

INDHOLD

1. Gen elektrotransfer
5. ASCO Highlights
 - 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO
20. Udvalgte danske abstracts ved ASCO
34. ASCO abstracts
 - hvor kommer de fra?
35. RH's Neuroendokrine Tumor Center certificeret
36. Sundhedscenter for Kræftfrømte
37. Publikationsnyt:
 - Resumé af dansk artikel
 - Danske artikler publiceret i udenlandske tidsskrifter
 - 'Nyhedsrunden' – review af 3 internationale arbejder
40. Second-opinion årsopgørelse 2009
41. Nyt fra SKA:
 - Personalenytt
 - Nytt fra Sundhedsstyrelsen
42. Temæftermiddag
44. Stillingsannoncer
45. SKA-kurser
47. Internationale møder
48. SKA uddannelsesaktiviteter

Gen elektrotransfer: ikke-viral genterapi til behandling af kræft



Af
Læge, ph.d.-stud.
Iben Spanggaard
Onkologisk afd.
Herlev Hospital

Hvad er genterapi?

Genterapi kan defineres som overførslen af genetisk materiale (DNA eller RNA) til en patient med henblik på sygdomsbehandling. Genterapi er således en behandlingsform, hvor gener bruges som et lægemiddel (1).

Man skelner mellem genterapi på somatiske celler (kropsceller) og på kønsceller (æg- og sædceller), idet de opnåede ændringer i kønscellerenes kromosomer vil kunne nedarves til efterfølgende generationer. Genterapi på kønsceller er forbudt i Danmark og anses af de fleste for at være etisk uacceptabelt (2). Ved somatisk genterapi er det kun de somatiske celler, der ændres genetisk, så denne behandling påvirker kun den enkelte patient.

Formålet med overførslen af genetisk materiale er enten at komplementere, og derved korrigere gendefekter, eller at forstærke funktioner, der ikke

nødvendigtvis er defekte, men som kan have betydning for bekæmpelse af en sygdom.

Ved genterapi af monogenetiske sygdomme er formålet typisk at tilføre et normalt fungerende gen, som kan føre til dannelsen af et normalt genprodukt, dvs. et enzym eller et andet protein. Ved genetisk mere komplekse sygdomme som kræft, hvor der er flere mutationer, har hovedparten af de kliniske afprøvede behandlinger ikke haft til formål at komplementere muterede gener, men derimod at destruere tumorcellerne via flere forskellige mekanismer (3):

- ved hjælp af cytotoxiske genprodukter,
- gennem aktivering af faktorer og/eller signalveje, som fører til en hæmning af væksten af cancercellerne (f.eks. interleukin 12),
- gennem destruktion af blodkar, der forsyner tumorvævet (anti-angiogenese).

Omkring 2/3 af alle kliniske forsøg med genterapi har omhandlet kræftbehandling (4).

Overførsel af gener

DNA kan overføres til celler på forskel-

Gen elektrotransfer: ikke-viral genterapi til behandling af kræft

lige måder. Det transportkompleks, der benyttes, kaldes en vektor. Vektorer kan være virale eller ikke-virale, og vektorerne integreres enten i cellernes egen arvemasse eller findes som ekstrakromosomale elementer (episomer) uden for arvemassen.

De virale vektorer er typisk replikationsdefekte virus eller virus, der kun er i stand til at replikere i bestemte celletyper f.eks. cancerceller.

Brugen af virale vektorer kan være forbundet med alvorlige bivirkninger i form af risiko for systemisk toksicitet, udvikling af et kraftigt immunrespons samt risiko for skadelige mutationer, når det overførte genetiske materiale integreres i værtcellens genom (insertionel mutagenese). Sidstnævnte førte i et forsøg med behandling af SCID (severe combined immunodeficiency) til aktivering af onkogener og sekundært udvikling af leukæmi hos nogle af de behandlede børn (5). Der er ligeledes set dødsfald i forbindelse med viral genterapi til behandling af en ikke-malign sygdom (6).

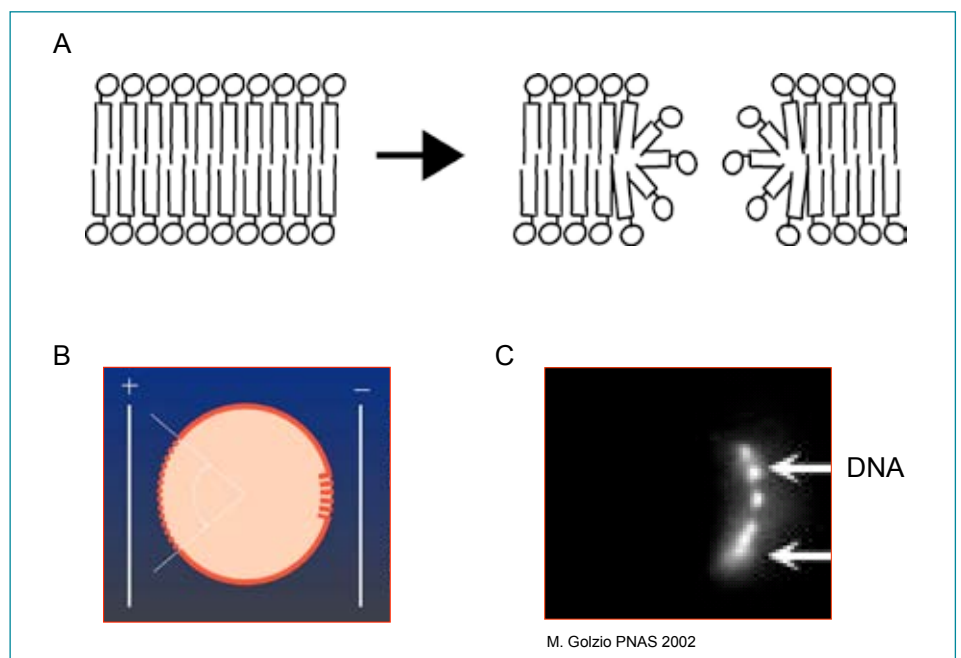
Generelt opnår man en effektiv genoverførsel ved brug af virale vektorer, men på grund af ovennævnte problematik forskes der i stigende grad også i ikke-virale metoder til genoverførsel. Ikke-virale metoder til genoverførsel omfatter bl.a. kemisk/biologiske metoder, hvor optagelse af DNA- eller proteinkomplekser sker via receptorer i cellemembranen; DNA'et overføres via liposomer (små fedtdråber), der fusionerer med cellemembranen eller fysisk ved direkte injektion af "nøgent" DNA (plasmid DNA) (7).

Direkte injektion af plasmid DNA fører dog i de fleste væv ikke til en effektiv genoverførsel, men adskillige *in vivo* studier har vist, at man ved hjælp af korte elektriske pulse markant kan øge effektiviteten af genoverførslen (8) og således bevare de sikkerhedsmæssige fordele ved plasmid DNA.

Gen elektrotransfer

Ved hjælp af korte elektriske pulse kan cellemembraner permeabiliseres (elektroporation). Det elektriske

felt, der påtrykkes cellen, skaber en midlertidig destabilisering i cellemembranen, når cellemembranens elektriske kapacitans overstiges, og herved dannes sprækker i cellemembranen. Processen er reversibel, og sprækkerne i cellemembranen lukker i løbet af få minutter. Ved elektroporation kan molekyler, som normalt ikke kan passere cellemembranen, få adgang til cellens cytosol (9,10). Teknikken udnyttes allerede til at øge effekten af kemoterapi, såkaldt elektrokemoterapi (11). Ved hjælp af de elektriske pulse er det



Figur 1: Gen elektrotransfer

A: Når et eksternt appliceret elektrisk felt overstiger cellemembranens kapacitans, trænger vand ind i lipidlaget, og membranen bliver permeabel. Permeabiliseringen foregår på under et sekund, mens genetablering af membranens integritet sker over minutter.

B: Illustration af elektroporation af en celle. Til venstre for cellen ses den positive elektrode og til højre den negative elektrode. På grund af cellens negative hvilepotentiale vil membranen først permeabiliseres ved den cellepol, der vender mod den positive elektrode, efterfølgende (og i mindre omfang) ved den pol, der vender mod den negative elektrode. Det areal af celleoverfladen, som permeabiliseres, er proportionalt med pulsamplituden.

C: En celle permeabiliseret under tilstedeværelse af plasmid DNA mærket med det interkalierende farvestof TOTO-1, elektroder placeret som vist i billedet til venstre.

DNA elektrotransfer er en flertrins-proces, der involverer 1) elektroforetisk migration af DNA'et mod cellemembranen, 2) DNA ophobning og interaktion med den del af cellemembranen, der vender mod den negative elektrode (da DNA er en poly-anion), og 3) intracellulær migration af DNA'et til cellekernen.

Gen elektrotransfer: ikke-viral genterapi til behandling af kræft

også muligt at overføre DNA til celler, og dermed lave genterapi. Dette kaldes gen elektrotransfer (figur 1). Det overførte gen integreres ikke i værtcellens genom, men ligger frit og udtrykkes ved hjælp af cellens normale gen-ekspressions apparat (transkriptionsfaktorer, RNA-polymerase mm.). Gen elektrotransfer sker uden brug af virus, hvilket er sikrere for patienten.

Gen elektrotransfer som behandlingsmodalitet er for nylig blevet valideret i et mindre amerikansk studie, hvor

patienter (7/19) med stabil sygdom. Behandlingen var med minimal toksicitet (12).

Gen elektrotransfer finder kun sted i det område, der er afgrænset af de elektroder, som giver det elektriske felt. Der er en dosis-respons sammenhæng mellem mængden af injiceret DNA og udskilt protein, hvilket gør det muligt at kontrollere, hvilket væv der transfekteres, og at ramme en bestemt dosis (13).

lang levetid og er naturlig protein-producerende celler (14). Det er således muligt, at patienten bliver sin egen medicinproducent (figur 2).

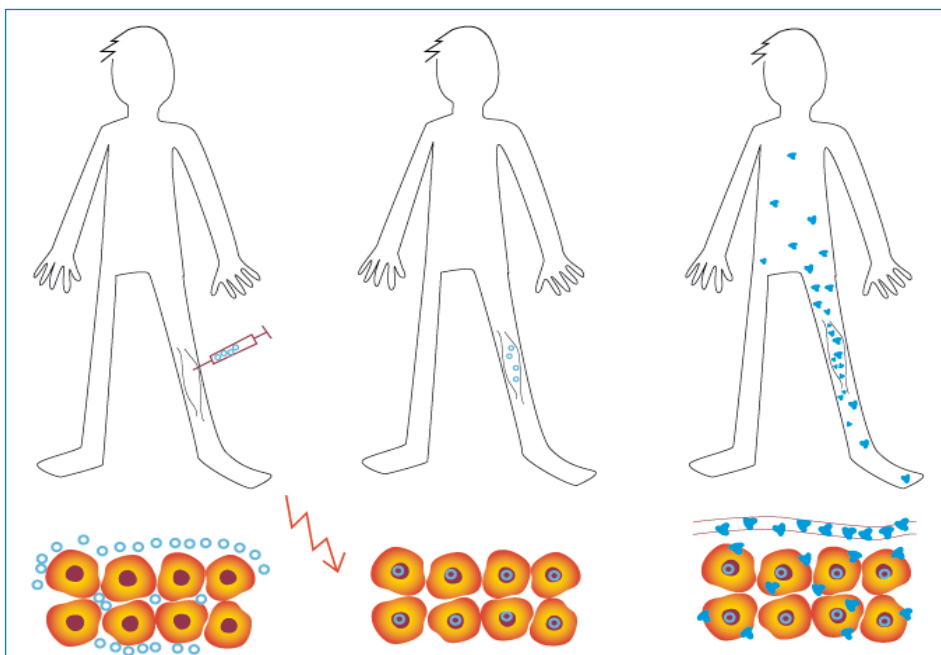
Gen elektrotransfer med plasmid AMEP til patienter med dissemineret malignt melanom

På Onkologisk afdeling, Herlev hospital er vi i gang med et fase 1 forsøg med gen elektrotransfer til patienter med dissemineret malignt melanom, hvor øvrige behandlingsmuligheder er udtømte eller hvor patienten har fravalgt anden behandling. For at kunne indgå i forsøget skal patienten have mindst to kutane eller subkutane metastaser, der ikke er ulcererede eller nekrotiske.

Genet, som overføres til patienter i forsøget, er plasmid AMEP (Anti-angiogenic METarginin Peptid). Det koder for et terapeutisk peptid (AMEP), som er et nyt anti-cancer protein med dokumenteret anti-angiogene og anti-proliferative egenskaber medieret gennem binding af $\alpha v\beta 3$ og $\alpha 5\beta 1$ integriner (15).

Selve behandlingen består i lokalbehandling omkring kutane metastaser, injektion af plasmid DNA og umiddelbart herefter elektrotransfer ved hjælp af nåle-elektroder, der placeres i tumor (figur 3).

Genterapi med elektrotransfer giver mulighed for nye typer af kræftbehandling til en række maligne sygdomme, idet man kan behandle med et helt nyt arsenal af molekyler. På Onkologisk afdeling, Herlev hospital er



Figur 2: Patienten som sin egen medicinproducent

DNA injiceres i det væv, man ønsker at transfektere, f.eks. tumor, hud eller muskelvæv. Injektionen efterfølges umiddelbart af elektrotransfer illustreret ved det røde lyn. Efter intracellulær migration af DNA*et til cellerkernen, finder gen ekspression sted med dannelse af det transgene protein (illustreret som små blå molekyler). Kort efter udskiller de transfekterede celler det transgene protein til det systemiske kredsløb.

plasmid DNA kodende for interleukin 12 (IL-12) blev elektrotransfekeret ind i kutane metastaser fra malignt melanom. I studiet sås både komplet respons (2/19 patienter) og flere

Kortvarig ekspression af transgenet kan opnås ved transfektion til tumorer eller hud. Ved gen elektrotransfer til muskelceller kan opnås langvarig ekspression af transgenet, fordi muskelceller har

Gen elektrotransfer: ikke-viral genterapi til behandling af kræft

ovennævnte forsøg det første planlagte genterapi-studie, men flere er i støbeskeen.

Mere information kan fås via:
www.herlevhospital.dk/menu/Afdelinger/Onkologisk_Afdeling/Center+for+Kræfforsknings/Elektrogenterapi/
 Eller på www.cancer.dk under 'genterapi'.

Referenceliste

- Jensen TG, Brøndum-Nielsen K. Genterapi. Dansk Selskab for Medicinsk Genetik. Ugeskrift for Læger 2007;19:169-1119.
- <http://www.etiskraad.dk/sw163.asp>
- Preuss MA, Curiel DT. Gene therapy: science fiction or reality? South Med J 2007;100:101-4.
- Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007 - an update. J Gene Med 2007;9:833-42.
- Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, Soulier J, Lim A, Morillon E, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. J Clin Invest 2008 Sep;118:3132-42.
- Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao GP, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. Mol Genet Metab 2003 Sep;80:148-58.
- Gao X, Kim KS, Liu D. Nonviral gene delivery: what we know and what is next. AAPS J 2007;9:E92-104.
- Heller LC, Heller R. In vivo electroporation for gene therapy. Hum Gene Ther 2006 Sep;17:890-7.
- Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. Acta Physiol Scand 2003;177:437-47.
- Gehl J, Skovsgaard T, Mir LM. Enhancement of cytotoxicity by electroporation: an improved method for screening drugs. Anticancer Drugs 1998;9:319-25.
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al. Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. Eur J Cancer Suppl 2006;4:3-13.
- Daud AI, DeConti RC, Andrews S, Urbas P, Riker AI, Sondak VK et al. Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2008;26:5896-903.
- Hojman P, Gissel H, Gehl J. Sensitive and precise regulation of haemoglobin after gene transfer of erythropoietin to muscle tissue using electroporation. Gene Ther 2007;14:950-9.
- Mir LM, Bureau MF, Gehl J, Rangara R, Rouy D, Caillaud JM et al. High-efficiency gene transfer into skeletal muscle mediated by electric pulses. Proc Natl Acad Sci 1999;96:4262-7.
- Trochon-Joseph V, Martel-Renoir D, Mir LM, Thomaidis A, Opolon P, Connault E et al. Evidence of antiangiogenic and antimetastatic activities of the recombinant disintegrin domain of metargidin. Cancer Res 2004;64:2062-9.



Figur 2: Behandling med gen elektrotransfer – ældre behandlingsbilleder

A. Anlæggelse af lokal anæstesi omkring den kutane metastase.

B. Injektion af plasmid DNA.

C. Levering af pulse: En lineær nåle-elektrode (0,4 cm mellem nåle rækkerne) placeres i tumor og en kombination af en kort højvolts puls (100 μ sec, 1250 V/cm) efterfulgt af en længere lavvolts (400 msec, 140 V/cm) leveres. Elektrotransfer processen tager mindre end 1 sekund og gør det muligt for plasmid DNA'et at interagere med celled membranen og efterfølgende trænge ind i cellernes cytosol.

D. Den kutane metastase efter behandlingen.

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 9601
 Rigshospitalet
 Blegdamsvej 58
 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 bogtrykkeri a/s
 Tlf.: 3254 4022
 E-mail: post@hertz.dk

LAYOUT

Per Diemer
 E-mail: per@diemerillustration.dk

10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

Mammacancer



Af
Christina Bjerre
Læge, ph.d. studerende
Faggruppen for Patobiologi
Institut for Veterinær Sygdomsbiologi
Det Biomedicinske Fakultet
Københavns Universitet

Stråleterapi

Late Breaking Abstract nr. 517. Baum et al. on behalf of the TARGIT Trialists' Group: Opdatering af TARGIT studiet; et prospektivt, randomiseret fase III forsøg, der sammenligner Targeted Intraoperative Radiation Therapy og konventionel ekstern strålebehandling efter BCS.

I studiet indgik > 2000 kvinder (200 danske), T1-3 N0-1 M0, alle klinisk nodenegative. Det primære endpoint var lokal kontrol. Ved 4 års follow-up var der ingen signifikant forskel mellem grupperne (TARGIT 1,2% recidiv, EBRT 0,95% recidiv $p = 0,41$). Sekundære endpoints inkluderede sikkerhed og toksicitet. Der var en højere andel af patienter med RTOG grad 3-4 bivirkninger i EBRT gruppen (2,1% vs 0,54%, $p = 0,002$), mens der var signifikant flere i TARGIT gruppen, der havde behandlingskrævende serom (2,07% vs. 0,8%, $p = 0,012$). Studiet afventer langtids follow-up.

Abstract nr. 507. Hughes K et al: Strålebehandling + Tamoxifen (RT + T) vs. Tamoxifen alene (T) efter BCS til kvinder > 70 år med T > 2 cm, klinisk nodenegative og hormonreceptorpositiv sygdom.

600 amerikanske kvinder inkluderet, 50% var over 75 år, follow-up > 12 år. Primære endpoint var frekvensen af ipsilateralt recidiv. I gruppen RT + T fik 2% (6 pt.) ipsilateralt lokalrecidiv, mens der i T gruppen var 9% (27 pt), der fik ipsilateralt recidiv, hvilket er statistisk signifikant ($p = 0,0001$). Der var ingen forskel på grupperne med hensyn til ultimativ mastektomifrekvens, fjernrecidiv, overall survival og brystkræft specifik død. Det er værd at bemærke, at 2/3 af patienterne ikke fik foretaget aksildissektion, og der fandtes 0 aksilrecidiver i RT + T gruppen, mens der var 3% (6 pt) med aksilrecidiv i T

gruppen. Studiet rejser spørgsmålet om, hvorvidt en sådan undergruppe bør/kan behandles udelukkende med endokrin terapi frem for strålebehandling + endokrin terapi.

Abstract nr. 1007. Amir E et al: Biopsi af recidiv

I det prospektive studie indgik 271 patienter. Primærtumor og biopsi fra recidiv (lokaregionalt eller fjern) blev undersøgt for ER, PgR og HER-2 status. Primære endpoint var at undersøge hvor stor en andel af patienterne, der fik ændret deres behandling på baggrund af informationer fra recidivbiopsien. 15,1% af patienterne fik ændret i deres behandling efter recidivbiopsien. Der blev foretaget 1 behandlingsændring per 6,6 biopsier. Diskordansen mellem primærtumor og recidiv var samlet på ca. 40% (ER 12%, PgR 34% og HER-2 5%). Udover dette studie blev der fremlagt yderligere to studier om biopsi af recidiv og diskordans mellem primærtumor og metastase (abstract 1008 og 1009).

Abstract nr. 548. Alvarez R et al.: Retrospektiv analyse af sekvensen af neoadjuverende kemoterapi.

1414 pt med stadie I-III mammacancer indgik i analysen. Pt. blev behandlet med A → T eller T → A (FEC/FAC og paclitaxel). Primære endpoint var pCR, som var signifikant højere i gruppen, der modtog T → A (20,9% vs 12,4% $p = 0,004$). I multivariat analyse var risikoen for recidiv øget i gruppen, der modtog A → T (HR 1,49 $p = 0,01$), mens der ikke var forskel i overall survival. Det skal bemærkes, at fordelingen af stadier var forskellig i de to grupper og gruppen, der modtog A → T havde flere positive lymfeknuder.

Abstract nr. 1024. Stopeck A et al.

abstract nr. 1025. Fallowfield L et al.

Begge abstracts præsenterer resultater fra et fase III studie, der sammenligner denosumab, et humant monoklonalt antistof rettet mod RANK Ligand og Zometa til behandling af knoglemetastaser ved mammacancer. Det er tidligere rapporteret, at Denosumab er bedre end Zometa til at forsinke og forebygge udviklingen af Skeletal Related Events, SREs. Stopeck finder, at Denosumab signifikant forsinke smerteforværring, men at Denosumab og Zometa er ligeværdige, når det gælder smertelindring. Fallowfield finder, at QoL (fysisk og psykisk) er signifikant bedre ved behandling med Denosumab frem for Zometa.

Gynækologiske cancers



Af
Christine Vestergård Madsen
kursusreservelæge, ph.d. studerende
Onkologisk afdeling
Vejle sygehus

På ASCO kongressen 2010 blev der fremlagt 134 abstracts vedrørende gynækologiske cancers, Heraf omhandlede "abstract no 1" på plenary session ovariecancer. Der var også i år flere danske gynækologiske abstracts.

Ovariecancer

Screening

Flere grupper arbejder aktuelt med at finde en effektiv screeningsmetode til at diagnosticere ovariecancer i et tidligt og muligt kurabelt stadium. K. H. Lu præsenterede resultater fra et prospektivt amerikansk studie med 3252 postmenopausale kvinder, hvis risikovurdering blev estimeret ud fra Ca-125 målinger, ROCA algoritmen (risk of cancer algoritme) og transvaginal ultralydsscanning.

Den positive prædiktive værdi (PPV) var på 37,5 % og specificiteten på 99,9 % (1). Studiet var ikke stort og antal 'events' beskedne (3 high-grade early stage, 2 borderline og 3 benigne), men de gode resultater er sammenstemmende med det store engelske studie UKTOCS af Menon U. et al., som blev publiceret i Lancet Oncology 2009. Her benyttede man også ROCA algoritmen til risikoestimering (2). Flere studier arbejder med andre markører som screeningsværktøj, heriblandt HE4, CEA og VCAM-1.

