates, including 1 CR. However, the efficacy of the combination seems to be similar to BI alone, therefore is further evaluation of this regimen not planned.

Subcutaneous (SC) dosing of recombinant human interleukin-21 (rIL-21) is safe and has clinical activity: Results from a dose-escalation study in stage 4 melanoma (MM) or renal cell cancer (RCC).

Sub-category: Cytokines

Category: Developmental Therapeutics: Immunotherapy

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 3041

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3041)

Author(s): H. Schmidt, P. Selby, U. Mouritzen, U. H. Thelin, P. E. Kristjansen, P. Geertsen

Abstract: **Background:** IL-21 plays a key role in cancer immunology, and rIL-21 administered IV and SC is currently in clinical trials as monotherapy and in various combinations. The maximum tolerated dose (MTD) for rIL-21 administered IV (thrice weekly or repeated 5-day cycles) was previously determined to be 30-50µg/kg. Here we report the outcome of a SC dose-finding study.

Methods: A phase I, open label, dose escalation, safety and tolerability study of rIL-21 administered SC in patients with stage 4 MM or RCC. Primary objective: To assess safety and tolerability of escalating doses of rIL-21 using a 3/W dosing regimen, and to determine the SC MTD. Secondary objectives: dose-response relationship for selected biomarkers, pharmacokinetics, immunogenicity and effect on tumor size per RECIST. Eligible patients had histologically confirmed melanoma or RCC and surgically incurable stage 4 disease, PS 0-1, life expectancy > 3months, and no CNS involvement. rIL-21 was administered 3/W for 8 weeks, and pts without symptomatic progression after 8 weeks were offered an additional 8 weeks of treatment.

Results: A total of 23 pts were included (11 RCC, 12 MM) at the following dose levels: 3, 10, 30, 100, 200, and 300µg/kg. No dose limiting toxicity was observed at any dose level, but the trial was stopped after inclusion of 7 pts at 300µg/kg due to inconveniently high SC injection volumes at higher doses. The safety profile was similar to but milder than what was observed in phase 1 studies of rIL-21 given IV. Typical adverse events were fever, malaise, rash, all grade 2 or less. Best tumor responses include 1 CR of 6 months duration (MM with cutaneous, lung and lymph node involvement treated at 10µg/kg) and 2 confirmed PR (RCC with abdominal mass and RCC with lung and mediastinal lymph node metastases both treated with 200µg/kg). Not all pts have been evaluated for response yet.

Conclusions: rIL-21 can be safely administered in a 3/W regimen in doses up to and including 300µg/kg; a true MTD was not reached with the present drug formulation of 10mg/mL. To date clinically meaningful responses including 1 CR and 2 PR were observed among 23 pts exposed.

De danske abstracts præsenteret ved ASCO-mødet 2008

Phase II multicenter trial of the histone deacetylase inhibitor (HDACi) belinostat, carboplatin and paclitaxel (BelCaP) in patients (pts) with relapsed epithelial ovarian cancer (EOC).

Sub-category: Ovarian Cancer
 Category: Gynecologic Cancer
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 5519
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5519)
 Author(s): N. J. Finkler, D. S. Dizon, P. Braly, J. Micha, U. Lassen, P. Celano, R. Glasspool, E. Crowley, P. Buhl-Jensen, R. T. Penson
 Abstract: **Background:** Preclinical data show that belinostat (Bel) is synergistic with carboplatin and paclitaxel in platinum-sensitive and resistant models of ovarian cancer. This Phase II study was conducted to evaluate the efficacy of BelCaP in pts with relapsed EOC.
Methods: Eligible pts had recurrent EOC and ECOG PS 0-2. BelCaP (Bel 1,000 mg/m² x5 days; carboplatin AUC 5 x1 day 3; paclitaxel 175 mg/m² x1 day 3) was given in 3 week cycles. The primary endpoint was overall response rate (ORR), using a Simon 2-stage design.
Results: Accrual was completed in Dec 2007 (n=35); median age was 60 years (range 39 -80). Pts had received a median of 3 prior regimens (range 1-4). All pts had prior platinum therapy; median platinum-free interval was 12.5 months (m) (range 0.6-60 m), and 11 (31%) had relapsed within 6 m of first platinum therapy. Pts received a median of 4 cycles (range 1-13) of BelCaP; 17 continue on therapy. OR was 31%, including 1 complete response and 10 partial responses (PR). In addition, 16 pts (46%) had stable disease: 11 of these had documented tumor shrinkage up to 36%, and 2 had PR pending confirmation. The most common grade 3/4 adverse events (AE) related to BelCaP were neutropenia (n=4), transaminitis (n=4), and fatigue (n=3). The most frequent (>20%) drug-related AE were nausea (80%), fatigue (73%), vomiting (63%), and diarrhea (27%). Four pts discontinued due to AE.
Conclusions: BelCaP was well-tolerated and demonstrated clinical benefit in heavily-pretreated pts with EOC. The addition of HDACi to platinum-based regimens represents a novel approach to EOC therapy.

Safety, immunogenicity, and clinical response of a survivin-based peptide vaccine in therapy-resistant advanced cancer: Results from a phase I/II trial.

Sub-category: Vaccines
 Category: Developmental Therapeutics: Immunotherapy
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 3046
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3046)
 Author(s): J. C. Becker, M. Wobser, V. Hofmeister, B. Bauer, E. B. Broecker, P. thor Straten, M. H. Andersen
 Abstract: **Background:** Therapeutic vaccination of cancer patients with detectable disease is followed only in few cases by objective tumor regressions despite. This lack of clinical efficacy has been attributed to various immune escape mechanisms including down-regulation or loss of expression of the targeted antigen; hence, antigens essential for the oncogenic phenotype should be more effective. To this end, survivin is essential for the survival of the cancer cell.
Methods: The tolerability, immunogenicity, and clinical efficacy of 3 survivin peptides restricted to HLA A1, A2 and B35 were addressed in patients with advanced solid tumors. According to their HLA haplotype patients were vaccinated with 1 to 3 peptides. 3 consecutive vaccination protocols were tested: (i) 100 µg of peptide emulsified in Montanide ISA-51 as deep s.c. injections on d1, d8, d28, and then every 28 days, (ii) weekly injections until d56 followed by monthly injections, and (iii) the latter schedule preceded by a single i.v. bolus of 250 mg/m² cyclophosphamide.
Results: In total, 79 patients with metastatic melanoma (n=61), pancreatic (n=8), cervical (n=5), colorectal (n=2), adrenal gland (n=2), and merkel cell carcinoma (n=1) who failed to respond to systemic standard therapy were included. Frequently observed toxicities included transient grade 1/2 injection site reactions, grade 1 fever and painless swelling of the lymph nodes draining the vaccination site. No signs of autoimmunity or impaired wound healing were observed. Vaccine-specific immune responses were induced in 50% of the patients with a trend to a higher responder rate in the frequency-intensified schedules, which was not further increased by addition of prior cyclophosphamide. Clinical virtue, i.e. objective responses and control of disease, were essentially restricted to immunological responders. 3 complete responses and 3 partial responses were observed with duration of response ranging from 3 to 36+ months (OR=7.6%).
Conclusions: Peptide vaccination against the inhibitor of apoptosis protein survivin is safe and elicits tumor specific CD8+ T cells. Encouraging clinical responses in these patients with therapy-refractory cancer warrants further development of this vaccine.

