

INDHOLD

1. Nyt fra FYO
2. Vidste du, at...?
3. Cytostatika-rapport
5. Nyhedsbrev fra EEK
6. Adrenokortikale karcinomer
9. Vidste du, at...?
10. Nyt fra NKU
Vidste du, at...?
11. NKU: Protokolliste
12. PhD: Lone Duval
Vidste du, at...?
13. AACR - 100 års fødselsdag
21. Horizons II Lung Cancer
Expert Forum: Geneve
24. Puljemidler til klinisk
kræftforskning
26. Boganmeldelse
- 27: Personalenyt
- 28: Nyt fra SKA
- 29: Program - GCP ved klinisk
kræftforskning
- 30: Det er jo ikke gratis at have
kræft
- 31: Kommentar
- 32: Nyt fra SKA

Nyt fra FYO: Arbejds miljø, formandsskifte og kursusplaner for 2007



Af Jesper Grau Eriksen
afgående formand, FYO

På DSKOs årsmøde 19-21. april i Vejle fremlagde FYO resultaterne af den landsdækkende undersøgelse af yngre onkologers psykiske arbejdsmiljø. Undersøgelsen blev gennemført som en tværsnitsundersøgelse i samarbejde med Arbejdsmedicinsk Klinik på Århus Sygehus. Basis i undersøgelsen var Arbejds miljøinstituttets korte spørgeskema om psykisk arbejdsmiljø kombineret med åbne spørgsmål vedrørende introduktion og holdninger til specialet. Sidstnævnte spørgsmål blev formuleret i samarbejde med en arbejdspsykolog på Århus sygehus.

Alle data blev anonymiseret af Arbejdsmedicinsk Klinik, valideret af en ekstern instans og bearbejdet i et samarbejde mellem Arbejdsmedicinsk

klinik og FYO. Som referencegruppe anvendtes et repræsentativt udsnit af danske lønmodtagere (n=3517), der besvarede samme spørgeskema i 2005.

Der var stor opbakning til undersøgelsen. Blandt de 121 muligt deltagende yngre læger, valgte 105 (87 %) at besvare spørgeskemaet, hvilket er meget flot for denne type undersøgelser. Svarprocenten var ligeligt fordelt mellem de 6 kræftcentre og repræsentativ hvad angår køn og stillingstype.

I hovedtræk viste undersøgelsen, at yngre læger ansat i klinisk onkologi finder deres arbejde meningsfuldt, værdifuldt og fagligt udfordrende. De ser gode udviklingsmuligheder i faget, er engagerede i arbejdet og overordnet tilfredse med det. Derimod er der problemer med de krav, der stilles til arbejds mængde, arbejdstempo og følelsesmæssigt engagement. Man savner en større rolleklarhed, forudsigelighed i arbejdet samt ledelsesmæssig opbakning. Disse forhold er mest betydende for kvindelige læger sammenlignet med deres mandlige kollegaer, ligesom arbejds kravene opleves mere udtalte med stigende charge. Endelig viser undersøgelsen, at følelsen af stress og udbrændthed er mere udtalt blandt yngre læger i onkologien end for den gennemsnitlige danske lønmodtager. Dette forhold er specielt bekymrende, når man tager i betragtning, at flertallet af de yngre læger der har besvaret

Nyt fra FYO: Arbejdsmiljø, formandsskifte og kursusplaner for 2007

spørgeskemaet er under 40 år!

Disse forhold skyldes ikke kun manglende rekruttering, men må også ses som et resultat af den kraftige vækst vi har oplevet i den kliniske onkologi indenfor ganske få år. Det er derfor bydende nødvendigt at tiltrække flere læger til specialet samt sikre at de læger, der allerede er i introduktionsstillingerne vælger at fortsætte i den kliniske onkologi.

Det er i den forbindelse interessant at se, at de yngre læger er mere tilfredse med at være på de vstdanske end de østdanske afdelinger. Dette tyder på, at det dårlige arbejdsmiljø ikke er et nødvendigt vilkår for jobbet som klinisk onkolog!

Resultaterne blev præsenteret i januar for de uddannelsesansvarlige og ledende overlæger på de 6 centre og for specialet som helhed på DSKOs årsmøde. Det er nu op til de enkelte afdelinger og DSKO at bruge resultaterne bedst muligt. Der foreligger

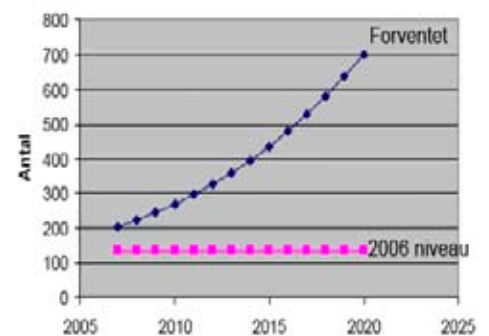
generelt meget få data om lægers psykiske arbejdsmiljø, hvorfor resultaterne planlægges publiceret i nærmeste fremtid.

I slutningen af marts holdt FYO generalforsamling i Århus. Annika Berntsen, Karin Holmskov, Mads Agerbæk og Jesper Grau Eriksen valgte at stoppe efter en længere årrække i bestyrelsen. Efter kampvalg kom det nye hold til at se således ud: Nicolaj Andreassen (formand), Birgitte Offersen (sekretær), Merete Paludan (kasserer), Jon Andersen (hjemmeside-ansvarlig), Gitte Persson, Camilla Qvortrup og Simon Buus. Jesper Grau Eriksen fortsætter som associeret til bestyrelsen i kraft af yngre læge-pladsen i DSKOs bestyrelse.

I januar holdt FYO 2 velbesøgte fyraftensmøder om nyere targeterede behandlinger. Såvel mødet i Århus som i København var velbesøgt og en stor succes. I juni afholdes en workshop i IMRT/IGRT i Århus og senere på året

(den 2-3. november) holdes, efter opfordringer fra medlemmerne, et internt om biologisk rettet behandling. Der planlægges desuden opfølgning af sidste års samarbejde mellem FYO og SKA, hvor arbejdstitlen er "Formidling af forskningsresultater - præsentation og formulering af abstrakt og poster". Dette finder sted 30. november - 1. december på Rungstedgård i Rungsted. Hold øje med SKA og DSKO/FYOs hjemmesider for tilmelding og yderligere information.

Behov for speciallæger i Klinisk Onkologi



Vidste du at...?

... der er kommet en ny behandling til patienter med primære maligne hjernetumorer.

I februar nummeret af Clinical Cancer Research publicerer neuro-onkologigruppen fra Duke University Medical Center, North Carolina, US, resultaterne fra en fase II undersøgelse, hvor voksne patienter med progredierende grad III-IV gliomer efter tidligere stråleterapi får behandling med bevacizumab (Avastin®) og irinotecan. 32 patienter indgik i undersøgelsen, heraf 23 med grad IV og 9 med grad III sygdom. Radiografisk response blev observeret hos 63% - heraf hhv. 14 og 6 hhv med grad IV og III sygdom. Median progressionsfri overlevelse var 23 uger for alle patienter: 20 uger for grad III og 30 uger for grad IV. Sandsynligheden for 6 måneders overlevelse var 72%.

Ovennævnte behandling er også blevet introduceret i Danmark med et regime bestående af erbitux og avastin, og de første resultater er, analogt med data'ene fra Duke, positive og er netop blevet præsenteret ved ASCO mødet i Chicago i juni 2007.

Cytostatika og forholdsreglerne til beskyttelse af personalet - er de gode nok?

af Jeanette Bech
Centerchefsyrgeplejerske
Finsencentret, Rigshospitalet
Christine Wolff
Arbejdsmiljø-syrgeplejerske
Bispebjerg Hospital

Baggrund

Inden for det danske sygehusvæsen håndteres der hver dag et stort antal forskellige cytotatika. Velvidende disse stoffers mutagene, kræftfremkaldende og fosterskadende effekter, har der siden 1982 været en restriktiv AT-anvisning vedr. forholdsregler for personalets håndtering af cytotatika. I det tidligere HS (Hovedstadens Sygehusfællesskab) er de affødte forholdsregler senest revideret i 2005. Heri fremgår det bl.a., at personalet skal anvende langærmet overtrækskitel med manchet og latexhandsker ved kontakt med cytotatika eller ved risiko for kontakt ved administration af stofferne og i plejen af patienterne (1).

I 2005 blev en hollandsk undersøgelse publiceret (2). Undersøgelsen viste, at personale fra udvalgte afdelinger var kontamineret med cytotatika i form af Cyklophosphamid (CP) og Ifosfamid (IF).

Der blev aktuelt fundet CP på huden af de inkluderede sygeplejersker efter skiftning af sengetøj og sengebading af patienterne. Forekomsten var størst på hænder og underarme. Der konstateredes endvidere en potentiel risiko for kontaminering i forbindelse med urinhåndtering.

På baggrund af denne undersøgelse ønskede Centerledelsen i Finsencentret - Rigshospitalet en undersøgelse af, hvorvidt personalet

i onkologisk- og hæmatologisk klinik bliver /er i risiko for at blive kontamineret med cytotatika. CP og IF skulle anvendes som eksponeringsmarkører og Yrkes- og Miljømedicinsk klinik i Lund blev derfor kontaktet. Yrkeshygiejniker M. Hedmer havde i 2006 publiceret en PhD afhandling baseret på en række undersøgelser, hvor hun havde fundet og valideret metoder til påvisning af CP og IF forurening på overflader, samt i biomarkører i urin og plasma (3).

Formål

med undersøgelsen i onkologisk og hæmatologisk klinik var at undersøge følgende:

- om sygeplejersker er kontamineret med CP/IF efter administration eller udelukkende pleje af patienter i behandling
- om rengøringspersonalet er kontamineret i forbindelse med rengøring, hvor der er patienter i behandling
- om og hvorfra personalet er i potentiel risiko for at blive kontamineret

Metode

Undersøgelsen blev planlagt som en prospektiv case-kontrol stikprøveundersøgelse og i alt 25 medarbejdere fra de nævnte afdelinger deltog, inkl. en kontrolgruppe på 6 personer. Undersøgelsen blev gennemført på gruppeniveau. Inklusionskriterier var, at de undersøgte to dage i træk havde håndteret og/eller været eksponeret for CP/IF. Endvidere skulle de anvende beskyttelsesudstyr ifølge HS/Rigshospitalets forholdsreglerne.

Alle deltagerne udfyldte et spørg-



geskema vedr. eksponeringsforhold dagen før og på dagen for urinopsamling, samt en række spørgsmål om det anvendte beskyttelsesudstyr. Deltagerne opsamlede urin i de sidste 4 timer af en arbejdsdag i 2 dage.

Fire forskellige afsnit blev udvalgt til undersøgelser med henblik på forekomst af miljøkontamination af CP og IF. Der blev taget en lang række overfladeprøver fra gulve, arbejdsborde, sengeborde, dørhåndtag og lignende overflader. Urin-overfladeprøver blev analyseret blindt og i tilfældig orden undersøgt med væsekromatografi med koblet tandem til masse spektrometri.

Resultater

Beskyttelsesudstyr

Besvareelserne viste, at ikke alle overholder de givne forholdsregler. Flere anvendte vinylhandsker i stedet for de mere sikre latexhandsker, nogle sygeplejersker har ikke anvendt overtrækskitel, og to har ej heller anvendt handsker. Med hensyn til rengøringspersonalet har ingen fuldt ud anvendt det fornødne beskyttelsesudstyr.

I forbindelse med monitoreringen var der kun 1 enkelt sygeplejerske, der havde håndteret urin fra behandlede patienter. Dette tyder på at denne op-

Cytostatika og forholdsreglerne til beskyttelse af personalet - er de gode nok?

gave ikke udføres særligt ofte, hvilket er i overensstemmelse med forholdsreglerne.

Biologisk monitorering

Intet indhold af hverken CP eller IF kunne detekteres i de indsamlede urinprøver.

Overfladekontamination



På hovedparten af gulvene fandtes lave indhold fra såvel CP og IF. Forhøjede indholdsværdier fandtes på gulve og håndtag på patienttoiletter og sengestuer samt øvrige overflader på patienttoiletter og patientstuer. Dette er forventeligt, da stofferne udskilles i urin samt ved sved og opkastning. Ubeskyttet kontakt til f.eks. et håndtag kan give anledning til optagelse via huden, og personalet har derved en potentiel risiko for at blive eksponeret. Andre overflader, hvor der er en mindre risiko for kontaminering er betjeningspaneler, dråbetællere, affaldslåg og infusionsposer med cytostatika-indhold.

Konklusion

Denne undersøgelse har ikke kunnet vise, at sygeplejersker, der administrerer cytostatika og plejer patienter i behandling, er forurenede med cytostatika. Dette gælder også rengøringspersonale i de pågældende afsnit.

På hovedparten af de undersøgte

flader fandtes CP og IF forurening på lave niveauer og højest på toiletter og sengestuer. Dette fund udgør en potentiel risiko specielt for rengøringspersonalet.

Det overordnede budskab for alle grupper af medarbejdere er følgende:

- der er med overholdelse af nugældende sikkerhedsforanstaltninger (gældende for Rigshospitalet) ikke nogen, der udsættes for kontaminering med cytostatika.
- det understreges, at gældende arbejdsmiljøforanstaltninger skal overholdes
- der er ikke alternative arbejdsmiljøforanstaltninger, der kan erstatte brug af personlige værnemidler

Analysemetoder og resultater er detaljeret beskrevet i den udarbejdede rapport. (4)

Referencer

1. *Cytostatikabehandling- forholdsregler. Tværgående instruks. Udgivet af Hovedstadens Sygehusfælleskab. København 2005*
2. *Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Health 2005;78:403-12*
3. *Hedmer M. Monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. Akademisk afhandling (PhD). Yrkes- och miljömedicin, Universitetssjukhuset i Lund. 2006:56*
4. *Cytostatikamålinger i Finsencentret. Rigshospitalet november/december 2006*

Yderligere kontakt/rapporten kan rekvireres hos

centerchefs sygeplejerske
Jeanette Bech
Finsencentret, afsnit 5074
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø
Tlf. 3545 4602
E-mail: jeanette.bech@rh.regionh.dk

SKØ NYT

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

REDAKTION

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

Kontakt til redaktionen

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

TRYK

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

LAYOUT

Diemer Illustration:
per@diemerillustration.dk

Nyhedsbrev fra EEK, Rigshospitalet maj 2007



af Ulrik Lassen
Overlæge, Ph.d
Finsencentret, onkologisk klinisk

Enhed for Eksperimentel Kræftbehandling (EEK) har i 2006 fået henvist ca. 300 nye patienter. Vi har set 275 af de henviste patienter, og 220 af disse er inkluderet i forskellige forsøgsprotokoller. Det er en stigning på 53 % i forhold til året før. Dette har været muligt, da vores fysiske rammer og personaleresourcer blev øget tilsvarende i foråret 2006. Vi oplever dog desværre en stigende ventetid, hvilket naturligvis er frustrerende for patienterne, men også for de henvisende afdelinger og hos os selv i EEK på RH. I sagens natur er der ikke ventetidsgaranti på eksperimentel behandling.

Behandlingstilbuddene ændres løbende, nogle protokoller lukker og andre åbner. Det kan være vanskeligt at holde sig ajour med hvilke behandlingstilbud, vi har på et givent tidspunkt, og vi vil derfor inden for den nærmeste fremtid lægge et kort beskrivelse ("Kort fortalt") af alle vores

behandlinger på NKU's hjemmeside under SKA. Dette inkluderer en beskrivelse af in- og eksklusionskriterierne til de enkelte protokoller. Protokollisten vil blive opdateret ca. hver 3. måned.