1. linie kemoterapi

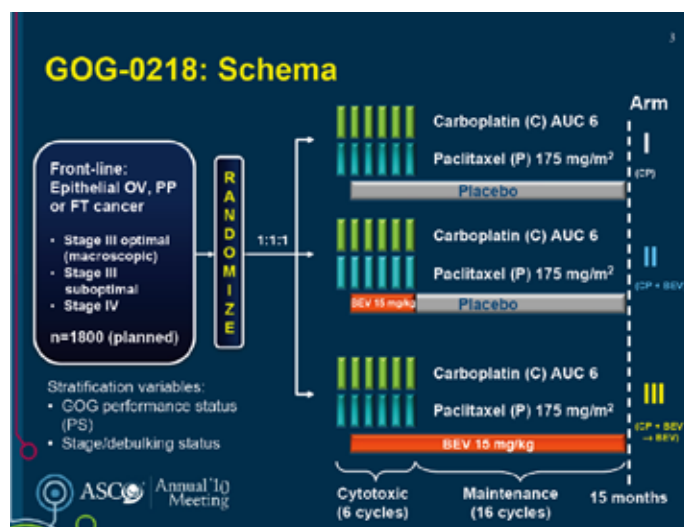
Talrige studier igennem de senere år har kombineret forskellige kemoregimer i forskellige dosis-niveauer i forøg på at finde et mere effektivt (og samtidigt tolerabelt) kemoterapi-regime til standard 1.linie behandling med Carbopla-

tin og Paclitaxel. Alle har dog været negative.

Dette år blev vi præsenteret for et italiensk randomiseret fase III studie, MITO II af Pagnata et al. 820 patienter med avanceret c.ovarie blev randomiseret til enten Carboplatin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin eller standard behandling med Carboplatin og Paclitaxel. Man fandt ingen forskel i "progression-free-survival" (PFS) mellem de 2 regimer. Pergylated Liposomal Doxorubicin plus Carboplatin kan dog være et alternativt valg til standard behandlingen pga en anderledes bivirkningsprofil (3).

1. linie kemoterapi + vedligeholdelsesbehandling

GOG-0218 studiet af Burger et al. blev præsenteret som abstract no.1 på plenary session. Dette var et stort randomiseret, dobbelt blindet, 3-armet, fase III forsøg, hvor formålet var at undersøge effekten af Bevacizumab, givet konkomitant til standard behandlingen med Carboplatin/Paclitaxel, men også givet både som konkomitant og som vedligeholdelsesbehandling efterfølgende. Begge arme blev sammenlignet med standard behandlingen. Primary endpoint var "progression-free survival" (PFS) og secondary endpoint var "overall survival" (OS), sikkerhed, livskvalitet og translational forskning.



1800 patienter blev inkluderet fra 336 forskellige centre i perioden 2005-2009. 1/3 af patienterne var optimal debulket. Der blev brugt RECIST-kriterier + CA125 målinger til respons- evaluering.

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

Da resultaterne blev offentliggjort var "overall-survival" data endnu ikke modne, idet kun 25 % af patienterne havde oplevet event. Resultaterne viste en signifikant forskel i PFS på 3,8 mdr. mellem arm I og arm III. Der var ingen forskel i PFS mellem arm I og II. Det så således ikke ud til at give nogen gevinst at give konkomitant bevacizumab til standard behandlingen "up front" alene uden vedligeholdelsesbehandling. Bivirkningerne var acceptable og forventelige, men der mangler delresultater fra "quality of life" (4). Resultaterne fra ICON 7 afventes i spænding.

Behandling af platinrefraktær/resistent c.ovaire

Der blev præsenteret flere fase II resultater, hvor man kombinerer kemoterapi med en biologisk targeteret behandling. Tillmanns et al. fremlagde resultater fra et fase II forsøg, hvor det relative nye stof, nab-paclitaxel, et cremophor-frit taxan, blev givet ugentligt i kombination med bevacizumab hver 14 dag. Man fandt en median PFS på 8 måneder (5).

PARP-inhibitor og BRCA mutation/BRCAness fyldte i år en del. Emnet blev diskuteret på mange sessioner. Spændende var et "follow-up" studie på et abstract publicerede sidste år af Ang et al, hvor man havde givet Olaparib til BRCA1/2 muterede. Efter progression på Olaparib blev patienterne genbehandlet med kemoterapi. Resultaterne fra denne opfølgning blev præsenteret i år. 55 % responderede på reinduktion med Carboplatin eller Taxan. Dette er

en større responsrate end man kunne forvente og skyldes formentlig en manipulation af DNA-repair mekanismen (6). **Cervixcancer** var beskedent repræsenteret på ASCO, men i et studie af Scheffer et al. så man på kombinationen af strålebehandling, Cisplatin og Bevacizumab mhp. tolerabiliteten. Denne blev vurderet som acceptabel (7).

Tak til Manssor Raza Mirza for hjælp til udvælgelse af relevante highlights.

Referencer

1. Lu KH SSTBB. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 5003).
2. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10(4):327-340.
3. Pignata S. Carboplatin (C) plus paclitaxel (P) versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Final analysis of the MITO-2 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr LBA5033).
4. R.A.Burger MFB. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr LBA1).
5. T.D.Tillmanns. A phase II study of bevacizumab with nab-paclitaxel in patients with recurrent, platinum-resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 5009).
6. J.Ang. Preliminary experience with the use of chemotherapy (CT) following treatment with olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi), in patients with BRCA1/2-deficient ovarian cancer (BDOC). *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 5041).
7. T.E.Scheffer. RTOG 0417: A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 5006).

Malignt melanom

Af
Læge Camilla Kronborg
Onkologisk afdeling
Aarhus Universitetshospital

Stadium IV malignt melanom har en median overlevelse på kun 6-12 mdr. Høj dosis IL-2 er 1. linie behandling til metastatisk malignt melanom med RR omkring 16% og CR på 6%. Talrige former for kemoterapi og immunterapi og

kombinationer heraf har været afprøvet i kliniske forsøg med nedslående resultater.

Ipilimumab er et monoklonalt humant antistof mod CTLA-4 receptoren. Denne receptor opreguleres under T-celle aktivering og medierer et inhibitorisk signal i T-cellen. Ved at blokere CTLA-4 receptoren med antistoffet hindres det inhibitoriske signal og T-celle aktiveringen potenseres. Erfaringer fra fase II studier har vist, at Ipilimumab kan give en 2 års overlevelse på 20-30 % hos patienter, som har progredieret på anden systemisk behandling, og

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

>>

hovedparten af disse bliver langtidsoverlevende.

Ved dette års ASCO møde præsenterede Steven O'Day: "A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma". Resultaterne blev synkront publiceret i New England Journal of Medicine.

I studiet indgik 676 patienter, der blev randomiseret 3:1:1 til ipilimumab+GP100 vaccine (403), Ipilimumab+placebo (137) eller GP100 vaccine +placebo (136). Studiet viste, at ipilimumab alene og i kombination med GP100 havde en forbedret 'overall survival' sammenlignet med GP100 alene (hazard ratios hhv. 0.66 ($p=0.003$) og 0.68 ($p=0.0004$)). Ipilimumab behandlingen blev generelt tålt godt; ca. 20% oplevede grad 3-4 bivirkninger i Ipilimumab grupperne mod ca. 11% i GP100 gruppen. Immunrelaterede bivirkninger opstod hos ca. 60% i Ipilimumab grupperne mod ca. 30% i GP100 gruppen. De hyppigste immunrelaterede bivirkninger afficerede huden og gastro-intestinal kanalen.

En lille del af patienterne fra studiet blev forsøgt re-induceret med Ipilimumab. Dette understudie blev præsenteret separat af S. Hodi ved en oral præsentation dagen forinden. Det var patienter med progression efter minimum at have opnået SD > 6 mdr. Ved re-induktion opnåedes CR, PR eller SD hos 21 ud af 31 patienter. Re-induktionen blev generelt tålt godt. I ovenstående studie indgik desuden 82 patienter, som havde hjernemetastaser, som for hovedpartens vedkommende havde modtaget behandling mod disse forud for indgang i forsøget. Ca. 70 % af patienterne var i dårligste M prognose gruppe.

Der blev desuden på en "poster discussion session" præsenteret et fase II studie: "Phase II trial of Ipilimumab monotherapy in melanoma pt. with brain metastasis" af Lawrence et al. Studiet viste, at Ipilimumab også har effekt ved hjernemetastaser. Data kunne desuden tyde på, at patienter, der ved indgang i studiet havde behov for steroid til symptomkontrol af hjernemetastaser, ikke havde betydende effekt af Ipilimumab behandlingen.

Yderligere data med forventet betydning for fremtidig behandling i DK:

T. M. Petrella præsenterede data fra studiet: "Interleukin-21 (IL-21) activity in patients (pts) with metastatic melanoma (MM). Phase II study".

IL-21 er et T-celle derived cytokin med antitumor aktivitet. Dette fase II studie evaluerede ORR (RECIST), toksicitet, progressionsfri overlevelse (PFS) og biomarkør profil i 40 patienter med metastatisk melanom. Patienterne havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling. Overall response rate var 24%. Den mediane PFS var 5,19 mdr. således sammenlignelig eller bedre effekt end IL-2 og med begrænset toksicitet.

En retrospektiv opgørelse af 133 patienter: "Interleukin-2-induced fever in relation to objective tumor response and survival in patients with metastatic melanoma", blev præsenteret af Mai-Britt Ellegaard fra Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus på poster sessionen. Data viste, at temperatur på 39.0 °C eller højere under IL-2 behandling var en uafhængig prædiktiv faktor for objektive respons/stable disease vs. progression. Overlevelsesanalyser viste, at temperatur på 39.5 °C eller højere var associeret med længere overlevelse uafhængigt af PS, LDH, antal metastase sites og neutrophile.

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

Urologi

Af
Læge Jonas Sørensen
Onkologisk afdeling
Herlev Hospital

Nyrecancer

Targeteret behandling ved mRCC har de seneste år trukket store overskrifter på ASCO. Fokus i år var på, hvordan vi bedst udvælger patienter til de stoffer, vi har til rådighed: immunterapi, TKI og mTOR. Højdosis IL-2 er stadig 1. linie behandlingen ved mRCC til højslektede patienter, og det prospektive SELECT-studie (#4514) cementerede dette ved at vise en objektiv respons på 28% (CR=6%). Dette er højere end, hvad der historisk regnes som respons for IL-2 ved mRCC.

Studiet viste, at det er muligt at udvælge patienter på baggrund af tumortype, med RR=0 % for non-clearcelle-type og RR=30 % for clearcelle-type. MSKCC-score kunne også signifikant forudsige, hvilke risikogrupper, der havde gavn af behandlingen med IL-2, hvor ikke kun den gode, men også den intermedicære risikogruppe havde et flot respons.

Mht. tumormarkører er der et stykke vej endnu. En inddeling i god og dårlig risikogruppe på baggrund af histologi og CAIX-farvning viste sig ikke effektiv til at selekttere patienter, der responderer godt på højdosis IL-2.

Et fase-II-studie (#4530) undersøgte effekten af at tillægge Bevacizumab til højdosis IL-2 ved mRCC. Man fandt en PFS på 9 mdr., og dette peger på, at det kan have en effekt at tillægge Bevacizumab. Ingen øget toxicitet blev rapporteret i forhold til højdosis IL-2 som monoterapi.

Kombinationen Temsirolus og Bevacizumab ved mRCC blev undersøgt i et fase II-studie (#4516), men viste svær toxicitetsprofil og studiet blev stoppet.

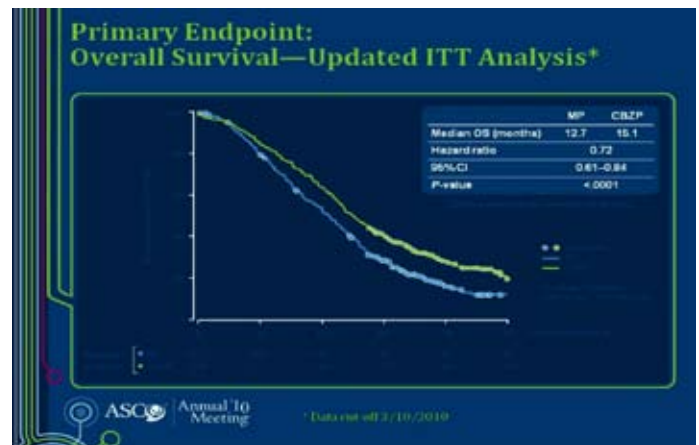
Blærecancer

Udfordringerne er stadig store inden for behandlingen af urothelial cancer. Til behandlingen af 'unfit' patienter, der ikke kan tilbydes Cis/Gem pga lav GFR, har der ikke

været et reelt behandlingstilbud. Et fase-II/III-studie (#4519) undersøgte Gem/Carbo vs. Methotrexat/Carbo/Vinblastin (M-CAVI) til denne patientgruppe. Median OS var 9,3 mdr. for Gem/Carbo mod 8,1 mdr. for M-CAVI (p=0.64). 'Confirmed' ORR for Gem/Carbo på 36,1% mod M-CAVI 21% (p=0.01).

For 'unfit' patienter kan Gem/Carbo derfor tilbydes som 1.linie behandling. Studiet satte 'unfit'-grænsen på 60 ml/min. I klinikken tilbydes patienter i god PS dog Cis/Gem ved GFR mellem 50 og 60, her med Cisplatin givet over 2 dage.

Større forståelse for de biologiske processer, der fører til urothelial cancer, er nødvendig, før vi kan tage nye skidt i behandlingen - ny targeteret behandling bliver formentlig vejen frem, men på nuværende tidspunkt er der ikke evidens for brugen heraf.



Prostatacancer

TROPIC-studiet, fase-III-studie (#4508), blev præsenteret i år. Her undersøgte man det semisyntetiske taxan Capazitaxel (CBZ) vs. Mitoxantrone (M) med prednisolon ved mCRPC tidligere behandlet med Docetaxel. Baggrunden er et manglende 2. linie tilbud ved progression på Docetaxel. I alt 755 patienter blev randomiseret til to arme hhv. CBZ 25mg/m² q 3 uger + prednisolon vs. M 12mg/m² q 3 uger + prednisolon. CBZ havde en signifikant bedre OS end M (15,1 vs 12,7mdr). Men CBZ viste sig også at have

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

>>

en noget sværere toxicitetsprofil med grad 3 eller over på 7,5 % og 6,2 % for hhv. febril neutropeni og diaré.

CBZ er derfor en mulighed ved mCRPC progredierende på Docetaxel. En proaktiv tilgang til behandlingen vil være nødvendig den toxiske profil taget i betragtning.

To studier beskæftigede sig med kombinationen ADT og RT ved lokaltavanceret CRPC. Studierne (#4504 og #4505) bekræfter, at ADT+RT er standardbehandlingen for denne patientgruppe.

Testiscancer

ASCO bød i år ikke på store nyheder inden for behandlingen af testiscancer. To studier (#4512 og #4513) havde

undersøgt effekten af højdosis kemoterapi ved poor-risk/ recidiveret GCC. Førstnævnte måtte lukke tidligt, sidstnævnte var et retrospektivt studie. Konklusionen er, at et stort randomiseret studie er nødvendigt for at afklare, om højdosis kemoterapi har en plads i behandlingen ved 'poor-risk' GCC.

Endelig fastslog et studie (#4535), at tumorstørrelse er den eneste faktor, der har prognostisk værdi til at forudsige recidiv ved stadie I seminom, og dermed afgørende for valg af 'active surveillance'. Andre faktorer så som rete testis involvering fandtes ikke signifikant.

Thorakale tumorer



af
Cecilia Bech
læge/ph.d studerende
Onkologisk Klinik
Finsen Centret, Rigshospitalet

Thorakale tumorer inddeles i følgende sygdomsgrupper: Thymom, malignt pleuralt mesotheliom (lungehindecancer) og lungecancer, som videre inddeles i småcellet lungecancer (SCLC) og non-småcellet lungecancer (NSCLC).

Der præsenteres her "highlights" fra årets ASCO Annual Meeting – samme abstracts, som også blev præsenteret ved Post-ASCO-mødet på Hotel Hilton 19. juni 2010. Da der var yderst sparsomt med nyheder både vedrørende thymom, mesotheliom og SCLC, er der valgt 4 abstracts omhandlende NSCLC ud til præsentation.

1. Abstract 3:

Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)"

Et fase II studie af ALK inhibitoren crizotinib=PF02341066(PF-1066) hos ALK-positive patienter med avanceret NSCLC. ALK (Anaplastic lymphoma kinase) er en onkogen "driver" - et fusionsprotein, som er et produkt af et gen, der er ændret – fusionsgen – hos ca 3-5% af patienter med NSCLC. Det ses primært hos ikkerygere, hvilket gør, at incidensen måske endda er endnu lavere i en population som i Danmark. ALK-pathway'en fører via en kaskade til stimulation af tumorcelleproliferation, og en specifik ligand, der inhiberer ALK-receptoren, kunne derfor forventes at hæmme tumorvækst. I dette studie har man derfor ved FISH-analyse identificeret 82 ALK-positive patienter og inkluderet dem i studiet, hvor crizotinib blev givet peroral, 250 mg x 2 dagligt, i mediant 25.5 uger. Patienterne havde før fået adskillige linier behandling, mediant 3. Studiet viste flotte resultater i denne så hårdt præ-behandlede gruppe, med en overall response rate (ORR) på 57 % og en disease control rate (DCR=samlet udtryk for patienter, der opnåede komplet respons, partielt respons, og stable disease.). Bivirkningerne var relativt få. Konklusionen på studiet var, at ALK-hæmmeren PD-1066/crizotinib ser ud til at være et yderst potent

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

stof med acceptabel bivirkningsprofil i denne udvalgte lille gruppe af patienter med NSCLC, og større randomiserede fase-III studier planlægges. Begrænsningen af relevansen må dog siges at være netop det faktum, at det især i Danmark i givet fald kun vil komme at få betydning for en yderst lille andel af lungecancer patienterne.

2. Late-breaking abstract (LBA) 7501:

A randomized phase II trial of mapatumumab, a TRAIL-R1 agonist monoclonal antibody, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer.

TRAIL (Tumor necrosis factor (TNF)) related apoptosis-inducing ligand er en såkaldt "dødsreceptor-pathway" og agonister til denne receptor, her TRAIL-R1, vil således inducere apoptose i cancerceller og forhåbentlig medføre tumorsvind. Mapatumumab er et humant monoklonalt antistof, der virker agonistisk på TRAIL-R1 receptoren. I dette studie ville man derfor undersøge effekten af mapatumumab, når det gives i kombination med kemoterapi i form af carboplatin og paclitaxel hos patienter med avanceret lungecancer (alle histologiske undertyper). I alt 109 patienter randomiseredes til en standard arm med kemoterapi og 2 eksperimentelle arme med kemoterapi plus mapatumumab i 2 forskellige doseringer (15 mg/kg og 30 mg/kg). Patienter, der ikke progredierede under behandlingen, kunne fortsætte med mapatumumab efter endt kemoterapi. Resultaterne af studiet var dog skuffende – respons rater var 30,6 % i standard armen mod henholdsvis 13,5% og 36,1% i de eksperimentelle arme. Den mediane progressionsfrie overlevelse var også uden signifikant forskel – 4,6 vs 4,6 vs 4,9 måneder, og overlevelsen, over-all survival (OS) var 10,5 vs 13,6 vs 10,6 måneder (forskellen i arm B non-signifikant). Heller ikke ved subgruppe-analyse sås der nogen signifikant forskel. Konklusionen er således, at mapatumumab ingen klinisk effekt ser ud til at have som tillæg til kemoterapi hos patienter med avanceret NSCLC, og stoffet undersøges nu i stedet til andre indikationer.

3. Late breaking abstract 7005:

A phase III randomized double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer

(NSCLC)

Gefitinib er en EGFR-TKI med påvist effekt som monoterapi hos patienter med avanceret lungecancer. Ved start af dette studie forelå resultater af adjuverende studier med 3. generations præparater endnu ikke. Man ville derfor undersøge gefitinibs effekt som adjuverende behandling hos NSCLC patienter, komplet resecerede stadium IB-IIIa (uselekeret ifht histologi!). 503 patienter nåede at blive randomiserede til de to arme, gefitinib 250 mg x 2 dagligt vs placebo, før man allerede ved interimanalyse så, at kontrolarmen klarede sig bedst, og studiet lukkede før planlagt. Hazard ratio for død var 1,24 til fordel for placeboarmen (dog ikke statistisk signifikant) og hazard ratio for disease free survival var 1.22 til fordel for placeboarmen. Hverken KRAS status eller EGFR-copy-status var prognostisk eller prædiktivt for overlevelsen i dette ellers uselekerede materiale. Der afventes fortsat resultater af EGFR mutationsanalyse, men konklusionen må indiskutabelt være, at gefitinib ikke forbedrer behandlingsresultaterne for histologisk uselekerede NSCLC patienter, hvilket i øvrigt bekræfter, hvad man tidligere set i SWOG-studiet. Kemoterapi er fortsat "treatment of choice" som adjuverende behandling af komplet reseceret NSCLC.

4. Abstract 7508:

International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial

Erlotinib har vist sig at forlænge overlevelsen hos histologisk uselekerede patienter, der ikke egnede sig til yderligere kemoterapi. Desuden havde et par fase II studier ved planlægning af dette studie foreslået, at erlotinib som 1. linie behandling var et gyldigt alternativ til kemoterapi, hvorfor man i dette studie ønskede at evaluere, hvorvidt erlotinib som 1. linie fulgt af CG ved progression var inferior til standarden, som var kemoterapi (CG) som 1. linie fulgt af E ved progression. I alt 380 patienter nåede at blive randomiseret til hver arm, før man ved interimanalyse kunne konstatere, at den eksperimentelle arm (E fulgt af CG) klarede sig væsentlig dårligere, med en HR for død på 1,40 og en median

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

>>

overlevelse på 7,7 måneder mod 10,9 i standard armen. Studiet blev stoppet her, og patienterne i den eksperimentelle arm krydsede over til standardbehandling. Set med dagens øjne og den viden vi har i dag, kan det synes utrolig, at man overhovedet har valgt at lave et sådant studie, hvor patienter med alle histologisk subtyper blev behandlet med Erlotinib som 1. linie behandling, men man må sige, at studiet i det mindst en gang for alle slår fast, at erlotinib fulgt af kemoterapi er inferiort til det omvendte i uselekteret materiale, og at vi i fremtidige studier i endnu højere grad skal til at adskille de forskellige undertyper af lungecancer ved design af studier.

Samlet set var der således ikke de helt store nyheder, der vil ændre dagens kliniske praksis på lungecancerområdet, men der var dog et par spændende nyheder, der undersøges videre, og herudover er der stadig nyheder fra de forudgående års konferencer, som mangler at blive indført og evalueret i praksis. Det er trods alt interessant at se, at der i disse år sker så meget i forhold til udvikling af nye biologiske stoffer - især viden om, at forskellige undertyper bør behandles forskelligt, således at visse af de store studier nærmest virker forældede, når resultaterne endelig fremkommer.