The prognostic value of EGFR Sp1-216 gene polymorphism in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation.

Sub-category: Colorectal Cancer (including liver metastases)

Category: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 4123

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4123)

Author(s): K. G. Spindler, J. Lindebjerg, J. Ploen, A. Jakobsen

Abstract: **Background:** Development of preoperative chemoradiation (CRT) followed by surgery have reduced the rate of local recurrences in locally advanced rectal cancer, but some patients still die from distant metastasis. Selection of high risk patients, who might benefit from adjuvant chemotherapy, is important, and reliable prognostic markers in this setting are crucial. We evaluated the prognostic value of a new polymorphism in the promoter region of the EGFR gene, (Sp1-216), which is potentially related to the outcome of chemoradiation and can be identified in a blood sample.

Methods: One-hundred-and-thirty-three patients were treated with preoperative CRT (external total dose of 60 Gy by 5-field conformal technique, \pm an intracavitary fraction of 5 Gy to the tumour bed) and concomitant oral Uftoral (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 300mg/m² daily and Leukovorin 22.5mg/per day five days a week. Genomic DNA was extracted from whole blood and genotype analysis was performed by PCR using the ABI PRISM 7900 HT Sequence Detection System and results were verified by sequencing. Cancer specific survival was calculated from the time of surgery to death of colorectal cancer or last follow-up. The prognostic value of different parameters was analysed using the Kaplan Mayer methods with log-rank test for comparison of groups.

Results: The median follow-up was 26 month (12-94 mos). Fourteen patients died during the observation period, and 12 were cancer related deaths. The cancer specific survival rate was 82%. Only 55% of patients with the EGFR Sp1-216 TT genotype were alive compared to 87% and 88%, of the G/G and G/T patients ($p < 0.01$), indicating a poor prognosis of patients with the T/T genotype. Statistical analysis suggested that the Sp1-216 genotype is an independent prognostic factor in this setting.

Conclusions: EGFR Sp1-216 genotyping, performed on a blood sample, could provide important prognostic information in this setting and further studies are warranted.

Serum YKL-40 in risk assessment for colorectal cancer. A population based, prospective study of 4,987 subjects at risk of colorectal cancer.

Sub-category: Colorectal Cancer (including liver metastases)

Category: Gastrointestinal (Colorectal) Cancer

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 4136

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4136)

Author(s): J. S. Johansen, I. J. Christensen, P. A. Price, N. Brunner, H. J. Nielsen

Abstract: **Background:** Early detection of colorectal cancer (CRC) translates into improved survival. YKL-40 is produced by CRC cells and tumor associated macrophages. YKL-40 may play a role in cancer cell proliferation and differentiation, metastasis potential and angiogenesis. High serum YKL-40 is a potential biomarker of poor prognosis in patients with cancer, including CRC, and is independent of CEA and LDH. Highest serum YKL-40 is found in patients with metastatic cancer. We tested the hypothesis that serum YKL-40 would improve detection of CRC.

Methods: Serum YKL-40 was determined by ELISA (Quidel) in a prospective, population based study of 4,987 subjects (age 18-97 years, 2,284 males and 2,704 females) referred to endoscopy (sigmoidoscopy n=1,720, colonoscopy n=3,206, rectoscopy n=53, unknown n=9) due to symptoms or risk factors for CRC. The subjects had a blood sample collected at the time of endoscopy (Jan 2004 - Dec 2005). Baseline variables including life style variables, current medication and co-morbidity including malignant disease (registered using ICD-10 codes) within the last 5 years. The measurements of serum YKL-40 were performed blinded in a randomized order at the completion of the study.

Results: 189 colon cancers (3.8%), 114 rectal cancers (2.3%), 921 adenomas (18.5%), 10 other cancers (0.2%), and 1,217 other findings (24.4%) were found. Co-morbidity was observed in 2,624 subjects. Univariate analysis showed that high serum YKL-40 predicted CRC (OR=1.6, 95% CI: 1.4-1.7, $p < 0.0001$, AUC=0.69 (AUC is the area under the ROC curve)). Restricting the analysis to subjects without other findings or co-morbidity demonstrated increased discrimination of serum YKL-40 (OR=2.5, 95% CI: 2.2-2.9, $p < 0.0001$, AUC=0.79) Multivariate logistic regression analysis including serum YKL-40, age, sex, BMI, smoking, alcohol intake and co-morbidity demonstrated that serum YKL-40 independently predicted CRC (OR=1.56, 95% CI: 1.34-1.81, $p < 0.0001$, AUC=0.75). Restricting the analysis to subjects with no co-morbidity showed that serum YKL-40 was significant (OR=1.95, 95% CI: 1.53-2.48, $p < 0.0001$, AUC=0.80).

Conclusion: These results suggest that serum YKL-40 could be useful in the assessment of risk for colorectal cancer.

Treatment of locally advanced pancreatic cancer with concurrent uftoral and radiotherapy. Results from 64 patients treated from 2001-2005.

Sub-category: Pancreatic Cancer
 Category: Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 4624
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4624)

Author(s): J. K. Bjerregaard, K. R. Schønnemann, H. A. Jensen, M. B. Mortensen, T. P. Hansen, P. Pfeiffer

Abstract: **Background:** Definition and treatment options for locally advanced non-resectable pancreatic cancer (LAPC) vary. Treatment options range from palliative chemotherapy to radiochemotherapy (RCT). LAPC is typically non-resectable due to invasion of adjacent structures, mainly the mesenteric vessels or the portal vein. Several studies have shown that a number of patients become resectable after treatment.

Methods: From 2001 to 2005, we have treated 64 consecutive patients with RCT for LAPC. Patients were staged prior to RCT with endoscopic ultrasound (EUS), laparoscopic ultrasound (LUS) and/or multi-sliced CT. LUS was used in all patients prior to surgery. Patients with invasion of the celiac trunk, superior mesenteric artery/vein, portal vein or venous confluence were considered non-resectable. Treatment consisted of uftoral (UFT) (300 mg/m²/day) given orally on all radiation days. Radiation dose was 50 Gy/27 fractions. GTV was defined as tumour tissue on the therapeutic scan, including all pathological lymph nodes. CTV was defined as GTV + 2 cm. Standard 3-4 field techniques were used. Evaluation of response was performed 4-6 weeks after completion of RCT, with multi sliced CT, EUS and/or LUS. If the tumour was deemed resectable, operation was performed.