Patienter, der henvises til fase 1 dosis eskalationsforsøg, er naturligvis ikke altid forberedt på princippet bag behandlingen, specielt ikke de lange ventetider, der kan være mellem ledige pladser i forsøget. Disse pladser er afhængige af erfaringer fra de forrige patienter, og pladserne kan med kort tid inddrages, hvis der sker noget uventet eller uønsket. Ventetiden kan derfor veksle meget fra tid til anden. Vi tilstræber hele tiden af have mindst 3 åbne fase 1 forsøg i gang, hvilket generelt har vist sig passende, men efter spørgslen kan være meget svingende. Aktuelt har vi en længere venteliste end tidligere, og vi har derfor fundet det nødvendigt at ændre vores screeningsprocedure for patienter til fase 1 forsøg: Fremover vil alle patienter, der henvises til fase 1 forsøg, blive registreret, hvis de er potentielt egnede til at deltage i et forsøg. Herefter indkalder vi patienterne efter tur, men dog først når vi har en ledig plads. Der kan således gå flere måneder, fra vi modtager en henvisning, til vi kontakter patienten. Denne ordning stiller flere krav til den henvisende afdeling med hensyn til informationen til patienten samt naturligvis den fortsatte kontrol af patienten i ventetiden.

Der henstilles samtidig til den henvisende afdeling om at kontakte os, såfremt en patients tilstand i ventetiden forværres i en sådan grad, at forsøgsdeltagelse ikke skønnes mulig.

Efter hver enkelt henvisning sender vi en bekræftelse til afsender om, at

vi har modtaget henvisningen. Det er vores håb, at disse tiltag dels vil formindske ventetiden til vores andre behandlingstilbud, dels give et lidt mere acceptabelt forløb for patienterne i ventetiden, inden de kommer ind til os. Varigheden af ventetiden kan variere meget, et forsøg kan pludselig lukke permanent eller midlertidigt pga. en uventet hændelse, og vi har ikke overblik over, hvordan ventelisten med screenede patienter ser ud på de udenlandske deltagende centre.

Behandlingsstatus maj 2007

Følgende behandlinger i fase 1 afsnittet er fortsat på listen over behandlinger, der modtager tilskud gennem NKU:

Avastin og Tarceva til øvre GI-cancer
Avastin og irinotecan til primære hjerne-tumorer
Avastin, Erbitux og irinotecan til glioblastomer
Gemcitabin, Oxaliplatin og Xeloda til cholangiocarcinom
Taxotere og Cisplatin til adrenocorticalt carcinom
Kemoembolisering med Doxorubicin til lokalt avanceret hepatocellulært carcinom*.

Alle øvrige behandlinger foregår i protokolleret regi (fase 1 eller fase 2)

Fase 2 forsøget med Etoposid, Oxaliplatin og Xeloda til diss. hepatocellulært carcinom er netop lukket pga. manglende respons. Indtil videre er der

Adrenokortikale karcinomer

Af
Mads Andersen
Reservelæge
Onkologisk afd.
Rigshospitalet

Adrenokortikalt karcinom er en sjælden højmalig cancer med incidens på ca. 1-2 pr 10⁶ (1).

Epidemiologi og ætiologi

Adrenokortikalt karcinom kan ses i alle aldre, men optræder med en bimodal fordeling, fortrinsvis hos børn <5 år eller voksne mellem 30 og 50 år. Lidt oftere rammer den kvinder end mænd (3:4). 50 % af tumorerne er hormonproducerende, lidt oftere hos kvinder end hos mænd (7:2) mod (3:2) (2). 50 % producerer ikke hormoner og opdages først, når tumorerne fysisk når en størrelse, der giver abdominale symptomer, eller

når metastaserne giver symptomer.

Ætiologien er ukendt, men data tyder på, at kromosomdefekter kan føre til sygdommen. Man har observeret mutationer i generne for p56, p57 og IGF II. Disse mutationer kan være medvirkende til sygdomsudviklingen. De samme mutationer ses også i Li-Fraumeni - og Beckwith-Wiedemann syndromerne, hvor adrenokortikalt karcinom er en af de tumorer, der indgår (3).

I Brasilien er der observeret høj incidens, ca. 10 x højere hos børn end i resten af verdenen. Denne incidens følger et geografisk forløb og optræder ikke familiært. Årsagen til dette menes at være miljøpåvirkninger.

Symptomer

Adrenokortikalt karcinom kan give forskellige hurtigt progredierende symptomer, når de er hormonproducerende. Det hyppigste symptom er Cushings syndrom med virilisering, Conn's syndrom, symptomer fra østrogenproducerende tumorer – gynækomasti,

brystspænding og vaginal blødning hos kvinder, og endelig kan det også være symptomer fra blandingstumorer.

De ikke-hormonproducerende tumorer er klinisk tavse og vokser i størrelse, indtil de giver ukarakteristiske smerter, vægttab og almen sygdomsfølelse - ofte på grund af abdominale gener fra lokalt tumortryk.

Diagnose

Klassisk stilles cancerdiagnoserne ved mikroskopi af vævsprøver enten fra biopsier eller fra operationspræparater - ved adrenokortikale karcinomer stilles diagnosen på biokemiske og radiologiske fund. Invasive indgreb er sjældent indiceret på grund af risiko for tumorudsæd. Dette udsagn er baseret på retningslinier fra National Institute of Health omhandlende tumorer i binyrerne.

Nedenstående tabel viser prøver ved de enkelte typer hormonproducerende adrenokortikale karcinomer. Mange af de "tavse" tumorer i bi-

Tabel 1:

Tumor præsentation	Prøver
Cushing's syndrom	Plasma ACTH ↓ på grund af det høje kortisol niveau Lang dexamethason suppressions test over 6 døgn ↑ 24 timers døg urin måling af kortisol ↑ fravær af døgnvariationer i plasma kortisol koncentrationer
Virilisation	Serum testosteron ↑ Dehydroepiandrosteronsulfat (DHAS) ↑ 24 timers døgn urin for androsterone (17-ketosteroid) ↑
Både Cushing og virilisering	Kombiner ovenstående
Øget østrogen produktion	Plasma estradiol ↑
Hyperaldosteronisme	Plasma aldosteron ↑ Plasma renin ↓

nyrerne er incidentalomer, som er binyretumorer uden hormonproduktion. Man har estimeret risikoen for at et incidentalom er et adrenokortikalt karcinom til 2 % i incidentalomer <4cm, 6 % i incidentalomer 4-6 cm og 25 % i incidentalomer > 6 cm (4).

Derudover ved man, at incidentalomer, der på CT-abdomen billeder har en tæthed <10 HU (Hounsfield Unit) uden kontrast eller <30 med kontrast, tyder på benigne adenomer. Tumorer, der overskrider disse HU grænser, er oftest af malign genese, såsom fæokromocytomer, adreno-kortikale karcinomer, metastaser og lipidfattige adenomer. På CT med kontrast udvasker maligne tumorer kontrasten dårligere end benigne tumorer. Hvis der efter 15 min er mere end 60 % af kontrasten tilbage, så udvasker tumoren det dårligt (5).

MR kan også hjælpe med at differentiere mellem benigne og maligne tumorer ved at sammenligne ratioerne mellem intensitetsniveauerne i T1 og T2 vægtede snit. Maligne tumorer har mellem til højt intensitetsniveau på T2 snit (1).

PET-CT er et godt redskab i stadienddeling af tumorerne og er specielt egnet til at undersøge, om der er fjernmetastaser (stadie IV). PET-CT er bedre

end PET alene (6).

Nålebiopsi er relativt kontraindiceret på grund af frygt for tumorspredning og er kun indiceret, hvis følgende er opfyldt: a) Hvis der kan være tvivl om incidentalomet er en metastase fra en anden cancer, specielt lunge, bryst eller nyre; b) der er ingen tegn på metastaser; c) der er radiologiske tegn på malign sygdom.

Det anbefales derfor, at tumorer med følgende karakteristika fjernes ved åben kirurgi, da de har en høj risiko for at være maligne: a) > 6 cm; b) tæthed på CT >10 HU uden kontrast eller en tæthed på >30 HU med kontrast; c) forsinket udvaskning af kontrast efter 15 min på <60 %; d) høj intensitet på T2 vægtede billeder på MR.

Laparoskopi kan overvejes ved 4-6 cm store tumorer, hvis der ikke er noget suspekt ved billede diagnostikken.

Disse diagnostiske overvejelser er vigtige at gøre sig, da laparoskopisk operation er kontraindiceret ved mistanke om adrenokortikalt karcinom, ifølge National Institute of Health (USA) (Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (Incidentaloma), National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement February 4-6, 2002 (http://consensus.nih.gov/ta/021/021_intro.htm)). (7)

Klassifikation

Tabel 3:

De hyppigste steder for metastaser

Organ	Procent
Lunge	45
Lever	42
Lymfeknuder	24
Knogle	15
Pancreas	12
Diafragma	12
Milt	6

(3)

Prognose

De mest betydningsfulde og bedst validerede prognostiske tegn er stadie og performance status. Derudover er et højt antal mitoser set ved høj forstørrelse i mikroskop associeret med en dårlig prognose. Det samme gør sig gældende ved lymfeinvolvering, blødning og nekrose i tumor (4).

Kortisol og aldosteronproducerende tumorer har tilsyneladende en dårligere prognose end de viriliserende og ikke-hormonproducerende tumorer.

Den bedste prognose har de mikroskopisk radikalt opereret, men selv de lave stadier har en relativ dårlig 5 års overlevelse.

Tabel 2: TNM klassifikation og stadienddeling

Stadie	størrelse	Lymfeknuder	Lokal spredning	Metastaser	TNM	Median overlevelse
Stadie I	< 5 cm	-	-	-	T1N0M0	49 mdr.
Stadie II	> 5 cm	-	-	-	T2 N0M0	49 mdr.
Stadie III	Alle str.	+	+	-	T1,2N1M0	7 mdr.
Stadie IV	Alle str.	+	+	+	T1,2N0,1M1	7 mdr.

(3;8)

Adrenokortikale karcinomer

Tabel 4: **Behandlet 5 års overlevelse**

Stadie I	60 %
Stadie II	58 %
Stadie III	24 %
Stadie IV	0 %

(8)

Median levetiden er opgjort til 3-9 måneder for inoperable tumorer, dvs. stadie III og IV (1).

Kirurgisk behandling

Den primære behandling er radikal operation af tumor ved åben kirurgi, og 5 års overlevelse for alle mikroskopisk radikalt opererede tumorer er 49 % mod 9 % ved en inkomplet resektion (8).

På Karolinska Sjukhus, Stockholm, har man forsøgt at reoperere patienter med lokalt relaps og har haft bedre resultater med dette end med systemisk terapi (9), ligesom Schteingart også anbefaler operation af metastaser hos en selekteret gruppe patienter, hvor det er kirurgisk muligt, og patienten har god performance status(3,4).

Hos inoperable, symptomgivende, hormonproducerende tumorer kan man foretage en debulking af tumor for at mindske hormonproduktionen, hvilket resulterer i en bedre overlevelse og en bedre palliation for patienterne.

De væsentligste postoperative komplikationer er blødning og binyrebarkinsufficiens.

Medicinsk behandling

Den medicinske behandling af adrenokortikale karcinomer er primært Mitotan (Lysodren™, HRA Pharma).

Mitotan er et insekticid beslægtet med DDT og blev først brugt i 1960'erne af Bergenstal et al, som påviste en cytotoxisk effekt på de adrenokortikale celler, og det fører, hos forsøgsdyr specielt hunde, til en nekrose af cellerne i zona fasciculata i cortex og i zona reticularis i medulla.

25–30 % med desimineret adrenokortikal karcinom får regression ved behandling med Mitotan, ligesom der opnås en kontrol af steroid produktion i 70 % - 90 % af tilfældene (8). Den mediane tid til respons er mellem 1-2 mdr., og median respons varighed er ca. 10 mdr. Mitotan har et meget snævert terapeutisk vindue, og tumorrespons kommer først ved en koncentration af Mitotan i serum på 14 mg/l. Ved 20 mg/l stiger risikoen for bivirkninger kraftigt, uden at den terapeutiske effekt øges. Terzolo et al. publicerede i juni 2007 i NEJM resultaterne af en retrospektiv undersøgelse af adjuverende Mitotan behandling til radikalt opererede patienter. Der var 177 patienter i undersøgelsen fra både Tyskland og Italien, hvor de 47 havde fået adjuverende Mitotan. Denne undersøgelse viste, at adjuverende Mitotan til radikalt opererede giver en længere sygdomsfri overlevelse. Patienterne blev opdelt i 3 grupper: 1 adjuverende gruppe og 2 kontrolgrupper - en fra Italien, som lignede den adjuverende gruppe og en tysk kontrolgruppe, som havde flere stadie I og II samt højere alder. Den mediane sygdomsfrie overlevelse var 42 mdr. for den adjuverende gruppe og 10 mdr. ($p < 0,001$) for den italienske kontrolgruppe og 25 mdr. ($p = 0,005$) for den tyske kontrolgruppe (10).

Bivirkninger er oftest fra gastro-

intestinalkanalen med diaré, kvalme, opkast, træthed og sygdomsfølelse, leverpåvirkning - få havde leukopeni, og få fik neurologiske symptomer i form af konfusion, ataksi og svimmelhed.

Ketokonazol kan bruges som en kortisolhæmmer ved en kortisolproducerende tumor - men er kun symptomhæmmende og giver sjældent respons på tumor (11).

Kemoterapi

Der er lavet meget få randomiserede forsøg på grund af den lave incidens. Berruti et al. rapporterede i 1998 resultaterne af et fase II forsøg med Mitotan (dagligt op til 4 g /dag), Etoposid (100 mg/m² dag 5 og 7), doxorubicin (20 mg/m² dag 1 og 8) samt cisplatin (40 mg/m² dag 1 og 9). Femten af 28 patienter (53,5 %) responderede, 2 med komplet remission. Toksiciteten var moderat (12).

Kahn rapporterede i 2000 resultaterne af et fase II studie med Streptozotocin og Mitotan. I studiet indgik 40 patienter, og der var en overall respons rate på 32,4 %. Det har ført til, at der nu gennemføres et multicenterstudie, der inkluderer 300 patienter med en 60 måneders rekrutteringsperiode og 24 måneders follow-up, for at påvise hvilken af de to behandlinger, der er den bedste (13).

Som anden-linie behandling nævnes brug af taxaner og gemcitabin eller cisplatin, vincristin, cyclophosphamid og teniposid (2).

Der blev på ASCO 2007 publiceret en fase II undersøgelse med Gefitinib til 19 patienter. Der var ingen respondere, på trods af at adrenokortikalt karcinom har mange EGF receptorer (14).

Stråleterapi

Stråleterapi giver symptomlindring ved avanceret sygdom og har måske en rolle i stadie III sygdom som adjuverende behandling til lymfeknuder og tumorlejet (4). Strålebehandlingens effekt ved metastaser er den samme som ved andre solide tumorer.

Sammenfatning

Adrenokortikale karcinomer er en meget sjælden sygdom, der kun optræder i 5-10 tilfælde om året i Danmark. Karcinomerne opdages ofte sent, da 50 % ikke er hormonproducerende, hvilket ofte betyder, at sygdommen er dissemineret på diagnosetidspunktet.

Den mest effektive behandling er kirurgi ved ikke-dissemineret sygdom samt adjuverende behandling med Mitotan ved radikalt opererede patienter. Ved dissemineret sygdom er behandlingen Mitotan og kemoterapi med etoposid, cisplatin og doxorubicin som første valg.

De hormonproducerende tumorer giver kraftige symptomer på grund af den store hormonproduktion, hvilket nødvendig gør et tæt samarbejde mellem de involverede afdelinger (endokrinologisk, kirurgisk, paraklinisk, radiologisk og onkologisk ekspertise).

Da behandlingen er kompliceret og adrenokortikalt karcinom sjælden, er der behov for en centralisering af behandlingen. Patienter med adrenokortikale karcinomer bør derfor henvises til og behandles på specialafdelinger med betydelig erfaring inden for dette felt, hvilket i Danmark p.t. vil sige enten Rigshospitalet eller Århus Universitetshospital.