Farmakologisk behandling af cancer-relateret fatigue

Af

Læge Ditte Hvidt-Nielsen

Palliativ afdeling

Bispebjerg Hospital

Cancer-relateret fatigue (CRF) er et af de hyppigst forekommende symptomer ved cancer sygdom. Således oplever mellem 70 og 100% af patienterne CRF i sygdomsforløbet¹. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definerer CRF som "a distressing persistent, subjektive sense of physical, emotional and/or cognitivetiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with usual function"². Der er således tale om en persisterende subjektiv følelse af træthed eller udmattelse, som, i modsætning til træthed oplevet af raske individer, ikke lindres ved hvile. CRF kan optræde i alle faser af kræftsygdom, ligesom CRF kan persistere måneder til år efter afslutning af kurativ behandling. Ætiologien bag CRF menes at være multifaktoriel. Ud over den direkte effekt af kræften (via cytokiner mm.) og den anti-neoplastiske behandling, kan CRF være forårsaget af potentielt korrigerbare faktorer, såsom anæmi, elektrolytforstyrrelser, smerte, depression, cachexia, søvnfor-



Guarana

styrrelser og centralt virkende lægemidler³.

Man skelner således i behandlingen mellem at rette de korrigerbare årsager og lindre symptomerne på CRF. Den lindrende symptombehandling opdeles yderligere i non-farmakologisk behandling og farmakologisk behandling.

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

På ASCO 2010 blev der fremlagt en række nye undersøgelser om farmakologisk symptomlindring af CRF. I det følgende vil resultaterne fra studier af effekten af hhv. methylphenidat, coenzym Q10 og guarana blive præsenteret.

Methylphenidate er et CNS-stimulerende middel. Stoffet er indregistreret til brug mod narkolepsi og ADHD. Mindre studier har tidligere peget i retning af, at stoffet også kan være virksomt i behandlingen af CRF⁴, hvorfor man i dag anvender methylphenidat til behandling af CRF i palliativ regi.

Barton et al. har i studiet "Long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue"⁵ undersøgt virkningen af methylphenidat i depotformulering og med en langt højere dosis end tidligere. Studiet er designet som et blindet, placebokontrolleret forsøg, hvor 148 patienter med kræft og et fatigue niveau over 4 (angivet på en visuel analog skala fra 0-10 (BFI)), randomiseres til hhv. placebo eller depot methylphenidat (L A MPH). Studiet løber over 4 uger. I løbet af de første 14 dage trappes op fra 1 til 3 tabletter i såvel placebo- som L A MPH gruppen. De sidste 14 dage forbliver patienterne på dette niveau, hvilket for L A MPH gruppen svarer til 54 mg L A MPH. Inklusionskriterier krævede PS <2 og forventet restlevetid over 6 mdr. Primært endpoint er fatigue angivet ved BFI, sekundært endpoint er bivirkninger. Grupperne er vel-matchedede ift. alder, køn, race, cancer-type og stadie og igangværende anti-neoplastisk behandling. Studiet viser ingen signifikant forskel mellem grupperne i "usual fatigue" efter 4 uger (L A MPH mean=50 (95 % CI 45, 55), placebo mean=47 (95 % CI 43, 51) p=0,35). En signifikant højere andel af L A MPH gruppen klager over øget nervøsitet og nedsat appetit. En subgruppe analyse peger dog i retning af, at cancerpatienter med stadie III/IV sygdom kan have gavn af L A MPH mod CRF med en ændring fra baseline i 'usual fatigue' på 19.7 vs. 2.1 i placebogruppen (p = 0.02).

I den kliniske dagligdag møder man ofte spørgsmål om effekten af naturlægemidler. I studiet "A randomized double-blind placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported cancer-treatment-related fatigue in newly diagnosed breast cancer patients"⁶ tester Lesser et al. effekten af oral coenzym Q10 på CRF. Studiet er randomiseret og dobbeltblindet.

Den undersøgte population består af kvinder med nydiagnosticeret brystkræft og planlagt adjuverende behandling. Kvinder, som i forvejen behandles med CNS stimulerende midler, corticosteroider, statiner eller AK-præparater ekskluderes. Primært endpoint er fatigue vurderet ved FACIT-F, POMS-F og BFI, sekundært endpoint er QOL vurderet ved FACT-B, MOSS social support og CES-D short form. 236 kvinder randomiseres til enten 300 IU vitamin E dgl. samt placebo eller 300 IU vitamin E samt 300 mg coenzym Q10 dagligt i 24 uger.

Efter 24 uger kan 139 pt. evalueres. Grupperne er vel-matchedede ift. alder, PS, etnicitet og planlagt behandling. Der påvises en markant stigning i serum Q10 niveauet under Q10 behandlingen. Man finder ingen signifikant forskel mellem coenzyme Q10 og placebo i primært endpoint (FACIT-F 40.2 vs. 39.7, p=0.77). Det er heller ikke muligt at påvise signifikant forskel i livskvalitet. Der er lige stort drop-out fra begge grupper. Forfatterne forklarer til dels det store frafald på baggrund af manglende prøveopsamling. Der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger. På baggrund af studiet kan man ikke anbefale anvendelsen af Q10 mod CMF eller for at forbedre QOL hos kvinder med nydiagnosticeret brystkræft.

Endeligt har Campos et al. undersøgt effekten af guarana på CMF⁷. Guarana er en naturlig forekommende plante i Amazonas og har i århundrede været anvendt som et central-stimulerende stof. De virksomme stoffer i planten kendes ikke præcist. Studiet er designet som et fase II randomiseret, dobbeltblindet cross-over studie. Primært endpoint er fatigue målt ved FACIT-F og BFI, sekundært endpoint er depression symptomer, angst og søvnkvalitet. I studiet inkluderes kvinder med nydiagnosticeret brystkræft, som efter første behandlingscyklus angiver fatigue målt ved BFI. 75 Kvinder randomiseres til placebo eller 50 mg guarana dgl. i 21 dage. Herefter følger en 7 dages 'wash-out' periode, hvorefter patienterne behandles med det modsatte stof i yderligere 21 dage.

Der påvises en signifikant forbedring i CRF under behandling med guarana ift. placebo (p = 0.02). Man finder ingen forskel i angst og depressionssymptomer, men i guarana

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

>>

gruppen finder man en signifikant bedre søvnkvalitet på dag 49.

Behandlingen af fatigue kompliceres af, at der er tale om et subjektivt multikausalt fænomen, som optræder i en meget heterogen patientgruppe gennem alle faser af kræftsygdom. Såvel resultater fra undersøgelsen af L A MPH som guarana peger dog i retning af, at der findes farmakologiske behandlingsmuligheder til særligt udvalgte patientgrupper.

Referencer

1. Berger AM, Bruera E and Cimpric B, Recognition and Treatment of the symptom of Cancer-related Fatigue, American Society of Clinical Oncology, Educational Book, 2010; 350-355
2. National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, version 1.2012, www.nccn.org
3. Pedersen L og Palshof T, Medikamentel behandling af cancerrelateret træthed – en gennemgang af et Cochrane-review, Ugeskrift for læger 171/39, 2009; 2830-2833.
4. Bruera E et al., Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report, J Clin Oncol. 2003 Dec 1; 21 (23) 4439-43.
5. Barton DL et al., Long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue. NCCTG trial NO5C7
6. Lesser GJ et al., A Randomized double-blind placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported cancer-treatment-related fatigue in newly diagnosed breast cancer patients.
7. Campos MP et al., Effect of guarana (paullinia cupana) on fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy.

Sarkomer

Af

Læge Camilla Kronborg

Onkologisk afdeling

Aarhus Universitetshospital

En stor del af sarkom sessionerne omhandlede forskellige aspekter af gastrointestinal stromal tumor (GIST).

“Using GIST Genotype to Optimize Kinase Inhibitor Therapy”

af Heinrich var en del af en educational session om GIST.

Her blev kendte mutationer i bl.a. KIT og PDGFR proteinerne gennemgået, specielt med fokus på, at ikke alle mutationer er lige følsomme for imatinib behandling. Der blev argumenteret for, at man ved mutationer i KIT exon 9 (findes i 10 % af GIST) bør starte med 800 mg imatinib i stedet for standard dosis 400 mg, som aktuelt anvendes som 1. linje behandling til avanceret/dissemineret GIST.

Der blev også fokuseret på den hyppigste mutation i PDGFR proteinet (PDGFRA^{D842V}), som findes i exon 11 (5% af GIST).

Denne mutation har i in vitro forsøg vist sig at være resistent for imatinib, nilotinib og sorafenib.

Denne mutation var også udgangspunkt for en poster med titlen: “Outcome of patients (pts) with PDGFRA^{D842V} mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated with imatinib (IM) for advanced disease” af Biron (abstract no 10051). I

dette studie inkluderede man imatinib behandlede patienter med PDGFRA^{D842V} mutant GIST fra forskellige centre. I alt 19 patienter blev undersøgt, hvoraf der var CR=0, PR=0, SD=5 (26%), mens 74% progredierede, hvilket er et væsentligt ringere respons, end man generelt forventer ved behandling med imatinib.

I 2009 blev der publiceret data fra ACOSOG Z9001 studiet, som er et randomiseret, placebo kontrolleret forsøg, hvor man gav adjuverende imatinib i 12 måneder til primært reseceret GIST. Opdateringer fra dette studie blev præsenteret af Corless: “Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001” (abstract no 10006). I dette studie har man i en undergruppe (513 patienter) fra ACOSOG Z9001 studiet udført undersøgelse af mutations status og efterfølgende opgjort hvilke mutationer, der synes at have bedst effekt af adjuverende imatinib. Studiet konkluderede, at adjuverende imatinib havde størst effekt over for KIT exon 11 mutationer samt non-D842V PDGFR mutationer, mens effekten over for Wild Type GIST er mere tvivlsom. Effekten over for KIT exon 9 mutationer kunne ikke afgøres i opgørelsen.

Samlet set tyder data på, at behandlingen af avanceret/dissemineret GIST i fremtiden bliver mere målrettet og dermed individualiseret. Adjuverende imatinib synes også at skulle differentieres afhængigt af genotype. Om der ge-

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

nerelt findes indikation for adjuverende imatinib afventer resultaterne fra større studier (SSG, EORTC).

Ved en "poster discussion session" blev et fase II studie om adjuverende kemoterapi til høj risiko uterint leiomyosarkom gennemgået: "Adjuvant treatment of high-risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel (GT), followed by doxorubicin (D): Results of phase II multicenter

trial SARC005" (abstract no 10021). Patienterne (n=46) fik efter radikal operation gemcitabin/docetaxel (4 serier) fulgt af doxorubicin (4 serier). Mere end 78 % af patienterne var progressionsfrie efter 2 år, hvor man normalt ser 30-50% progressionsfri overlevelse. Resultaterne giver anledning til en fase III undersøgelse, hvor behandlingen sammenholdes med observation.

Øvre GI-tumorer

Af

Læge Maria Simesen

Onkologisk afdeling

Odense Universitetshospital

Øvre GI-tumorer kan være lokaliseret til oesophagus, cardia/ventrikel, pancreas, galdeveje og lever. Min præsentation omfatter undersøgelser omhandlende cancer lokaliseret til oesophagus, cardia/ventrikel og pancreas.

I Danmark anbefaler DECV præoperativ kemoradioterapi (KRT) til resektabel oesophagus cancer (T1-2N0-1M0 eller T3-4N1M0), af planocellulær type, hvorimod man ved resektabel cardia-/ventrikel cancer (T2-4N0 el T1-4N+), hvor der er tale om adenokarcinom, anbefaler perioperativ kemoterapi.

På ASCO i år blev der præsenteret 2 fase III studier, hvor man sammenlignede effekten af præoperativ KRT versus kirurgi alene ved resektabel oesophagus cancer. Det første studie af Gaast et al. viste, at ugentlig paclitaxel og carboplatin samt radioterapi efterfulgt af kirurgi øger overlevelsen sammenlignet med kirurgi alene ($p=0.011$). Ligeledes var der signifikant bedre R0-resektion i gruppen, der havde fået præoperativ KRT ($p>0.002$), og der var ingen forskel i postoperative komplikationer og mortalitet blandt de to grupper.

Det andet studie af Mariette et al. viste ingen signifikant forskel i overlevelsen blandt de ptt., der havde modtaget

præoperativ kemoterapi i form af 2 serier cisplatin og 5-Fu + konkombinant radioterapi versus ptt. som alene var blevet opereret ($p=0.68$). Der blev heller ikke påvist nogen signifikant forskel i antallet af R0-resektioner ($p=0.33$). Der sås en trend mod højere 30-dages postoperativ mortalitet med en p-værdi på 0.054. Der var ingen forskel i morbiditet blandt de to grupper. De to studier viste således modstridende resultater omkring præoperativ KRT versus kirurgi alene ved resektabel oesophagus cancer. Værd at bemærke var, at der i begge studier både blev inkluderet adenokarcinomer og planocellulære karcinomer. I det første studie havde 2/3 adenokarcinomer, hvor man i Danmark ville have behandlet disse som havende cardiacancer med perioperativ kemoterapi. I det andet studie havde størstedelen af patienterne planocellulært karcinom (72%)

Data fra randomiserede undersøgelser og metaanalyser viser, at kombinationskemoterapi primært baseret på 5-Fu og cisplatin til ptt. med metataserende cardia-/ventrikel cancer øger den mediane overlevelse fra 4 til 10 måneder og desuden forbedrer patienternes livskvalitet (Wagner et al. 2006). Tidligere var det mest effektive og veltolererede regime epirubicin, cisplatin og 5-FU (ECF). I REAL-studiet viste man, at ECF kan erstattes af epirubicin, oxaliplatin og capecitabine (EXE), som også er det regime, der anvendes på flere onkologiske afdelinger i DK.

Der blev præsenteret et fase III studie af Kang et al. (AVA-GAST-studiet), hvor formålet var at sammenligne effekten og sikkerheden ved kombination af kemoterapi (Capecitabin + Cisplatin) +/- bevacizumab hos ptt. med

>>

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

>>

ikke-resektabel, lokalavanceret eller metastatisk cardia-/ventrikelcancer. Undersøgelsen viste ingen signifikant forskel i overlevelsen mellem de to grupper ($p=0.1002$). Dog blev der fundet en signifikant øget progressionsfri-overlevelse (PFS) og et bedre respons (hhv. $p=0.0037$ og $p=0.0315$). Der blev ikke påvist nogen forskel i bivirkningsprofilen blandt de to grupper, hvorfor det blev konkluderet, at bevacizumab + kemoterapi havde en acceptabel sikkerhedsprofil.

En dansk fase I/II undersøgelse (TEX) er i øjeblikket i gang, hvor der i stedet for epirubicin (EXE) bliver givet docetaxel (TEX) til metastaserende cardia-/ventrikelcancer, idet man har en formodning om, at tillæg af docetaxel muligvis kan forbedre resultaterne.

Tre fase II studier, som kunne relateres til TEX-studiet i DK, blev præsenteret på ASCO:

1. studie af AL-Batram et al. undersøgte effekt og sikkerhed af 5-FU/leukovorin og oxaliplatin +/- docetaxel hos ældre ptt. > 65 år. Der var en øget respons rate, PFS, men også toksicitet i den gruppe, der havde fået docetaxel (FLOT). Toksiciteten var dog ikke anderledes end den observerede hos yngre ptt. trods høj alder.

2. studie af Shah et al. undersøgte effekt og sikkerhed af

DCF (docetaxel, cisplatin og 5-FU) + forebyggende G-CSF versus modificeret DCF (mDCF), hvor docetaxel og cisplatin blev givet i reduceret dosis. Undersøgelsen viste, at DCF er for toksisk trods G-CSF. mDCF er mere tolerabelt og effektiviteten fastholdes (øget RR og PFS).

3. studie af Arnold et al. viste, at TEX-regimet er et effektivt og tolerabelt regime. PFS og sygdomsfri kontrol er sammenlignelige med DCF og FLOT, men i TEX-regimet er der en fordel ved peroral behandling med capecitabin frem for 5-FU. Pancreascancer er stadig blandt de kræftsygdomme, hvor prognosen er meget dårlig. Standardbehandling for metastaserende pancreascancer har siden 1997 været gemcitabin, som øger mOS fra 3 til 6 mdr.

På ASCO blev der præsenteret et fase III studie af Conroy et al., hvor man ønskede at sammenligne mOS hos ptt., som fik standardbehandling med gemcitabin versus FOLFIRINOX (Oxaliplatin, 5-FU/leukovorin, Irinotecan). Resultaterne var fantastiske og viste en mOS på 11.1 mdr. hos de patienter, der havde fået FOLFIRINOX versus 6.8 mdr. hos pt. behandlet med gemcitabin (HR 0.57 $p<0.0001$). Toksiciteten var signifikant større i gruppen, der havde fået FOLFIRINOX, men livskvaliteten var signifikant bedre ($p=0.001$).

Kolorektal cancer og neuroendokrine tumorer



Af
Reservelæge
Mette van Overeem Hansen
Onkologisk afdeling
Herlev hospital

Kolorektal cancer

Dette års ASCO bød på flere overraskelser, dog mest i form af negative studier. Generelt videreførtes de tidligere års

forsøg på at finde optimale kombinationsbehandlinger til patienter med kolorektal cancer (CRC). Diskussionen om KRAS og BRAF som prognostiske og prædiktive markører fortsatte.

Opdaterede data fra NCCTG gruppen – adjuverende behandling til CRC

Et af hovedtemaerne i år var den adjuverende behandling til patienter med CRC. MOSAIC studiet (Multicenter studie for adjuverende behandling for CRC) er et af de studier, der oprindeligt danner grundlag for vores nuværende adjuverende behandling til patienter med CRC, stadie III. En nyere opdatering af data herfra har demonstreret en gavnlige effekt på DFS (sygdomsfri overlevelse) ved tillæg af oxaliplatin til 5-FU (3-års DFS på ca.70%)¹. For at forbedre den adjuverende behandling forsøgte NSABP C-08 (the

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) at vise en gavnlig effekt på DFS ved at tillægge bevacizumab til FOLFOX. Data blev fremlagt ved sidste års ASCO og viste ingen forskel i 3-års DFS².

Resultaterne fra dette års ASCO bød imidlertid ikke på forbedringer. Data fra NCCTG gruppen (North Central Cancer Treatment Group) blev fremlagt. Patienter med CRC stadie III blev randomiseret til Folfox med eller uden Cetuximab (Cmab). Af 2.967 patienter var 1.864 wtKRAS og blev inkluderet i studiet. Den 3-års DFS var til fordel for kontrolgruppen (Folfox alene) (75,8 % versus 72,3 %; HR 1,2; p = 0,22). For patienter over 70 år gik det signifikant dårligere ved kombinationsbehandlingen med Cmab (HR = 1,79; p = 0,03). Der var en signifikant mindre andel af patienter i interventionsgruppen, der gennemførte de planlagte 12 serier behandlinger, hvilket skyldtes bivirkninger (*abstract #CRA3507*). Lignende resultater fandt man for populationen med KRAS mutation (*abstract #3508*).

COIN-studiet

I COIN-studiet (Cetuximab og Oxaliplatin) undersøgte man den gavnlige effekt af Cmab i kombination med standardbehandling (Folfox eller Xelox) som 1. line behandling for patienter med metastaserende CRC. For populationen med wtKRAS status fandt man ingen gavnlig effekt på den mediane OS (overlevelse) eller PFS ved at tillægge Cmab til standardbehandling (OS: 17,9 mdr. versus 17,0 mdr., p = 0,68; PFS: 8,6 mdr. versus 8,6 mdr., p=0,6). Der var en tendens til, at Cmab i kombination med Folfox øgede PFS i forhold til Cmab i kombination med Xelox, men resultatet var ikke signifikant (*abstract #3502*).

CRYSTAL og OPUS studierne

CRYSTAL og OPUS studierne har tidligere vist signifikant bedre udkomme for patienter med wtKRAS status ved at tillægge Cmab til CT (Folfox eller Folfox) til 1. linie behandling for metastaserende CRC. Ved at sammenkoble disse to studier tog man skridtet videre og analyserede de samlede data ud fra KRAS og BRAF status. Man inkluderede kun patienter med wtKRAS og foretog subgruppeanalyser ud fra BRAF status. Man så en effekt ved kombinationsbehandlingen på OS, PFS og RR (Response Rate) for patienter med

wtKRAS og fik dermed bekræftet, at KRAS er en prædiktiv markør. Patienter med BRAF-mutation så ud til at have en dårligere prognose generelt. BRAF status lod ikke til at have stærk prædiktiv værdi mht. effekten af Cmab i kombination med CT (*abstract #3506*).

COIN og OPUS/CRYSTAL studierne viser, at det måske ikke er ligegyldigt, hvilket CT regime man kombinerer Cmab med. For alle tre studier så man effekt ved kombination af Folfox/Cmab, hvorimod COIN studiet ikke viste effekt, hvis Cmab blev kombineret med Xelox. På trods af disse fund har man ikke indført denne kombinationsbehandling på mange af landets onkologiske afdelinger. Måske vurderer man, at regimet har for mange bivirkninger.

CLOCC-studiet

EORTC (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer) fremlagde de sidste data fra CLOCC studiet (Chemo og Lokal terapi for CRC). Her forsøger man at afklare, hvorvidt der er gavnlig effekt af CT (Folfox/bevacizumab) + RFA (radiofrekvensablation) versus CT alene til patienter med ikke-resektabel levermetastaser. Mange klinikere anvender allerede denne kombination i formodning om, at det hjælper patienterne, men ingen dokumentation findes. Det primære endemål var en 30 måneders OS på mere end 38% for interventionsgruppen. Dette mål blev nået for både kontrol- og interventionsgruppen. Således fandt man en 30 mdr.'s OS på 59% versus 64% for henholdsvis gruppen behandlet med CT alene versus gruppen behandlet med CT og RFA. Det lykkedes ikke at rekruttere nok patienter til studiet, og en signifikant forskel på de to behandlingsstrategier kunne ikke dokumenteres (*abstract #3526*).

Bi-weekly studiet

Blandt de hundredevis af posters der var opsat, fandt man bl.a. det danske Bi-weekly studie. Studiet har til formål at sammenligne effekten af Cmab (500 mg/m²) hver anden uge mod ugentlig Cmab (250 mg/m²), begge i kombination med irinotecan, for patienter med metastaserende CRC. Ugentlige behandlinger er meget ressourcekrævende både for patient og behandlingssystem. Man fandt, at

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

>>

Cmab i kombination med irinotecan hver anden uge er lige så sikkert og effektivt som ugentlig behandling med hensyn til RR, OS og PFS (abstract #3573). Bi-weekly regimet er allerede integreret på afdelinger i Danmark, og andre lande vil formentlig følge efter.

Overordnede set var dette års ASCO ikke nogen triumf for nedre GI-området. Umiddelbart giver ingen af de fremlagte studier anledning til radikale ændringer i vores nuværende behandlingsstrategi.

Highlights fra ASCO 2010 – Neuroendokrine tumorer

Opdaterede data mht. sikkerhed og effektivitet af sunitinib versus placebo til patienter med pankreas NET (neuroendokrine tumorer) blev fremlagt. Man inkluderede patienter, som ikke var kandidater til kurativ behandling, og som

havde haft sygdomsprogression inden for de sidste 12 måneder. Resultaterne for interventionsgruppen var så overbevisende, at man valgte at afbryde dette fase III studie før tid. Man fandt en fordobling i den mediane PFS i sunitinib gruppen versus placebo gruppen (11,4 mdr. mod 5,5 mdr., HR = 0,42, p = 0,0001). Konklusionen blev, at sunitinib forøgede PFS, OS og ORR. Man fandt, at daglig sunitinib (37,5 mg) havde acceptabel bivirkningsprofil (abstract #4000). Studiet fik dog en del kritik med på vejen, da man ikke mente, at de to behandlingsgrupper var sammenlignelige.