Results: 64 patients were uniformly treated with RCT, 59 patients (92%) completed all 27 fractions. Toxicity was generally mild, with 10 patients (16%) experiencing toxicity CTC grade 3 or worse. One patient developed severe gastro- enteritis and died of pneumonia one week after completion of RCT. Two patients had grade 4 upper GI bleeding during and 1 week following RCT, respectively. Median survival for the entire group was 11.9 (8.7-13.3) months. Eleven patients underwent resection, leading to a resection rate of 17% following RCT with a median survival of 43.7 (22.9-nr) months in resected patients. All 11 patients had a R0 resection. One patient was resectable, but refused surgery. Median survival for the patients without resection was 9.0 (7.8-12.1) months.

Conclusion: RCT with 50 Gy combined with UFT, is a well-tolerated and effective treatment for patients with LAPC. R0 resection was possible in 17% leading to an impressive median survival of 43.7 months in resected patients.

FOXP3+ regulatory immune cells in serial tumor biopsies from metastatic renal cell carcinoma patients during IL-2 based therapy.

Sub-category: Kidney Cancer
 Category: Genitourinary Cancer
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 5096
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5096)

Author(s): H. Jensen, F. Donskov, M. Nordmark, N. Marcussen, H. von der Maase

Abstract: **Background:** Interleukin-2 (IL-2) based therapy is currently the only curative treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). However, administration of IL-2 increases the frequency of circulating FOXP3+ regulatory immune cells, potentially compromising an effective anti-tumor immune response. The present study investigated the impact of IL-2 based therapy on FOXP3+ regulatory immune cells in repeated tumor tissue biopsies from patients with mRCC.

Methods: Baseline and on-treatment tumor core biopsies were prospectively obtained from 48 patients treated with IL-2 based immunotherapy. Follow-up was at least five years. Immunohistochemical expression of FOXP3 was evaluated using Clone CM299b, Biocare Medical, 1:50. The number of cells/mm² was estimated using stereological counting technique and correlated with other immune cell subtypes (continuous values) and overall survival (dichotomized by the upper quartile).

Results: A significant increase in intratumoral FOXP3+ immune cells was observed when comparing baseline (median 15/mm², range 0-123) and on-treatment biopsies (median 70/mm², range 7 - 388), p<0.001. The relative increase in individual patients was median 5 fold, range 0.1 - 230, p<0.001. No association between the absolute numbers of FOXP3+ and objective response was observed. FOXP3+ cells were positively correlated to CD3+, CD4+, CD8+ and CD57+ tumor-infiltrating immune cells at baseline, and to CD4+, CD8+ and CD66b+ during treatment (all comparisons: p<0.05). All patients achieving high numbers of on-treatment FOXP3+ intratumoral regulatory immune cells (>175/mm²) (N=12) were dead within 21 months, whereas patients with low numbers of on-treatment FOXP3+ cells (N=36) had a 5 year survival rate of 22%, (HR 2.2, CI 1.1-4.5, p=0.02).

Conclusion: This is the first report of intratumoral FOXP3+ regulatory immune cells in mRCC patients treated with interleukin-2. Intratumoral FOXP3+ regulatory immune cells were significantly increased by IL-2 based immunotherapy. High numbers of on-treatment FOXP3+ were correlated with poor prognosis in patients with mRCC.

Rapid elimination kinetics of free PSA and hK2 following initiation of GnRH-antagonist treatment of aggressive Prostate Cancer.

Sub-category: Prostate Cancer
 Category: Genitourinary Cancer
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 5171

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5171)

Author(s): D. Ulmert, A. Serio, H. I. Scher, M. Seandel, D. Frankel, A. Vickers, T. Kold Olesen, H. Lilja

Abstract: **Background:** Presently the sum (tPSA) of complex (cPSA) and free PSA (fPSA) is used when evaluating the effect of prostate cancer treatment. PSA-forms display large discrepancies in metabolic pathways and elimination rates from blood due to significant differences in size, character and treatment. Prior studies of serial blood samples taken subsequent to radical prostatectomy (RP) showed that cPSA decrease is very slow as opposed to fPSA that is rapidly eliminated in exponential fashion. Previous studies of GNRH-agonist treated patients showed that all prostate kallikrein forms decrease in a similarly slow exponential manner. Access to serial samples taken after treatment with a novel GnRH-antagonist (Degarelix) allowed us to investigate the elimination profile of prostate kallikrein-forms after the rapid castration induced by this drug.

Material and methods: Serial bloods (1, 3, 7, 14, 21 and 28 days after treatment initiation) were from 24 prostate cancer patients following the initiation of treatment with the GnRH-antagonist. 2/24 had localized disease, 15/24 locally advanced, 6/24 generalized and 1/24 was non-classified. PSA-forms were measured with a commercial assay and hK2 with a research prototype assay.

Results: Geometric mean levels (ng/mL) of tPSA, cPSA, fPSA and hK2 at baseline were 42.6 (SD 48.0), 36.5 (SD 36.5), 6.10 (SD 7.99) and 1.30 (SD 2.84), respectively. 22/24 patients had castrate levels (<0.5 ng/ml) after 24 hours, and 24/24 after 72 hours. All kallikrein-forms declined in an exponential fashion after degarelix administration, a much faster elimination rate could be observed for free PSA and hK2 compared to tPSA (or cPSA). At day 3 and day 7, the percent decline in hK2 and fPSA from pre-treatment levels was significantly higher than that of tPSA (or cPSA).

Conclusion: The fast onset of action of the GnRH-antagonist and the subsequent decline in PSA lead to a profile in the reduction of prostate kallikreins that is similar to the decline seen after RP. The faster decline of free forms reflects the effect of testosterone elimination more accurately and promptly than tPSA. Monitoring with fPSA and hK2 may provide more reliable option to assess response to treatment after rapid onset of castration.

Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study.

Sub-category: Ovarian Cancer
 Category: Gynecologic Cancer
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 5508

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5508)

Author(s): G. Kristensen, J. Kaern, M. Baekelandt, T. Skeie-Jenssen, R. dePont Christensen, E. Åvall-Lundqvist, M. Bergdahl, R. Sandvei, T. Hoegberg, S. Grenmann

Abstract: **Background:** For patients with early relapse of ovarian cancer response to further treatment is low and comparison to best supportive care is by far lacking. While the primary endpoint in the study is quality of life, progression free survival (PFS) is also important.

Methods: 236 patients with platinum- and taxane resistant ovarian cancer were randomized 1:2 to either tamoxifen (40 mg daily) or chemotherapy. Before randomization, the treating clinician had to choose chemotherapy; either weekly paclitaxel (80 mg/m²q1w) or pegylated doxorubicin (Caelyx [C]) (40 mg/m² q 4w). Patients were treated until progression or unacceptable toxicity. Response was evaluated every 8 week.