Referencer

- (1) Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003; 169(1):5-11.
- (2) Kirschner LS. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):14-21.
- (3) Schteingart DE. Current perspective in the diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2(3):323-333.
- (4) Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano

- TJ, Hammer GD, Korobkin M et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(3):667-680.
- (5) Slattery JM, Blake MA, Kalra MK, Misraji J, Sweeney AT, Copeland PM et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(1):W21-W24.
- (6) Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Auperin A, Caillou B, Lumbroso J et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):920-925.
- (7) Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *Br J Surg* 2005; 92(6):719-723.
- (8) van Ditzhuijsen CI, van de WR, Haak HR. Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med* 2007; 65(2):55-60.
- (9) Grondal S, Cedermarck B, Eriksson B, Grimelius L, Harach R, Kristofferson A et al. Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16(6):500-506.
- (10) Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Turchmanova L, Conton PA et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(23):2372-2380.
- (11) Kruijmel JW, Smals AG, Beex LV, Swinkels LM, Pieters GF, Kloppenborg PW. Favourable response of a virilizing adrenocortical carcinoma to preoperative treatment with ketoconazole and postoperative chemotherapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124(4):492-496.
- (12) Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(3):657-666.
- (13) Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S et al. Streptozocin and o,p'-DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* 2000; 11(10):1281-1287.
- (14) Samntra V, Vassilopoulou-Sellin R, Fojo AT et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC). *ASCO* 2007 (abstr. 15527).

Vidste du at...?

... MRI (Magnetic Resonance Imaging) bliver testet som screeningsprocedure til mamma cancer patienter.

Lehman et al., USA har netop publiceret en undersøgelse, hvor 969 kvinder, som for nylig fik stillet diagnosen 'unilateral brystcancer' og som havde normal mammografi og klinisk undersøgelse af modsidige bryst, fik foretaget MRI. Undersøgelsen detekterede klinisk og mammografisk okkult brystcancer i det kontralaterale hos 30 af 969 kvinder (3.1%). Sensitiviteten af MRI var 91% og specificiteten 88%. Den negative prædiktive værdi af MRI was 99%. Biopsi blev udført på basis af en positiv MRI hos 121 af de 969 kvinder (12.5%), 30 af disse biopsier var positive for cancer (24.8), og 18 af disse 30 var positive for invasiv cancer. Gennemsnitsdiametere for de invasive tumorer var 10.9 mm.

N Engl J Med 2007;356:1295-303

Resultaterne kommenteres i en leder, hvor 'guidelines' fra hhv. American College of Radiology og American Cancer Society også er præsenteret og diskuteret.

N Engl J Med 2007;356:1362-4

Nyt fra NKU

Nyt fra det Nationale Koordinationsudvalg for Eksperimentel Kræftbehandling

Uddrag fra Forretningsudvalgets møde den 8. maj 2007

Protokoller, igangværende:

- Behandling af dissemineret colon cancer med Cetuximab og Irinotecan fortsætter foreløbig indtil næste møde i NKU.
- Behandling af renalcelle karcinom med sorafinib/sunitinib fortsætter foreløbig indtil næste møde i NKU.
- Dotatoc behandling af neuroendokrine tumorer: Patienter sendes fortsat via 2. opinion udvalget til behandling i Schweiz, indtil behandling er etableret i Danmark på Rigshospitalet og/eller Århus Universitetshospital

Øvrige protokoller fortsætter som hidtil, jf. NKU protokolliste

Protokoller, nye:

Protokoludkast fra Odense Universitetshospital vedr. kombinationsbehandling med Cetuximab, Irinotecan og Sunitinib til patienter med behandlingsrefraktær kolorektalcancer: Protokoludkastet er i overensstemmelse med de drøftelser, der fandt sted på seneste møde i NKU og blev derfor formelt godkendt. Behandlingen starter umiddelbart herefter på Odense Universitetshospital og Herlev Hospital, og patienter kan visiteres via 2. opinion udvalget.

Behandling af avanceret ovariecancer med Avastin: Vejle har tilbudt at påtage sig den initiale udvikling af denne behandling og vil kunne starte 1. juni. Patienter kan visiteres via 2. opinion udvalget.

Jf. NKU protokolliste, maj 2007

Vidste du at...?

... det danske medicinalfirma Pharmexa har påbegyndt en fase III undersøgelse med GV1001, en nyudviklet vaccine mod cancer pancreatis.

Undersøgelsen, som er global, vil inkludere 520 patienter med avanceret cancer pancreatis. Patienterne randomiseres til enten gemcitabin eller GV1001 efterfulgt af gemcitabin ved progression. De onkologiske afdelinger i Herlev, Odense og Århus deltager i undersøgelsen.

Nyhedsbrev fra EEK, Rigshospitalet maj 2007 - fortsat fra side 5

solide tumorer

Fase 1 forsøg med iv. *PXD-101*, *Taxol* og *Carboplatin* til solide tumorer

Fase 1 forsøg med p.o. *PXD-101* til

solide tumorer

Fase 1 forsøg med *Erbutix*, *Oxaliplatin*, *Uftoral* og konkomittant stråleterapi til lokalt avanceret esofagus carcinom.

Randomiseret forsøg med *XRP6258* vs. *Mitoxantrone* til pt. med c. prostatae og progression efter *taxotere*

* Behandlingen gives aktuelt uden for protokolleret regi, da den er veldokumenteret med evidens på

level 1A niveau. Imidlertid starter vi i efteråret randomiserede forsøg med kemoembolisering vs. selektiv intern radioterapi (*SIRT*) med *yttrium-90 microspheres*, samt forsøg med kemoembolisering +/- angiogenese-hæmmer.

Nyt fra NKU

Det nationale koordinationsudvalg for eksperimentel kræftbehandling – NKU

Protokolliste – maj 2007

Adrenokortikalt carcinom: Kombinationsbehandling med docetaxel og cisplatin (fase II forsøg) - *Rigshospitalet*.

Cholangiocarcinom: Kombinationsbehandling med 3 cytostatika (gemcitabin, oxaliplatin og capecitabin) (fase II undersøgelse, fortsættelse af fase I undersøgelse) – Protokollen udfases i løbet af 2007 – *Rigshospitalet, Vejle*.

Coloncancer, dissemineret: Kombinationsbehandling med cetuximab og irinotecan – *Herlev, Odense, Vejle, Aalborg*.

Colorektal cancer, m. levermetastaser: Regional kemoterapi – lokalindgift af cytostatika i arteria hepatica (capecitabin og Oxaliplatin – *Herlev Sygehus*.

Colorektal cancer, dissemineret: Behandling med cetuximab, irinotecan, sunitinib – *Odense, Herlev*.

Gastrointestinale tumorer, øvre: Erlotinib og bevacizumab til patienter med øvre GI og pancreatiko-biliære avanceret carcinom (fase II undersøgelse) – *Rigshospitalet, Århus, Odense*.

Hepatocellulært carcinom, dissemineret: Kombinationsbehandling med 3 cytostatika (etoposid, oxaliplatin og capecitabin) – *Rigshospitalet, Århus Sygehus*.

Hepatocellulært carcinom, locoregionalt: Kemoembolisering – lokalindgift af cytostatika (doxorubicin). Protokollen udfases i løbet af 2007 – *Rigshospitalet, Århus Sygehus*.

Hjernetumorer: Cetuximab, irinotecan og bevacizumab til patienter med hjernetumorer, tidligere behandlet med kirurgi, stråleterapi og temodal (fase II undersøgelse) – *Rigshospitalet, Aalborg, Odense*.

Hjernetumorer: A phase II trial with bevacizumab and irinotecan for patients with primary brain tumors and progression after standard therapy – *Rigshospitalet, Odense, Aalborg*.

Lungecancer, ikke-småcellet (stadium IIIB + IV): Enkeltstofbehandling med erlotinib. Protokollen ophørt 01.01.2007 – *Rigshospitalet, Odense, Århus*.

Nyrecancer, dissemineret: Behandling med sorafinib og sunitinib – *Århus, Herlev*.

Ovariecancer, avanceret: Behandling med Avastin – *Vejle*.

Solide tumorer, diverse: Stigende doser af nye cytostatika enten som enkeltstof eller i kombinationsbehandling. (Klassisk fase I undersøgelse) – *Rigshospitalet, Herlev*.

Medlemmer af NKU:

Region Nord:	Marianne Ewertz, Aalborg Sygehus - Morten Ladekarl, Århus Universitetshospital
Region Syd:	Per Pheiffer, Odense Universitetshospital - Anders Jakobsen, Vejle Sygehus
Region Øst:	Dorte Nielsen, Herlev Sygehus – Ulrik Lassen Rigshospitalet
Second Opinion Udvalget:	Heine Høi Hansen, Rigshospitalet – Hans von der Maase, Rigshospitalet
Styrelserne:	Lone de Neergaard, Sundhedsstyrelsen (Formand) - Marianne Jespersen, Sundhedsstyrelsen - Jens Ersbøl, Lægemiddelstyrelsen.
NKU Sekretariat:	Heine Høi Hansen, Rigshospitalet (Lægelig leder) – Marianne Bjerre-Jepsen, Rigshospitalet, (sekretær)

Ph.d. afhandling

Studies of a T-lymphocyte cell-line in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma; clinical and immunologic response



Læge Lone Duval
Onkologisk afdeling
Århus Universitetshospital
E-mail: duval@as.aaa.dk

Forsvaret fandt sted. 9. marts 2007

Bedømmere: Inge Marie Svane, Poul Geertsen og Stephen Hamilton Dutoit.

Vejleder: Hans von der Maase.

Undersøgelserne, der ligger til grund for afhandlingen, er udført under min ansættelse som klinisk assistent på Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus. Formålet med afhandlingen var at undersøge et nyt immunmodulerende behandlingsprincip ved stadium IV-melanom og herunder at belyse den immunologiske effekt af behandlingen i blod- og vævsprøver.

Afhandlingens kliniske del bestod af et fase I-studie designet til, over fire dosisniveauer, at undersøge såvel tumor-effekt som bivirkningsprofil ved adoptiv immunterapi med receptor-modificerede, MART-1 specifikke T-lymfocytter injiceret i udvalgte metastaser hos 15 patienter med malignt melanom. Behandlingen viste sig at være uden væsentlig toksicitet og i stand til at inducere tumorregression. En patient opnåede således et partielt respons, og hos yderligere tre patienter observeredes signifikant lokal regression af metastaser. I afhandlingens parakliniske del anvendtes forskellige metoder med henblik på at undersøge omfanget af de lokale injektioners evne til at inducere et lokalt henholdsvis systemisk immunologisk respons. Metoderne omfattede immunhistokemi, ELISPOT, fluorescensaktiveret cellesortering (FACS) og klonotypisk mapping analyse.

Sammenfattende viste undersøgelserne, at der i injicerede metastaser induceredes et lokalt respons i form af infiltration af immunceller vurderet ved immunhistokemi og tegn på induktion af et systemisk respons, idet ELISPOT fandt et stigende antal MART-1-specifikke lymfocytter i blodet.

Afhandlingens overordnede konklusion er, at behandlingsprincippet fungerer i praksis, har beskedne bivirkninger og er i stand til at inducere såvel klinisk som immunologisk respons. Behandlingsprincippet bør undersøges nærmere, fx i kombination med Interleukin-2.

Vidste du at...?

... Avastin er blevet positiv vurderet af European Union's Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) baseret på en amerikansk fase III undersøgelse af 733 kvinder med tidligere ubehandlet metastatisk brystkræft.

Patienter blev randomiseret til paclitaxel eller paclitaxel + avastin 10 mg/kg/hver 2. uge. Median progressionsfri overlevelse var hhv. 6,7 og 13,3 måneder. Patienter, der blev behandlet med paclitaxel og avastin havde 52% mindre risiko for progression eller død (hazard ratio = 0.48). Endelig analyse af overlevelsesdata forventes senere i 2007.

Pressemeddelelse Roche A/S, Basel

AACR - 100 års fødselsdag

American Association for Cancer Research (AACR) 100 års fødselsdag

AACR's årsmøde den 14.-18- april 2007, Los Angeles, Californien, USA



Af Alice Bjerregaard Larsen
Roza Zandi
Peter Andersen
Camilla Laulund Christensen og
Marie-Thérèse Stockhausen
Strålebiologisk Laboratorium
Rigshospitalet

Otte kollegaer fra Strålebiologisk Laboratorium på Rigshospitalet deltog ved AACR's årsmøde i Los Angeles i april. Det er den største årlige internationale eksperimentelle cancerkonference med mere end 16.000 deltagere fra hele verdenen. På årsmødet præsenteres nye resultater inden for basal, translationel og klinisk cancerforskning. I anledningen af at organisationen blev oprettet for 100 år siden, var der i år særligt fokus på de største videnskabelige fremskridt opnået inden for de sidste 100 år. Her var Danmark repræsenteret ved professor Jørgen Rygaard, som i 1969 var den første, der fik tumorer til at vokse på nøgne mus. Mødet bestod af en række overlappende sessioner med både store og små foredrag samt postersessioner, hvilket gør det muligt at planlægge individuelle

programmer, hvor man kan fokusere på specifikke forskningsområder.

Fra vores laboratorium blev der præsenteret seks forskellige poster (se nedenstående abstracts, posterne kan ses på www.radiationbiology.dk). Laboratoriets generelle fokus er basal og translationel forskning inden for lungecancer og hjernetumorer med udgangspunkt i vækstfaktorreceptoren EGFR samt anvendelse af genterapi til cancerbehandling.

Stamceller i cancer

Inden for de seneste få år er der kommet meget fokus på cancerstamceller og deres betydning i udviklingen af tumorer. En lille population af tumor-initierende cancerstamceller blev oprindeligt identificeret i leukæmi, men nu menes cancerstamceller at være involveret i udviklingen og vedligeholdelse af næsten alle tumorer, heriblandt solide tumorer fra hjernen, prostata, bugspytkirtlen, kolon og brystet. Ved AACR årsmødet var der en hel session om dette emne, og vurderet ud fra antal af deltagere er cancerstamceller et meget populært emne lige nu.

Stamceller er umodne celler, som kan dele sig og reproducere sig selv. Hver gang en stamcelle deler sig, dannes en dattercelle og en ny stamcelle. Dattercellen kan dele sig og differentiere, men kan ikke reproducere sig selv. Man mener, at celletransforma-

tion som fører til cancer sker i stamceller, men det er også muligt at mere differentierede celler via mutationer kan reverseres til stamceller. Mange forskere arbejder med at identificere stamceller for bedre at forstå transformationsprocessen og for at finde specifikke stamcellekaraktæristika, som kan bruges til målrettet behandling.

En vigtig faktor i behandling rettet mod stamceller er at diskriminere mellem normale og tumorstamceller. Derfor det er vigtigt at identificere forskelle mellem de to typer af celler. For at belyse dette, har Dr Scadden fra Massachusetts General Hospital, Boston, MA fokuseret på at forstå, hvordan de såkaldte stamcellenicher, hvor de fleste stamceller findes, og som muligvis instruerer stamcellerne til at dele sig og danne datterceller, påvirker de normale stamceller. Dr Scadden bruger det hæmatopoetiske system som model og har fundet, at normale blodstamceller og leukæmistamceller begge kan lokaliseres til stamcellenichen. Ved at identificere de faktorer, som er involveret i lokalisering af normale stamcelle og deres celledeling i nichen, håber Dr Scadden på at kunne bruge denne viden i cancerterapi. En interessant anvendelse af cancerstamceller i klinikken blev forslået af Dr Clarke fra Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Palo Alto, CA, som har studeret cancerstamceller fra et prognostisk synspunkt. Han sammenlignede genekspressionsprofiler fra

AACR - 100 års fødselsdag

patienttumorer med tilsvarende profiler fra tumorigene versus ikke-tumorigene cancerceller og viste, at de tumorer, som lignede stamceller mindst, havde en bedre prognose og en lavere risiko for metastaser.

Glioblastoma multiforme (GBM) er den mest almindelige og mest aggressive primære hjernetumor hos voksne. Talrige laboratorier har identificeret tumorstamceller i GBM, og data indikerer, at disse celler er involveret i initiering og vedligeholdelse af tumor. På AACR mødet blev flere posters præsenteret med data fra in vitro og in vivo dyrkning af stamceller fra GBM, hvilket er meget interessant for vores laboratorium, da vi er i gang med at etablere en in vivo/in vitro model for denne tumor (se abstrakt af Stockhausen et al). Data som viser en sammenhæng mellem cancerstamceller og tumor angiogenese, stråle- og kemo-resistens understreger, hvor vigtigt cancerstamceller er i tumorbehandling.