(Tallene i kursiv refererer til abstracts fra ASCO 2010.)

Referencer:

1. Andre T, Boni C et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.*2009;27:3109.
2. Wolmark N, Yothers G et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II and III carcinoma of the colon. Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol.*2009;27:18s.

Hoved/hals cancer og CNS tumorer

Af

Læge Anders Kindberg Boysen

Onkologisk afdeling

Aalborg sygehus

Med henblik på hoved/hals cancer (HHC) var der i år især fokus på 3 aspekter: (1) 'combined modality' behandling, (2) betydningen af infektion med human papilloma virus (HPV) og (3) biologisk targeteret behandling. Vedrørende 'combined modality' startede kongressen fredag med en spændende 'education session', bl.a. med foredrag af M. Posner fra Dana Farber Cancer Institute, hvor problematikken omkring induktionskemoterapi over for konkomittant kemoterapi for lokalavancerede planocellulære HHC blev diskuteret. Det er veldokumenteret, at både strålebehandling, kemoterapi og operation spiller en rolle i behandlingen, men det optimale tidsmæssige perspektiv i en kombination af behandlingsmodaliteterne er baggrund for stor videnska-

belig interesse. I Danmark har vi en stor tradition for at starte behandling med konkomittant kemo/strålebehandling, mens man bl.a. i USA har tendens til at give induktionskemoterapi inden start på definitiv behandling. Flere store fase III studier har undersøgt dette, bl.a. TAX 324 hvor ca. 500 patienter med lokalavanceret HHC randomiseres mellem induktionskemoterapi med cisplatin og 5-flourouracil +/- docetaxel. To års data blev publiceret i NEJM i 2007, og 5 års data blev præsenteret i år til poster discussion session til ASCO i år. Resultaterne viste, at der ved 5 års follow-up fortsat er en signifikant bedre OS i docetaxel-armen (71 vs 35 mdr; p=0,013) og en subgruppeanalyse viste, at forskellen er størst for ældre (>55) patienter med oropharynxcancer. Bivirkningsprofilen ved tillæg af docetaxel var acceptabel, men, som forventet, med øget forekomst af neutropeni i docetaxel-armen, men ingen forskel i non-hæmatologisk toksicitet. Forskergruppen, med M. Posner i spidsen, anbefalede derfor, at et regime med induktionskemoterapi bør indeholde et taxan, platin og 5-flourouracil.

De seneste år er der kommet tiltagende fokus på HPV, og betydningen heraf på vores forståelse af især oropharynxcancer, hvilket var fokus på lørdagens 'education session'. Patienter med HPV inducerede HHC er ofte karakteriseret

ASCO Highlights: 10 unge danske læger rapporterer fra ASCO

ved at være yngre og med mindre alkohol og tobaksforbrug og med en højere kemo- og strålefølsomhed, som bidrager til deres bedre prognose, sammenlignet med de HPV negative HCC. Desuden er der også færre sekundære cancere i denne gruppe, og med baggrund i forskellige molekyllære markører blev det diskuteret, om der i virkeligheden er tale om to forskellige sygdomsenheder, HPV positive og negative, og om hvorvidt det skal have nogen behandlingsmæssig konsekvens. På den ene side blev der argumenteret for at give en mindre stråledosis til denne patientgruppe, da deres sygdom er meget strålefølsom, og da de ofte er yngre mennesker med forventet lang restlevetid, vil de således skulle leve med de potentielle svære langtidsbivirkninger i mange år. Det var naturligvis et noget kontroversielt emne, og foreløbigt er der startet en protokol, der forsøger at belyse, om de HPV positive patienter kan "nøjes" med et mildere kemo-/stråle regime. Der blev ikke fremlagt så mange nye data med hensyn til HPV, men M. Posner præsenterede en poster, med en retrospektiv gennemgang af patienterne med oropharynxcarcinom i TAX 324 studiet (n=111), som bekræftede, at de HPV positive har en bedre OS, HR=0.20 (0.10-0.38; p=0,0001). Der var desuden en spændende session med targeteret behandling, især med relation til den palliative behandling af recidiverende/metastaserende HCC. De planocellulære HCC er blandt de cancerformer, der ofte har overekspression af epidermal growth factor receptor (EGFR) og insulinlike growth factor-1 receptor (IGF-1R), og medicinsk blokering af disse pathways har stor interesse. Der blev i år præsenteret data fra flere studier, der har undersøgt effekten af denne targeterede behandling hos patienter med platinresistent sygdom, en patientgruppe med dårlig prognose og få behandlingsmuligheder. Der blev fremlagt data fra GORTEC 2008-02 studiet, et fase II studie, hvor 17 ptt med recidiverende platinresistent HCC blev behandlet med figitumumab, et anti IGF-1R antistof. Resultaterne var skuffende med kun 3 patienter med kortvarigt SD og grad III-IV toksicitet hos 9 patienter, og studiet blev stoppet før tid. T. Seiwert fremlagde de præliminære resultater fra et randomiseret fase II studie, hvor 124 patienter med recidiverende/metastaserende HCC og tidligere svigt af platinbaseret kemoterapi blev randomiseret mellem ugentlig cetuximab (250mg/m²) og kontinuerlig peroral behandling med BIBW 2992, som er en irreversibel tyrosinkinasehæmmer med kraftig aktivitet mod både EGFR

og her. Der blev demonstreret data for respons for de første randomiserede 74 patienter med en responsrate på 22% i BIBW 2992-armen og 13% i cetuximab-armen. Der var desuden en betydelig større toksicitet i BIBW 2992-armen med diaré hos 75% og de velkendte hudbivirkninger til anti-EGFR terapi hos ca. 80% i begge arme. Responsraten på 22% er den hidtil højeste set ved monoterapi med anti-EGFR behandling i denne patientgruppe, og data mhp overlevelse ventes med spænding.

For CNS tumorer var der i år interessante indlæg om behandlingen af glioblastoma multiforme (GBM) hos ældre samt en række mindre undersøgelser om nye behandlingsmuligheder for recidiverende GBM efter standardbehandling. Høj alder er en selvstændig negativ prognostisk markør for GBM, og behandlingen af GBM hos ældre kan være vanskelig, med en potentiel bivirkningsfuld konkomittant kemo-radioterapi til 60Gy. A. Malmström præsenterede data fra et randomiseret fase III studie, hvor 291 patienter med nydiagnosticeret GBM, > 60 år, blev randomiseret til en af tre arme: (1) strålebehandling til 60Gy/30F, (2) 34Gy/10F eller (3) monoterapi med temozolomid (TMZ). Resultatet var en tendens til højere OS uden strålebehandling til 60Gy, og særligt for subgruppen over 70 > år, hvor der var OS på 9 mdr for TMZ over for 7,1 mdr for strålebehandling med 60Gy (p<0,001). Herefter blev det diskuteret, om man skal ændre i standardbehandlingen (RT 60Gy + konk. TMZ) hos ældre, diskussion blev styret af S. Grossman, som argumenterede for at vurdere hver patient ud fra performance status og kognitivt funktionsniveau og tilrettelægge et behandlingsforløb herudfra.

Ved recidiv af GBM efter strålebehandling og TMZ er prognosen meget dårlig og de etablerede behandlingsmuligheder få. Bevacizumab har vist lovende resultater sammen med irinotecan, og der blev i år præsenteret data for 4 års follow-up fra et af de studier, der var med til at bane vejen for 2. linje behandling. 35 patienter med recidiv af GBM behandles med bevacizumab og irinotecan, responsraten er imponerende 57% (20/35) og 11% er i live efter 4 år, 3% med PFS. Median OS 9,7 mdr.

Endelig blev der fremvist posters med helt nye lægemidler, som afprøves i mindre fase I/II studier mod GBM, både som 1. og 2. linje behandling. Nogle viser lovende aktivitet, som bliver spændende at følge i fremtiden.

2010 ASCO Annual Meeting

Cetuximab every second week with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan: KRAS mutation status and efficacy.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 3573)*

B. V. Jensen, J. V. Schou, H. H. Johannesen, I. J. Christensen, D. Nielsen, J. S. Johansen, E. V. Høgdaal, O. Larsen, M. Yilmaz, P. Pfeiffer; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Oncology, Herlev Hospital, Herlev, Denmark; Department of Radiology at Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; The Finsen Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Pathology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Oncology, Aalborg Hospital, Aalborg, Denmark; Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

Background:

Weekly (q1w) cetuximab (cet) is effective in all lines treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Cet at 500 mg/m² every second week (q2w) has similar pharmacokinetics to 250 mg/m² q1w. In a retrospective study cet q2w with irinotecan (iri) (cetiri) was effective (3. Pfeiffer et al. 2008). No phase II study on cetiri q2w related to KRAS status has been reported.

Methods:

Phase II study of cet 500 mg/m² in 60 min. immediately followed by iri 180 mg/m² in 30 min. q2w as third-line therapy in patients (pts) with mCRC resistant to 5-FU, iri and oxaliplatin. Response was assessed radiologically every 8 weeks and evaluated centrally according to RECIST criteria. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan-Meier method and compared with log-rank tests.

Results:

163 patients (102 male, 61 female, median age of 63 yr, performance status 0/1/2 of 50/32/18%, number of metastatic sites, 1/2/>2 was 58/31/11%) were treated from 2006-9. KRAS tumor mutation status was known in 94% of pts. Grade 3/4 toxicity was similar to q1w administration (1, 2. Cunningham D et al. 2004.). No pts had complete response, 29 (18%) had partial response

(PR), 104 (64%) stable disease (SD) and 28 (18%) progressive disease comparable to q1w schedule (Di Fiore F et al. 2008.). KRAS tumor mutation (M) was detected in 58 patients (38%) including 2 (3%) with a PR and 44 (76%) with SD. In KRAS wild-type (W) PR was seen in 26 (27%) and SD in 53 (56%). Pts with KRAS-W were more likely to have a PR than KRAS-M (p < 0.002). The high disease control (PR+SD) of 79% in KRAS-M patients was nearly double than reported in q1w schedule (2). For all pts, median PFS 4.3 m (95% CI: 3.8-5.1) and OS 10.8 m (9.2-12.8) were comparable to outcomes for q1w administration (1). PFS and OS were superior in pts with KRAS-W compared to KRAS-M tumors (PFS: 5.5 vs. 3.9 m, hazard ratio (HR) 1.6, p = 0.006; OS: 12.8 vs. 8.6 m, HR 1.56, p = 0.01).

Conclusions:

Cetuximab 500 mg/m² q2w with iri is as effective and well tolerated as 250 mg/m² q1w administration in the third-line therapy of patients with mCRC (1,2). Pts with KRAS-W mCRC appeared to derive the most benefit from treatment with cetuximab

Polypharmacy in elderly cancer patients.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 9074)*

T. L. Jorgensen, J. Hallas, J. Herstedt; Department of Oncology, Odense University Hospital, Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; Institute of Public Health, Research Unit of Clinical Pharmacology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; Odense University Hospital, Odense, Denmark

Background:

Elderly patients (70+ years) have a high prevalence of comorbidity resulting in a high frequency of polypharmacy (PP) defined as a daily use of five drugs or more. Knowledge of the extent of PP among elderly cancer patients and of its impact on treatment tolerance and effect is sparse. We examined drug use of all incident cancer patients in Funen, Denmark (population 480,000) from 1996 to 2006.

Methods:

We compared drug use among incident cancer patients with a control group matched by age and gender. Data were obtained by linkage of The Danish Cancer Registry, which holds information on all incident cancer cases in Denmark since 1947 and the Odense Pharmaco-Epidemiologic Database (OPEd), including information on all reimbursed prescriptions for the population of Funen since 1990. Drug use was obtained in the last four-month period prior to diagnosis. Conditional logistic regression was used to assess the odds ratio (OR) of PP in cancer patients.

Results:

All incident cancer cases from 1996-2006 were included (Table). PP was most frequent among lung (48%) and upper gastrointestinal (43%) cancer patients. RR of PP among elderly cancer cases was 1.64 [95% CI 1.57-1.70, P < 0.0001]. During the study period, an increase in drug use of, on average, one drug daily for both cases and controls was seen. Five-year survival of elderly cancer cases with PP was 19% compared to 32% of cases without PP.

Conclusions:

Polypharmacy is more frequent in elderly cancer cases than in controls immediately before the diagnosis of cancer and drug use has increased in both groups from 1996-2006. PP seems to be associated with a lower survival among elderly cancer cases.

	Cancer cases	Controls
Cases and controls 1996-2006	30,122 (100%)	120,485 (100%)
Age ≥ 70 years	12,832 (42.6%)	51,298 (42.6%)
Polypharmacy	7,856 (26.0%)	21,307 (17.7%)
Polypharmacy in elderly	5,150 (40.2%)	15,067 (29.4%)
Mean drug use (range) of elderly in 1996	3.78 (0-18)	2.79 (0-19)
Mean drug use (range) of elderly in 2006	5.12 (0-18)	4.07 (0-25)

2010 ASCO Annual Meeting

A novel proteomics biomarker panel as a diagnostic tool for patients with ovarian cancer.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 5061)*

C. K. Hogdall, E. Fung, I. J. Christensen, L. Nedergaard, S. A. Engelholm, A. L. Petri, S. Risum, L. Lundvall, A. T. Pedersen, E. V. Høgdall; Gynecologic Clinic Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; Vermillion, Inc., Fremont, CA; The Finsen Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Pathology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Radiation Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; The Danish National Board of Health, Copenhagen, Denmark; Department of Pathology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark

Background:

The frequency and poor prognosis of ovarian cancer (OC) emphasizes the need for better markers usable for both diagnostics and screening. Instead of a single marker could the wanted marker be the correct combination of more markers, which supplement each other. The serum proteomic biomarkers APOA1, TT, HEPC, ITIH4, Trf, CTAP3 and B2M have previously been found to be differently expressed in OC patients. The aims were to determine if these proteomic biomarkers alone or in combination with age and serum CA125, would be helpful in further triaging women according to likelihood that their mass was malignant.

Methods:

From a prospective collection of women from the Danish Pelvic Mass study we included 144 patients diagnosed with OC, 40 with a borderline and 469 with a benign ovarian tumor. All were candidates for surgery because of a suspicious pelvic mass. Proteomimer technique and chromatographic SELDI-TOF-MS protocols were used to generate quantitative measurements of the proteomic biomarkers. A Danish Index (DK-Index) based on the proteomic data, age and CA125 was developed using a logistic regression model.

Results:

Area under the ROC curve for the DK-Index was 0.956 for OC vs. benign and borderline. At 90% specificity (SP) were the sensitivities (SN) 90% for all OC stages, 66% for FIGO stages I+II and 97% for stages III+IV. At 95% SP was SN 74% for all OC stages, 40% for stages I+II and 85% for stages III+IV. Demanding 99% SP was SN 53% for all OC stages, 23% for stages I+II and 64% for stages III+IV. The improved prediction by the DK-index compared to CA125 used alone is illustrated by ROC curves.

Conclusions:

All the proteomic biomarkers alone and in combination significantly discriminate between OC and benign or borderline tumors. Very high predictive values could be achieved in the DK-index. The DK-index deserves external validation in future studies.

Primary tumor tissue levels of TIMP-1 and outcome following chemotherapy with docetaxel monotherapy or docetaxel in combination with gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1079)*

C. L. Jørgensen, E. Balslev, K. D. Bjerre, A. Bartels, S. Møller, B. Ejertsen, N. Brünner, D. L. Nielsen; Department of Pathology, Herlev University Hospital, Dk-2730 Herlev, Denmark; Danish Breast Cancer Cooperative Group, Copenhagen, Denmark; Department of Veterinary Disease Biology, University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark; Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Department of Oncology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark

Background:

Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) is recognized to protect against apoptosis, and previous studies have demonstrated that high levels of TIMP-1 in primary tumor tissue are associated with poor response to anthracycline-containing chemotherapy in adjuvant as well as metastatic treatment of breast cancer (Schrohl et al., Clin. Cancer Res. 2006; Klintman et al. Breast Cancer Res. Treat. 2009; Schrohl et al., BMC Cancer 2009; Willemoe et al., EJC 2009). The purpose of the present study was to evaluate whether TIMP-1 immunoreactivity also predicts sensitivity/resistance to taxanes.

Methods:

Tissue micro arrays from the primary tumor tissue from 260 patients with locally advanced or metastatic breast cancer randomly assigned to docetaxel or docetaxel plus gemcitabine were included. Assessment of TIMP-1 status was performed using immunohistochemistry and tumor samples were regarded as positive if epithelial breast cancer cells were stained by the anti-TIMP-1 monoclonal antibody VT7 (Sørensen et al., J. Hist. Cytochem. 2006). Relationships between the effects of chemotherapy and TIMP-1 status were analyzed using univariate analysis. Endpoints were best clinical response (BCR, not confirmed) and progression-free survival (PFS).

Results:

Since there were no differences in BCR or PFS between the two randomization arms, the patient cohort was pooled. 150 (58%) of the tumors were classified as tumor cell TIMP-1 positive. Among TIMP-1 positive patients 46 (31%) obtained complete response (CR) or partial response (PR), while 39 (35%) of the TIMP-1 negative patients had CR or PR (Fisher's exact test, $p=0.43$). Applying PFS as end-point no significant difference between TIMP-1 negative versus TIMP-1 positive patients was observed (log-rank test, $p=0.29$).

Conclusions:

The present study is the first to demonstrate that TIMP-1, a marker of anthracycline resistance, is not associated with a poor response to docetaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer.

2010 ASCO Annual Meeting

Global microRNA expression and survival in patients with metastatic colorectal cancer in third-line treatment with cetuximab and irinotecan*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 3602)*

J. V. Schou, J. S. Johansen, B. V. Jensen, D. L. Nielsen, M. Kruhøffer; Department of Oncology, Herlev Hospital, Herlev, Denmark; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Oncology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark; Clinical Chemistry Department, Aarhus Hospital, Skejby, Aarhus, Denmark

Background:

Third line treatment with cetuximab and irinotecan (Cetlri) is effective in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and KRAS wild type. MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate gene expression post-transcriptionally. MiRNAs are dysregulated in various types of cancer and specific miRNA signatures can potentially predict treatment response and prognosis.

Methods:

A phase II, prospective and longitudinal study of 163 patients with mCRC, treated with cetuximab 500 mg/m² and irinotecan 180 mg/m² every second week. Median survival time was 10.8 months. MiRNAs were isolated from whole blood stabilized in PAXgene Blood RNA tubes. Genome-wide miRNA profiling of baseline (i.e. pretreatment) miRNAs was performed to identify dysregulated miRNAs using ABI microRNA human LDA v2.

Results:

Two groups of patients were established; one with a short survival (i.e., under 6 months, n = 25) and a group with a long survival (i.e., >18 months, n = 24) after start of treatment. A Significance Analysis of Microarrays (SAM) analysis of the pre-treatment samples identified 26 miRNAs of 768 analyzed that were up regulated in patients with short survival compared to patients with long survival. The identified miRNAs included miR-143, miR-145, miR-222

and miR-23a. Interestingly, several of the miRNAs found were in agreement with former identified miRNAs, found in both tumour tissue and plasma that could discriminate between cancerous and noncancerous samples.

Conclusions:

We identified a panel of 26 miRNAs that may be potential good markers for response to treatment with Cetlri in patients with advanced colorectal cancer. Analysis of further clinical and pathological data in progress, such as KRAS and BRAF mutational status on primary tumours will be presented in combination with miRNAs expression.

KRAS, BRAF mutations, and HER2 expression in patients operated for pancreatic adenocarcinomas.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 4043)*

N. A. Schultz, A. Roslind, M. Heeran, I. J. Christensen, E. V. Høgdall, T. Horn, M. Wøjdemann, E. Balslev, J. S. Johansen; Department of Surgical Gastroenterology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Pathology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; The Finsen Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Pathology, Herlev University Hospital, Dk-2730 Herlev, Denmark; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Background:

The results of cytostatic treatment in pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC) are still disappointing. Standard treatment is still gemcitabine, monotherapy or in combinations. Studies have shown an association between high hENT1 expression and response to Gemcitabine. New biological treatments have been tried with disappointing results. Activation of the KRAS oncogene is a key genetic step in the development and growth of PDAC. Most of these mutations occur in codon 12. Concomitant mutations in codons 13 and 61 are described. In colo-rectal cancer KRAS (codon 12,13) and BRAF (exon15, V600E) mutational status predict the response to treatment with monoclonal antibodies directed against the EGFR. In breast and gastric adenocarcinomas patients with HER3+ and 2+/FISH+ tumors benefits from Trastuzumab treatment.

Aim:

To describe the frequency of KRAS and BRAF mutations and the expression of HER2 in a population of patients operated for pancreatic (PDAC) and ampullary (AMPC) adenocarcinomas. Methods: Tumor specimens from 277 patients operated at Herlev Hospital were screened for KRAS and BRAF mutations using PCR and LightScanner (Idaho Technology). Samples suspected for mutations were selected for gene sequencing. DNA from KRAS wildtype (WT) samples was analysed again using TheraScreen KRAS

mutation kit (DXS diagnostics). HER2 expression was analyzed by IHC, DAKO Hercep Test.

Results:

In PDAC 20% were WT and 72% had mutations in codon 12 and 13, 8% had other mutations. In AMPC 33% were WT and 55% had mutations in codon 12 and 13, 12% other mutations. Multivariate analysis showed that KRAS mutation was associated with short overall survival (OS) (HR = 1.48, 95% CI: 1.07-2.05, p = 0.02). Patients with codon 12 Asp or Val mutations had a shorter OS compared to WT and other KRAS mutations (HR = 1.79, 1.35-2.37, p = 0.0001). 22% of PDAC and 40% of ampullary cancers were both KRAS (codon12,13) and BRAF (exon15) WT. 7% PDAC and 13% AMPC were HER2 3+/2+. No association between BRAF or HER2 status and OS was found.

Conclusions:

We suggest that future studies should evaluate the effect of targeting EGFR in the subgroups of patients with PDAC or ampullary cancer with KRAS (codon 12,13) BRAF WT and HER2 in the HER2 3+, 2+/FISH+ subgroups.

2010 ASCO Annual Meeting

Panitumumab and pegylated liposomal doxorubicin to platinum-resistant epithelial ovarian cancer with KRAS wild-type: An ongoing, nonrandomized, multicenter, phase II trial.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr TPS254)*

K. D. Steffensen, M. Waldstrøm, B. Lund, K. Bergfeldt, N. Keldsen, C. Marth, I. B. Vergote, A. K. Jakobsen; Department of Oncology, Vejle Hospital, Vejle, Denmark; Department of Pathology, Vejle Hospital, Vejle, Denmark; Department of Oncology, Aalborg Hospital, Aalborg, Denmark; Department of Oncology, Lund University Hospital, Lund, Sweden; Department of Oncology, Regionshospital Herning, Herning, Denmark; Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; University Hospital Leuven, Leuven, Belgium Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; The Danish National Board of Health, Copenhagen, Denmark; Department of Pathology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark

Background:

Currently, randomized trials support the use of either pegylated liposomal doxorubicin (PLD) or topotecan as second-line therapy in women with recurrent platinum-resistant ovarian cancer (OC). However, patients with platinum-resistant recurrent OC have few therapeutic options and the response rates are only 10-20% using non-cross-resistant chemotherapeutic agents. The increasing number of negative trials for OC treatment has prompted an evaluation of new biologic agents, which in combination with chemotherapy may result in improvement in survival. Panitumumab is a fully human monoclonal antibody specific to the epidermal growth factor receptor (EGFR). Results in colorectal cancer have clearly indicated that KRAS mutant tumors do not respond to treatment with EGFR inhibitors. To date, panitumumab has been evaluated in combination with chemotherapy in patients with colorectal, lung, and head and neck cancer. No previous studies have evaluated the effect of panitumumab in OC based on KRAS mutation status.