Results: Out of 236 randomized patients, 21 never started treatment for various reasons. 73 received treatment with tamoxifen, 68 with weekly paclitaxel and 74 with C. Before randomization, 131, 63 and 42 had received one, two and three lines of chemotherapy, respectively. Dose reduction occurred in 4 (6%) and 7 (9%) patients receiving paclitaxel and C, respectively. For patients treated with tamoxifen, weekly paclitaxel and C, respectively, the following toxicity was reported: Nausea grade (G) 2-3 by 6, 6 and 19 patients, mucositis G 2 by 1, 1 and 8 patients, neuropathy G 2-3 by 1, 7 and 4 patients, PPE G 2-3 by 0, 0 and 15 patients, while other toxicity G 2-3 was reported by 0, 0 and 15 patients, respectively. Febrile neutropenia was noted in 2 patients treated with C. Median progression free survival was 62 and 87 days for patients given tamoxifen and chemotherapy, respectively. (p=0.0405). For the 3 groups tamoxifen, paclitaxel and C the median time to progression was 62, 99 and 84 days respectively.

Conclusions: For patients with platinum-and taxane resistant ovarian cancer chemotherapy, with weekly paclitaxel or pegylated doxorubicin, induce a small but statistically significant improvement of PFS, compared with tamoxifen. The given chemotherapy was well tolerated. Patients treated with C reported more toxicity than patients treated with weekly paclitaxel.

De danske abstracts præsenteret ved ASCO-mødet 2008

The radiation dose to the ventricles of the heart and survival after radical treated locally advanced NSCLC.

Sub-category: Local-Regional Therapy
 Category: Lung Cancer--Local-Regional and Adjuvant Therapy
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 7566
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 7566)
 Author(s): O. Hansen, C. Brink, M. Nielsen, T. Stolberg-Rohr, C. Ruhlmann
 Abstract:

Background: Cardiac toxicity may be a risk factor for survival in radical radiotherapy of NSCLC. We have performed a retrospective analysis of locally advanced NSCLC treated at our institution.

Methods: From September 1995 to June 2005, 221 patients with inoperable non-small cell lung cancer stage IIB-IIIb received radical 3-D conformal radiotherapy in planned doses 60 to 66 Gy in 30 to 33 fractions. The dose plans were re-analyzed with regard to mean delivered dose (MDD) to the left ventricles (LV), both ventricles (BV), and the whole of the heart (WH).

Results: In 215 out of 217 patients fulfilling the scheduled radiotherapy data on MDD was obtainable. The median, 2 year and 5 year survival were 15.5 m., 35% and 14%. The median MDD to the LV, BV, and WH was 8.0, 9.3, and 16.8 Gy, respectively, and the 75% quartile (q) MDD was 16.4, 18.4, and 27.9 Gy. When the overall survival was analyzed in univariate analyses with the patient grouped according to quartiles of MDD, the patients receiving a dose above the 75%q to the ventricles had poorer overall survival than patients receiving lesser doses (median survival 10.6 vs. 17.6 m.). There were no significant differences in survival between the patients in 3 lower quartiles of MDD. As of Dec 1st, 2007, 192 of the patients had died, 166 due to recurrent lung cancer and 26 due to other causes. A small but significant excess of deaths of other reason occurred in patients receiving a high MDD above the 75%q. In Cox-analyses MDD to BV (>75%q), gross tumor volume (GTV>125 mL), lung dose (V20 > 40%) were independent significant factors (p<0.05) indicating poor overall survival. Dose to WH were inferior to dose to BV and LV in predicting survival.

Conclusions: In a series of NSCLC patients treated with 3-D conformal radiotherapy a high mean dose to the heart was associated with excess mortality. Dose to the WH were no better to predict poor survival than dose to ventricles.

The prognostic role of protumoral macrophages in AJCC stage I/II melanoma.

Sub-category: Melanoma
 Category: Melanoma
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 9017
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 9017)
 Author(s): T. O. Jensen, M. Hoyer, H. Schmidt, H. J. Moller, T. Steiniche
 Abstract:

Background: Depending on the micro-environmental signals in solid tumors, macrophages have pivotal functions: Anti-tumoral, killing tumor cells or pro-tumoral mediating tumor cell growth and invasion. The scavenger receptor CD163 is associated with pro-tumoral macrophages and it is shed from their surface (soluble CD163), in response to inflammatory stimuli. We studied CD163 expression in blood and primary melanomas from patients with stage I/II disease.

Methods: 2,200 serum samples from 227 patients with stage I/II melanoma were collected during a 5-year follow-up period at the Plastic Surgery Department, Aarhus University Hospital in 1997 to 2002. In 190 of these patients paraffin embedded primary melanomas were available for examination. Tumor macrophage infiltration was studied by immunohistochemistry (anti-CD163) and estimated semi-quantitatively (5 categorical values) in three tumor compartments: tumor islets, stroma surrounding tumor islets, and at the invasive front of the tumor. Soluble CD163 in patients' serum were analyzed with ELISA technique. The endpoints of this retrospective study were: Overall survival (OS) and progression-free survival (PS).

Results: During a follow-up period of 61 months (range, 1 to 114 months), 44 relapses and 41 deaths were observed. CD163+ cell infiltration in stroma and tumor islets was analyzed with ulceration and thickness in a Multivariate Cox proportional hazard model. A high stromal infiltration of CD163+ macrophages was an independent prognostic factor of poor OS (hazard ratio [HR] = 3.7; 95% CI, 1.1-12.5; p=0.03) and of short PS ([HR] = 3.4; 95% CI, 1.0-11.5; p=0.05) together with thickness. Soluble CD163 treated as an updated continuous covariate as well as the baseline value was analyzed in a Cox proportional hazard model. There was no correlation to survival.

Conclusions: High infiltration of CD163+ macrophages in stroma of primary melanoma was an independent prognostic factor of relapse and death in stage I/II melanoma. Results must be confirmed in an independent study.

Phase III results for the novel neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist, casopitant: Single oral dosing regimen for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients (Pts) receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC).

Sub-category: Cancer-Related Complications

Category: Patient Care

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 9549

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 9549)

Author(s): J. Herrstedt, S. Grunberg, J. Rolski, R. R. Bandekar, M. E. Guckert, I. Camlett, M. W. Russo, J. Strausz, Z. Aziz, S. Thorn

Abstract: **Background:** In a phase II dose-ranging trial, casopitant, a novel NK-1 receptor antagonist, demonstrated efficacy in preventing CINV in pts receiving HEC. This Phase III trial evaluated 2 casopitant dosing regimens, here we present results of a single oral dose of casopitant (150 mg) added to ondansetron/dexamethasone (OND/DEX) for the prevention CINV events in pts receiving HEC.

Methods: This multinational, double-blind, active-controlled trial included 810 pts, with 99% receiving cisplatin-based HEC regimens for up to 6 cycles. Pts were randomized to receive no additional therapy (CTRL; OND 32 mg IV + DEX 20 mg PO), or a single dose casopitant arm (150 mg PO + OND 32 mg IV + DEX 12 mg PO) D1, plus DEX 8 mg PO BID D2-4 for all pts. An additional arm evaluated a 3-day IV/oral dose (casopitant 90 mg IV + OND 32 mg IV + DEX 12 mg PO) on D1 plus casopitant 50 mg PO D2-3 + DEX 8 mg PO QD D2-4. Complete Response (CR; no vomiting/retching, rescue medications) in the first 120 hours of HEC was the primary endpoint.