EGFR og EGFRvIII

EGFR og dens muterede variant EGFRvIII har længe dannet grundlag for en stor del af forskningen på Strålebiologisk laboratorium. Dette gjorde sig også gældende, da fire af de seks poster, som blev præsenteret på konferencen, omhandlede netop disse receptorer og deres rolle i cancer. Et af de primære områder, hvor EGFR/EGFRvIII signalering spiller en afgørende rolle, er i udviklingen af GBM. Her gav Professor Webster K. Cavenee (Director, Ludwig Institute for Cancer Research, San Diego) desuden en overbevisende præsentation af de molekylære mekanismer, som

netop er involveret i udviklingen disse ondartede hjernetumorer.

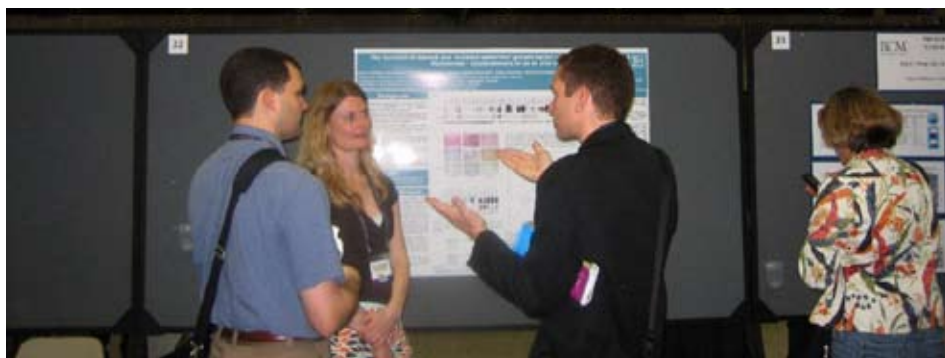
Cavenee stillede og besvarede blandt andet tre spørgsmål, som ofte bliver stillet inden for kræftforskningen: Er mutationer nødvendige for vedligeholdelsen af en tumor? Kan mutationer indvirke på tumor heterogeniciteten? Påvirker individuelle mutationer sensitiviteten af en tumor? Her fremlagde han bl.a. evidens for, hvor vigtig EGFRvIII er for væksten af EGFRvIII udtrykkende glioblastomer, og hvordan relativt få EGFRvIII udtrykkende glioblastomceller kan påvirke heterogeniciteten af GBM ved at tilskynde væksten af glioblastomceller, som udtrykker vildtype EGFR, formentlig via cytokinerne interleukin-6 og -8. Herudover påviste han, hvordan EGFRvIII indvirker på sensitiviteten over for terapeutisk behandling. Hele foredraget kan ses på www.aacr.org.

Anti-EphA2 behandling

Der er stor fokus på udvikling af cancerbehandling rettet mod specifikke molekyler, som er overudtrykt i cancerceller i forhold til normalt væv. EphA2 er en overfladereceptor,

som er overudtrykt i en række forskellige cancerformer, heriblandt bryst-, lunge-, kolon-, ovarie- og prostata-cancer. EphA2 er en markør for dårlig prognose, og resultater tyder på, at EphA2 er involveret i tumor metastasering og angiogenese. I de seneste år har der være et stigende fokus på funktionen af EphA2 i cancerceller og muligheden for at udvikle terapi rettet mod EphA2. EphA2 er en receptor tyrosinkinase, som ekstracellulært binder ephrinA ligander, hvorved receptoren aktiveres, internaliseres og nedbrydes i cellen.

På vores laboratorium har vi for nyligt publiceret, at EGFR inducerer ekspresionen af EphA2 i cancerceller. Det blev understøttet af resultater præsenteret på AACR fra MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, som viste, at øget EphA2 ekspresionen korrelerede med øget niveau af phosphoryleret EGFR og med RAS mutationer detekteret ved immunhistokemi på tumorvæv fra ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) patienter. EphA2 kan især være relevant i cancer med RAS mutationer, som er resistente over for EGFR rettet behandling. På MD Anderson Cancer Center prøver de



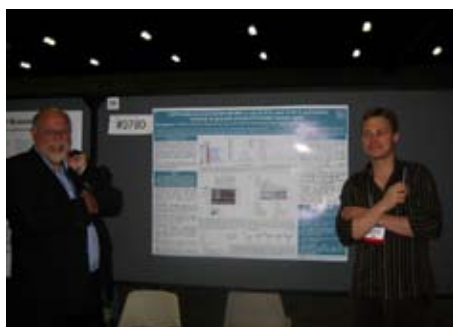
Post doc. Marie Stockhausen fra Strålebiologisk Laboratorium, Rigshospitalet ved AACR's årsmøde 2007, hvor hun præsenterer resultater fra en ny hjernetumormodel.

nu at undersøge, om de kan hæmme tumorvækst i en NSCLC in vivo model ved at nedregulere EphA2 med specifikt siRNA, som forhindrer translationen af EphA2 mRNA.

En anden strategi til at hæmme cancerceller, som overudtrykker EphA2, involverer specifikke antistoffer. Firmaet MedImmune (Gaithersburg, MD, Bothwell, WA) præsenterede på AACR et humant antistof konjugeret til en mikrotubuli-hæmmer, som selektivt binder til EphA2. Når antistoffet binder til receptoren internaliseres receptor-antistof komplekset, hvorefter mikrotubulihæmmeren inhiberer cellevækst og inducerer programmeret celledød. In vivo studier i mus viser, at antistoffet signifikant hæmmer væksten af tumorer, som overudtrykker EphA2. En fordel ved at behandle med antistoffer er antistof-afhængig cellulær toksicitet, hvor man får en forøget selektiv hæmning af tumorceller, da immunforsvarets celler (monocyttter/makrofager, dendritceller, NK-celler og neutrofile celler) fagocyterer og eliminerer de cancerceller, som har bundet antistof på overfladen. Der er også en række andre forskere, som arbejder med andre metoder til at hæmme tumorceller, som overudtrykker EphA2, og der vil helt sikkert ske meget inden for dette felt i fremtiden.

Genterapi

Genterapi har gennem de sidste to årtier været i forskningens søgelys som alternativ behandlingsform til cancer. Der er med cancer genterapi i dag foretaget i alt 900 kliniske afprøvninger i verden, hvoraf størstedelen er foretaget siden år 2000. Cancer genterapi



Forskningsleder Hans Skovgaard Poulsen (tv) og forskningsassistent Peter Andersen (th) fra Strålebiologisk Laboratorium, Rigshospitalet, hvor Peter præsenterer resultater om et interferon induceret protein (IRF-1), som reguleres af vækstfaktor-receptoren EGFR i cancerceller.

var også en naturlig del af programmet til AACR's årsmøde 2007. Grundet de næsten uendelige muligheder for design af et cancer genterapi produkt, er forskningen på dette område utrolig vidtspændende og heterogen.

En central del af cancer genterapi forskning er specifik cancer targetering af den terapeutiske effekt. Der er mange metoder, hvorpå specifik targetering kan opnås, men en af de mest brugte metoder er transkriptionelt targeteret genterapi. Metoden bygger på udvælgelsen af promotorregioner, som er højt og specifikt aktive i den specifikke cancerfænotype, mens deres aktivitet er slukket i raske celler i kroppen. Ved at placere sådanne promotorregioner foran et terapeutisk gen sikrer man en specifik og høj ekspression af det terapeutiske genprodukt, og man opnår dermed, at den terapeutiske effekt kun rammer cancercellerne. Strålebiologisk labororium har netop udnyttet dette koncept til design af genterapi til småcellet lungecarcino-

ma (SCLC). Forskning inden for dette område blev repræsenteret på AACR ved præsentationen af promotor kandidater til bl.a. mesothelioma samt adrenal cortical carcinoma. Udvalgelsen af promotor kandidater er specifikt for cancerfænotypen, medmindre man bruger et mere generelt cancer promotor system, såsom præsenteret på AACR ved brug af promotorregioner for carcinoembryonalt antigen samt teleomerase. Targetering kan udover transkriptionelt targetering være baseret på eller udviklet ud fra selve vektoren, hvori det terapeutiske DNA pakkes og transporteres. Der er stadig ikke opnået konsensus omkring det bedste valg af vektor til genterapi, hvilket også blev afspejlet i forskningsresultaterne på dette område. Forskningen er overordnet delt i to lejre – brugen af en nonviral vektor eller en viral vektor. Derudover er der også tiltag som udnytter modificerede bakteriestammer som vektor. Targetering opnås enten ved egenskaber i vektoren selv eller ved brug af ligander, som kan binde til overflademolekyler på cancerfænotypen af interesse og dermed sikre specifik interaktion mellem vektor og cancercelle. De mest brugte virale vektorer er adenovirus samt herpes simplex virus, hvor der stadig bliver arbejdet intenst på at modificere vektorerne, således at de giver et minimum af immunologiske sideeffekter, men stadig har optimal transfektionskapacitet. En specifik gruppe af modificerede virale vektorer – de onkolytiske virale vektorer – replikerer i og lyses specifikt (relativt) cancerceller og har dermed også en indbygget terapeutisk effekt. Udover de mere traditionelle brugte vira til dette formål, såsom

AACR - 100 års fødselsdag

adenovirus, blev der på AACR også præsenteret nye virustyper. Blandt andet blev der præsenteret en nyudviklet onkolytisk virus, Seneca Valley Virus, som var velegnet til cancertyper med neuroendokrin fænotype såsom SCLC. De immunologiske sideeffekter ved brug af virale vektorer er hovedgrunden til, at der også er stor fokus på brugen af nonvirale vektorer, som på AACR hovedsageligt var repræsenteret ved brugen af liposom nanopartikler i forskellige udformninger.

De terapeutiske gener til cancer genterapi præsenteret på AACR udgjorde et bredt udsnit af de terapeutiske strategier, som ellers ses på genterapimarkedet. Forskningen var rettet mod brugen af tumor suppressor gener, proapoptotiske gener, enterotoxiner, interleukiner (immunoterapi) samt suicidegener. Sidstnævnte gruppe dækker over brugen af virale eller mikrobielle enzymer, som kan omdanne ikke-toksiske prodrugs til et toksin. Brugen af suicidegener har vi på vores laboratorium fundet særdeles anvendelig til SCLC (se abstrakt af Christensen et al.).

Tumor suppressor gener

Tumor suppressor gener (TSG) er gener som er direkte involveret i reguleringen af forskellige cellulære processer såsom celledeling, differentiering, og apoptose (celledød). De kan beskytte et væv fra ukontrolleret celledeling ved at inducere apoptose. Inaktivering af disse gener er derfor ofte relateret til tumordannelse, hvilket betyder, at reaktivering af diverse tumor suppressor gener kan danne basis for udvikling af nye tumor specifikke terapier. Et af fo-

kusområderne på AACR var derfor det terapeutiske potentiale i genetablering af inaktiverede tumor suppressor gener ved anvendelse af små molekyler.

p53 er det oftest inaktiverede TSG i de fleste humane tumorer. p53 proteinet er en transkriptionsfaktor, som under DNA beskadigelse virker ved at regulerer transkriptionen af forskellige gener involveret i reparering af DNA, cellecycelus kontrol og apoptose. Mutationer i p53 ses i mindst 50% af humane tumorer og oftest er disse mutationer i proteinets DNA-bindende domæne, hvilket resulterer i, at p53 ikke kan binde til DNA. Dette forhindrer p53-afhængig gentranskription og dermed p53-medieret tumor suppression. Mutationer er dog ikke den eneste mekanisme, hvorved p53 bliver inaktiveret. Inaktivering af p53 kan nemlig også ske ved en konstant nedbrydning af proteinet via forskellige inhibitorer, såsom HDM-2, hvilket ses i tumorer, der udtrykker vildtype p53.

Idet en væsentlig del af humane tumorer har en inaktiv p53, vil en oplagt terapeutisk tilgang være at genetablere p53s tumor suppresserende funktion. Det er bl.a. lykkedes for Dr. Gelina Selevaniva fra Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, at identificere små-molekyler, der kan reaktivere p53 i tumor celler in vitro og i muse xenograft modeller in vivo. Et af de molekyler, kaldet RITA, er i stand til at binde til vildtype p53 i tumorer og forhindrer det i at binde til HDM2 og dermed blive nedbrudt. Det resulterer i akkumulering af p53 i tumorceller og inducerer apoptose samt inhiberer tumorvækst i xenografts på muse. Et andet molekyle, nemlig PRIMA-1, kan derimod binde til mutant p53 og

inducere en konformationsændring, der gør p53 i stand til at binde DNA. Det resulterer i transkription af en række targetgener og efterfølgende apoptose. In vivo studierne i mus med PRIMA-1 viser, at det har en anti-tumor effekt både ved intratumoralt og intravenøs injektion uden nogen toksisitet. Effekten af intravenøs administration betyder, at systemisk behandling med PRIMA-1 vil være muligt, hvilket vil være vigtigt for patienter med højt metastaserende cancersygdomme, såsom SCLC. Ud over PRIMA-1 og RITA er der identificeret andre små molekyler, der er i stand til at reaktivere inaktiverede TSG og dermed inducere celledød og inhibere tumorvækst i xenografts på muse. Nutlin-3 er endnu et eksempel, som er effektiv i cancer-celler, der overudtrykker HDM2. Små reaktiverende molekyler ser derfor ud til at have stor potentiale som anticancer lægemiddel, og ved at kombinere dem med andre terapeutiske gener eller kemoterapi og stråleterapi, vil man muligvis kunne effektivisere cancercelledød i diverse tumorer.



Forskningsassistent Roza Zandi (tv) og Ph.d.-studerende Alice Bjerregaard Larsen (th) fra Strålebiologisk Laboratorium, Rigshospitalet som fanebærere ved AACRs åbningsceremoni, hvor halvjerds forskellige flag repræsenterede alle AACR medlemsnationerne.

Abstracts fra Strålebiologisk Laboratorium præsenteret ved AACR 2007

The function of normal and mutated epidermal growth factor receptors in Glioblastoma Multiforme - Establishment of an *in vivo* and *in vitro* model

Marie-Thérèse Stockhausen¹, Mette Villingshøj¹, Mogens Spang-Thomsen², Helle Broholm³, Michael Kosteljanetz⁴, Hans Skovgaard Poulsen¹

¹Department of Radiation Biology, The Finsen Center, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark, ²Institute of Molecular Pathology, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark, ³Department of Neuropathology, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark, ⁴Department of Neurosurgery, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary brain tumor in adults with an average incidence of 2-3 new cases per 100.000 in a population each year. GBM is a very heterogeneous tumor, though some molecular changes are characteristic for the disease. Among the most common are amplification or over expression of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), a receptor tyrosine kinase involved in proliferation, migration and tumor growth; mutation or deletion of PTEN, a crucial regulator of the PI3-k/Akt pathway important for survival and resistance to apoptosis; as well as over expression of several growth factors such as EGF, TGF α and VEGF. In addition, some GBMs express the tumor specific variant EGFRvIII which lacks part of the extracellular, ligand binding domain of the wild-type EGFR and which shows constitutive activation. The mutated receptor has been implicated in *in vitro* experiments and in animal models to confer an extra growth promoting and tumorigenic effect to the cells. On a macroscopic level, histopathological extensive areas of necrosis surrounded by pseudopalisading cells and excessive angiogenesis characterize GBMs. Despite multimodal therapy it is still not possible to cure patients with GBM, and the median survival after diagnosis is around 14 months. Due to its heterogenic nature it has long been postulated that individualized treat-

ment is the best way to cure GBM patients and thus it is of great importance to study molecular mechanisms behind the disease, and to develop screening methods by which it will be possible to select patients for specific treatments.