Methods:

Eligibility criteria are confirmed stage I-IV primary epithelial ovarian/fallopian/peritoneal cancer patients with progression either during or within 6 months after end of first or second line platinum-based chemotherapy. Only patients with maximum 2 prior lines of chemotherapy, measurable disease by CA125 criteria and with KRAS wild type are eligible. Patients are treated with panitumumab 6 mg/kg day 1 and day 15 and with PLD 40 mg/m² day 1, every 4 weeks. Tumor assessment is performed at baseline and at every third cycle according to CA-125 criteria. The trial is based on Simon's two-stage minimax design with a division into two steps. 18 patients are included in the first step. If 4 responses or fewer are seen the trial is terminated. Otherwise accrual continues to a total of 33 patients. At present, 15 patients have been enrolled. The primary endpoint is to investigate the response rate in platinum-resistant, KRAS wild-type OC patients treated with PLD supplemented with panitumumab. Translational research is included as a secondary endpoint and tumor tissue/blood samples are collected as part of the trial.

Prognostic value of serum YKL-40 in stage IIB-III melanoma patients receiving adjuvant interferon therapy.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 8587)*

M. Krogh, I. J. Christensen, M. Bouwuis, J. S. Johansen, H. Schmidt, J. Hansson, S. Aamdal, A. Testori, A. M. Eggermont, L. Bastholt, The Nordic Melanoma Group and EORTC Melanoma Group; Odense University Hospital, Odense, Denmark; The Finsen Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Erasmus University Medical Center Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Netherlands; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway; Melanoma and Muscle Cutaneous Sarcoma Division, European Institute of Oncology, Milan, Italy; Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

Background:

YKL-40 is a growth factor secreted by cancer cells and macrophages. High serum YKL-40 is related to poor prognosis in stage I-II and IV melanoma.

Methods:

YKL-40 was determined by ELISA (Quidel) in serum samples from 1041 patients (pts) (400 F/641 M, median age 50, range 18-77) included in clinical trials of adjuvant interferon (IFN) treatment of stage IIB-III melanoma pts (the Nordic Study [n = 602], EORTC 18952 [n = 246], and EORTC 18991, untreated pts only [n = 193]). Patients were randomized to observation, or one or two years of adjuvant IFN alfa-2b. Overall, 457 (44%) pts died during follow-up. Serum samples were collected at baseline (i.e. at inclusion after surgery), during treatment and at follow-up every three to six months up to 10 years.

Results:

Pretreatment YKL-40 levels were not associated with disease stage, ulceration, Breslow thickness, or Clark's level. Univariate analysis of baseline YKL-40 (log₂ transformed) in the 299 untreated patients demonstrated an association of higher levels with short overall survival (OS) (HR = 1.28; 95% CI: 1.05-1.57, p = 0.015). This association could not be shown for the IFN treated

patients from the Nordic Study and EORTC 18952 in a pooled analysis (1 year treatment with interferon: HR = 1.12, 0.88-1.42, p = 0.35; 2 years: HR = 1.08, 0.86-1.35, p = 0.54). Analysis of updated YKL-40 levels sampled longitudinally and stratified by treatment showed that an increase in the YKL-40 level compared to the previous measurements was significantly associated to shorter OS in all treatment arms with HR for a two-fold difference ranging from 1.40 to 1.68.

Conclusions:

High serum YKL-40 in patients after surgery for stage IIB-III melanoma is associated with poor survival in untreated patients, but not in IFN treated patients from the Nordic Study and EORTC 18952. Increases in serum YKL-40 during adjuvant IFN treatment or follow-up is associated with poor survival. When more effective treatments for melanoma are developed, it may be important to identify patients with recurrence early, and serial analysis of YKL-40 may be a useful tool for this purpose.

2010 ASCO Annual Meeting

Combined biological treatment and chemotherapy for patients with inoperable cholangiocarcinoma.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr TPS217)*

L. H. Jensen, U. N. Lassen, J. Lindebjerg, T. Hansen, A. K. Jakobsen; Department of Oncology, Vejle Hospital, Vejle, Denmark; The Finsen Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Department of Pathology, Vejle Hospital, Vejle, Denmark

Background:

Cholangiocarcinoma (CC) is a relatively rare cancer with a severe prognosis. There are no standard chemotherapy to offer incurable patients, but regimes combining cisplatin and gemcitabine are commonly used based on preliminary phase III data. In Denmark, a combination of gemcitabine, oxaliplatin and capecitabine has been evaluated in phase I and phase II trials. Based on experience with other gastrointestinal tumors, there seems to be an additional effect when combining chemotherapy and epithelial growth factor receptor (EGFR) antibodies. Effect of EGFR inhibitors is only seen if the down-stream signalling protein KRAS is not mutated. 50% of CC are expected to hold KRAS mutations. The purpose of the trial is to evaluate the specific anti-tumor effect of (i) chemotherapy and panitumumab in CC without KRAS mutations and (ii) chemotherapy alone in patients with KRAS mutations.

Methods:

Eligibility criteria are made to reflect daily clinical practice and diminish selection bias by allowing inclusion of patients with performance status 2, age up to 80 years, and evaluable (not necessarily measurable)

disease. Furthermore, histopathology only needs to be consistent with adenocarcinoma arisen from bile ducts together with a radiologic diagnosis of CC. The study is designed as two parallel phase II trials selected by KRAS status. In each trial a two-stage design is chosen with inclusion of 15-18 patients in stage one and 25-33 patients in stage II. All patients receive gemcitabine 1000 mg/m² and oxaliplatin 60 mg/m² on day one plus capecitabine 1000 mg/m² b.i.d. day one to seven on a two weeks cycle. If KRAS wild-type panitumumab 6 mg/kg is given day one. The primary endpoint is progression free survival and secondary endpoints response rate, toxicity, and overall survival. During the trial tumor tissue and regular blood tests are collected for future translational research. Accrual began in September 2008 and is considerably higher in the panitumumab group, where the last patient is expected to be included in mid-2010. Surprisingly, only 5-10% have KRAS mutation and this part of the study will continue longer. Results will be reported separately.

Prognostic value of metastasis pattern for morbidity in prostate cancer measured by quantitative bone scintigraphy.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 4644)*

M. Højgaard, B. Zerahn, K. Avogdilan, B. Kristensen, K. J. Mikines; Department of Urology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark; Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark; Clinical Physiology Section, Hilleroed Hospital, Hilleroed, Denmark

Background:

The results of cytostatic treatment in pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC) are still disappointing. Standard treatment is still gemcitabine, monotherapy or in combinations. Studies have shown an association between high hENT1 expression and response to Gemcitabine. New biological treatments have been tried with disappointing results. Activation of the KRAS oncogene is a key genetic step in the development and growth of PDAC. Most of these mutations occur in codon 12. Concomitant mutations in codons 13 and 61 are described. In colo-rectal cancer KRAS (codon 12,13) and BRAF (exon15, V600E) mutational status predict the response to treatment with monoclonal antibodies directed against the EGFR. In breast and gastric adenocarcinomas patients with HER3+ and 2+/FISH+ tumors benefits from Trastuzumab treatment.

Aim:

To describe the frequency of KRAS and BRAF mutations and the expression of HER2 in a population of patients operated for pancreatic (PDAC) and ampullary (AMPC) adenocarcinomas. Methods: Tumor specimens from 277 patients operated at Herlev Hospital were screened for KRAS and BRAF mutations using PCR and LightScanner (Idaho Technology). Samples

suspected for mutations were selected for gene sequencing. DNA from KRAS wildtype (WT) samples was analysed again using TheraScreen KRAS mutation kit (DXS diagnostics). HER2 expression was analyzed by IHC, DAKO Hercep Test.

Results:

In PDAC 20% were WT and 72% had mutations in codon 12 and 13, 8% had other mutations. In AMPC 33% were WT and 55% had mutations in codon 12 and 13, 12% other mutations. Multivariate analysis showed that KRAS mutation was associated with short overall survival (OS) (HR = 1.48, 95% CI: 1.07-2.05, p = 0.02). Patients with codon 12 Asp or Val mutations had a shorter OS compared to WT and other KRAS mutations (HR = 1.79, 1.35-2.37, p = 0.0001). 22% of PDAC and 40% of ampullary cancers were both KRAS (codon12,13) and BRAF (exon15) WT. 7% PDAC and 13% AMPC were HER2 3+/2+. No association between BRAF or HER2 status and OS was found.

Conclusions:

We suggest that future studies should evaluate the effect of targeting EGFR in the subgroups of patients with PDAC or ampullary cancer with KRAS (codon 12,13) BRAF WT and HER2 in the HER2 3+, 2+/FISH+ subgroups.

Observed and expected average BSI

	Skull	Cervical spine	Thoracic spine	Lumbar spine	Pelvis	Upper limbs	Lower limbs	Thorax
Observed BSI	0.057	0.012	0.129	0.127	0.471	0.041	0.079	0.147
Expected BSI	0.139*	0.036*	0.150	0.116	0.385*	0.088*	0.041*	0.108*

* Different from corresponding average BSI, same region, p<0.05 t-test.

2010 ASCO Annual Meeting

Ongoing trial of electrochemotherapy as palliative treatment for chest wall recurrence of breast cancer.*J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e11509)*

L. W. Matthiessen, C. Kamby, H. W. Hendel, H. H. Johannesen, J. Gehl; Department of Oncology at Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine at Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Radiology at Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark

Background:

By applying short electric pulses to cells, the cell membranes can become permeabilised. This can be used to augment the effect of chemotherapy, by providing direct access to the cell cytosol (electrochemotherapy). For the drug bleomycin, the enhancement of effect is several hundred folds. This method has proven highly effective in palliative treatment of cutaneous metastases less than 3 cm in diameter, but has not yet been systematically investigated for larger cutaneous metastases. Locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy remains a clinically challenging problem. Uncontrolled local recurrence can be to severe psychological distress for the patient, and may be very difficult to treat. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of electrochemotherapy as treatment for locoregional recurrence of breast cancer where other treatments have failed.

Methods:

This is an investigator initiated phase II clinical trial. The planned sample size is 28 patients. Patients are treated in general anaesthesia with a standard dose of bleomycin (15 U/m² i.v.). Electric pulses are administered within a second using a square wave electroporator. Needle electrodes are inserted into the tumor moved around to cover the treatment volume. Retreatment can be administered three times.

Results:

8 patients have been treated in the protocol. All patients had previously received radiotherapy and several chemotherapy regimens (median 4.5 range 2-7). CT volume measurements show significant tumor reduction, from 34% to 99% in the treated area. PET-scans correspondingly show decreasing SUV values. Patients noted symptom relief, in particular for those with ulcerated lesions, where haemorrhaging and exudation was significantly reduced. Transient pain after treatment has been observed but otherwise no serious adverse events have been observed.

Conclusions:

In this group of heavily pretreated patients with breast cancer with symptomatic chest wall recurrence, electrochemotherapy efficiently alleviated symptoms, in particular when tumors were ulcerated and associated with odor, exudates, and bleeding.

JAK2 V617F mutation positives in the general population.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 6599)*

S. E. Bojesen, C. Nielsen, H. Birgens, B. G. Nordestgaard, L. Kjaer, H. Hasselbalch; Faculty of Health Sciences, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Copenhagen University Hospital, Clinical Biochemistry Herlev Hospital, Herlev, Denmark; Copenhagen University Hospital, Haematology Department Herlev Hospital, Herlev, Denmark

Background:

The JAK2 V617F mutation is a somatic mutation in the JAK2 gene resulting in cell autonomous overproduction of myeloid cells. The mutation is present in virtually all patients with polycythaemia vera and in about half of those with essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis. However, its prevalence and clinical significance in the general population is unknown. We tested the hypotheses that the presence of the JAK2 V617F mutation in the general population is associated with early death, any cancer, haematological cancer, myeloproliferative neoplasm and thrombotic events.

Methods:

We screened for the presence of the mutation in participants (n = 10,507) of the Copenhagen City Heart Study with up to 17.6 years (mean = 12.5 years) of follow-up. Endpoints were collected in the Danish health registries. Hazard ratios of all endpoints were calculated by Cox proportional hazards regression analysis. Differences in cumulative incidence (per 10,000 person-years) of all endpoints were tested using log-rank statistics.

Results:

The 18 (0.2%) mutation positives vs. mutation negatives had a lower cumulative survival (log-rank, p = 0.00003) corresponding to an age- and sex-adjusted hazard ratio of early death of 2.87 (95% confidence interval: 1.78-4.64). Corresponding hazard ratios for any cancer, all haematological

cancers and myeloproliferative neoplasms were 3.72 (1.72-8.01), 57.0 (14.9-218) and 161 (12-2197), respectively. Despite the huge risk estimates, 5 of the 18 did not develop any kind of cancer including myeloproliferative neoplasms during follow-up.

Conclusions:

JAK2 V617F mutation positives from the general population have increased mortality and morbidity, especially from myeloproliferative neoplasms.

2010 ASCO Annual Meeting

Predictive factors for the severity of congestive heart failure after an epirubicin-based treatment for metastatic breast cancer.

J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1124)

M. Ryberg, D. L. Nielsen, M. T. Jensen, G. Nielsen, P. K. Andersen; Department of Oncology, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark; Department of Biostatistics, Institute of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Cardiology, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Hvidovre, Denmark

Background:

Patients treated with anthracyclines have a well described risk for developing congestive heart failure (CHF). However, little is known about possible predictive factors for the severity of the CHF acquired.

Methods:

125 patients who developed CHF class \geq II according to New York Heart Association (NYHA) guidelines were included in this retrospective study. The patients were recruited consecutively from 1,097 patients with metastatic breast cancer admitted to Herlev Hospital from November 1983 through November 2003 for an epirubicin-based chemotherapy. No patients treated had a history of cardiac disease before start of epirubicin. Statistics: Univariate analysis based on ordinal logistic regression with NYHA class at time of cardiac disease as the outcome.

Results:

The median time after cessation of epirubicin to onset of CHF was 3 months (range 0.01 to 66.7 months). The median survival was 7.3 months (range 0.01 to +121.1 months), with eight patients (6.4%) still alive. The distribution of patients in the NYHA class II, III, IV and class \geq II was: 35 patients (28%), 38 patients (30.4%), 39 patients (31.2%), and 13 patients (10.4%), respectively. Following variables were tested in the univariate analysis: cumulative dose of epirubicin mg/m², age at the time of epirubicin treatment, previous

antihormonal treatment or mediastinal irradiation, and comorbidity with disposition to heart disease. Variables there all previously had been demonstrated as a risk factor for developing CHF after an epirubicin treatment. Moreover, the time from the cessation of epirubicin treatment to the onset of cardiotoxicity and the value of serum-lactate dehydrogenase at the onset of the CHF were included. None of these variables became significant, even at a level of 0.20.

Conclusions:

No predictive factor for the degree of congestive heart failure (NYHA class) was identified in patients with heart failure due to an epirubicin treatment. Even cumulative epirubicin dose mg/m², age, comorbidity with disposition to heart disease, or previous mediastinal irradiation had an influence of its own.

The incidence and prognostic significance of bone metastases and skeletal-related events in lung cancer patients: A population-based cohort study in Denmark.

J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e18074)

V. M. Chia, K. Cetin, J. B. Jacobsen, M. Nørgaard, A. Ø. Jensen, C. F. Christiansen, H. T. Sørensen; Amgen Department of Global Epidemiology, Thousand Oaks, CA; Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Background:

Lung cancer often presents at an advanced stage of disease and can give rise to bone metastases (BM). Metastatic bone disease is associated with painful and debilitating complications, but less is known about its effects on patient survival, particularly after the occurrence of skeletal-related events (SREs).

Methods:

Using data from the Danish Cancer Registry, we studied 11,940 patients diagnosed with lung cancer (1999-2003) with follow-up through December 31, 2008. We estimated the cumulative incidence of BM following cancer diagnosis and the subsequent occurrence of SREs (fractures, spinal cord compression, and surgery to the bone), treating death as a competing risk. We computed and compared survival for three lung cancer subgroups - no BM, BM but no SREs, and BM with SREs - using Kaplan-Meier and multivariate Cox models.

Results:

Overall, 6.4% (n = 760) were diagnosed with BM either at lung cancer diagnosis or during follow-up: 5.1% (n = 607) had BM but no SRE and 1.3% (n = 153) had both BM and at least one SRE (spinal cord compression was most frequent). Although the cumulative incidence of BM and the subsequent occurrence of SREs were similar according to histologic type, the incidence of BM appeared slightly elevated in those with

adenocarcinomas (5-year cumulative incidence of 8.5% (95% confidence interval [CI]: 7.7-9.3) in adenocarcinoma versus 6.3% (95% CI: 5.9- 6.8) for all lung cancer patients combined). Less than 1% of lung cancer patients diagnosed with bone metastases survived beyond three years. One-year crude survival was lowest for those with both BM and SREs (4.4%) compared to the groups with no BM (35.3%) and with BM but no SREs (5.2%). Accordingly, the adjusted mortality rate was 2.1 times greater in those with BM alone (95% CI: 1.9-2.3) and 2.7 times higher for those with both BM and SREs (95% CI: 2.3-3.1) compared with lung cancer patients without BM and SREs.

Conclusions:

Survival was poorer for lung cancer patients with BM versus those without, but short-term mortality rates appear even higher among those with BM who also experience an SRE.

2010 ASCO Annual Meeting

Nicotinic acetylcholine receptor polymorphism, smoking history, and tobacco-related cancer in the general population.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1530)**D. Kaur-Knudsen, S. E. Bojesen, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard; Copenhagen University Hospital, Clinical Biochemistry Herlev Hospital, Herlev, Denmark; Faculty of Health Sciences, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark***Background:**

Smokers often develop lung and bladder cancer; however, not all smokers develop these diseases. We examined whether the nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNA3) rs1051730 polymorphism can identify smokers in the general population at genetically high risk of tobacco-related cancer, that is, at higher risk than that explained by detailed smoking history alone.

Methods:

We genotyped 10,322 participants from the Danish general population, the Copenhagen City Heart Study. Detailed smoking history was obtained and validated at baseline. End-points during the following 18 years were lung and bladder cancer from the Danish cancer registry. Follow-up was 100% complete.

Results:

Among the 7831 ever smokers, CHRNA3 non-carriers (44%) and homozygotes (11%) had daily tobacco consumption of 16 and 18 g/day (Wilcoxon: $p = 0.000004$), cumulative tobacco consumption of 28 to 31 packyears ($p = 0.001$), and smoking inhalation of 72% and 78% (chi-square: $p = 0.0002$). As expected increasing baseline packyears smoked associated with increasing risk of lung and bladder cancer during the following 18 years (trend-tests: $p = 4 \times 10^{-47}$ and $p = 0.0002$); the hazard ratios for lung and bladder cancer in those with baseline > 40 packyears smoked vs.

never-smokers were 44 (95% CI:14-105) and 2.9 (1.4-5.9) after multifactorial adjustment including genotype. In addition, CHRNA3 homozygotes vs. non-carriers had hazard ratios for lung and bladder cancer of 1.65 (1.18-2.30) and 1.79 (1.05-3.06) after multifactorial adjustment including detailed smoking history. The highest absolute 10-year risks were 11.4% for lung cancer and 4.4% for bladder cancer for homozygous smokers above 60 years who had smoked > 30 packyears at baseline.

Conclusions:

The nicotinic acetylcholine receptor rs1051730 polymorphism identifies 11% of smokers in the general population at excessive high risk of tobacco-related cancer, even after considering a full smoking history.

Evaluation of C-reactive protein and YKL-40 as risk factors for incident cancer and early death after a diagnosis of cancer.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 1531)**K. H. Allin, S. E. Bojesen, J. S. Johansen, B. G. Nordestgaard; Copenhagen University Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Faculty of Health Sciences, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark***Background:**

Elevated plasma levels of C-reactive protein (CRP) and YKL-40 are each associated with increased risk of cancer in the general population and with early death in patients with cancer. We examined whether CRP and YKL-40 levels combined are better at predicting these risks than either one alone.

Methods:

We studied 8,706 participants from the Copenhagen City Heart Study which is a prospective cohort study of the Danish general population. At study entry, plasma CRP was determined by using a high-sensitivity turbidimetry assay and plasma YKL-40 was determined by using a commercial two-site sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay. We examined the risk of lung, gastrointestinal, or any cancer during the first five years of follow-up and the risk of early death during the first five years after a diagnosis of cancer. We used Cox proportional hazards regression models to estimate hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs).

Results:

HR of lung cancer for a doubling of CRP levels was 1.35 (95% CI, 1.17 to 1.56) and indifferent to adjustment for YKL-40 levels. HR of gastrointestinal cancer for a doubling of YKL-40 levels was 1.37 (95% CI, 1.17 to 1.61) and indifferent to adjustment for CRP levels. HR of early death after a diagnosis of cancer for a doubling of CRP levels was 1.12 (95% CI, 1.05 to 1.18) and

indifferent to adjustment for YKL-40 levels, whereas HR of early death after a diagnosis of cancer for a doubling of YKL-40 levels was 1.09 (95% CI, 1.02 to 1.16), but this estimate was attenuated after adjustment for CRP levels.

Conclusions:

Elevated CRP levels were associated with increased risk of lung cancer and early death in patients with cancer, independently of YKL-40 levels. Elevated YKL-40 levels were associated with increased risk of gastrointestinal cancer, independently of CRP levels.

2010 ASCO Annual Meeting

Interleukin-2-induced fever in relation to objective tumor response and survival in patients with metastatic melanoma.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 8569)*

M. Ellegaard, L. Bastholt, A. Jakobsen, F. Donskov, H. Schmidt; Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Odense University Hospital, Odense, Denmark; Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Background:

Recent data has suggested fever as a beneficial side effect to immunotherapy. In 2007 we decided to abandon the routine use of antipyretics in patients receiving immunotherapy with interleukin 2 (IL-2) and interferon- α (IFN). The aim of this retrospective study was to examine the role of treatment-related fever during IL-2 treatment in metastatic melanoma. Patients were allowed temperatures up to 41 °C before intervention was instituted.

Methods:

133 consecutive patients with metastatic melanoma treated with IL-2 and IFN from January 2006 to April 2009 were included. Temperature was measured every 8 hours during IL-2 treatment. We analyzed the highest temperature as a predictive factor for objective response and overall survival, using logistic regression and Cox proportional hazard analyses. 37 patients treated before 2007 received paracetamol and 96 patients after 2007 were treated without.