Results: In the first 5 days of cycle 1, pts receiving a single oral dose of casopitant achieved a statistically significant improvement (2.5% level of significance adjusted for 2 primary comparisons) in CR rates compared with CTRL. This clinical benefit appeared to be maintained in cycles 2-6 of HEC. Significant improvements were observed in CR in the acute and delayed phases. Clinically meaningful improvements in the secondary endpoints of no significant nausea (SN), and no nausea were also observed. AEs occurred with similar frequency in all arms. Common AEs were neutropenia, leukopenia and anemia.

Conclusions: A single oral dose of casopitant added to a regimen of OND/DEX provided a clinically significant reduction in the number of pts experiencing CINV events over the first 5 days after HEC. This benefit appeared to be maintained through repeat cycles. This regimen was generally well tolerated over all cycles.

Cycle of HEC	Endpoints (0-120 hrs)	CTRL n=265 (%)	150 mg PO D1 n=266 (%)	P-value
1	Complete Response	175 (66)	228 (86)	<0.0001
	Acute (0-24 hrs)	234 (88)	253 (95)	0.0044
	Delayed (24-120 hrs)	175 (66)	228 (86)	<0.0001
	No vomiting	179 (68)	236 (89)	<0.0001
	No SN (VAS < 25 mm)	184 (69)	207 (78)	0.0272
	No nausea (VAS <5 mm)	121 (46)	151 (57)	0.0105
2	Complete Response	113/146 (77)	123/131 (94)	NA
3	Complete Response	92/118 (78)	89/97 (92)	NA
4	Complete Response	66/89 (74)	70/75 (93)	NA
5	Complete Response	13/15 (97)	10/11 (91)	NA
6	Complete Response	5/9 (56)	9/9 (100)	NA

Risk of venous thromboembolism (VTE) in Danish cancer patients: A population-based cohort study from 1997 to 2005.

Sub-category: Cancer-Related Complications

Category: Patient Care

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 9604

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 9604)

Author(s): K. Cetin, D. P. Cronin-Fenton, F. Søndergaard, L. Pedersen, J. P. Fryzek, J. F. Acquavella, J. A. Baron, H. T. Sørensen

Abstract:

Background: Although venous thromboembolism (VTE) is recognized as a serious complication of malignancy, population-based data on the incidence of VTE in cancer, particularly by site and stage, are limited.

Methods: Using population-based health care databases in Northern Denmark, we identified patients with primary cancer diagnosed from 1997 to 2005 (n=58,151) and assembled a general population cohort (n=290,755) matched (5:1, general population members to cancer patients) on the county, age and sex distribution of the cancer cohort. We estimated the incidence of VTE among members of both cohorts from the index date (date of cancer diagnosis for cancer patients and their matched general population members) through December 31, 2006. Using Cox Proportional Hazards regression, we estimated the incidence rate ratio (IRR) to compare the incidence of VTE in cancer patients to members of the general population cohort, adjusting for gender, age, and other co-morbid conditions.

Results: Overall, the incidence of VTE among cancer patients was 6.1 per 1,000 person-years (py) (95% Confidence Interval (CI) 5.7-6.5) compared to an incidence of 1.6 per 1,000 py (95% CI 1.6-1.7) in the general population cohort. Among cancer patients, the incidence of VTE increased with age, varied by cancer site, and was highest in patients with advanced cancer and during the first year following cancer diagnosis. VTE rates were highest in pancreatic cancer, liver cancer and multiple myeloma (24.7, 16.9 and 12.8 per 1,000 py, respectively) and among patients who received chemotherapy or no/symptomatic treatment (12.7 and 11.4 per 1,000 py, respectively). Compared to the general population, IRRs were greatest for liver tumors (IRR=24.9, 95% CI 4.3-145.6), pancreatic tumors (IRR=11.9, 95% CI 6.3-22.3), malignant brain tumors (IRR=24.7, 95% CI 7.7-79.8) and multiple myeloma (IRR=8.3, 95% CI 3.7-18.3) and increased with advancing disease stage and post-chemotherapy.

Conclusions: The rate of VTE is markedly higher in patients with cancer compared to that in the general population. Increased age, advanced stage cancer, receipt of anti-cancer treatment, time since diagnosis, and cancer site are all predictors of VTE occurrence among cancer patients.

Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing therapy (IFM) in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS) treated in EORTC-STBSG studies.

Sub-category: Soft Tissue

Category: Sarcoma

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 10509

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10509)

Author(s): S. Sleijfer, M. Ouali, M. Van Glabbeke, A. Krarup-Hansen, M. G. Leahy, S. Rodenhuis, A. Le Cesne, P. C.

Hogendoorn, J. Verweij, J. Y. Blay

Abstract:

Background: IFM is widely used in pts with advanced STS. Since no data on prognostic and predictive factors for outcome are available from large series, an exploratory, retrospective analysis was done on the EORTC STBSG database of pts with advanced STS.

Methods: Data on 1,319 chemotherapy-naïve pts receiving IFM for advanced STS were analyzed. Endpoints were response rate (RR) and overall survival (OS). Analyzed factors were gender, age, performance status, time between diagnosis and IFM, histologic type (leiomyosarcomas [LMS]; liposarcomas [LIPO]; synoviosarcomas [SYNO]; GIST; others [LMS as reference]), histologic grade, disease sites, and type of IFM (single vs. with doxorubicin [DXR], and IFM dose [$<$ and $>$ 9 gr/m² per cycle]). For predictive factor analysis, pts treated with DXR alone (n=660) served as comparators. Only multivariate analyses (logistic/COX) are here reported with significance levels $<$ 0.01 and $<$ 0.05 for prognostic and predictive factors, respectively. Outcomes are reported as odd (RR) or hazard ratios (OS) with 95% CIs for prognostic factors, and as significance level (interaction) for predictive factors.

Results: Combination with DXR (3.26 [1.82-5.84]), high grade (1.65 [1.16-2.35]) and histologic type (3.15 [1.44-6.85] SYNO vs. LMS) were associated with improved RR. For OS, good performance (0.74 [0.60-0.89]), low grade (0.72 [0.61-0.85]), nonmetastatic disease (0.68 [0.50-0.93]), female gender (0.72 [0.57-0.92]), extremity primary (0.66 [0.51-0.86]), and subtype (0.596 [0.394-0.902], LIPO vs. LMS) were identified as favorable prognostic factors. Compared to DXR single agent, predictive factor analyses revealed that pts who benefited less from IFM were LMS (RR: p=0.059; OS: P=0.025), LIPO (RR: P=0.042) and patients without liver metastases (OS: P=0.071).