Up to date there are no satisfactory *in vitro* models representing GBM, since EGFR amplification and over expression as well as expression of the tumor specific EGFR mutant EGFRvIII exclusively seem to be *in vivo* phenomenon. In order to establish a good model for GBM both *in vivo* and *in vitro* we have subcutaneously xenografted GBM tissue from patients diagnosed with GBM according to WHO 2000 guidelines onto the flanks of nude mice. The tumors have been serially passaged onto new mice when reaching the maximal ethical size. After each passage, the tumors have been diagnosed as GBM and the expression of EGFR, EGFRvIII and p53 has been investigated by IHC and Western blotting. When established on mice the tumors have been dissected out and allowed to grow *in vitro*. This model enables us to test new treatment modalities both *in vitro* and *in vivo* as well as to investigate the underlying mechanisms behind the disease. Data regarding the frequency of EGFR over expression and EGFRvIII expression as well as establishment of GBM cell lines will be presented at the meeting.

Improved response by co-targeting EGFR/EGFRvIII and c-Src

Mette Villingshøj¹, Peter Andersen¹, Marie Stockhausen¹, Lone Ottesen² and Hans S. Poulsen¹

¹Department of Radiation Biology, The Finsen Center, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ²Medical Department, AstraZeneca, Roskildevej 22, Albertslund DK-2620, Denmark

The epidermal growth factor receptor (EGFR) and its family members are often found overexpressed and/or mutated in a broad spectrum of human cancers, which classifies them as some of the most frequently implicated cell-surface markers of these malignancies. The enhan-

ced or altered signaling capacity of EGFR is usually caused by amplification of, or mutations in, the EGFR gene. The constitutively active type III EGFR deletion mutant (EGFRvIII) is the most frequently detected EGFR mutation in human cancer. Both EGFR and EGFRvIII are believed

Improved response by co-targeting... *Fortsat fra forrige side*

to contribute to increased tumorigenicity. Recent results have demonstrated that the non-receptor tyrosine kinase c-Src is involved in EGFR mediated signaling and works synergistically with EGFR in tumor proliferation, invasion and metastasis. We hypothesized that co-targeting EGFR and c-Src by using the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib (IRESSA) and the dual specific c-Src/Abl kinase inhibitor AZD0530 would result in improved response, as compared to either agent alone. In the two human cancer cell lines A431 and HN5, both of which overexpress EGFR, the

IC₅₀ of IRESSA was 0,12 µM and 0,03 µM respectively. In contrast, the EGFRvIII expressing cell line NR6M showed an IC₅₀ of 1,9 µM. Additionally, AZD0530 IC₅₀ for A431 and HN5 were approximately 6-fold higher (A431 = 0,75 µM and HN5 = 0,17 µM), whereas NR6M had a lower IC50 of 0,75 µM. Combined treatment with these inhibitors showed an additive effect on cell proliferation as compared to treatment with either inhibitor alone. Furthermore, AZD0530 was found to be an effective inhibitor of cell migration

Role of interferon-associated genes activated by EGFR in human cancer cells

Peter Andersen¹, Mikkel W. Pedersen¹, Anders Woetmann², Marie Stockhausen¹, Niels Ødum² and Hans S. Poulsen¹

¹Department of Radiation Biology, The Finsen Center, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark; ²Institute of Molecular Biology, Department of Immunology and Institute of Medical Microbiology and Immunology, University of Copenhagen, Blegdamsvej 3, 2200, Copenhagen N, Denmark

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is frequently amplified and/or mutated in human cancer and abnormal signaling from this receptor is believed to contribute to a malignant phenotype. In a search for EGFR and the mutated EGFR variant EGFRvIII regulated genes, a module of genes, whose expression previously have been associated with induction by interferons, were found to be specifically upregulated by ligand activated EGFR.¹ Here we demonstrate that EGFR expressing human cancer cell lines (A431 and HN5) and a number of mammalian cell lines stably overexpressing EGFR increase the expression of the module. Interferon Regulatory Factor 1 (IRF-1), a prototypical member of the interferon associated module, was studied in detail and its expression found to increase in response to EGF treatment. Cells expressing the constitutively active cancer specific variant EGFRvIII were unable to increase the levels of IRF-1. The increase in IRF-1 protein levels correlates with EGFR mediated phosphorylation of the signal transducers and activators of

transcription 1 (STAT1) and STAT3. In addition, both STAT1 and STAT3 bound the IRF-1 promoter in response to EGF treatment, suggesting that the increase in IRF-1 expression upon EGFR activation is mediated by STATs. We also demonstrate that IRF-1 is expressed in an EGF dose-dependent manner, which correlates with inhibition of cell proliferation and that IRF-1 expression on its own is able to induce a similar inhibition. The expression of IRF-1 and the inhibition of EGF stimulated cell proliferation were dependent on Src kinase activity as the dual specific Abl/c-Src kinase inhibitor AZD0530 reduced the growth inhibitory effects of high EGF concentrations. These results suggest that cells acquiring sustained high activity of oncogenes such as EGFR and BCR/ABL² are able to activate genes, whose products mediates growth arrest and which potentially could play a role in alarming and activating the immune system leading to elimination of the awry cells.

1. Pedersen, M.W. et al. *J. Cell Biochem* 96, 412-27 (2005)

2. Hakansson, P. et al. *Exp. Hematol* 32, 476-82 (2004)

The role of EGF-induced EphA2 expression in EGFR mediated cancer cell proliferation and motility

Alice Bjerregaard Larsen, Marie Thérèse-Stockhausen, and Hans Skovgaard Poulsen

Department of Radiation Biology, The Finsen Center, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark.

The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a receptor tyrosine kinase that plays an important role in the

regulation of cell proliferation and motility. EGFR and its ligands is a well-characterized receptor-ligand system that

The role of EGF-induced EphA2 expression... *Fortsat fra forrige side*

is involved in the development and progression of tumors originating from the brain, lung, breast, colon, ovary, and head and neck. We have identified the receptor tyrosine kinase EphA2 as an EGFR transcriptional target in cancer cells (1,2). EphA2 belongs to the Eph receptor family, which is the largest group of receptor tyrosine kinases in higher eukaryotes. The Eph receptor family is divided in two major classes (EphA and EphB) based on similarity of their extracellular domain sequences and their binding affinities for ephrin-A and ephrin-B ligands. The Eph family of receptors has mainly been associated with neuronal development. However, EphA2 is frequently overexpressed in advanced cancers, and evidence suggests that EphA2 contributes to multiple aspects of the malignant character including angiogenesis and metastasis. In contrast, recent studies have shown that EphA2 can function as a tumor suppressor in specific cancer. These results strengthen the importance of further investigating the role of EphA2 in tumorigenesis. We are investigating the role of EGF-induced EphA2 expression in EGF-induced cell signaling, proliferation and motility. We have shown that the EGF-induced EphA2 expression in human cancer cells is dependent on activation of the MEK signaling pathway and on activation of the EphA2 promoter (2). Furthermore, we have shown that ligand activated EphA2 affects

EGF-induced cancer cell motility by inhibiting cell migration and modulating the migration pattern (2). These results indicate that EphA2 could play a significant role in regulating EGF-induced migration of human cancer cells. Here, we show that ligand stimulation of EphA2 inhibits ERK1/2 activity and cancer cell proliferation. However, ligand activated EphA2 have no effect on neither EGF-induced ERK1/2 phosphorylation, nor on EGF-induced cell proliferation. These results indicate that ligand activated EphA2 could play an important role in regulating cancer cell proliferation in absence of EGFR activation. Ligand activated EphA2 could function by directly inhibiting cancer cell proliferation and motility, supporting a tumor suppressive role of EphA2. Alternatively, EphA2 could have ligand-independent effects cancer cell proliferation and motility, and that ligand stimulation of EphA2 leads to termination of ligand-independent effects.

1. Pedersen M.W., Pedersen N., Damstrup L., Villingshøj M., Rieneck K., Bovin L.F., Poulsen H.S. J. 2005 *Cell. Biochemistry*, 96:412-427.

2. Larsen A.B., Pedersen M.W., Stockhausen M., Grandal M.V., van Deurs B., and Poulsen H.S., 2007 *Mol. Cancer Res.*, in press.

Comparison of therapeutic genes for gene therapy for small cell lung cancer

Camilla L. Christensen¹, Nina Pedersen¹, Mikkel Rohde², Hans S. Poulsen¹

¹Department of Radiation Biology, The Finsen Centre, section 6321, Copenhagen National University Hospital, DK-2100 Copenhagen, Denmark, ²Apoptosis Laboratory, The Danish Cancer Society, DK-2100 Copenhagen, Denmark

Small cell lung cancer (SCLC) is a highly metastatic disease with poor prognosis and novel treatment strategies are therefore in great demand. Treatment must, due the disseminated nature of the cancer, be performed systemically and requires a high level of targeting. We have developed a transcriptionally targeted gene therapy approach utilising promoters identified as highly and specifically active in SCLC. Only a few therapeutic genes have been tested for gene therapy for SCLC. The aim of the current project was to test various conventional and novel therapeutic genes and directly compare their efficacy *in vitro* before moving on to preclinical testing *in vivo*.

The therapeutic genes were tested by transient transfections into SCLC cell lines using the SCLC specific promoter, INSM11, and cell survival evaluated by MTT and/or luciferase reporter assays.

The most successful approach so far has been the use of the suicide gene Herpes Virus thymidine kinase (HSVtk) gene in combination with the prodrug Ganciclovir (GCV), which was found to mediate up to 80% cell death. Approaches to optimize the HSVtk/GCV system have included replacement of GCV with the prodrug penciclovir (PCV), which is less cytotoxic to untransfected cells. Another suicide gene, yeast cytosine deaminase

Comparison of therapeutic genes... *Fortsat fra forrige side*

(YCD) fused with the yeast uracil phosphoribosyl transferase (YUPRT) gen, was found to mediate similar cytotoxic effect in combination with the prodrug 5-fluorocytosin (5-FU). The fusion gene shows superior effect to the YCD gene alone. The YCD-YUPRT/5-FU dual suicide system has the advantage that it unlike the HSVtk/GCV system offers a gap junction independent bystander effect and also targets non-proliferating, dormant cancer cells. This system has been reported to have a synergistic interaction with the HSVtk/GCV system and this double suicide effect is currently being evaluated.

Our studies also showed that restoring the tumor suppressor functions of p53 or retinoblastoma (Rb), which are lost in more than 80 % of SCLC, only had minor effect on cell death. Two other tumor suppressor genes, Fhit and

FUS1, which are lost in most SCLC, are currently being tested for comparison. A truncated form of the proapoptotic protein Bax (tBax) with increased apoptotic activity was tested and showed up to 30 % cell death. A completely different strategy targets the heat shock proteins (Hsp), which are essential for cancer cell survival. Nonetheless, a dominant negative form of Hsp40 cochaperone, which inhibits Hsp70 activity, did only result in minimal cell death. In conclusion transcriptionally targeted gene therapy utilizing suicide genes has shown to be the most promising gene therapy strategy for SCLC.

1. Pedersen, N., Pedersen, M.W., Lan, M.S., Breslin, M.B., and Poulsen, H.S. *Cancer Gene Ther.* 2005

Identification of novel tumor suppressor gene candidates in small cell lung cancer and glioblastoma multiforme for use in cancer gene therapy

Roza Zandi¹, Berthe Marie Willumsen², Nina Pedersen¹, Hans Skovgaard Poulsen¹.

¹Department of Radiation Biologi section 6321, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark, ²Department of Molecular Cell Biology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Small cell lung cancer (SCLC) and glioblastoma multiforme (GBM) are two deadly cancer types to which, at present, there are no satisfactory treatments. There is thus an urgent need for development of more efficient treatment modalities for patients with these two cancer forms. One intriguing modality is cancer gene therapy and one the most common approaches is tumor suppressor restoration therapy. In tumor suppressor restoration therapy a wild-type tumor suppressor gene (TSG) is introduced into cancer cells, in which the gene is inactivated, to restore the cell's normal gene functions. Such introduction of TSGs in the cancer cells generally induces apoptosis and/or cell cycle arrest. Gene therapy using various known and newly identified TSGs as therapeutic genes have reached clinical trials for treatment of several cancer types. However, as different types of cancers have different tumor suppressor deficiencies, the strategy must be customized to each type. Thus, the aim of this study is to

identify and characterize novel TSG candidate(s) specific for GBM and SCLC, which eventually can be tested for use in cancer gene therapy. By a global gene expression analysis (Affymetrix) on a large panel of SCLC cell lines, corresponding tumor xenografts, and transformed mouse cell lines, we have identified four genes, whose expression is markedly downregulated in cancer and transformed mouse cell lines compared to normal cells and tissues. This was further verified by semi-quantitative RT-PCR. To determine whether they possess tumor suppressing activity we are currently investigating the effect of overexpression of each of these genes on cell proliferation, migration and cell cycle arrest by transiently transfecting selected SCLC, GBM and transformed mouse cell lines. If any demonstrate tumor suppressive activity in GBM or SCLC or both, they will be chosen as potential candidates for the development of gene therapy for patients with these type of cancer.

Horizons II Lung Cancer Expert Forum og ESMO Chest Tumors International Symposium (EIS) i Geneve: Hvad tales der om?



Af
Edyta Maria Jablonska
Afdelingslæge, PhD
Onkologisk afd., Vejle Sygehus

Resumé

Horizons II konferencen, som afholdtes i Geneve den 29.03.07 blev en succesfuld gentagelse af det første Horizons møde, der fandt sted i Hamborg sidste år. Ideen med at organisere den slags konferencer er at etablere et multinationalt og – disciplinært forum for lungekræftbehandlingen. Horizons I var et forsøg på at imødegå den manglende interesse og støtte fra det offentlige, at udbrede viden samt nedbryde tabuer om lungekræft. Horizons II blev denne gang efterfulgt af et 3-dages videnskabeligt symposium om "Chest Tumors", arrangeret af European Society of Medical Oncology (ESMO).

På trods af at sygdommen lungecancer må opfattes som en trussel mod samfundene rundt om i verden, har behandlingsresultaterne indtil 1990'erne været meget skuffende,

og der har været stor mangel på viden om sygdommen blandt læger, ringe folkelig oplysning, ringe støtte samt mangel på informationer om forebyggelse og behandling i bred forstand. Flere millioner rammes årligt af sygdommen, og hvis man ikke gør noget ved denne situation, kan det få katastrofale følger.

Som et positivt udgangspunkt blev konferencen indledt med Nick Thatcher's (UK) foredrag, hvor han minde os om de forskellige etaper på en lang vej frem mod de aktuelle muligheder for lungekræftbehandling. Den første pneumonektomi udførtes i 1933, og kemoterapien blev født i 1946. Sammenhængen mellem rygning og lungekræft rapporteres allerede i 1950 af Dr. Doll og kolleger fra England, men først efter år 2000 har man gradvist implementeret større kampagner samt en strengere lovgivning for både aktiv og passiv rygning i en række lande. Et af de basale stoffer i den cytostatiske behandling, cisplatin, blev opdaget i 1965, men først i 1990 kunne man påvise en dokumenteret indflydelse på overlevelsen ved dissemineret NSCLC, som har resulteret i en median overlevelse på 6-8 måneder. Kombination af platin-derivater med nyere cytostatika har medført en yderligere, om end meget beskedne forbedring på 8-10 måneder. I 2005 dukkede det første studie af fase III med platinumbaseret kombination +/- Bevacizumab (monoklonalt antistof mod VEGF-R) op i USA, hvor man har overskredet 12 måneders median overlevelse. Forskellen på OS har ligget på 12,3 versus 10,3 måneder og RR på 38 versus 15 % (Sandler et al.: *NEJM*, 2006;355:2542-50). Efterfølgende blev denne kom-

bination i oktober 2006 godkendt af FDA, som 1. linie standardbehandling mod avanceret NSCLC. Entusiasmen blev ikke delt af andre lande, hvor man med lidt skepsis afventer færdiggørelsen af yderligere Bevacizumab studier. Denne kombination anvendes ikke til patienter med planocellulær carcinom eller med hæmoptyse, og det vides endnu ikke, hvordan man skal forholde sig overfor dem, som er under AK-behandling. Studiet har også vist, at de hyppigste gener: stigende blodtryk, proteinuri samt hovedpine for størstedelen har været relativt beskedne. Der gik altså mange år fra Landmark i 1971 antog, at tumordannelse afhænger af angiogenesen, og siden Ferrara i 1989 identificerede VEGF til, at disse opdagelser blev bragt til anvendelse i klinikken.