Results:

A maximum temperature of 39.0 °C or higher was shown to be an independent predictive factor for objective response/stable disease versus progression. The same result was obtained analyzing the maximum temperature as a continuous variable. In the survival analysis a maximum temperature of 39.5 °C or higher was associated with longer survival independent of performance status, lactate dehydrogenase, number of metastatic sites and neutrophils. No statistically significant differences in treatment-related side-effects were observed in the 2 cohorts. Patients who didn't receive paracetamol had a median maximum temperature of 39.8 °C compared to 38.9 °C in the paracetamol group. There was a trend towards a better response in the non-paracetamol group ($p = 0.05$).

Conclusions:

Temperatures of 39.5 °C and above during treatment with IL-2 appear to be an independent favourable factor for objective response and longer survival. Avoidance of paracetamol resulted in higher max temperatures. These data suggests that the use of paracetamol may have a negative impact on treatment results with immunotherapy

Comorbidities' impact on survival after treatment for early breast cancer.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl: abstr 584)*

L. H. Land, S. O. Dalton, M. Jensen, M. Ewertz; Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark; Danish Breast Cancer Cooperative Group, Copenhagen, Denmark

Background:

Guidelines for adjuvant treatment of breast cancer are based on results of randomized clinical trials and we apply these guidelines on the general population of women with early breast cancer without taking such comorbidity into consideration.

Methods:

With the aim of studying comorbidity, we used the Danish Breast Cancer Cooperative Group database to identify all women diagnosed with early breast cancer between 1990 and through 2006. We obtained information on somatic comorbidity and cause of death, by linkage to the national Hospital Discharge Registry and the national Death Registry through the unique personal identification number. Comorbidity was categorized according to the Charlson Comorbidity Index (CCI) score 0, 1, 2 and 3+. Cox proportional hazard regression was performed to determine the

hazards of death, breast cancer specific mortality and non-breast cancer mortality, adjusting for: age, stage, year at diagnosis, receptor status, fascial invasion, vascular invasion, type of surgery and treatment.

Results:

Among 55,139 women, with a median estimated potential follow-up of 7.4 years, 18,537 had died, including 14,076 deaths from breast cancer and 4,461 deaths from other causes. Compared with women with no comorbidity (CCI=0) the risk of dying from breast cancer, as well as other causes, increased significantly with increasing CCI (Table).

Conclusions:

Having adjusted for other prognostic factors, comorbidity significantly increases risk of dying both from breast cancer and other causes.

Hazard ratios with 95% confidence intervals							
CCI	n	Breast cancer-specific mortality		Non-breast cancer mortality		All-cause mortality	
		Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
0	44,313	1	Reference	1	Reference	1	Reference
1	5,838	1.30	1.23-1.37	1.97	1.81-2.13	1.44	1.38-1.51
2	3,211	1.34	1.25-1.44	2.24	2.03-2.47	1.55	1.47-1.64
3+	1,777	1.72	1.59-1.88	3.55	3.16-3.99	2.12	1.98-2.27

* All p values < 0.0001.

2010 ASCO Annual Meeting

Factors associated with the prescription of antidepressive medication in breast cancer patients: A rehabilitation perspective.*J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e19646)**S. O. Dalton, N. P. Suppli, I. Deltour, L. H. Damkjær, A. B. Jensen, N. Kroman, C. Johansen; Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark; Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Department of Breast Surgery, Rigshospitalet (Danish National Hospital), Copenhagen, Denmark***Background:**

This study evaluated factors associated with use of antidepressant medication (AD) subsequent to a diagnosis of breast cancer (BC). Further, we evaluated the effect of participation in a cancer rehabilitation program on use of AD.

Methods:

A register-based cohort study included 1,247 women diagnosed with BC from 1998 until 2006 and who attended a week-long rehabilitation program as well as a matched comparison group of 2,903 women who did not attend the program. The associations between BC-related, treatment related and socio-demographic factors with use of AD were evaluated in multivariate Cox proportional hazard models separated on use of AD prior to diagnosis of BC.

Results:

In women who were not users of AD prior to BC, a relapse increased the hazard ratio (HR) of first use of AD to 2.53 (95% CI, 1.16-2.09) whereas a diagnosis of a new primary cancer increased the HR to 3.36 (95% CI 1.48 to 7.65). Further, number of tumor-positive axillary lymph nodes and unemployment was associated with significantly increased HRs for use of AD, whereas having children living at home, education and income was borderline associated with AD use. No effect of the rehabilitation program

was observed on first use of AD after BC.

Conclusions:

Sociodemographic rather than disease and treatment characteristics at time of diagnosis were associated with first time use of AD following a breast cancer.

Extending T-cell transfer therapy to melanoma and oral squamous carcinoma.*J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e13071)**N. Junker, M. H. Andersen, T. Zeeberg, P. Thor Straten, I. M. Svane; Center for Cancer ImmuneTherapy, Department of Oncology, Herlev Hospital, Copenhagen, Denmark; Center for Cancer ImmuneTherapy, Herlev Hospital, Herlev, Denmark; Department of Oncology, Center for Cancer ImmuneTherapy, Herlev Hospital, Herlev, Denmark***Background:**

T-cell based immune therapy in melanoma has shown markedly objective clinical responses in a single-center study at the NIH. In order to extend the treatment to other centers and investigate application to other histologies, we compare the characteristics of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) expanded from two groups of cancer patients: malignant melanoma (MM) and squamous cell carcinoma (SCC) of the oral cavity.

Methods:

Expanded TIL cultures were examined for T-cell phenotype subsets using FACS and clonality by TCRBV gene segment semi quantification with PCR. Tumor reactivity was assessed by INF γ Elispot, CD107a expression by FACS and Cr51 release assay. To identify possible Tumor Associated Antigen (TAA) specific populations TIL were screened for a panel of epitopes from the known TAA Survivin, Telomerase, Bcl-x, Bcl-2, Ny-ESO 1, MART-1, and IDO.

Results:

Preclinical part: In both patient cohorts TIL were expanded within 5 weeks in 80% of the patients. Cultures comprised an oligoclonal repertoire of T effector memory cells (TEM). Tumor activity against HLA-A matched cell lines showed varying responses regarding frequency and magnitude; activity directed against autologous tumor cells were characterized by a strikingly high frequency of INF γ producing cells and/or distinct CD107a+

populations with tumolytic capacity. Peptide screening revealed that specific TIL cultures were not correlated with tumor activity although the TAA mRNA were identified in the tumor cell lines. Clinical part: TIL were expanded in 5 of 5 (100%) MM patients included. Kinetics, phenotypes, and preliminary activity data resemble preclinical results. Three patients have completed treatment and two have been evaluated by CT scan (1 SD and 1 PR). Immune monitoring is pending.

Conclusions:

Results on ex vivo expanding TEM from both MM and SCC show comparable outcome and demonstrates shared activity against several common TAA. A clinical pilot trial is ongoing in MM patients with metastatic disease and a pilot trial in patients with primary SCC stage T3/T4 will start in 2010.

2010 ASCO Annual Meeting

An open-label randomized phase II trial of belinostat (PXD101) in combination with carboplatin and paclitaxel (BelCaP) compared to carboplatin and paclitaxel in patients with previously untreated carcinoma of unknown primary.

J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr TPS185)

G. Daugaard, K. Fizazi, G. Huebner, D. Braumann, J. R. Rubinsak, D. Allouache, G. I. Rodriguez, M. Stahl, L. Fuglsang, J. D. Hainsworth; Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; Ostholstein-onkologie, Onkologische Schwerpunktpraxis, Oldenburg, Germany; Allgemeines Krankenhaus Altona II Med Abt, Hamburg, Germany; Florida Cancer Specialists, Fort Myers, FL; Centre François Baclesse, Caen, France; South Texas Oncology and Hematology, San Antonio, TX; Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany; TopoTarget, Copenhagen, Denmark; Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN

Background:

Treatment options for patients (pts) with cancer of unknown primary (CUP) are limited; carboplatin (C) and paclitaxel (P) combination being one of the options. Belinostat (B), is a hydroxamate, class I and II histone deacetylase inhibitor (HDACi) with a broad antineoplastic activity. Phase I and II trials are ongoing in multiple indications and in more than 500 patients the most common adverse events have been nausea, vomiting and fatigue. Preclinical data shows synergistic effect when combined with C and P in vitro and in vivo. In a phase I study for patients with pretreated advanced solid tumors, BelCaP was well-tolerated and active with objective responses seen in pancreatic and rectal cancer pts. A pt with CUP (3 prior chemotherapy regimens) had disease control during 29 mos of treatment. Therefore, we are conducting a randomized Ph II study (N=88) of CaP with or without B in CUP pts.

Methods:

Randomized, global, multicenter phase II trial in 19 centers. Inclusion criteria include: a confirmed diagnosis of CUP, no prior therapy, ECOG PS 0-2, age > 18 years. Eligible patients are randomized to receive either arm A or B.

Arm A: BelCaP; B as a 30-min i.v. infusion once daily (1,000 mg/m²) on days 1-3, followed by B 2,000 mg orally once daily on days 4-5, with P (175 mg/m²) administered 2-3 hrs following B on day 3 and C (AUC6) following directly after P, up to 6 cycles. From cycle 7: B 750 mg is administered orally once daily x 14 days. Arm B: P (175 mg/m²) administered day 1 and C (AUC6) following directly after P. Cycles repeated every 3 weeks. Primary endpoint is progression free survival (PFS) and secondary endpoints assess additional efficacy parameters and safety. Response is evaluated according to RECIST criteria. 33 pts have been randomized as of 6 Jan 2009.

The predictive value of KRAS and BRAF mutations for outcome in second-line irinotecan monotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC).

J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e14062)

K. G. Spindler, N. Pallisgaard, A. K. Jakobsen; Department of Oncology, Vejle Hospital, Vejle, Denmark; Colorectal Cancer Group South, Vejle Hospital, Vejle, Denmark

Background:

Response to anti-EGFR monoclonal antibodies is confined to KRAS and BRAF wild type mutational status. The importance of the mutational status for outcome in chemotherapy-only regimes is presently discussed. The role of KRAS and BRAF mutations has not been investigated with regard to irinotecan monotherapy, which was the aim of the present study.

Methods:

The study included 111 patients with mCRC, treated with monotherapy irinotecan (350 mg/m² q3w) in a single institution. KRAS and BRAF mutation was analysed on DNA from archival tumour tissue using a commercially available kit from DxS and an in house qPCR method, respectively. Clinical data were obtained from hospital charts, and response evaluated according to RECIST. The Kaplan Meyer method was used for survival analysis.

Results:

At time of analysis 5 patients were still on treatment, 77 (69%) patients had died and 34 were still alive, whereas 102 of the 111 patients had progressed and/or died. The median number of cycles was 6 (range 2-15). The overall response rate (RR) was 14%, and 65% achieved disease control (DC). The median observation time was 12.7 months (range 1.2-49.5). The median PFS was 4.9 months (95% CI 4.3-6.1), and the median OS was 16.1 months (95% CI 13.7-18.2). KRAS and BRAF mutational status was available for 98% and 97%

with a total of 42 and 8 mutations, respectively, all mutually exclusive. There was no significant association between RR, DC rates and mutational status. The median OS and PFS was not significantly different in mutated and wildtype patients, although a tendency for poor PFS was suggested in the group of 8 patients with BRAF mutations ($p = 0.10$).

Conclusions:

The present data do not indicate that response to irinotecan monotherapy is influenced by KRAS and/or BRAF mutational status in colorectal tumours. The predictive value of these markers should therefore be regarded as related to EGFR monoclonal antibodies therapy only, but there is an obvious need for verification by survival analysis of a larger sample size.

2010 ASCO Annual Meeting

Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 8579)*

J. Gehl, L. W. Matthiessen, A. Humphreys, G. Kessell, T. Muir; Department of Oncology at Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark; Department of Oncology, James Cook University Hospital, Middlesbrough, England; Department of Anaesthesia, James Cook University Hospital, Middlesbrough, England; Department of Plastic Surgery, James Cook University Hospital, Middlesbrough, England

Background:

Electrochemotherapy is an emerging modality in the treatment of cutaneous metastases. By applying short electric pulses to tumour cells, cell membranes can be permeabilised (electroporation). This can be used to augment the effect of chemotherapy, by providing direct access to the cell cytosol (electrochemotherapy). For the drug bleomycin, the enhancement of effect is several hundred folds, enabling once-only treatment and offering palliative relief to the patient. As part of a non-randomized study, we present the joint results from sites in UK and Denmark.

Methods:

Patients were enrolled prospectively from oncology/plastic surgery pathways for palliative management of non-resectable/treatable cutaneous tumours. Treatments and outcomes were recorded in the International Network for Sharing Practice in ElectroChemoTherapy (INSPECT) database. Patients were treated in local or general anaesthesia and bleomycin was given either intra tumorally or intravenously, depending on number and size of tumour nodules. Electric pulses were administered using a square wave electroporator (Cliniporator, IGEA), using short trains of high voltage pulses applied through needle electrodes. Re-treatment was administered in case there were areas which had not been sufficiently dealt with in the first treatment round. Results: Between 2007-2009, 47 patients had a total of 54 ECT treatments on 221 lesions, from malignant melanoma (35%), breast cancer (31%), other adenocarc. (11%), squamous cell carc. (6%) or other cancer (17%). The average number of treatments

was 1.15, median follow up (FUP) of 55 days. FUP for > 60 days (77 nodules) showed overall response rate of 80%, with complete resolution in 49 (64%), partial response in 12 (16%), no change in 10 (13%) and progressive disease in 5 (6%). Treatment was well tolerated with 96% of patients indicating they would potentially accept further ECT should the need arise. Conclusions: The cancer patient with treatment resistant cutaneous metastases presents a challenge. ECT is effective in reducing the size and symptoms of cutaneous metastases. Its role as a palliative adjunct is appealing as the treatment is well tolerated and is performed as a routine day-case procedure under local or general anaesthesia.

Melanoma cell expression of macrophage markers in AJCC stage I/II melanoma.*J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e19034)*

T. O. Jensen, H. Schmidt, T. Steiniche, M. Hoyer, H. J. Moller; Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Background:

Tumor cells have the ability to fuse with host cells and it is hypothesised that a fusion between host macrophages and tumor cells causes hybrids with increased metastatic potential. CD163 and CD68 (PG-M1) are known as specific monocyte/macrophage markers. Aim: To study melanoma cell expression of macrophage markers CD163 and CD68 and their prognostic importance in patients with stage I/II disease.

Methods:

Formalin-fixed, paraffin-embedded primary melanomas from 190 stage I/II melanoma patients treated at the Plastic Surgery Department, Aarhus University Hospital in 1997 to 2002 were used. The melanoma cell expression of CD163 and CD68 was studied by immunohistochemistry (anti-CD163 [EDHu-1] and anti-CD68 [PG-M1]). The expression was evaluated as present or absent. Study endpoints were: Relapse-free survival and melanoma-specific survival.

Results:

Thirty-five and ten percent of the melanomas expressed CD163 and CD68, respectively. After a median follow-up period of 107 months (range, 1 to 137 months), 42 relapses (22%) and 32 melanoma-specific deaths (17%) were observed. CD163 and CD68 expression were analyzed separately together with ulceration and thickness in a Cox proportional hazard model. Melanoma cell expression of CD163 was an independent prognostic factor of relapse-free survival (HR = 3.1, 95%CI 1.5-6.1; p = 0.002) and melanoma-specific survival (HR = 3.7, 95%CI 1.7-8.0; p = 0.001), together with thickness.

Melanoma cell expression of CD68 was only independently associated to poor relapse-free survival.

Conclusions:

Melanoma cell expression of macrophage markers is independently associated to poor survival.

2010 ASCO Annual Meeting

Urokinase receptor forms in serum from non-small cell lung cancer patients: Relation to prognosis.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 10518)**C. E. Almasi, I. J. Christensen, G. Høyer-Hansen, K. Danø, H. Pappot, H. Dienemann, T. Muley; The Finsen Laboratory, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; The Danish National Board of Health, Copenhagen, Denmark; University of Heidelberg, Heidelberg, Germany***Background:**

The plasminogen activation system is involved in extracellular proteolysis during cancer invasion. In addition to the generation of plasminogen, urokinase (uPA) can cleave its cellular three-domain receptor, uPAR(I-III), between domain I and II, liberating domain I, uPAR(I), and leaving uPAR(II-III) on the cell surface. Both uPAR(I-III) and uPAR(II-III) can be shed from the cell. Recently, we found that high levels of both intact uPAR and its cleaved forms in blood from a small number (n = 32) of patients operated for non-small cell lung cancer (NSCLC) were associated with short overall survival (OS). The aim of the study was to investigate the prognostic impact of uPAR forms in serum from 171 NSCLC patients.

Methods:

Serum sampled preoperatively was available from 171 patients radically resected for NSCLC. uPAR(I-III), uPAR(I-III) plus uPAR(II-III) and uPAR(I) were measured by time-resolved fluoroimmunoassays.

Results:

High serum levels of each of the three uPAR forms were associated with short OS. In a multivariate survival analysis uPAR(I-III) and uPAR(I) remained significant prognostic parameters independently of stage, histology, age, performance status and therapy, uPAR(I-III) being the strongest (hazard ratio [HR] = 2.3, confidence interval [CI]: 1.2-4.5, p = 0.015).

Conclusions:

This retrospective study validate a previous study and shows that uPAR(I-III) and uPAR(I) in serum are independent prognostic factors in patients radically operated for NSCLC.

Combined treatment with dendritic cell vaccine and low-dose cyclophosphamide in patients with malignant melanoma.*J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e13032)**L. Engell-Noerregaard, E. Ellebaek, T. Zeeberg, P. Thor Straten, M. H. Andersen, I. M. Svane; Department of Oncology, Center for Cancer ImmuneTherapy, Herlev Hospital, Herlev, Denmark; Center for Cancer ImmuneTherapy, Herlev Hospital, Herlev, Denmark***Background:**

Cancer vaccines based on dendritic cells (DC) have been tested in several clinical trials; in general, efficacy has been low, which might be due to inefficient immune activation. Regulatory T cells (Tregs) are known to possess immunosuppressive function; in the present study we investigate the ability of cyclophosphamide (Cy) to reduce the number of Tregs and increase efficacy of DC vaccination.

Methods:

Patients with progressive advanced melanoma received treatment with autologous DCs pulsed with p53, survivin and telomerase derived peptides (HLA-A2+) or tumor lysate (HLA- A2-). Cy 50 mg x 2 daily for a week, every second week, celecoxib (Ce) 200 mg daily, and IL-2 2MIU day 1-5 following each vaccine, were given concomitantly. Vaccine no. 1-4 was given weekly and vaccine 5-10 biweekly. If the patient achieved stable disease (SD) vaccines was continued monthly, until progression. The aims of this nonrandomized open labeled phase II trial were to evaluate tolerability, safety and the induced clinical and immunological responses.

Results:

14 of 24 patients (58%) achieved SD after 6 vaccinations and 10 progressed. One patient maintained SD for 16 vaccines (10 months). No objective responses were seen. Two patients were excluded prior to their first vaccine and 1 was excluded in SD after 4 vaccines due to anemia and

refusal of blood transfusion. Those 3 patients are not included in the results. The treatment was associated with a marked increase in the proportion of Tregs from baseline to the 4th vaccine followed by a decrease from the 4th to the 6th vaccine although not to the baseline values.

Conclusions:

The combination of DC vaccination and Cy was well tolerated. The induction of Tregs was not decreased by adding Cy, on the contrary a higher Treg level was maintained. However, the fraction of patients who achieved SD was more than doubled as compared to a comparable cohort of patients treated with DC vaccination without Cy

2010 ASCO Annual Meeting

Interleukin-2 (IL-2)-based immunotherapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): An analysis of 422 consecutive patients treated between 1999 and 2008.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4591)**F. Donskov, H. K. Jensen, A. N. Jeppesen, K. Fode, H. Schmidt, M. Agerbaek, L. Broendum, H. von der Maase; Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark***Background:**

IL-2 is potentially curative in a subset of patients with mRCC. We assessed our 10 years experience of outpatient subcutaneous IL-2 based immunotherapy at a single institution.

Methods:

Between 1999-2008, 422 consecutive patients with progressive, non-resectable mRCC were treated with first-line s.c IL-2 and s.c. interferon-alpha (IFN) based immunotherapy. Treatment was given for a maximal duration of 9 months followed by surgery of residual disease, if applicable, and then followed by observation. Patients obtaining no evidence of disease (NED) were characterized in regards to well known prognostic features and correlated to the non-NED cohort. TKIs became available at our institution in 2006 and were given following relapse.

Results:

Overall response rate was 15%, which included 17 complete responses and 47 partial responses. Forty patients had surgical resection of residual disease following immunotherapy. Of these, 35 patients had vital tumor cells within resected residual lesions. A total of 36 patients (9%) obtained NED with a median follow-up of 76 months (range 10.2-131 mo). The median overall survival was 15.7 months (95%CI, 13.3-18.0 mo), the estimated 5-year survival

rate was 15%, and the estimated 10-year survival rate was 10%. No patients obtaining NED had received TKI at any time. Patients obtaining NED (N=36) had the primary kidney tumor in place (28%), lymph nodes mets (36%), liver mets (14%), bone mets (17%), adrenal gland mets (14%) and lung mets only (19%). A total of 25 patients (69%) had 1 or 2 disease sites. 83% had baseline Karnofsky performance of 100 or 90. 94% had MSKCC favorable or intermediate prognosis. A detailed analysis of NED-patients compared with non-NED patients will be presented.

Conclusions:

IL-2 based immunotherapy, either alone or in combination with surgery, resulted in no evidence of disease in 9% of patients and an estimated 10-year survival rate of 10%. IL-2 based immunotherapy should still be a viable first line treatment option as this approach is potentially curative in selected patients with mRCC.

Correlation of FDG-PET results after one cycle and after two cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma.*J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 8061)**M. Hutchings, L. Kostakoglu, A. Loft, M. Coleman, L. Specht; Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; Weill Cornell Medical College, New York, NY***Background:**

FDG-PET after two cycles of chemotherapy is highly predictive of treatment response and progression-free survival in Hodgkin lymphoma (HL). Early interim PET after two therapy cycles is used to direct early PET-response adapted therapy in numerous clinical trials. However, due to the risk of early chemoresistance, a treatment escalation should be considered as early as possible to non-responding patients. The purpose of this trial is to study the correlation of PET results after one cycle and after two cycles of chemotherapy, and to investigate if the high predictive value of PET after two cycles is obtainable already after one cycle of chemotherapy.

Methods:

Two institutions take part in this trial. In Copenhagen, all enrolled HL patients had PET scans at baseline, after one cycle and after two cycles of chemotherapy (29 patients). In New York, all patients are scanned at baseline and after one cycle of chemotherapy, while only patients who are PET-positive after one cycle have a repeat PET after two cycles (7 patients). 34 patients were treated with ABVD and two patients with BEACOPPesc.

Results:

From a total of 36 patients, 22 were PET-negative after both one and two cycles. 11 patients were PET-positive after both one and two cycles. Three patients were PET-positive after one cycle and became PET-negative after two cycles. No PET-negative patient after one cycle turned PET-positive

after the second cycle of therapy. The median follow-up time is short and does not yet allow for a survival analysis.