Conclusions: Favorable prognostic factors for RR to IFM, including histologic type and tumor grade, differ from those for a better OS. Compared to DXR, some WHO STS entities benefit less from IFM. The different prognostic and predictive factors identified from this retrospective analysis may be helpful in selecting pts for IFM and in designing future tailored trials.

Risk of cancer by ATM missense mutations in the general population.

Sub-category: Epidemiology / Molecular Epidemiology
 Category: Tumor Biology and Human Genetics
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 11036
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 11036)
 Author(s): S. L. Dombernowsky, M. Weischer, K. Højgaard Allin, S. E. Bojesen, A. Tybjærg-Hansen, B. G. Nordestgaard
 Abstract: **Background:** Truncating and missense mutations in the ATM gene, causing insufficient DNA damage surveillance, allow damaged cells to proceed into mitosis, eventually resulting in increased cancer susceptibility. We tested the hypotheses that ATM Ser49Cys and ATM Ser707Pro heterozygosity increase the risk of cancer overall, of breast cancer, and of 26 other cancer subtypes in the general population.
Methods: We genotyped 10,394 individuals from the Danish general population followed for 36 years, during which 2056 developed cancer.
Results: Multifactorially adjusted hazard ratios for ATM Ser49Cys heterozygotes versus non-carriers were 1.2 (95% CI: 0.9-1.5) for cancer overall, 0.8 (0.3-2.0) for breast cancer, 4.8 (2.2-11) for melanoma, 2.3 (1.1-5.0) for prostate cancer, and 3.4 (1.1-11) for cancer of the oral cavity/pharynx. Multifactorially adjusted hazard ratios for ATM Ser707Pro heterozygotes versus non-carriers were 0.8 (0.6-1.2) for cancer overall, 0.6 (0.2-1.6) for breast cancer, 10 (1.1-93) for thyroid/other endocrine tumours, and 2.7 (1.0-7.6) for cancer of corpus uteri.
Conclusions: ATM missense mutations do not increase risk of cancer overall or of breast cancer in the general population; however, we observed that ATM missense mutations associate with increased risk of melanoma, prostate cancer, cancer of the oral cavity/pharynx, thyroid/other endocrine tumours, and cancer of corpus uteri.

Independent prognostic value of plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in colorectal cancer: A prospective validation study.

Sub-category: Prognostic Factors
 Category: Tumor Biology and Human Genetics
 Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting
 Abstract No: 11072
 Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 11072)
 Author(s): H. J. Nielsen, A. Ghanipour, I. J. Christensen, B. Glimelius, N. Brünner, H. Birgisson
 Abstract: **Background:** Introduction of independent prognostic markers may play a significant role in future treatment of colorectal cancer (CRC). Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) is a glycoprotein, which acts as an inhibitor of all active matrix metalloproteinases. TIMP-1 can be measured in plasma, and it has previously been shown to carry independent prognostic value in patients with primary CRC. The purpose of the present study was to validate TIMP-1 as a prognostic marker in patients undergoing operation for primary CRC.
Methods: In the present prospective study plasma samples were collected before surgery from 323 patients with primary CRC between 2000 and 2003. After collection of all samples TIMP-1 was determined using a thoroughly validated, in-house ELISA method. Recurrence and survival were registered and the association to plasma TIMP-1 levels was studied in a Cox multivariate model including age, disease stage, differentiation, lymphatic and vascular vessel invasion calculating hazard ratios and 95% confidence intervals (HR (95%CI)) for overall survival (OS) and disease free survival (DFS).
Results: Three local recurrences and 50 distant metastases were registered in stage I-III patients after a median follow-up time of 5.5 (4-7.5) years. No recurrences were observed in stage I (n=44), while 13 were recorded in stage II (n=134) and 38 in stage III (n=94). Scoring TIMP-1 as a continuous variable on a logarithmic scale, plasma TIMP-1 displayed independent prognostic information for the whole cohort in a multivariable statistical analysis: OS: HR 2.35 (1.51-3.66) and DFS: HR 1.86 (1.12-3.08).
Conclusions: Plasma TIMP-1 levels carry strong independent prognostic information for patients with primary CRC.

De danske abstracts præsenteret ved ASCO-mødet 2008

Effect of SNP haplotypes associated with colorectal cancer risk on outcome.

Sub-category: Molecular Diagnostics and Staging

Category: Tumor Biology and Human Genetics

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 11079

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 11079)

Author(s): A. Walther, O. Sieber, E. Domingo, E. Jaeger, E. Johnstone, T. Ørntoft, L. Aaltonen, D. J. Kerr, I. Tomlinson

Abstract: **Background:** Familial colorectal cancer (CRC) is associated with an early age of onset, which in turn has anecdotally been associated with worse prognosis. We previously reported six SNPs (rs6983267 on 8q, rs4779584 and rs10318 on 15q, rs4939827, rs12953717 and rs4464148 on 18q) which increase the risk of CRC. In addition, we are currently evaluating a further six SNPs for their association with CRC risk. Here we present the impact of these susceptibility alleles on CRC prognosis.

Methods: 931 patients enrolled in the Victor trial were typed on the Illumina Hap300 platform (rs6983267, rs4779584, rs10318, rs4939827, rs4464148) [Illumina Inc., San Diego] or using allele-specific PCR (rs12953717). All patients had stage 2 or 3 CRC treated with surgery and chemo- or radiotherapy as appropriate and randomised to rofecoxib or placebo. Survival analysis was performed using allelic odds ratios (OR), and hazard ratios (HR) from Cox-regression for time-to-event data based on a minimum of three years follow-up. Depending on the allele frequency, we had greater 90% power to detect a 1.2 to 1.6-fold difference in survival associated with the high-risk genotype. SNPs which initially passed the significance threshold of $p < 0.05$ will be evaluated further in additional samples sets (599 Danish non-trial patients, 1045 Finish non-trial patients).

Results: After the first phase of testing, rs6983267 and a further unpublished SNP (rsX) was associated with prognosis at the 5% significance level. The HR for phase I for rs6983267 was 1.43 (95%CI 1.04-1.97, $p = 0.03$) and for rsX 1.33 (95%CI 1.04-1.67, $p = 0.022$). We will present data of the further genotyping in Phase 2, and the identity of rsX if found to be associated either with susceptibility or outcome.

Conclusion: Germline predisposition to CRC may be associated with outcome. If proven to be true in phase 2, this will require validation in prospective clinical trials, but could represent a first step towards building a true and clinically useful molecular profile of CRC.

The relation between body mass index, comorbidity, choice of surgery, and prognostic factors in early breast cancer: Data from a nation-wide Danish cohort.