Der gik endnu længere tid, efter at man i 1962 identificerede EGF og i 1980 opdagede EGF-R, til at effekten af målrettet terapi med Gefinitib og Erlotinib blev dokumenteret. I 2004 påviste man, at Erlotinib anvendt som 2. linie forlænger overlevelsen hos patienter med NSCLC (Shepherd et al., *NEJM*, 2005, 353:123). Gefinitib blev derimod i 2005 trukket tilbage på grund af de foreløbige negative resultater. Thatcher resumerede, at der på nuværende tidspunkt foregår cirka 500 studier med NSCLC og 139 studier med SCLC patienter rundt om i verden.

Patienternes situation er desværre ikke ens. Ud fra det europæiske perspektiv viser det sig, at hos mænd er både incidens og dødelighed generelt faldende, mens disse stiger markant hos kvinder, bl.a. i Danmark, UK og Ungarn. I 2004 forårsagede lungekræft 20 % af alle 1,7 millioner kræftdødsfald.

90 % af alle lungekræfttilfælde regnes for at være tobaksrelaterede. Det blev påpeget, at 50 % af lungekræftpatienterne får stillet deres diagnose tilfældigt, efter de har henvendt sig til deres praktiserende læge på grund af et andet problem. Manglende screeningsmetoder har altid været en akilleshæl, og der eksisterer intet bevis for, at screening ændrer prognosen for lungecancer. Den spirale CT-skanning giver nu mulighed for at kunne afsløre 5 mm store læsioner, som vil kunne kureres.

Fra det asiatiske perspektiv anses problemet for at være enormt, og man kalkulerer med 11 millioner nye tilfælde, 7 millioner døde og 25 millioner levende med lungekræft indtil 2030, hvis rygevanerne ikke ændres. Store kampagner i den vestlige verden har ført til rygestop for mange, mens der i selve Kina er 320 millioner rygere. Kina står for 39 % af verdens tobaksproduktion. Forekomsten er langt større hos mænd, især i Korea, Kina, Japan og Filippinerne. Dødeligheden hos kvinder er overraskende højere, end man ville forvente baseret på rygningens rate, som f. eks. hos koreanske kvinder kun er på 6-7 %. Derfor påpeges der andre faktorer, som gør, at asiatisk NSCLC er anderledes end den vestlige, og som samtidig kunne spille en væsentlig rolle hos asiater, bl.a. måden, man tilbereder mad på, med karcinogener i madlavningsdampene. Herudover anses genetiske faktorer for at være mere signifikante i lungekræftudviklingen i dette område. 70 % af de asiatiske kvinder med lungekræft udvikler et adenokarcinom, og hos helt op mod 61 % af dem kan man påvise EGFR mutationer. Det bemærkes, at både

respons på kemoterapi samt overlevelse er lidt bedre hos asiatisk NSCLC end hos vestlig NSCLC. En stor hyppighed af EGRF mutationer kan derfor ikke nødvendigvis betragtes som værende en dårlig prognostisk faktor hos asiater.

Situationen i Latinamerika afviger endnu mere fra det optimale sammenlignet med Vesten, idet 80 % af patienterne diagnosticeres i det inkurabelt stadie. Blandt de 23 lande beliggende i dette område har Brasilien, Argentina, Colombia, Chile og Mexico den største lungekræftincidens hos mænd. Tendensen hos kvinder er generelt lavere, og de har et betydeligt mindre tobaksforbrug på 5-35 % sammenlignet med 25-55 % hos mænd. Det understreges også, at diverse kulturelle og sociale forhold kan resultere i en forsinket adgang til diagnostik, der bl.a. kan være afhængig af patientens aktuelle sygeforsikring. Behandlingen kan således foregå i enten den offentlige eller den private sektor, som varierer fra sted til sted. Hvad angår implementering af nye behandlinger, har Brasilien f. eks. sin egen politik, der mest er bygget på en økonomisk analyse. I den offentlige sektor i Latinamerika tilbydes der ikke 2. linie behandling, som derimod kun finder sted på private hospitaler.

Med hensyn til andre geografiske forskelle blev der gjort opmærksom på, at man i Nordamerika traditionelt mest har brugt carboplatin og taxaner (90 %) mod avanceret NSCLC, mens dette regime i EU kun udgjorde 8 % - her har der altid været en større tendens til at anvende cisplatin, ofte i kombination med gemcitabin.

På konferencen var der enighed om, at den optimale lungekræftbe-

handling er blevet langt mere kompleks og kræver en multidisciplinær planlægning afhængig af sygdommens stadie samt identifikation af nogle prognostiske faktorer, som tillader en mere individuel - "tailored" - behandling. Udenfor USA, hvor der tilføjes Bevacizumab, er det platinbaseret kemoterapi med et af 3. generationsstofferne der anbefales til patienter i stadie IIIB med pleuraeksudat og stadie IV, hvor maksimalt 3-4 serier synes at være tilstrækkelige. De to dokumenterede hovedgevinstresultater i en forbedring af livskvaliteten samt længere overlevelse med median survival på 8-10 måneder.

For cirka 8 år siden kom de første beviser for 2. linie kemoterapi (*Shepherd et al.: JCO, 2000; 18: 2095-2103*), hvorefter Taxotere blev godkendt som et andet valg. Permetrexed har et par år efter vist en ligeværdig effekt med lidt færre bivirkninger og står nu som et "patient friendly" alternativ (*Hanna et al.: JCO, 2004;22:1589*). Som tidligere anført er der på nuværende tidspunkt også en tredje mulighed med Erlotinib, hvor det understreges, at selve tumorens respons ikke er væsentlig for at få gavn af denne behandling, men derimod patienternes kliniske tilstand. Alle tre stoffer bør anvendes i overensstemmelse med patienternes PS, rygeanamnese, histologi samt molekylære faktorer. De sidstnævnte er stadigvæk under afprøvning, og der afventes andre studier, der vil hjælpe med at afklare, hvorvidt man bør betragte EGRF-mutation som en prognostisk og prædiktiv faktor.

Der blev også nævnt andre lovende biomarkører. EGFR-1 (*Epidermal Growth Factor Receptor 1*) har vist en

relation til overlevelsen hos radikalt opererede NSCLC. Lavere rater af EGFR-1 peger på kortere OS. Derimod kan højere rater af RRM1 (*ribonukleotid reductase M1*, som er et nøgleenzym i DNA syntesen) tyde på længere overlevelse hos denne gruppe. Hos patienter med dissemineret stadie kan genetisk polymorfi (ERCC1) influere på både toksicitet og respons på kemoterapi.

Også indikationerne for adjuverende kemoterapi til radikalt resekerede NSCLC blev opdateret. Indtil videre anbefales denne behandling ikke til patienter med stadie IA/IB, da der ikke er blevet dokumenteret nogen sikker overlevelsesgevinst.

Det fremhævedes, at listen med de aktive stoffer mod NSCLC konstant vokser, og der er flere nye på vej, bl.a. vandetanib, sorafenib og vinflunine.

Der var igen fornyet interesse for PORT analyse, og man efterlyste nye studier med den rigtige stratifikation for at belyse effekten af adjuverende strålebehandling. Der blev også fokuseret på, at en ny version af TNM klassifikationen kan forventes på *IASLC World Lung Cancer Congress* i Seoul senere i år.

Der afholdtes også et ekstra satellit symposium om anti-EGFR monoklonale antistoffer, bl.a. Cetuximab. Der foreligger et par små studier, hvor Cetuximab er tilføjet platin-baseret kemoterapi som første linie behandling. Et af de mest lovende af disse studier har vist responsrater på 35 % versus 28 % samt 'overall survival' på 8,3 måneder versus 7,3. To års overlevelsen har vist en signifikant forskel med survival rates på 16 % versus 0 % (*Rosell et al. : JCO,2004;22.Suppl. 14*). Det nævnes

ligeledes, at Cetuximab sandsynligvis kan forstærke respons på 2.linie behandling med Taxotere.

En helt anden tankegang præsenterer anti-MUC1 vacciner, der nu undersøges som 'maintenance' terapi til patienter med avanceret NSCLC, som har responderet (PR/NC) på standardbehandling. Præparatet hedder *Stimuvax* og er en BLP25 liposome vaccine rettet mod MUC1 specifik tumor antigen, som er en unik glykoprotein mucine identificeret på kræftcellers overflade. Sammenlignet med 'best supportive care (BSC)' har *Stimuvax* i de tidligere studier, især hos IIIB patienter, ført til betydelige overlevelsesforbedringer med 'overall survival' på 30,6 måneder versus 13,3 og 3-år overlevelsen på 49 % for *Stimuvax* versus 27 % BSC alene (*Butts et al. JCO, 2005;23:6674*).

Fra kirurgisk side blev rationale for kirurgi i N2-sygdom diskuteret. Trods ambivalente holdninger enedes man om, at N2-sygdom repræsenterer en meget heterogen tilstand (fra A1 til A4). Man regner med, at 10 % af patienter med N2-sygdom kan opereres, og kirurgi kan således komme på tale ved minimal N2 sygdom. Såfremt kirurgi anvendes, må denne være mikroskopisk radikal, ellers har det ingen positiv indflydelse på overlevelsen. Mediastinoskopi er fortsat en obligatorisk procedure, og kirurgisk resektion med lobektomi er fortsat at foretrække frem for pneumonektomi. EBUS og EUS spiller en vigtig rolle, hvor den sidstnævnte tillader biopsier fra de lavere N2-stationer. Det rapporteredes, at trods CT, PET og mediastinoskopi forekommer pN2 i cirka 14 % af tilfældene.

'Solitary pulmonary nodule (SPN)'

problematikken blev også drøftet, idet denne er blevet hyppigere forekommende i takt med en mere udviklet diagnostik. Læsionens størrelse anses for at være afgørende. Risikoen for malignitet af læsioner mindre end 3 mm er kun 0,2 %, mens dem på 8-20 mm udgør 18 %. En mere præcis bedømmelse kan findes på web side www.chestX-ray.com/SPN/SPNprob.html.

Der var på konferencen gode muligheder for at diskutere sine egne terapeutiske valg på interaktive sessioner og få dem drøftet med eksperter, ligesom der blev præsenteret flere 'case stories', bl.a. en fra Frankrig, hvor man hos en 35-årig kvinde med avanceret NSCLC havde anvendt 6-7 linier af systemisk behandling. Generelt herskede der på kongressen en betydelig større optimisme blandt deltagerne end tidligere såvel indenfor det præventive som det terapeutiske område.



Geneve

Puljemidler til klinisk kræftforskning

Oversigt over fordeling af Puljen for Infrastruktur for klinisk kræftforskning 2006

Institution/Ansøger	Bevilget beløb
Urologisk Forsknings Enhed, Skejby Sygehus/ Overlæge Michael Borre, Urinvejkirurgisk afd, Skejby Sygehus	300.000
DAPHO/Catherine Rechnitzer, Børneonkologisk afd. 5054, Rigshospitalet	2.000.000
DBCC - Danish Breast Cancer Cooperative Group/ Peer Christiansen, Århus Sygehus	5.000.000
DPCD - Dansk Pancreas Cancer Database/ Michael Bau Mortensen, Kir. afd. A, Odense Universitetshospital	200.000
DPCG - Dansk Pancreas Cancer Gruppe/ Michael Bau Mortenwen, Kir. afd. A, Odense Universitetshospital	800.000
Dansk Leverkræft Gruppe/Frank Viborg Morgensen, Kir. afd. L., Aarhus Sygehus	200.000
DCCG - Dansk Kolorektal Cancer Database og Dansk Kolorektal Cancer Gruppe/Henrik Harling, Kir. afd. K, Bispebjerg Hospital	3.500.000
Dansk Anal Cancer Database/Hanne Havsteen, Onkologisk afd. R, Herlev Sygehus	200.000
DSG - Dansk Sarkom Gruppe/Peter Holmberg Jørgensen, Tumorsektionen, Ortopæd.kir. afd., Aarhus Sygehus.	500.000
Infrastrukturen Syd Vestdansk Kræftcenter, Vejle Sygehus/Anders Jakobsen, Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus	500.000
DLCG - Dansk Lunge Cancer Gruppe/Torben Palshof, Aarhus Sygehus	2.500.000
Dansk Lunge Cancer Register/Erik Jakobsen, Thoraxkirurgisk afd. T, Odense Universitetshospital	1.000.000
DNOG - Dansk NeuroOnkologisk Gruppe/Michael Kosteljanetz, Neurokir. afd., Rigshospitalet	800.000
DNOR - Dansk NeuroOnkologisk Register/ Steinbjørn Hansen, Onkologisk afd, Odense Universitetshospital	700.000
HPNCC-Registret, Hvidovre Hospital/Inge Bernstein, KNPCC-registret, Hvidovre Hospital	200.000
DGC - Dansk Gynækologisk Cancer/Claus Høgdaal, Gynækologisk klinik 4232, Rigshospitalet	3.500.000
Hæmatologisk Fælles DMCG/Anne Bukh, Hæmatologisk afd., Aalborg Sygehus	2.000.000
Syddansk Universitet Institut, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Forskningsenheden for Statistik/Werner Vach, Odense Universitetshospital	1.000.000
Aalborg Sygehus, KFE Onkologisk afdeling/ Marianne Ewertz, Onkologisk afd, Aalborg Sygehus	500.000
Aalborg Sygehus, Enhed for Klinisk Kræftforskning (EKKA)/Hans E. Johnsen, Hæmatologisk afd, Aalborg Sygehus	300.000
Syddansk Universitet, Odense Universitetshospital/ Henrik J. Ditzel, Syddansk Universitet, Odense Universitetshospital	200.000

Institution/Ansøger	Bevilget beløb
Aarhus Sygehus. Skejby Sygehus/Peter Ottosen, Patologisk Institut, Aarhus Sygehus	3.000.000
Odense Universitetshospital, Nuklearmed. afd./ Paul F. Højlund-Carlsen, Nuklearmedicinsk afd, Odense Universitetshospital	300.000
Vejle Sygehus/Torben Plesner, Hæmatologisk afsnit, Vejle Sygehus	300.000
Odense Universitetshospital, Klinisk Forskningsenhed for Lungecancer i Region Syd/Ole Dan Jørgensen, Hjerte-, Lunge- og Karkirurgisk afd. T, Odense Universitetshospital	500.000
Aarhus Sygehus. GCP-enheden ved Aarhus Universitetshospital/Annette Jørgensen, GCP- enheden ved Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus	1.000.000
Dansk Melanom Gruppe (DMG)/K.T. Drzewiecki, Klinik for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet	800.000
Aalborg Sygehus, Patologisk Institut/Klinisk Biokemisk afd./Karsten Nielsen, Patologisk Institut	1.000.000
Odense Universitetshospital, Afd. for klinisk patologi/Martin Bak, Afd. for klinisk patologi, Odense universitetshospital	3.000.000
Aarhus Sygehus/Aarhus Universitetshospital, Klinisk Epidemiologisk afd./Søren Paaske Johnsen, Klinisk Epidemiologisk afd., Aarhus Universitetshospital.	1.200.000
Odense Universitetshospital. HUMAC - Human MicroArray Centre/Torben A. Kruse, Afd. for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital	300.000
Odense Universitetshospital, Hæmatologisk afd. X/Hans Carl Hasselbach, Hæmatologisk afd. X, Odense Universitetshospital	300.000
Odense Universitetshospital, Gynækologisk Obstetriske afd. D/Ole Mogensen, Gynækologisk- obstetriske afd. D, Odense Universitetshospital	500.000
Odense Universitetshospital, Afd. for Biokemi, Farmakologi og Genetik/Per Damkier, Afd. for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital	1.000.000
Odense Universitetshospital, Onkologisk afd./Klinisk Kemisk afd./Søren Cold, Onkologisk afd, Odense Universitetshospital	200.000
Odense Universitetshospital/Claus Hovendal, Odense Universitetshospital	800.000
Odense Universitetshospital, Børneonkologisk afd. H/Niels L.T. Carlsen, Børneonkologisk afd. H2, Børneafdelingen, Odense Universitetshospital	300.000
Odense Universitetshospital/Jesper Risom, Odense Universitetshospital	1.000.000
Forskningsenheden for almen praksis, Århus Universitet/Frede Olesen, Forskningsenheden for almen praksis, Århus Universitet	1.500.000