Conclusions:

There is a very high correlation between the results of FDG-PET after one cycle and after two cycles of chemotherapy for HL. These results show that the negative predictive value of PET is at least as high after one cycle as after two cycles of chemotherapy. A few patients who still have pathological FDG uptake after one cycle turn PET-negative after two cycles. A higher risk of false positive results after one cycle than after two cycles or alternatively a better positive predictive value after one cycle is yet to be determined with longer follow-up data. Patients with unsatisfactory PET-response to ABVD could benefit from having an escalation of therapy already after the first cycle of chemotherapy.

2010 ASCO Annual Meeting

A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, ifosfamide (VIP) plus stem cell support in males with poor prognosis germ cell cancer (GCC): An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974).

J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 4512)

G. Daugaard, I. A. Skoneczna, N. Aass, R. De Wit, M. De Santis, H. Dumez, S. Marreaud, L. Collette, C. Bokemeyer, H. Schmoll; Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; Institute of Oncology, Warsaw, Poland; Division of Cancer Medicine and Radiotherapy, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ACR-ITR VIENNA/CEADDP, LBI-ACR VIENNA, and KFJ-Spital, Vienna, Austria; Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; EORTC Headquarters, Brussels, Belgium; Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Germany; Innere Med. IV, Martin Luther University, Halle, Germany

Background:

To compare the efficacy of one cycle standard dose VIP plus three cycles high-dose VIP followed by stem cell infusion to four cycles standard BEP in previously untreated patients with poor prognosis GCC.

Methods:

Patients with poor prognosis GCC were randomly assigned to receive either BEP regimen or VIP followed by high-dose chemotherapy with peripheral stem-cell support (HD-CT arm). Patients assigned to HD-CT-arm received one 21-day cycle of VIP (cisplatin 20 mg/m² i.v. days 1-5), etoposide 75 mg/m² i.v. days 1-5 and ifosfamide 1200 mg/m² i.v. days 1-5, followed by three 21-day cycles of high-dose VIP: Cisplatin 20 mg/m² i.v. days 1-5, etoposide 300 mg/m² i.v. days 1-5 and ifosfamide 2400 mg/m² i.v. days 1-5). To show a 15% improvement in 1-year failure-free survival at 2-sided 5% significance (Logrank) and 80% power, the study aimed to recruit 222 patients but closed with 137, due to slow accrual.

Results:

131 patients were included in this analysis. All 66 patients assigned to BEP

started treatment. Of 65 patients allocated HD-CT 62 (95.4%) received that treatment. The approximate dose intensity in the BEP and the HD-CT arm was 97.7% and 89.3%, respectively. The complete response rates in the HD-CT and in the BEP-arm did not differ: (ITT) 44.6% vs 33.3% (p=0.18). There was overall no difference in failure-free survival between the two treatment arms (Logrank P=0.057, 66 events). At one year the failure-free survival rate was 48% (95% CI 35.5-59.5) after BEP and 66.1% (95% CI 53.1-76.2) after HD-CT with a difference of 18.1% (SD=7.3%), (P=0.035). At 2 years it was 44.8% (95% CI 32.5-56.4) after BEP and 58.2% after HD-CT (95% CI 48.0-71.9); but this 16.3% (SD 7.5%) difference was not statistically significant (P=0.060). Overall survival did not differ between the two groups (Logrank P>0.1, 47 deaths). Toxicity was more severe in pts on HD-CT.

Conclusions:

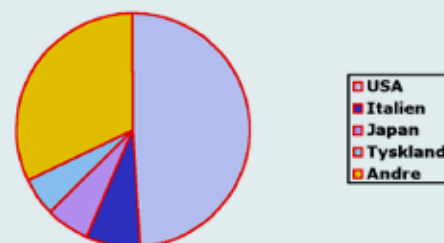
This study could not demonstrate that high-dose chemotherapy plus autologous stem cell support given as part of first-line therapy improves outcome in patients with poor prognosis GCC.

ASCO abstracts – hvor kommer de fra?

En brasiliansk gruppe har lavet en analyse af hvilke lande, der primært bidrager med indlæg ved ASCO. I alt 10 % af studierne i 'Proceedings' og 'Late-breaking-abstracts-booklets' inden for to 3-årige perioder (2001-2003 og 2006-2008) blev tilfældigt udvalgt og danner basis for analysen. I alt 2206 abstracts fra 71 lande blev analyseret. USA stod for 49% af alle abstracts og 14 andre lande repræsenterede 41%. Blandt de sidste lande var det primært Italien (7.5%), Japan (5.9%) og Tyskland (5.3%), der stod for

bidragene. Studiet viste derudover, at de fleste studier repræsenterede et enkelt land, men at multinationalt samarbejde synes at øges gennem årene. Desuden fremgik det, at den farmaceutiske industri spiller en vigtig rolle i den kræftforskning, der bliver præsenteret ved ASCO, og at denne rolle er mest prominent i multinationale studier og i studier fra USA. Det var også multinationale studier og amerikanske studier, der hyppigst blev præsenteret oralt eller som poster.

Geography of abstracts presented at ASCO



Years 2001-2003 and 2006-2008

Certificering

Rigshospitalets Neuroendokrine Tumor Center er blevet certificeret som internationalt Center of Excellence

Af
Ulrik Knigge
Overlæge, dr. med.
Kirurgisk-Gastroenterologisk klinik C
Rigshospitalet

The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) besluttede ved et Advisory Board Meeting i november 2008 at gennemføre en akkreditering af de neuroendokrine tumor (NET) centre i Europa. I den indledende fase blev de seks største europæiske NET centre udvalgt til at deltage i den første akkreditering. Det drejede sig om: Royal Free Hospital, London, Charité University Hospital, Berlin, Hôpital Beaujon, Paris, Erasmus University Hospital, Rotterdam, Akademiska Sjukhuset, Uppsala og Rigshospitalet, København.

Rigshospitalets NET Center er opbygget omkring følgende klinikker: Kirurgisk Gastroenterologisk klinik C, Onkologisk klinik, Endokrinologisk klinik, Nuklearmedicinsk klinik, Radiologisk klinik, Klinisk Biokemisk klinik og Patologisk afdeling. Centret modtager årligt over 130 nye

NET patienter og har mere end 500 NET patienter i kontrol og behandling - og tallene er stigende.

Selve akkrediteringsprocessen indledtes i foråret 2009. Fra Rigshospitalets NET Center blev dokumentationsmateriale indsendt til ENETS og det tyske akkrediteringsfirma GSG i september og oktober. Audit fandt sted i december ved repræsentanter fra ENETS og GSG, som fandt patientgrundlag, faglig ekspertise på alle felter, centerorganisation, multidisciplinærkonferencer og behandlingsmuligheder yderst tilfredsstillende. Desuden fandtes det meget fornemt, at alle involverede klinikker samt alle støtteafdelinger var lokaliseret på samme adresse. Den endelige akkrediteringsrapport, som forelå i februar 2010, fremhævede disse forhold og samtidigt uden forbehold certificerede Rigshospitalet NET Center som internationalt Center of Excellence.

Rapportens konklusion var entydig:
"The Neuroendocrine Tumor (NET) center, Rigshospitalet, University of

Copenhagen is a well structured and motivated center with all facilities mandatory for an excellence center on the field of NETs. There are no major deviations from the requirements listed in the audit checklist of ENETS GEP-NET Centers. In summary, the center fulfills all preconditions to be certified as a Net Excellence Center."

Certifikatet blev overrakt i forbindelse med ENETS årsmøde i Berlin i marts 2010 - gældende tre år frem.

Ud over det klinisk velfunderede og velfungerende multidisciplinære samarbejde i Rigshospitalets NET Center er der i Centret i 2007 oprettet en samarbejdende forskningsenhed blandt de involverede klinikker - Rigshospitalet Neuroendokrine Tumor Studiegroupe (RINETS). Forskningen i RINETS regi er translationel strækkende sig fra klinisk forskning til basal-fysiologisk og molekylær-biologisk forskning. Et ph.d. forløb er netop afsluttet og flere ph.d forløb er i gang eller forventes påbegyndt i nær fremtid.

Vidste du at...?

... aspirinindtagelse er associeret med nedsat risiko for opståelse af fjermetastaser og død af brystcancer

Et observationsstudie baseret på svar fra 4.164 kvindelige sygeplejersker, der deltog i Nurses' Health Study mellem 1976 - 2002, og som havde fået diagnosticeret stadie I, II, eller III brystkræft har vist en relativ risiko for død af brystkræft ved indtagelse af aspirin 1, 2 til 5, og 6 til 7 dage per uge sammenlignet med ingen brug på henholdsvis 1.07 (95% CI, 0.70 - 1.63), 0.29 (95% CI, 0.16 - 0.52) og 0.36 (95% CI, 0.24 - 0.54, $p < .001$). Denne association ændredes ikke væsentligt af stadie, menopause, BMI, eller østrogen receptor status. Den relative risiko for opståelse af fjermetastaser var henholdsvis: 0.91 (95% CI 0.62 - 1.33), 0.40 (95% CI 0.24 - 0.65), og 0.57 (95% CI 0.39 - 0.82) ($p = .03$).

Holmes MD, Chen WY, Li L, et al.
JCO 2010;28:1467 - 72.

Sundhedscenter for Kræfttramte

Centret i Ryesgade har nu eksisteret i 3 år, og de indsamlede erfaringer er blevet samlet i en rapport, som også rummer en ekstern evaluering af rehabiliteringstilbuddene til borgere med kræft og med bopæl i Københavns Kommune.

I de første år af centrets levetid modtog Rehabiliteringsenheden kun borgere fra Københavns Kommune med de tre hyppigste kræftsygdomme: Lungekræft, brystkræft og tyk- og endetarmskræft, men fra begyndelsen af 2009 blev der åbnet mulighed for, at alle Københavns borgere med en kræftdiagnose kan henvises til rehabilitering.

Antal af henviste borgere:

- 2007: 273
- 2008: 322
- 2009: 691

Borgere kan henvises af egen læge

eller behandlende afdeling, når kræftdiagnosen er stillet og kan modtages, mens de er under behandling og i op til 2 år efter endt behandling. Der er mulighed for at få kørsel til og fra centret, og tolk kan rekvireres ved behov.

Da tilbudet om rehabilitering starter den dag, borgeren får sin kræftdiagnose, er det vigtigt, at der er koordination mellem det kommunale sundhedsfaglige tilbud, almen praksis og hospitalet. Sundhedscentret har derfor fokus på to typer af tværsektorielt samarbejde: mellem primær sektor (kommunale instanser og praktiserende læger) og sekundær sektor (hospitalet) og mellem en offentlig sektor (Københavns Kommune) og en privat sektor (Kræftens Bekæmpelse).

Samarbejdet med hospitalerne sikres bl.a. ved, at kontaktpersoner fra Sundhedscentret jævnligt har deres gang i

de afdelinger, som henviser patienter til centret.

Centrets samarbejdspartnere omfatter:

- Rigshospitalet og Bispebjerg Hospital
- Sammenslutning af Kræftafdelinger i Østdanmark (SKA)
- Kræftens Bekæmpelse
- Jobcenter København Sygedagpenge
- Skov- og Naturstyrelsen (tilbud om naturaktiviteter)
- Genoptræning København
- Forebyggelsescenter Østerbro og Nørrebro
- Privatpraktiserende læger i Københavns Kommune
- Pink Tribute (charity).

Rapporten kan rekvireres via sundhedscentrets hjemmeside:
www.kraeftcenter-kbh.dk



Vidste du at...?

.... akupunktur er en effektiv og veltolereret behandling af aromatase-inhibitor udløste ledsymptomer?

Crew et al. har foretaget et lille randomiseret, kontrolleret og blindet studie, hvori der indgik 43 kvinder med stadie I – III hormon receptor-positive brystkræft, i behandling med 3. generations aromatase inhibitorer (anastrozole, letrozole, eller exemestane). Af disse var 38 evaluerbare, og 20 blev randomiseret til rigtig akupunktur, hvorimod 18 modtog overfladisk nåle insertion uden for reelle akupunktur lokalisationer. Behandlingen bestod af 12 sessioner fordelt over 6 uger. Patienter, der modtog rigtig akupunktur, angav signifikant lavere scores i 'brief pain inventory-short form' (3.0 versus 5.5; $P < .001$), havde lettere smerte sværhedsgrad (2.6 versus 4.5; $P = .003$) og mindre smerte-relateret interferens (2.5 versus 4.5; $P = .002$) efter 6 uger. De akupunktur behandlede patienter angav også lavere 'scores' i 'Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index' og 'Modified Score for the Assessment of Chronic Rheumatoid Affections of the Hands'.

Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al.
JCO 2010; 28: 1154 – 60.

Publikationsnyt

L. Boccon-Gibod, P. Iversen, B-E. Persson.
Degarelix 240/80 mg: a new treatment option for patients with advanced prostate cancer.
Expert Rev Anticancer Ther 2009;9:1737-43.

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) receptor blokkere (antagonist) er den sidste nye tilføjelse til det hormonale terapi armamentarium til patienter med prostata cancer. Modsat GnRH agonister har GnHR blokkere en umiddelbart indscættende blokering af GnHR receptoren, og derved undgår en initial stigning i testosteronniveauet, hvilket ellers kan medfører klinisk forværring hos patienter med avanceret sygdom. Degarelix (Firmagon®), der er en GnHR blokker, er for nylig er blevet godkendt til behandling af patienter med avanceret hormon-afhængig prostata cancer af både FDA og EMEA. Godkendelsen er baseret på et fase III studie, hvor 207 patienter blev randomiseret til en startdosis på 240 mg s.c efterfulgt af vedligeholdelsebehandling i 12 måneder på 80 mg eller 160 mg (202 patienter) Degarelix,

eller leuprolide 7,5 mg/måned x 12 i.m. (N=201). Degarelix 240/80 mg medførte hurtig, vedblivende og udtalt testosteron suppression og var lige så effektiv som leuprolide til at vedligeholde suppression af testosteron på <0.5 ng/ml fra dag 28 til dag 364. Derimod nedsatte Degarelix det mediane testosteron niveau til <0.5 ng/ml allerede på dag 3, mens det mediane niveau af testosteron dag 3 blev øget med 65% fra baseline i leuproline gruppen og forblev >0.5 ng/ml indtil dag 28. Et hurtigere intrædende biokemisk evidens på klinisk respons blev observeret med Degarelix, idet PSA niveauet faldt efter 14 dage med henholdsvis 64 og 18% i Degarelix 240/80 mg og leuprolidgruppen (p<.001 både dag 14 og dag 28). Herefter vedligeholdtes et stabilt lavt PSA niveau i begge grupper. Den hyppigste bivirkning var mild til moderat flushing (26% (Degarelix) vs 21% (leuprolid)). Der var flere tilfælde af 'injection-site' reaktioner i Degarelix armen (32% vs 4%) formentlig pga den subcutane administration, ligesom der kun blev observeret kulderystelser i Degarelix armen (3%).

Publikationsnyt

Danske artikler publiceret i udenlandske tidsskrifter

Christensen CL, Gjetting T, Poulsen T, Cramer F, Roth JA, Poulsen HS. Targeted cytosine deaminase-uracil phosphoribozyl transferase suicide gene therapy induces small cell lung cancer-specific cytotoxicity and tumor growth delay. *Clin Cancer Res* 2010;16:2308-19.

Dickgreber NJ, Sorensen JB, Paz-Ares LG et al. Pemetrexed safety and pharmacokinetics in patients with third-space fluid. *Clin Cancer Res* 2010;16:2872-80.

Glimelius B, Lahn M, Gawande S et al. A window of opportunity phase II study of enzastaurin in chemo-naïve patients with asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1020-6.

Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis. A retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68:111-4.

Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro-Oncology*, doi:10.1093/neuonc/nop063.

Hasselbalch B, Lassen U, Poulsen HS, Stockhausen M-T. Cetuximab insufficiently inhibits glioma cell growth due to persistent EGFR downstream signaling. *Cancer Investigation*

>>

2010, DOI: 10.3109/07357907.2010.483506.

Lajer C, Buchwald C, Nauntofte B, Specht L, Bardow A, Jensdottir T. Erosive potential of saliva stimulating tablets with and without fluoride in irradiated head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2009;93:534-8. Madsen K, Poulsen HS. Needs for everyday life support for brain tumour patients' relatives: systematic literature review. *Eur J Cancer Care*, DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01184x.

Madsen K, Poulsen HS. Needs for everyday life support for brain tumor patients' relatives: systematic literature review. *Eur J Cancer Care*, DOI: 10.1111/j.1365-2354.2010.01184x.

Spindler K-LG, Andersen RF, Jensen LH, Ploen J, Jakobsen A. EGF61A>G polymorphism as predictive marker of clinical outcome to first-line capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010;21:535-9.

Vilmar A, Santoni-Gugiu E, Sørensen JB. ERCC1, toxicity and quality of life in advanced NSCLC patients randomized in a large multicentre phase III trial. *EJC* 2010;46:1554-62.



Publikationsnyt

Nyhedsrunden

Chabner B. Academia-pharma intersect: Providing a broader perspective on drug development synergies between academia and industry. The Oncologist 2010, 15:1 –2.

The Oncologist introducerer en ny sektion i bladet: The Academia-Pharma Intersect, hvor artikler, der er direkte eller indirekte sponsorerede og støttet af industrien,

men med akademisk forfatterdeltagelse, fremover skal publiceres. Alle forfattere skal fremover bekræfte, at de har ansvaret for indholdet i deres artikel, og alle forfattere, inklusiv professionelle 'medical writers' hyrede af industrien, skal identificeres i forfatterlinjen. Disse artikler skal gennem 'peer review' og opfylde de gængse standarder for objektivitet og fairness, så de lever op til samme standard som resten af indholdet i The Oncologist. På denne måde vil man sikre sig, at nyttig viden fra industrien bliver publiceret på lige fod med andre originale arbejder eller reviews.

Tsimberidou A-M, Braiteh F, Stewart DJ, Kurzrock R. Ultimate fate of oncology drugs approved by the US Food and Drug Administration without a randomized trial. JCO 2009; 27: 6243-50.

Fra 1973 til og med 2006 blev 68 onkologiske lægemidler godkendt af FDA, og heraf blev 31 godkendt, uden at der forelå et randomiseret studie. Godkendelsen af disse stoffer blev baseret på gennemsnitligt 2 studier (range 1 -7) og 79 patienter (range 40 - 413). Objektiv response rate var det hyppigste endpoint og var i gennemsnit 33% (range 11 - 90%). Andre endpoints er PD-fri overlevelse, sygdomsfri overlevelse, eller symptom forbedring. Tredive af disse stoffer er stadig godkendt af FDA, hvorimod kun gefitinib fik frataget sin godkendelse efter en randomiseret undersøgelse, der ikke viste overlevelsesforbedring blandt uselekerede

patienter. Det har senere vist sig, at en subgruppe af patienter med EGFR mutation dog responderer bedre.

Godkendelserne af nye stoffer uden randomiserede studier steg signifikant efter 1995, blandt andet pga at FDA indførte et 'Accelerated Approval' program i 1992 for at nedsætte den tid, det tager, for at gøre ny terapi tilgængelig for patienter med livstruende sygdomme, dvs den accelererede godkendelse proces er udelukkende koncentreret om at eliminere procedureforsinkelser. Liposomalt doxorubicin var det første stof, der blev godkendt efter dette program, og i alt 19 af de 31 nye stoffer blevet godkendt ifølge den accelererede procedure. Ingen af stofferne har udvist sikkerhedsproblemer. Ikke-randomiserede kliniske studier med definitive endpoints kan således medføre FDA godkendelse af et nyt stof. Disse stoffer ser endda ud til at besidde langtidseffekt og -sikkerhed.

Rose SL, Krzyzanowska MK, Joffe S: Relationships between authorship contribution and authors' industry financial ties among oncology clinical trials. J Clin Oncol 2010;28:1316 - 21.

Rose et al. har undersøgt forholdet mellem artiklers indhold og forfatterens finansielle bånd til den farmaceutiske industri i mere end 200 cancerartikler publiceret i Journal of Clinical Oncology (JCO) mellem januar 2006 og juni 2007. Hypotesen var, at forfattere, der spiller en videnskabelig nøglerolle i onkologiske studier - defineret som involvering i koncept og design, analyse og fortolkning, eller manuskript skrivning - hyppigere havde finansielle bånd til industrien end de, der spillede en mindre rolle. Det viste sig, at nøgleforfatterne havde næsten 4 gange så hyppigt finansielle bånd til industrien end forfattere, der ikke spiller en nøglerolle (odds ratio: 4.3; 99% CI 3.0 - 6.0). Dette gjaldt både

for ikke-sponsorerede og sponsorerede studier, men associationen var størst i de sponsorerede tilfælde. Ifølge Rose et al. kunne en forklaring ligge i tolkningen af JCO's 'disclosure' krav, og at forfattere af ikke-industri sponsorerede studier ikke opgiver deres økonomiske relationer til industrien, da de opfatter disse som irrelevante i det aktuelle tilfælde. Rose et al. fandt også, at 40% af forfatterne af industri-sponsorerede artikler ikke opfyldte 'The International Committee of Medical Journal Editors authorship criteria'.

Se også lederen:

Johnson DH, Horn L.

Authorship and industry financial relationships:

The tie that binds.

JCO 2010; 28:1281- 3.

'Second opinion' årsopgørelse 2009

Second opinion ordningen blev etableret i 2003, hvor panelet vurderede 310 patienter. Dette tal har været støt stigende frem til 2008, hvor antallet af nye sager var 1167. I 2009 blev i alt 818 nye patienter vurderet samt 249 patientsager, som tidligere har været behandlet. Der har således været en nedgang på 30% fra 2008 til 2009, som primært skyldes, at flere eksperimentelle behandlinger er overgået til at blive standardbehandling, bl.a. Sorafenib (Nexavar) til patienter med renalcellecarcinom, Sunitinib (Sutent) til patienter med renalcellecarcinom, Cetuximab (Erbix) kombinationsbehandling til patienter med metastatisk tarmkræft og Sorafenib (Nexavar) til patienter med hepatocellulært carcinom.

Fordelingen af mænd og kvinder i 2009 var som følger: 433 kvinder (53%) og 385 mænd (47%).

Diagnoser

Patienterne havde følgende diagnoser:

- 157 tyk- og endetarmskræft
- 144 kræftsygdomme i øvre mave-tarmkanal inkl. bugspytkirtel, lever og galdeveje
- 119 lunge- og lungehindekræft
- 100 gynækologiske kræftsygdomme
- 73 urologiske kræftsygdomme, heraf 39 med nyrekræft
- 66 brystkræft
- 25 hoved-/halskræft
- 23 kræft i hjernen
- 111 med andre kræftformer

Henvissende afdelinger

Henvissende afdelinger fordeler sig som følger:

Onkologiske afdelinger

I alt blev 541 patienter henvist fra de

onkologiske landsdelsafdelinger:

- 141 – Herlev Hospital
- 118 – Rigshospitalet
- 112 – Århus sygehus
- 82 – Odense Universitetshospital
- 78 – Ålborg
- 63 – Vejle sygehus

I alt 115 patienter blev henvist fra de centrale onkologiske og onkologiske/hæmatologiske afdelinger:

- 29 – Herning
- 25 – Roskilde
- 25 – Næstved
- 19 – Hillerød
- 9 – Esbjerg
- 4 – Færøerne
- 2 – Sønderborg
- 1 – Viborg
- 1 – Bornholm

Andre afdelinger

I alt 99 patienter blev henvist fra andre afdelinger, der fordeler sig som følger:

- 40 medicinske afdelinger
- 33 kirurgiske afdelinger
- 11 urologiske afdelinger
- 5 gynækologiske afdelinger
- 4 hæmatologiske afdelinger
- 4 pædiatriske afdelinger
- 2 neurologiske afdelinger

Henvisningerne fra de onkologiske afdelinger er femdoblet fra 2003 til 2008, mens antallet af henvisninger fra ikke-onkologiske afdelinger har været svagt stigende fra 2003 til 2007.