Sub-category: Epidemiology / Molecular Epidemiology

Category: Tumor Biology and Human Genetics

Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 11110

Citation: *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 11110)

Author(s): A. R. Jensen, S. Christensen, R. Zachariae, S. Møller, A. B. Jensen

Abstract: **Background:** Available evidence suggests that overweight is associated with incidence and prognosis of breast cancer. We explore the associations between Body Mass Index (BMI), prognostic factors and choice of surgery. **Methods:** The study included 4917 women aged 18-70 yrs. diagnosed with primary loco-regional breast cancer from October 2001 to March 2004. Sixty-eight percent (3343) returned a questionnaire including data on height and weight. Comorbidity was assessed using Charlson Comorbidity Index (CCI). The Danish Breast Cancer Cooperative Group provided data on surgery and prognostic factors. Differences in treatment associated with (BMI) and CCI-score were analysed with χ^2 -tests. Correlations between BMI, CCI, age, tobacco, alcohol, and prognostic factors were analyzed using Spearman's ρ .

Results: Twenty-six percent had BMI > 25 and 8% had BMI > 30 . Twelve percent had CCI-score > 0 , the majority (80%) having one comorbid condition. Prevalence of comorbidity increased significantly with both BMI and age ($p < 0.001$). There was a positive association between CCI-score and mastectomy ($p < 0.001$), whereas sentinel-lymphnode procedures decreased with increasing CCI-score ($p < 0.001$). No associations were found between CCI-score and tumour size, grade, oestrogen-receptor status, number of removed or metastatic lymphnodes. Increasing BMI was positively correlated with age and use of alcohol or tobacco. The incidence of sentinel-lymphnode procedures decreased with BMI above 25, whereas the number of lymphnodes removed increased with higher BMI. BMI was not associated with the chance of mastectomy. Higher BMI was significantly correlated to 1) increasing tumour size, from median 14 mm in patients with BMI < 18.5 to 22 mm for BMI > 30 , 2) increasing number of positive lymphnodes, 3) stage and 4) grade, but not oestrogen-receptor status.

Conclusions: The study suggest that higher BMI is associated with increased comorbidity and negative prognostic factors. Patients with overweight had more extensive axillary surgery and more positive lymphnodes. Comorbidity did not influence prognostic factors. A correlation between surgery and comorbidity was found. However, these differences are not expected to affect outcome.

Personalenyt



Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

På møde den 10. juni 2008 har bestyrelsen for DSKO konstitueret sig således:

Formand: Lisa Sengeløv, Herlev

Næstformand:

Gedske Daugaard, Rigshospitalet

Sekretær: Cai Grau, Aarhus

Kasserer: Jens Peter Bangsgaard, Vejle

Formand for mødeudvalget:

Ann Knoop, Odense

Menige medlemmer:

Vera Haahr, Viborg

Mette Yilmaz, Aalborg

Nicolaj Andreassen, Århus

Yderligere information: www.dsko.org

Højteknologifonden støtter forskning i "Ukendt primær tumor" med 14 mill. kr.

Gedske Daugaard, overlæge, dr.med., Finsencentret, Rigshospitalet skal stå i spidsen for det 4-årige forskningsprojekt.

I fem procent af alle kræfttilfælde er det ikke muligt at finde den primære tumor. I forbindelse med tildelingen af forskningsmidlerne udtaler Gedske Daugaard: "Vi vil etablere et bibliotek over alle kræftsygdomme og deres genetiske udtryk. Dermed kan vi sammenligne det konkrete sygdoms-til-

fælde og identificere, hvorfra kræften kommer. Ved hjælp af et mindre antal microRNA molekyler vil man kunne sige, at en patient må have kræft, der udspringer fra f.eks. bugspytkirtlen eller et andet organ – og så straks målrette behandlingen. At udvikle et så avanceret produkt, der nøjagtigt kan identificere, hvorfra kræften kommer, kræver en multidisciplinær indsats. For at sikre de nødvendige kompetencer er der etableret et samarbejde mellem Rigshospitalet, Københavns Universitet og Exiqon. De fem procent kræftpatienter, hvor man i dag ikke umiddelbart kan finde den primære tumor, tilbringer meget lang tid i udredningsfasen. De gennemgår mange undersøgelser og kommer sent i behandling – og deres chance for overlevelse er forringet. I 2012 vil forskningen forhåbentlig give mulighed for at undersøge vævet for dets genetiske fingeraftryk og umiddelbart sammenligne det med et helt bibliotek af fingeraftryk fra kendte kræftsygdomme – og finde et hurtigt match. Det betyder, at behandlingen bliver mere præcis – og at den sættes hurtigere i gang."



Hæderspris

Dansk Selskab for Cancerforsknings hæderspris blev den 30. april 2008 tildelt Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, dr.med. og chef for Strålebiologisk Laboratorium, Rigshospitalet.

Prisen overræktes af Mike Horsmann.



Hans Skovgaard Poulsen og Mike Horsmann.

SKØ NYT

Udgives af "Sammenslutningen af kræftafdelinger i østdanmark" og udkommer fire gange årligt

REDAKTION

Ansv. red.: Heine Høi Hansen
Redaktør: Bodil Diemer
SKA's sekretariat, afsnit 5072
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf.: 3545 4090
E-mail: bodil.diemer@rh.regionh.dk

Kontakt til redaktionen

Har du forslag til artikler eller andet indhold, så kontakt Heine Høi Hansen eller Bodil Diemer

TRYK

Hertz bogtrykkergården a/s
Tlf.: 3254 4022
E-mail: post@hertz.dk

LAYOUT

Per Diemer
E-mail: per@diemerillustration.dk

Nyt fra SKA

SKA-kursus

Praktisk onkologi for ansatte i Medicinalindustrien

10-13. november 2008 afholdes dette kursus igen i Symbion Science Park, Fruebjergvej 3, 2100 København Ø

Sammenslutningen af Kræftafdelinger (SKA) arrangerer atter 4-dages kursus i basal og praktisk onkologi for ansatte i medicinalindustrien.

Baggrunden for kurset er at give kursisterne en basisviden om karakteristiske forhold ved kræftsygdomme samt tilbyde kursisterne et indblik i den praktiske kliniske onkologiske hverdag.

Kurset er delt op i teoridage og klinikdage. Teorien foregår på Symbion Science Park, København, hvor underviserne vil gennemgå kræftsygdommens biologi, epidemiologi og patologi samt de medicinske og den stråleterapeutiske behandlingsstrategi. Ydermere vil teoridagene bestå af en gennemgang af sygdomslære med fokus på 4-5 sygdomsgrupper og behandlingsmuligheder. Dag 4 vil desuden indeholde orientering om kliniske forsøg, etiske dilemmaer og klinisk forskning i praksis.

Klinikdagene vil foregå på de onkologiske afdelinger i Herlev, Hillerød, Roskilde og på Rigshospitalet. Hver kursist får en halv dag på et af centrenes onkologiske afdelinger, evt. med besøg i stråleafsnittet, og en halv dag på en onkologisk afd. i Roskilde eller Hillerød.

Kurset henvender sig til de ansatte i medicinalindustrien, som beskæftiger sig med onkologi.