Puljemidler til klinisk kræftforskning

Institution/Ansøger	Bevilget beløb
Århus Sygehus (Forskningsstøtteenheden)/Peter Hokland, Århus Sygehus	6.000.000
Glostrup Sygehus, Bispebjerg Hospital/Torben Jørgensen, Glostrup Sygehus/Sten Christophersen, Bispebjerg Hospital	2.500.000
Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Syddansk Universitet/Jakob Kragstrup, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Syddansk Universitet	1.500.000
Odense Universitetshospital, Onkologisk afd. R/Per Pfeiffer, Onkologisk afd. R, Odense universitetshospital	1.500.000
Rigshospitalet, Patologifdelingen/Niels Græm, Patologifdelingen, Rigshospitalet	3.000.000
Rigshospitalet, Gynækologisk Klinik/Øjvind Lidegaard, Gynækologisk klinik, Rigshospitalet	500.000
Rigshospitalet, Hæmatologisk Klinik/Niels Borregaard, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet	500.000
Rigshospitalet, Juliane Marie Centret/Bent Offesen, Juliane Marie Centeret/Lene Lundvall, Gynækologisk Klinik, Juliane Marie Centeret	1.000.000
Herlev Sygehus/Bjarne Anker Jensen, Hæmatologisk afd. L, Herlev Sygehus	500.000
Herlev Sygehus/Beth Bjerregaard, Patologifdelingen, Herlev Sygehus	2.000.000
Herlev Sygehus/Beth Bjerregaard, Patologifdelingen, Herlev Sygehus	3.000.000
Gentofte Sygehus/Karin Friis Bach, GCP-enheden, Gentofte Sygehus	1.500.000
Bispebjerg Hospital, Forskningsenheden, Palliativ med. afd./Mogens Grønvold, Forskningsenheden, Palliativ Med. Afd, Bispebjerg Hospital	1.000.000
Rigshospitalet, Pædiatrisk Klinik/Kjeld Schmiegelow, Pædiatrisk Klinik, Rigshospitalet	700.000
Region Hovedstaden: Rigshospital, Herlev Sygehus, Hillerød Sygehus/Gedske Daugaard, Onkologisk afd., Rigshospitalet/Dorte Nielsen, Onkologisk afd, Herlev Sygehus/Niels Hollænder, Medicinsk afd. F/Hillerød Sygehus	5.000.000
Region Sjælland/Lars Onsberg Henriksen, Region Sj.	800.000
Forskningsenheden for Almen Praksis, København/Hanne Hollnagel, Forskningsenheden for Almen Praksis, København	1.500.000
Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet/Elsebeth Lyng, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet	300.000
Nordsjællands Hospital, Hillerød Sygehus/Per Jess, Klinik for kolorektal kirurgi, Kirurgisk Forskningsenhed, Nordsjællands Hospital, Hillerød Sygehus	400.000
Nordsjællands Hospital, Hillerød/Birthe Krogh Rasmussen, Klinik for Neurologi, Neurologi- og Rehabiliteringsenheden, Nordsjællands Hospital, Hillerød	400.000
Uroonkologisk Forum (UoF), Skejby Sygehus/Michael Borre, Urinvejkirurgisk afd, Skejby Sygehus/Morten Høyer, Onkologisk afd, Århus Sygehus/Gregers Herman, Urologisk afd, Frederiksberg Hospital	2.000.000

Institution/Ansøger	Bevilget beløb
DMCG for prostatacancer (DAPROCA)/Michael Borre, Urinvejkirurgisk afd, Skejby Sygehus/Morten Køyer, Onkologisk afd, Århus Sygehus, m.fl.	200.000
DMGC for blærecancer (DABLACA)/Gregers G. Hermann, Urologisk afd, Frederiksberg Hospital, m.fl.	200.000
DMCG for nyrecancer (DANYCA)/Erik Højkjær Larsen, Urologisk afd., Aalborg Sygehus m.fl.	200.000
DMCG for testiscancer (DATECA), Uroonkologisk Forum (UoF)/Gedske Daugaard, Onkologisk klinik, Rigshospitalet, m.fl.	200.000
DMCG for peniscancer (DAPECA), Uroonkologisk Forum (UoF)/Henrik Nerstrøm, Urologisk afd., Rigshospital, m.fl.	200.000
Danish Head and Neck Cancer Group – DAHANCA/Jørgen Johansen, Onkologisk afd. R, Odense Universitetshospital	1.500.000
Århus Universitetshospital/Århus Sygehus, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi/Jens Overgaard, Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus	1.000.000
DECV, Dansk Esophagus-, Cardia- og Ventrikelcancerdatabase/Lone S. Jensen, Kirurgisk afd. L, Århus Sygehus	200.000
DOCG – Danish Ocular Cancer Group/Jan Ulrik Prause, Øjenpatologisk Institut, Rigshospitalet	500.000
Sygehus Sønderjylland, Sønderborg/Ole Olsen, Sygehus Sønderjylland, Sønderborg	200.000
DMCG – Sammenslutningen af Danske Multidisciplinære Cancer Grupper/Torben Palshof, Århus Sygehus	500.000

BOGANMELDELSE

Barth Hoogstraten: Cancer Doctor

CANCER DOCTOR



BARTH HOOGSTRATEN, MD

Af Per Dombernowsky
Overlæge, dr.med.

Selvbiografier kan være spændende læsning, især hvis det drejer sig om et område eller emne, man selv har været en del af.

Barth Hoogstraten (BH) er født i 1924 i Holland. Ved fødslen havde han en tumor på højre ankel, som voksede de næste år. Svulsten blev fjernet, da han var 10 år gammel, og alle forventede, at den ville komme igen. Under den lange indlæggelse døde en jævnaldrende dreng på samme sengestue, formodentlig af akut leukæmi. Disse oplevelser gør, at BH tidligt beslutter, at han vil være læge.

BH starter med at læse medicin i 1942, inddrages i modstandsbevægelsen og må hurtigt gå under jorden

og flygte. Indtil 1949 er forfatteren i engelsk militærtjeneste, blandt andet i fjernøsten, i de daværende hollandske kolonier (Indonesien). Ved hjemkomsten i 1949 genoptager han sit lægestudium og afslutter dette i 1956. Herefter tager han til New York, hvor han på et lokalt jødisk hospital får sin grunduddannelse for efterfølgende at uddanne sig til hæmatolog på Mount Sinai Hospital i New York.

Mount Sinai var allerede på daværende tidspunkt et stort og betydende universitetshospital, hvor det nye speciale 'hæmatologi' var meget aktivt såvel forsknings- som udviklingsmæssigt. Forfatteren oplever i denne periode, at kræftbehandlingen fra alene at omfatte kirurgi og strålebehandling i stigende omfang også medinddrager medicinsk kræftbehandling. Hæmatologer behandler i denne periode patienter med leukæmi, lymfomer og metastaserende solide tumorer med en række nye stoffer såsom kvælstof sennepsgas, der var udviklet og afprøvet til krigsbrug under 2. verdenskrig.

Denne systematiske afprøvning og udvikling af ny kræftmedicin blev varetaget og koordineret af National Cancer Institute (NCI), med massiv økonomisk støtte fra den amerikanske stat. I praksis fungerede NCI i en lang årrække som et medicinalfirma. NCI etablerede et banebrydende samarbejde om ny lovende kræftmedicin med de store universitetshospitaler både i USA og Europa. Denne indsats var afgørende for de hurtige fremskridt.

Samtidig etablerede NCI et program for opbygning af kooperative kræftgrupper inden for de fleste kræftsygdomme strækkende sig fra

børnetumorer, maligne hæmatologiske sygdomme til solide tumorer. Ved etableringen af disse store grupper blev det muligt selv ved de mere sjældne kræftformer indenfor kortere tidsrum at behandle et stort antal patienter primært i fase III forsøg. Dette resulterede hurtigt i meget markante forbedringer i overlevelsen, især inden for hæmatologien, men også inden for de solide tumorer.

BH beskriver levende og spændende sin ungdom, uddannelse og senere arbejde som læge, forsker og leder indenfor medicinsk kræftbehandling. I denne udvikling har han selv spillet en central rolle blandt andet som medlem af Cancer and Acute Leukemia Group B, og som leder i en lang årrække af South West Oncology Group, en af de førende amerikanske kræftbehandlingsgrupper, ligesom han i mange år var et centralt medlem af International Union against Cancer (UICC).

Bogen indeholder også et godt afsnit om pionererne inden for moderne kræftbehandling, som Emil Frei og Gordon Zubrod, om patientinformation og videnskabeligt snyd.

Når man læser denne bog, bliver man mindet om, hvor lang den medicinske kræftbehandling er kommet de sidste 30-40 år, selvom vi i det daglige kan se, at der er lang vej endnu.

Samlet set er bogen et velskrevet og letlæst bidrag til den medicinske onkologis historie.

Forlag: iUniverse, Inc. New York 2005.
205 sider
ISBN-13: 978-0-595-36010-9

Personalenyt

Herlev

På Herlev Sygehus, onkologisk afdeling er overlæge, dr.med. Torben Skovsgaard fratrådt stillingen som klinikchef, men fortsætter som overlæge på afdelingen. Overlæge, dr.med. Lisa Sengeløv er efterfølgende konstitueret som klinikchef.

Rigshospitalet

På Rigshospitalet, onkologisk afdeling er overlæge, dr.med. Kell Østerlind fratrådt stillingen som klinikchef, men fortsætter som overlæge på afdelingen. Professor, dr.med. Hans von der Maase er konstitueret som klinikchef.

Kræftforskningspris



Julia S. Johansen

dr. med., afd.læge, reumatologisk afd., Herlev Hospital er tildelt fabrikant Ulrik Brinch og hustru Marie Brinchs Legat for 2007 for hendes opdagelse af proteinet YKL-40, der har betydning for kræft og kronisk betændelse f. eks. lededigt. Prisen, som er på 100.000 kr. blev overrakt af Lars Pallesen, Rektor for DTU.

Nedenstående pressemeddelelse blev udsendt i forbindelse med prisoverrækelsen:

"Julia S. Johansen opdagede i 1989 proteinet YKL-40 i samarbejde med Professor Paul A. Price, Department of Biology, University of California, San Diego, USA. Herefter udviklede de den første målemetode til bestemmelse af YKL-40 i blodet, ledvæske og humane cellekulturer. Efterfølgende blev der i samarbejde med et amerikansk biotekfirma udviklet en metode, der nu anvendes kommercielt.

YKL-40 er et æggevidestof med en molekylvægt på 40 kDa, der produceres af forskellige typer kræftceller og af celler, såkaldte makrofager, tæt på svulster. YKL-40 findes også i væv med kronisk betændelse. Strukturen af YKL-40 æggevidestoffet er kendt. Derimod kendes den præcise biologiske funktion af YKL-40 endnu ikke. YKL-40 spiller sandsynligvis en rolle for kræftcellers vækst, overlevelse og spredning samt for karnydannelse. YKL-40 er en faktor, der ligeledes har betydning for kronisk betændelse, der ses f.eks. i forbindelse med lededigt.

Det er muligt at en stigning i YKL-40 i blodet hos kræftpatienter kan være et signal om, at kræftsygdommen er ved at sprede sig, hvorimod en høj koncentration af YKL-40 hos patienter med kræft tyder på, at patientens overlevelsesmuligheder er ringe.

På lidt længere sigt er det planen at forsøge at blokere virkningen af YKL-40 hos patienter med alvorlig kræftsygdom og hos patienter med kronisk infektion for på denne måde at søge at forbedre behandlingsmulighederne."

Nyt fra Strålebiologisk Laboratorium, Finsencenter



Mette Villingshøj

modtog Rigshospitalets Bioanalytiker pris, 2007 tirsdag den 20. marts

Strålebiologisk Laboratorium er et kræftforskningsinstitut, der studerer vækstfaktors indflydelse på den maligne fænotype. Instituttet blev oprettet i 1994, og der var i begyndelsen ansat 3 medarbejdere. I dag er der 15 mennesker, der har deres daglige gang i laboratoriet. Laboratoriet er privilegeret ved at have meget dygtige medarbejdere, der er engagerede, ambitiøse og usædvanlig indstillet på at hjælpe hinanden. Det giver en god arbejdsplads, der formår at skabe ny viden. Jeg er derfor glad for, at andre også påskønner det, ikke mindst ved at præmiere de unge medarbejdere. Et sådant skulderklap er meget mere betydningsfulgt end man umiddelbart gør sig forestillinger om. I 2006 fik Thomas Tuxen Poulsen prisen som årets bedste yngre forsker på Rigshospitalet, og i år modtager Mette Villingshøj årets Bioanalytiker pris.

Mette Villingshøj er uddannet labo-

Personalenyt

rant og har været ansat i Strålebiologisk Laboratorium siden 1998. Mette er professionel i ordets bedste betydning. Hun kan sit fag, og hun forventer, at andre omkring hende gør deres yderste for at yde det bedste. Hun deler ud af sin viden og kritik uden skelen til høj eller lav. Mette kan være streng, men når det er nødvendigt, udviser hun en usædvanlig empati og forståelse, der er af meget stor betydning i et miljø, hvor fokusering og samarbejde er grundsubstansen for at ny viden kan frembringes på en ordentlig måde.

Mette har blandt andet de facto stået for laboratoriets ombygning, som

i dag betyder, at laboratoriet er en fuldt udbygget molekylærbiologisk arbejdsplads med klasse I og II faciliteter.

Mette har gennem årene selvstændigt udviklet mange af de metoder, der anvendes i laboratoriet, og ikke mindst har hun meget selvstændig og aktivt deltaget i den videnskabelige forberedelse og gennemførelse af de projekter, der finder sted i laboratoriet. Dette har bla. resulteret i, at hun har forfattet en række videnskabelige publikationer i internationale tidsskrifter.

Mette har samtidigt haft tid til at fuldføre et master studium i public health, således at hun i 2003 blev MPH.

Sideløbende med hendes faglige gøremål har Mette været ansvarlig for den daglige drift, hvad angår økonomi og sammen med undertegnede været personaleansvarlig. Dette resulterede i, at hun i 2005 blev souschef - om hvem, der står stor respekt. Vi ønsker alle Mette et stort tillykke.

*Af Hans Skovgård Poulsen
Strålebiologisk Laboratorium
Rigshospitalet*

Yderligere oplysninger om Mette og laboratoriet findes på vores hjemmeside www.radiationbiology.dk

Nyt fra SKA

SKA Post-ASCO Symposium 2007

Fredag d. 15. juni 2007 afholdtes 4. Post-ASCO Symposium på hotel Hilton.

Syv yngre onkologer fra hele landet rejste til Chicago for SKA for at deltage i ASCO Annual Meeting med det formål efterfølgende at belyse højdepunkterne inden for de store kræftsygdomme i et dansk forum. Hver præsentation blev desuden suppleret af en senior ekspert inden for hvert område, der perspektiverede forholdene inden for onkologien i Danmark.

Programformen med 2-3 foredragsholdere inden for samme tema gav gode muligheder for at komme rundt om emnerne ud fra flere synsvinkler og niveauer, og deltagerne havde lejlighed til at spørge yderligere ind til detaljer.

130 deltagere overværede programmet, hovedsageligt læger, projektsygeplejersker og repræsentanter fra den farmaceutiske industri.

Alle foredragene er umiddelbart efter symposiet tilgængelige på SKA's hjemmeside, www.skaccd.org.