Panelets rådgivning

I 87% af patientsagerne gav panelet et konkret råd om behandling, der fordeltes som følger:

- 341 patienter: Eksperimentel eller forskningsmæssig

behandling på enhederne for eksperimentel kræftbehandling i Danmark

- 5 patienter: Forskningsmæssig behandling på andre afdelinger i Danmark
- 7 patienter: Eksperimentel behandling i udlandet*
- 1 patient: Højt specialiseret behandling i udlandet
- 116 patienter: Rådgivning om yderligere diagnostik eller behandling i Danmark
- 239 patienter: Enig i aktuell behandlingsstrategi
- 106 patienter: Ikke mulighed for yderligere behandling
- 3 patienter: Ikke afgivet råd pga. død eller tilbagetrækning af ansøgning

Sagsbehandlingstiden

Fra Sundhedsstyrelsen modtog en ansøgning om vurdering til der afsendtes svar til den behandlende afdeling gik der i gennemsnit 13,6 kalenderdage i 2008. Hvis der er brug for at indhente yderligere viden i Danmark eller udlandet, kan sagsbehandlingstiden være op til 4 uger, men i så fald vil afdelingen modtage et foreløbigt svar inden for 4 uger.

* 3 patienter har modtaget DOTATOC behandling i Basel, Schweiz. DOTATOC og DATATATE behandling er i 2009 blevet indført på henholdsvis Århus Sygehus og Rigshospitalet, der samlet har modtaget 17 patienter til denne behandling.

Læs den samlede årsopgørelse på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: www.sst.dk

Nyt fra SKA

Personalenyt

Udnævnelse til professor

Klinikchef, overlæge, dr. med. Svend Aage Engelholm, Radioterapiklinikken, Finsencentret, Rigshospitalet er pr. 1. februar 2010 udnævnt til professor i klinisk onkologi med henblik på partikelterapi ved Institut for Kirurgi og Intern Medicin.



Udnævnelse til professor

Overlæge, dr. med. Dorte Lisbet Nielsen er udnævnt til professor i klinisk onkologi, Herlev Hospital. Dorte Nielsen leder desuden Center for Kræftforskning,

Onkologisk afdeling, Herlev Hospital, der består af en klinisk forskningsenhed og et sengeafsnit for eksperimentel kræftbehandling.

Ph.D. forsvar

Cand. med. Benedikte Hasselbalch forsvarede den 5. maj 2010 sin Ph.D. afhandling: "Effects of EGFR and VEGF inhibition in human glioblastomas using cetuximab and bevacizumab".

Ny direktør

Kræftens Bekæmpelse får ny direktør. Den 1. juli 2010 overtager Leif Vestergaard Pedersen direktørstillingen efter Arne Rolighed. Leif Vestergaard Pedersen kommer fra en stilling som direktør i Region Midtjylland med ansvar for sundhed.



Udnævnelse til Executive Director

Åge Schultz, tidl. Executive Director for ESMO, er udnævnt til Executive Director for MASCC – the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

Nyt fra Sundhedsstyrelsen

lægemidler vurderet i UVKL i perioden 2008-2009

I 2008 etablerede Sundhedsstyrelsen et nationalt udvalg til vurdering af kræftlægemidler (UVKL). Følgende lægemidler er blevet vurderet i UVKL i perioden 2008-2009:

- Bevacizumab (Avastin®) til ikke-småcellet lungekræft
- Lapatinib til fremskreden HER2 positiv brystkræft
- Sorafenib (Nexavar®) til patienter med nyrecellekræft
- Sunitinib (Sutent®) til patienter med nyrecellekræft
- Cetuximab (Erbix®) kombinationsbehandling til patienter med metastatisk mavekræft
- Sorafenib (Nexavar®) til patienter med hepatocellulært carcinom
- Kombination af rituximab, fludarabin og cyklofosamid (R-FC) til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi
- Rituximab som vedligeholdelsesbehandling til patienter med follikulært lymfom efter 1. linjebehandling

Årsrapporten blev offentliggjort af Sundhedsstyrelsen i marts 2010 - læs hele rapporten på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: www.sst.dk

SKA – temaeftermiddag for kræftsygeplejersker

Torsdag d. 27-05-10, Herlev Hospital

Af
Klinisk sygeplejevejleder
Rikke Dawson Henriksen
Onkologisk klinik, Rigshospitalet

Dejligt at se så mange sygeplejersker samlet til en faglig relevant dag. Vi lagde ud med at høre om fremtidens kræftpatienter. Her blev vi præsenteret for de sidste nye resultater og fremtidige behandlinger af diverse diagnoser af overlæge Anders Krarup fra Herlev Hospital.

Herefter holdt cand.cur-adjunkt Anne Rømer fra sygeplejerskolen i Nordsjælland et interessant oplæg om sit projekt om Guidet Egen Beslutning i den palliative indsats. Anne Rømer havde set på, hvordan man kan øge samarbejdet med patienten og dennes pårørende ved at bruge dialog-ark, som tager udgangspunkt i nogle for patienten, aktuelle problemstillinger.

Dialog-arkene er udviklet med inspiration fra Vibeke Zoffmann's 'grounded theory' studie om forskellige relations- og kommunikationsformer og underbygger kommunikationen mellem sygeplejerske, patient og pårørende. Guidet Egen Beslutning skal være med til at støtte en meningsfuld og effektiv problemløsning mellem patient og pårørende.

Pauline Thomsen og Anne Bjerrum er begge forløbskoordinatorer i onkologisk klinik på Rigshospitalet med baggrund som sygeplejersker, og de fortalte om deres funktioner og baggrunden for oprettelsen af deres stillinger. Politisk set er der stort fokus på at sikre sammenhængende patientforløb. Diverse patientundersøgelser har vist, at patienterne savner gennemsigtighed og at blive mødt som menneske med en sygdom og ikke en diagnose. Det er ligeledes beskrevet i kræftpakke 2.

Forløbskoordinatorerne er startet op med at se på forløbet mellem udredende afdeling og indtil kræftpatienten møder til behandling. Patienterne får udleveret et visitkort på en forløbskoordinator og kan i ventetiden kontakte denne ved spørgsmål. Det har vist sig, at der er et stort behov for, at patienterne får psykosocial støtte i overgangsforløbet. Forløbskoordinatorerne er undervejs stødt på flere interessante veje at gå videre, men er åbne for forslag fra de respektive afdelinger til relevante problemstillinger.

Vi sluttede dagen af med at høre om det, der egentlig skulle have heddet kræftplan 3, men som nu hedder "styrket indsats på kræftområdet". Oversygeplejerske i sundhedsstyrelsen, Janne Friis Andersen, kunne her løfte lidt af sløret for, hvad den nye plan indeholder. Der lægges især stor vægt på patientinddragelse, bedre palliativ indsats, styrket samarbejde mellem de forskellige sektorer, uddannelse og kompetanceudvikling.

Patientinformation om medicinsk kræftbehandling på seks sprog

Sundhedscenter for Kræftframtale i Rymsgade, København har modtaget penge fra Trygfonden til i samarbejde med SKA at udgive en kulturelt tilrettet udgave af SKA's nyreviderede patientinformation om medicinsk kræftbehandling.

Vi kan nu tilbyde pjecen såvel som udvalgte løsblade på følgende sprog: tyrkisk, urdu, arabisk, somali, bosnisk/serbisk/kroatisk og grønlandsk og fra 1. juli 2010 også på engelsk.

Materialet er tilgængeligt for kræftafdelinger i hele Danmark og kan gratis rekvireres hos SKA.

Vidste du at...?

... et flertal af radioterapeuter fortsat vælger at behandle med multiple fraktioner.

En spørgeskemaundersøgelse vedrørende brugen af enkle- versus multiple fraktioner stråleterapi mod smerter udløst af ukompliceret knoglemetastaser har vist, at et flertal af radioterapeuter fortsat vælger at behandle med multiple fraktioner. Dette på trods af at flere randomiserede undersøgelser har vist ækvivalens mellem enkel og multiple fraktionsbehandlingsregimer.

I alt 962 af 6110 spurgte medlemmer af American Society for Radiology Oncology (ASTRO), Canadian Association of Radiation Oncology (CARO), og Royal Australian and New Zealand College of Radiologists (RANZCR) deltog i undersøgelsen, der viste, at enkel fraktionsbehandling blev mindst anvendt af ASTRO medlemmer, der praktiserede i USA, og hyppigst anvendt af CARO medlemmer. Undersøgelsen viste også, at besvarere, der til dels var uddannet i Canada eller Europa, anvendte enkel fraktionsbehandling dobbelt så hyppigt som andre. Brugen af enkel fraktion var i øvrigt afhængig af ansættelsested, hvor universitetsansatte signifikant hyppigere anvendte enkelfraktionsbehandling sammenlignet med ansatte i privat praksis.

Fairchild A, Barnes E, Ghosh S et al.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:1501 – 10.

Vidste du at...?

... Koppeviral-baseret PSA-targeteret immunoterapi (PROSTVAC-VF) forlænger overlevelsen hos patienter med metastaserende kastrations-resistent prostata cancer?

Kantoff et al. har fortaget en dobbelt-blind randomiseret undersøgelse, hvor 82 patienter med favorable risiko faktorer, så som ECOG PS 0 – 1, Gleason score <7, ingen viscerale metastaser eller opiat-krævende smerter, blev randomiseret til behandling med PROSTVAC-VF plus granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor, og 41 patienter til behandling med tom vektor vaccine og saltvandsinjektioner. Der var ingen forskel i progressionsfri overlevelse, som var det primære endpoint. Derimod fandt man, at PROSTVAC-VF patienterne havde en bedre overlevelse, idet 25/82 (30%) versus 7/41 (17%) var i live 3 år efter behandlingen. De havde også signifikant bedre median overlevelse, 25.1 versus 16.6 måneder, med en estimeret hazard ratio på 0.56 (95% CI, 0.37 – 0.85) og stratificeret log-rank P = .0061. Der var ikke noget måleligt antistof respons mod PSA, hvorimod alle patienter havde øget antistof respons mod den virale vaccinevektor og induceret immunitet mod fjerkræ koppevektoren. Der blev ikke fundet nogen relation mellem anti-vektor antistof respons og overlevelse.

Kantoff PW, Scuetz TJ, Blumenstein BA et al.
JCO 2010; 28: 1099 – 105.

Se også lederen til overstående artikel, der diskuterer problemer ved udviklingen af immunoterapi mod prostata kræft:

Small EJ, Fong L.
JCO 2010;28:1085-7.

Projektsygeplejerske i Sammenslutningen af Kræftafdelinger (SKA)

SKA står foran et stort nationalt projekt i samarbejde med Kræftens Bekæmpelse og har i den forbindelse brug for at ansætte yderligere en projektsygeplejerske.

Jobbet

Du bliver en del af et velfungerende tværfagligt team, som løser en mangfoldighed af opgaver relateret til det onkologiske og hæmatologiske speciale. Jobbet er meget alsidigt, og du vil få en bred kontakt til kollegaer på især de kliniske onkologiske afdelinger. Du vil få en stor grad af frihed til selv at planlægge og udføre dine arbejdsopgaver.

Dine vigtigste opgaver bliver:

- Tilrettelægge, udbygge, implementere og vedligeholde protokolliste på SKAs hjemmeside, i samarbejde med anden projektsygeplejerske, lægelige konsulenter og Kræftens Bekæmpelse.
- Opdatere og vedligeholde Medikamina håndbogen på SKAs hjemmeside
- Tilrettelægge, implementere og afvikle kurser for især personale ansat på kræftafdelinger
- Tilrettelægge, implementere og afvikle faglige møder og projekter.

Vi forventer, at du er sygeplejerske, og har praktisk klinisk onkologisk eller hæmatologisk erfaring, samt har erfaring med protokollerede kliniske undersøgelser. Det er afgørende, at du kan arbejde selvstændigt, struktureret og kan prioritere opgaverne, har IT-erfaring og god til at samarbejde. Du har muligvis erfaring med projektorienteret arbejde.

Jobbet er på minimum 32 timer pr. uge. Løn i hht. gældende overenskomst og gode ansættelsesforhold.

Tiltrædelse:

1 oktober 2010

Ansøgningsfrist

9. august 2010

Ansøgning sendes til:

Sekretær June Thygesen,
SKA Sekretariat, Blegdamsvej 58 Afsnit 9601, opgang 96,
2100 København Ø

Yderligere oplysninger om jobbet fås ved henvendelse til:

Sygeplejerske Jane Sannung

Tlf.: 35454593

e-mail: jane.elze.sannung@rh.regionh.dk

Introduktion til SKA

I 1995 blev Sammenslutningen af Kræftafdelinger (SKA) oprettet på initiativ af de kliniske onkologiske/hæmatologiske afdelinger i Østdanmark. Det er SKA's hovedformål at støtte udviklingen inden for kræftbehandling i Danmark, bl.a. gennem vidensdeling og ved at tilbyde det onkologiske personale postgraduat uddannelse af høj faglig kvalitet. SKA finansieres af de østdanske regioner. For yderligere information se venligst www.skaccd.org

Hvem og hvor?

Klinikchef, overlæge Niels Holländer, Onkologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital Hillerød er formand for SKA's forretningsudvalg. Til at varetage de administrative opgaver i organisationen er der etableret et sekretariat, som fysisk befinder sig på Rigshospitalet. Sekretariatet ledes af professor dr.med. Heine Høj Hansen.

Nyt fra SKA

SKA-kurser efterår 2010

6-7. september: Workshop for ansatte i Enhederne for Eksperimentel Kræftbehandling, EEK

Workshoppen henvender sig til tværfagligt personale i enhederne for eksperimentel kræftbehandling. Formålet med workshoppen er udveksling af erfaringer, tilegnelse af ny faglig viden, og styrkelse af det fremtidige samarbejde på tværs af landets enheder. I år starter workshoppen med en status på Second Opinion, NKU og UVKL. Desuden drøftes kliniske fase 1 forsøg i Danmark - hvilke muligheder og udfordringer står de eksperimentelle enheder overfor?

Dag 2 starter med et indlæg om kræftpatienters brug af internettet, og hvilken betydning det har i klinisk onkologisk praksis. Pressehåndtering og medietræning vil være overskriften for resten af dagen. Emnerne bliver belyst fra forskellige synsvinkler af foredragsholdere, som kommer med forskellig faglig baggrund. Gruppearbejde og små øvelser indgår i workshoppen. Maximalt deltagerantal er 35 personer. Program og tilmeldingsblanket findes på SKAs hjemmeside.

Kursusleder: Professor, dr.med. Heine Høi Hansen, Projektsygeplejerske Jane Sannung, SKA
Tid og sted: 6-7. september 2010
Skjoldenæsholm
Skjoldenæsvej 106, 4174 Jystrup.
Mandag den 6.10 startes kl. 16.00 og workshoppen slutter den 7.09 kl. 16.00.
Kursusafgift: 2.000 kr.

21. september: Introduktionskursus for yngre læger i klinisk onkologi

SKA arrangerer løbende introduktionskurser for unge læger, der starter på de onkologiske afdelinger.

Programmet er bredt sammensat og omfatter en oversigt over den kliniske onkologi i regionen samt en introduktion til strålebehandling og medicinsk kræftbehandling. Desuden præsenteres kursisterne for 'case stories', der fokuserer på såvel akutte medicinske/onkologiske tilstande som den understøttende behandling og palliation. Sidst, men ikke mindst, præsenteres kursisterne for en introduktion til 'den svære samtale' med kræftpatienten og dennes pårørende.

Kursusleder: Professor, dr.med. Heine Høi Hansen, sekretær Susanne Justesen, SKA
Tid og sted: 21. september 2010
Hotel Admiral, København
Kursusafgift: Deltagere fra Østdanmark: 350 kr
Andre: 450 kr

29-30. september: Billeddiagnostik for onkologer

I samarbejde med FYO afholdes dette kursus for yngre onkologer med minimum 1 års onkologisk erfaring og onkologiske speciallæger med lyst til fordybelse i evidensbaserede overvejelser omkring billeddiagnostiske modaliteter. Kurset består af en vekslen mellem case baserede foredrag, aktivt involverende plenum, gruppediskussioner og praktiske øvelser.

Kursusleder: Overlæge Anne Kiil Bertelsen læge Trine Nøttrup, projektsygeplejerske Hanne Skovfoged, SKA.
Tid og sted: 29-30. september 2010
Radioterapiklinikken, Rigshospitalet
Kursusafgift: 1.000 kr.

SKA-kurser efterår 2010

7. oktober SKA sekretærkursus: "Sekretærens møde med patienter med forskellig kulturel baggrund" - Modul III

Modul III fokuserer på, hvordan sekretæren oplever og takler mødet med kræftsyge patienter fra andre kulturer. Tværfaglige foredragsholdere forholder sig til disse spørgsmål med udgangspunkt i kursisternes egne erfaringer, således at indholdet relaterer sig bedst muligt til sekretærens praksis/hverdag.

Kursusleder: Sekretær June Kayser Thygesen,
Projektsygeplejerske Jane Elze Sannung, SKA
Tid og sted: 7. oktober 1020
Admiral Hotel, København
Kursusafgift: Deltagere fra Østdanmark: 450 kr
Andre: 650 kr.

26. oktober Præsentation af ph.d. projekter

I samarbejde med forskningsudvalgene på onkologisk afdeling, Rigshospitalet og Herlev Hospital arrangerer SKA dette 5. møder for ph.d. studerende. Udvalgte ph.d. projekter præsenteres og diskuteres efterfølgende. Målgruppen er ph.d. studerende, vejledere og andre læger ansat på østdanske onkologiske afdelinger.

Kursusleder: Professor, dr.med. Dorte Nielsen, Herlev Hosp.
Professor, dr.med. Lena Specht, Rigshosp.
Professor, dr.med. Heine Høi Hansen, SKA
Projektsygeplejerske Jane Elze Sannung, SKA.
Tid og sted: 26. oktober 2010
Admiral Hotel, Købehavn
Kursusafgift: 300 kr. inkl. middag (100 kr. uden middag).

4. november SKA sekretærkursus: "Kræftsygdom og -behandling" - Modul I

Dette kursus afholdes for 5. gang. På Modul I kurset gennemgås de mest almindelige kræftsygdomme, den eksperimentelle behandling, fase 1-3 protokoller samt sekretærens mange samarbejdsrelationer, udfordringer - og muligheder.

Kursusleder: Sekretær June Kayser Thygesen, SKA
Tid og sted: 4. november 2009
Hotel Kong Arthur, København
Kursusafgift: Deltagere fra Østdanmark: 450 kr.
Andre: 650 kr.

4. november Introduktionskursus i klinisk onkologi for yngre læger

SKA arrangerer løbende introduktionskurser for unge læger, der starter på de onkologiske afdelinger. Programmet er bredt sammensat og omfatter en oversigt over den kliniske onkologi i regionen samt en introduktion til strålebehandling og medicinsk kræftbehandling. Desuden præsenteres kursisterne for 'case stories', der fokuserer på såvel akutte medicinske/onkologiske tilstande som den understøttende behandling og palliation. Endelig gives kursisterne en introduktion til 'den svære samtale' med kræftpatienten og dennes pårørende.

Kursusleder: Professor, dr.med. Heine Høi Hansen
Sekretær Susanne Justesen, SKA
Tid og sted: 4. november, 2010
Admiral Hotel, København.
Kursusafgift: Deltagere fra Østdanmark: 350 kr
Deltagere fra Vestdanmark: 450 kr.

Nyt fra SKA

SKA-kurser efterår 2010

8. november Melanomer og Merkel cell tumorer

Programmet fokuserer på maligne melanomer og Merkel cell tumorer, herunder en gennemgang af metastatisk malignt melanom incl. medicinske behandlingsmuligheder og eksperimentel immunterapi. Adjuverende behandling og biomarkører bliver ligeledes gennemgået. Dagen slutter med et indlæg om Merkel cell tumors etiologi og behandlingsmuligheder.

Symposiet henvender sig primært til kliniske onkologer, dermatologer og plastikkirurger.

Symposieleder: Professor, dr.med. Heine Høi Hansen, SKA

Tid og sted: 8. november 2010

Hotel Admiral, København.

Kursusafgift: 500 kr.

'Case stories' indgår som en del af programmet.

Nyt fra SKA

Internationale møder

2010

18-21. august 2010 World Cancer Congress
Shenzhen, Kina
International Union against Cancer
<http://2010.worldcancercongress.org/>

3-4. september Fourth Asian Pacific Conference: Perspectives in Lung Cancer
Hong Kong, China
www.imedex.com

12-16. sept. ESTRO 29
Barcelona, Spanien
www.estro.org

8-12. oktober 35th ESMO Congress
Milan, Italien
www.esmo.org

13-19. nov. 2nd ESO-ESTRO Masterclass in Radiation Oncology
Cascais, Portugal

16-19. nov. 22nd EORTC-NCI-AACR Symposium on "Molecular Targets and Cancer Therapeutics"
Berlin, Tyskland
www.ecco-org.eu/Conferences-and-events/

2-4. december 4th Asia Pacific Lung Cancer Conference
Seoul, Korea
www.APLCC2010.org

9-11. dec. Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology
Hilton Chicago, Illinois
<http://thoracicsymposium.org/>

9-12. dec. 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium
San Antonio, TX, USA
www.sabcs.org

2011

11-19. februar Genitourinary Cancers Symposium
Orlando, Florida
www.gucasymposium.org

16-19. marts 12 St. Gallen International Breast Cancer Conference
St. Gallen, Switzerland

3-7. juni ASCO Annual Meeting
Chicago, Illinois
www.asco.org/annualmeeting

23-27. sep. ECCO 16/36th ESMO Multidisciplinary Congress
Stockholm, Sverige
www.ecco-org.eu/Conferences-and-Events/

6-10. dec. 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium
San Antonio, TX, USA
www.sabcs.org

SKA uddannelsesaktiviteter efterår 2010

Aktivitet	DATO	Sted
September		
Workshop for ansatte i de eksperimentelle enheder	6-7	Skjoldencæsholm
Introduktionskursus for yngre læger i klinisk onkologi	21	Admiral Hotel, København
Billeddiagnostik for onkologer FYO/SKA	29 + 30	Rigshospitalet
Oktober		
Sekretærkursus - Modul III	7	Admiral Hotel, København
5. møde for Ph.D. studerende	26	Admiral Hotel, København
November		
Sekretærkursus - Modul I	4	Hotel Kong Arthur, København
Introduktionskursus for yngre læger i klinisk onkologi	4	Admiral Hotel, København
Melanomer og Merkel cell tumorer	8	Hotel Hilton, København
SKA Årsmøde	25	Vilvorde Kursuscenter
GCP ved klinisk kræftforskning	30/11-1/12	Rungstedgaard, Rungsted
December		
Sekretærkursus - Modul II	2	Admiral Hotel, København
Kursus for portører	8	Hotel Kong Arthur, København