Tilmelding kan ske allerede nu - endeligt program vil foreligge efter sommerferien

Tilmeldingsblanket findes på hjemmesiden: www.skaccd.org

Workshop

Tværfaglig workshop for medarbejdere ansat i enheder for eksperimentel kræftbehandling 6-7. oktober 2008

Workshoppen henvender sig til læger, sygeplejersker og sekretærer ansat i Danmarks enheder for eksperimentel kræftbehandling.

Formål: Udveksling af erfaringer, tilegnelse af ny og opdateret faglig viden samt styrkelse af et fremtidigt samarbejde.

Tid og sted: Registrering mandag den 6. oktober klokken 16.00. Afrejse tirsdag den 7. oktober klokken 16.00. Workshoppen foregår på Skjoldenæsholm i Jystrup.

Pris: 2000 kroner per deltager

Vidste du at...?

... en vaccine rettet mod HER2 hos patienter med brystkræft viser lovende resultater.

92 patienter ud af 163 (71 i kontrol armen) med lymfeknude positiv eller høj risiko lymfeknude negativ brystkræft blev i et fase II forsøg givet vaccine mod HER2 proteinet. Vaccinen blev givet intradermalt hver 3-4 uge, for i alt 6 behandlinger. Efter 30 måneders median follow-up, var recidiv raterne i den ikke-vaccinerede gruppe ens (18.2%) for både patienter med højt og lavt udtryk af HER2. I gruppen af vaccinerede faldt recidiv raten til 10.7% hos patienter med lavt udtryk og til 13.8% hos patienter med højt udtryk af HER2. Ligeledes faldt mortalitetsraten hos patienter med højt HER2 udtryk fra 9.1% i kontrol gruppen til 3.4% i den vaccinerede gruppe og hos patienter med lavt udtryk af HER2 fra 6.8% i kontrol gruppen til 0% i den vaccinerede gruppe.

14.04.08 www.reutershealth.com

Nyt fra SKA

Program for

SKA - temaeftersmiddag for kræftsygeplejersker

At finde arbejdsglæden i den travle hverdag - Torsdag d. 25.9.2008

14.30-14.35	Velkommen v/ Hanne Skovfoged Projektsygeplejerske i SKA	Pause	Der vil blive serveret sandwich, vand og kaffe i løbet af eftermiddagen.
14.35-18.30	Hvordan finder vi arbejdsglæden i en travl hverdag? v/ psykolog Lotte Mølsted	18.30	Afslutning
	Virkelighedens krav og forventninger - hvad gør jeg? - Jeg vil gerne opnå gode resultater - Jeg vil gerne være stolt af mit arbejde - Jeg vil gerne være i relationer, hvor jeg trives - Hvad gør jeg?	Sted:	Herlev Hospital, hovedindgangen Lille Auditorium
		Tilmelding:	Hanne Skovfoged, SKA sekretariat Afsnit 5072, RH Tlf: 35454715, fax 3535 6906 e-mail: hanne.skovfoged@rh.regionh.dk Senest d. 18.september 2008
			Deltagelse er gratis

Mødekalender

Internationale møder

2008

03-06. juli	ESMO Conference (ECLU) Lugano, Switzerland. www.esmo.org	13-15. nov.	Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology Chicago, USA www.oncologymeetings.org
26 juli – 1. aug.	Oncology for Medical Students Ioannina, Grækenland www.cancerworld.org/eso		
27-31. august	World Cancer Congress 2008 Geneva, Switzerland www.uicc-congress.org		
12-16. sept.	33rd ESMO Congress Stockholm, Sverige www.esmo.org/congress2008		
14-18. sept.	ESTRO 27 Göteborg, Sweden www.estro.be/estro/index.cfm		
21-24. oktober	EORTC-NCI-AACR International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics Geneva, Switzerland www.ecco-org.eu		

2009

7-9. maj	1st IMPAKT Breast Cancer Conference: Improving Care and Knowledge in Translational Research Brussels, Belgium Tel: 41-91 973 1994 e-mail: congress@esmo.org
31. juli – 4. aug.	13th IASLC World Conference on Lung Cancer San Francisco, CA www.2009worldlungcancer.org

Nyt fra SKA

SKA Uddannelsesaktiviteter efterår 2008

Aktivitet	DATO September	Sted
Introduktionskursus for yngre læger i klinisk onkologi i østdanmark	9	Admiral Hotel
GCP ved klinisk kræftforskning	23-24	Rungstedgaard
Temaeftermiddag for sygeplejersker: "At finde arbejdsglæden i den travle hverdag"	25	Herlev
Oktober		
Ph.d. møde – igangværende projekter	1	Hotel Kong Arthur, København
Workshop for ansatte i de eksperimentelle enheder	6-7	Skjoldencæsholm, Næstved
2. videnskabelige onkologiske årsmøde i østdanmark: "State of the Art: Melanomer og sarcomer"	9	Rungstedgaard
Introduktionskursus for yngre læger i klinisk onkologi i østdanmark	28	Admiral Hotel
November		
Palliation: "Fokus på den onkologiske afdelings rammer og muligheder"	3-5	Hotel kong Arthur, København
Sekretærkursus (modul II)	5	Hotel kong Arthur, København
Kursus i klinisk onkologi for medicinalindustrien	10-13	Symbion kongrescenter, København
Ph.d. møde – igangværende projekter	18	Rungstedgaard
Årsmøde	20	Vilvorde, Charlottenlund

Vidste du at...?

... Der er nu en ny standardbehandling til oesophaguscancer.

Tre-modalitetsbehandling med cisplatin/fluorouracil, radioterapi og kirurgi blev sammenlignet med kirurgi alene i en fase III undersøgelse af patienter med oesophaguscancer. Undersøgelsen blev stoppet, efter at kun 56 patienter (ud af planlagte 475) var indgået i perioden fra oktober 1997 til marts 2000. I alt 30 patienter fik tre-modalitetsbehandlingen bestående af cisplatin 100 mg/m² og fluorouracil 1.000 mg/m² dagligt i 4 dage i uge 1 og 5 samtidig med stråleterapi (totalt 50.4 Gy: 1.8 Gy/fraktion over 5.6 uger) efterfulgt af oesophagektomi og lymfeknudefjernelse, og 26 blev behandlet alene med kirurgi, som omfattede oesophagektomi og fjernelse af lymfeknuder.

Median follow-up var 6 år, og 5-års overlevelsen var 39% (95% CI, 21-57%) i 3-modalitets-gruppen versus 16% (95% CI, 5-33%) i gruppen med kirurgi alene. Undersøgelsen viser således en overlevelsesgevinst ved brug af kemoterapi og strålebehandling efterfulgt af kirurgi i behandlingen af oesophagus cancer, og denne behandling anbefales derfor som standardbehandling for disse patienter.

JCO 2008;26:1086-92

NÆSTE NUMMER: Foranlediget af nye opsigtsvækkende data om betydningen af K-RAS status for valg af behandling hos patienter med solide tumorer, specielt coloncancer, vil næste nummer af SKA-nyt indeholde en særartikel om dette emne med de seneste data fra ASCO.