SKA-kurser

Der har været stor tilslutning til de afholdte SKA-kurser i første halvdel af 2007. SKA har derfor besluttet at gentage nedenstående kurser inden årets udgang. Enkelte kurser har der været venteliste til, så disse er allerede overtegnet. Kurserne bliver løbende annonceret på SdKAs hjemmeside under menupunktet: *kurser og møder*.

Det drejer sig om:

4-dags kursus for medicinalindustrien den 1-4. oktober 2007 - kun få ledige pladser.

1-dags kursus for sekretærer den 21. november 2007 - er overtegnet.

2-dags internatkursus i palliation den 3-4. december 2007.

For yderligere oplysninger, se venligst SKA's hjemmeside: www.skaccd.org (under kurser og møder).

GCP ved klinisk kræftforskning

Program

Mandag den 17. september 2007, Copenhagen Admiral Hotel

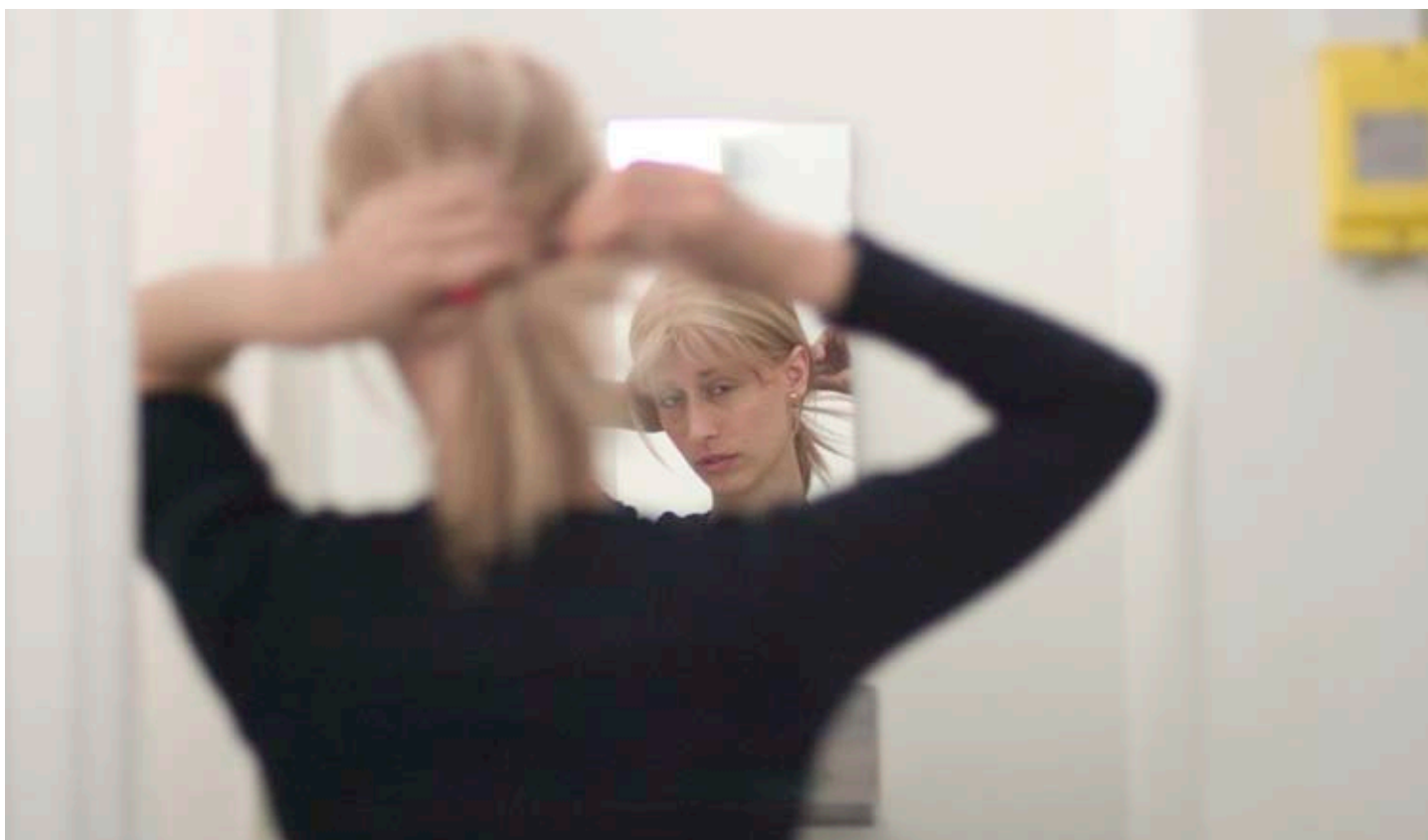
10.00-10.30	Check-in og registrering	Kursusledelse
10.30-11.00	Velkomst	Kursusledelse
11.00-12.30	GCP oversigt og baggrund Anmeldelse og rapportering	Karin Friis Bach Gentofte Hospital
12.30-13.30	Frokost	
13.30-14.00	Det videnskabetiske Komitéssystem	Unna Scherer Videnskabsetisk Komité
14.00-15.15	Ovenstående emner	Workshop
15.15-15.30	Pause	
15.30-16.30	Kliniske forsøg, fase I – III - Opbygning af forsøgsprotokol	Ulrik Lassen RH, Finsencentret
16.30-17.00	Statistik og sample size	Knud Nelausen RH, Finsencentret
17.00-17.30	'Quality of life' og socioøkonomiske data	Anders Bonde Århus Sygehus
17.30-18.00	Afslutning dag 1	
19.00	Middag	

Tirsdag den 18. september

08.30-12.00	Investigatorinitieret protokol - Ansvarsområder – sponsor investigator, monitor - CRF, monitorering, kildedata	Per Pfeiffer OUH Kursusledelse/ workshop
12.00-13.0	Frokost	
13.00-14.30	Gradering af bivirkninger CTC og respons-evaluering Resist Serious adverse events	Anders Mellemgaard Herlev Hospital
14.30-14.45	Pause	
14.45-16.45	Patientinformation og samtykke	Birgitte Christiansen Herlev
16.45-17.30	Evaluering og afslutning	Kursusledelse/workshop

Kursusledelse: Overlæge, dr.med. Dorte Nielsen, Ledende projektsygeplejerske Birgitte Christiansen, Herlev Hospital, Onkologisk afdeling
Overlæge, ph.d. Ulrik Lassen, RH, Finsencentret, Onkologisk afdeling
Sekretær June K. Thygesen, SKA Sekretariat

”Det er jo ikke gratis at have kræft”



”Refleksion” (foto af Marie Joensen)

Kræft koster. Forfængeligheden, drømmestudiet, ambitioner og til tider livet. En læge mindede mig om det, da jeg klagede over smerter. Efter et halvt år i intens kemoterapi, gav det mig ingen brat opvågning.

Af Astrid Julie Giersing
Journaliststuderende

Jeg burde fortælle om den dag, hvor jeg fik at vide i en bisætning, at jeg kunne blive steril af kemoterapien.

Jeg var blevet diagnosticeret med kræftsygdommen Ewing Sarkom, og mit 24 år lange liv var pludseligt blevet mere alvorligt end de fleste programmer på radioens P1.

Jeg burde bruge spalteplassen her til at fortælle, hvordan jeg fik oplyst, at man skulle ud i det private, hvis man skulle have udtaget æg. Indtil jeg pressede på og fandt ud af, at det var blevet gjort tre etager oppe, to opgange henne, siden 1999.

Jeg kunne skrive om, hvordan lægerne viste deres uenighed om mit behandlingsforløb ved at diskutere gennem mig – i stedet for at være i dialog med hinanden og tale med een stemme til patienten.

Eller jeg kunne bruge tid på lægen, der kom til mig med et blankt stykke papir og bad om at få gennemgået de sidste syv måneders sygdom, operations- og behandlingsforløb i grove træk. Journalen lå jo ovre på en

anden afdeling.

Jeg kunne berette om lægen, som dagen efter en stor men vellykket operation klagede over, at jeg ikke smilede nok. Da jeg forklarede, at jeg var træt, svarede han, at det var han da også, men derfor kunne han godt smile alligevel. Den dag i dag tvivler jeg dog stadig på, at han havde fået lukket maven med 24 sting aftenen forinden.

Jeg kunne også skrive om dengang jeg dikterede min egen medicin og selv aftalte næste behandling, fordi lægen ikke kendte min situation og ikke havde fundet tid til at sætte sig ind i den.

Eller om min kemoterapi nummer 10, hvor sygeplejersken spurgte mig, hvad jeg plejede at få mod kvalmen.

”Det er jo ikke gratis at have kræft”

Jeg kunne fylde sider med at beskrive, hvordan et af de største problemer i mit liv sideløbende med at have kræft, blev, at få landets to største hospitaler til at kommunikere indbyrdes. Tak for frit sygehusvalg.

Jeg kunne også bare skrive navnene på de nogle-og-tredive forskellige hvide kitler med lommerne fyldt med stetoskoper og bibelen ”den lille onkolog”, jeg har mødt på et år.

Men det gør jeg ikke. For alle kitlerne og alle de situationer mødte jeg med oprejst skalde-pande.

Indrømmet, kvinderne fik da farve, og der er blevet rykket ved opfattelsen for takt, tone og normal sund fornuft. Til tider vaklede jeg, og benene, som der ellers ikke har været noget galt med, eksede. Men jeg genfandt fodfæstet ligeså mange gange, som jeg gentog sætningen: så længe de ved, hvad de gør. En ren kliché i mine raske ører.

Den situation, der rent faktisk giver mig et spædbarns hjertebanken og gør min mund til en tynd gul streg og mine knoer hvide, er faktisk den situation, hvor en læge bruger ordet rask for første gang i mit sygdomsforløb.

Det er en glædens dag, prøverne

fra operationen er kommet tilbage fra laboratoriet – der er ikke mere kræft. Scanneren havde ret, kirurgernes formodning er bekræftet, og dagens læge taler om livrem og seler, om 100 % sikkerhed. Jeg er glad, solen skinner vistnok, han er klædt i lyserød polo T-shirt under kittlen, og det er da festligt i Rigets grå omgivelser. Jeg tilgiver ham prompte, at han glemte at hilse og sige sit navn til at starte med.

Men jeg har sidestik. Det har været der en uge, og jeg har ikke løbet eller bevæget mig hurtigt i det sidste lange stykke tid. Han afbryder mig og forsikrer om, at der ikke er flere af de lede celler, men det har jeg jo forstået. Stemningen slår om, han synes vist, det er kedeligt gjort af mig at ødelægge øjeblikket, men sidesticket har været der en uge nu, og selvom jeg er vant til smerter og kun har grædt få gange i dette forløb, vil jeg gerne lige have af vide, at det ikke er alvorligt. Han sukker, og kalder det operationsfølger. For der er, som han efterfølgende siger, ikke noget, der er gratis ved kræft. Det er sjovt, han siger netop det, synes jeg. For efter at have sat drømmestudiet i bero, efter jeg er flyttet hjem til de

gamle igen, efter at have smidt al håret og lært at tegne det på igen i ansigtet, skaffet mig to store ar samt det løse i maveregionen, mistet venner, fået ødelagt min økonomi, vænnet mig til tanken om at mine børn måske kommer fra Kina, fået smadret min ryg, ja, så troede jeg ellers kræft var kvit og frit, at det var uden omkostninger, a free ride. Tænk, så kan jeg da bedre forstå, hvad læger lærer på sådan en lang uddannelse – uha da for guldkorn.

Tænk jer dog om. Brug øjnene. Slå ørene ud. Ja, I gør en forskel. Og det er dejligt at blive erklæret rask. Lægernes primære job er ikke kommunikation, det ved jeg, men det er dog en vigtig del af det. For de sygdomme lægerne bekæmper og arbejder imod, sidder da som regel i helt rigtige og (desværre?) levende personer. Hvis man som udgangspunkt ikke bryder sig om de der typer, der kaldes mennesker, er det måske en dårlig idé at kaste sig ud i lægefaget. Så må man lave noget med ringbind, eller pænt vente til det bliver muligt for patienterne at blive hjemme, mens sygdommen går alene på hospitalet.

Til det bliver gratis at være kræftsyg.

- Vi skal forbedre kommunikationen og tænke os om!

Af Helen Bernt Andersen, Sygeplejedirektør, Direktionen - Afsnit 5222, Rigshospitalet

Jeg må sige, at det er en meget stærk beskrivelse af et forløb, hvor vores system løser den basale behandlingsopgave, men fejler alvorligt når det gælder kontakten med mennesket, der har sygdommen.

Astrid Julie Giersings stærke professionelle kommunikationsevner gør heldigvis, at hun med overskud kan beskrive forløbet og også aktivt kunne gribe ind undervejs. Men samtidig rejser det spørgsmålet om, hvor mange andre der gennemgår tilsvarende frustrerende forløb uden at sætte ord på og uden, at sundhedspersonalet bliver opmærksom på problemet.

Selvom hun nævner, at kommunikation ikke er lægernes primære job, så tror jeg, at borgernes forventninger til en fornuftig kommunikation, når de møder sundhedspersonale, vil øges. Kravet til kvalificeret kommunikation ses overalt i samfundet, og det er min overbevisning, at vi markant kan øge tilfredsheden med sundhedssystemet alene ved forbedret kommunikation – for mange behandlinger udføres jo korrekt, som tilfældet var med Astrid Julie Giersings. Jeg tror også, at vi i første omgang når et langt stykke ved at tænke os om, når vi spørger og svarer, erkender, at patienten er stærkt presset og så sikre os, at vi taler med patienten på dennes betingelser. Jeg ved, at det kræver mere indlevelse, og det er belastende, men professionelt må vi kunne klare det.

Nyt fra SKA

SKA Uddannelsesaktiviteter 2007

Aktivitet	Datoer	Sted	Max. antal
GCP ved klinisk kræftforskning 1. introduktionskursus for yngre læger i klinisk onkologi i Østdanmark	September 17-18	Hotel Admiral, Kbh.	30
	27	Hotel Admiral, Kbh.	
Kursus i klinisk onkologi for medicinalindustrien 1. Østdanske lægefaglige onkologimøde	Oktober 01-04	Symbion	20
	04-05	Borupgaard	50-60
SKA årsmøde	November 08	Vilvorde Kursuscenter Charlottenlund	200
	21	Hotel Kong Arthur, Kbh.	30
Kursus for sekretærer ansat på onk. afd. - Sygdomme og behandling	29-30	Rungstedgård	35
Yngre læger i onkologisk forskning	November 03-04	Hotel Kong Arthur, Kbh.	24
Palliation: Fokus på den onkologiske afdelings rammer og muligheder			

Internationale møder

2007

5-7. juli	ESMO Conference Lugano Lugano, Switzerland www.ESMO.org	22-26 oktober	Treatment. Atlanta Hilton, Atlanta, CA www.aacr.org
30. aug. -1. sept.	3D Image-Based Brachytherapy in Gynaecological Malignancies København Kursusleder: Richard Pötter/Jacob Lindegaard ESTRO/GEC		ACCR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, biology, and clinical applications. Moscone Convention Center West, San Francisco, CA www.aacr.org
2-6. sept.	12th IASLC World Conference on Lung Cancer Seoul, Korea E-mail: karen@icsevents.com www.2007worldlungcancer.org	28. okt.-1. nov.	15th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Berlin, Germany www.esgo.org/esgo14
23-27. sept.	ECCO 14: The European Cancer Conference Barcelona, Spain Federation of European Cancer Societies (FECS) www.fecs.be	9-11. nov.	Oncology Nursing Society (ONS) Institutes of Learning Chicago, IL, USA Oncology Nursing Society (ONS) Pittsburgh, PA, USA www.ons.org

2008

17-20. sept.	Second Annual Conference on Molecular Diagnostics in Cancer Therapeutic Development: Maximizing Opportunities for Personalized	12-16. sept.	33rd ESMO Congress Stockholm, Sverige www.esmo.org/congress2008
--------------	---	--------------	--