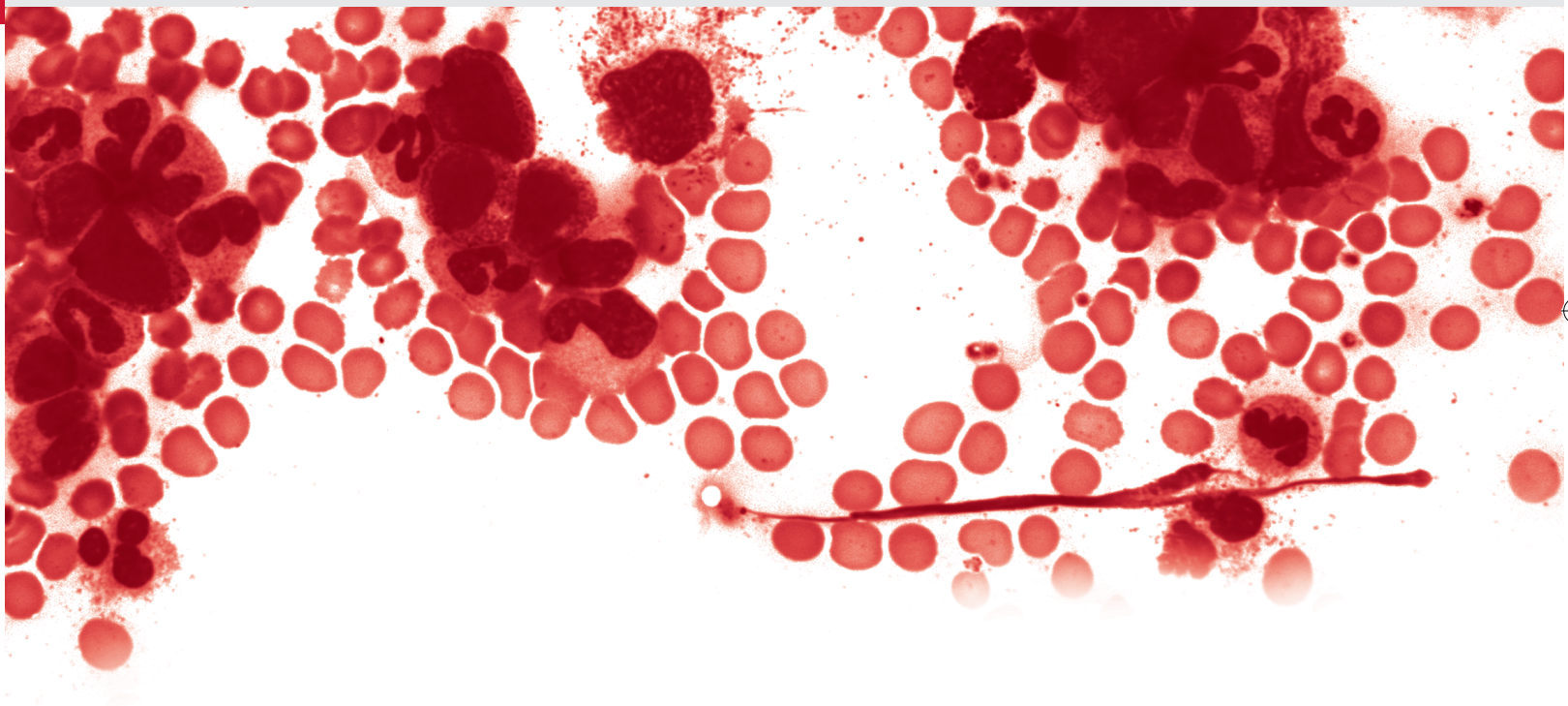


STATUS- OG ÅRSRAPPORT

'09



Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme

– en multidisciplinær cancergruppe under Dansk Hæmatologisk Selskab



Indholdsfortegnelse

Forord	3
Bestyrelse	4
Specifikke sygdomsgrupper	5
De Philadelphia-Negative Kroniske Myeloproliferative Neoplasier (Essentiel Trombocytose, Polycythæmia Vera, Primær Myelofibrose - CMPNs)	5
Kronisk Myeloid Leukæmi	9
Hypereosinofilt syndrom og Systemisk Mastocytose	12
Myelodysplastisk syndrom	13
Patologigruppen	16
Molekylærbiologi	18

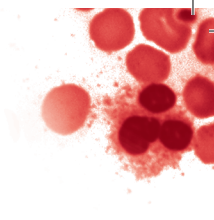
Forord

I 2008 udgav Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) en Status - og Årsrapport, hvori gruppens aktiviteter i de foregående år, samt i 2008, blev beskrevet. I år har vi valgt at genudsende denne Status - og Årsrapport sammen med Årsrapporten 2009, idet 2008-versionen detaljeret beskriver DSKMS' fortsatte udvikling gennem årene – en udvikling, som er accelereret i 2009. Således har 2009 - som de øvrige år - været præget af et meget stort engagement blandt medlemmerne med mange aktiviteter indenfor de kroniske myeloide sygdomme. Vedrørende de forskellige aktiviteter henviser jeg til rapporterne fra de respektive arbejdsgrupper, men to områder fortjener særlig omtale. Som nævnt andet sted er vi kommet i mål med to meget vigtige "projekter" – etablering af den kliniske database og gruppens hjemmeside. Jeg vil gerne benytte lejligheden til at takke kollegaer for den meget store og flotte indsats, der er ydet i forbindelsen med etableringen af disse vigtige værktøjer.

De halvårlige møder i DSKMS har som tidligere haft stor mødedeltagelse med en betydelig og meget vigtig tværfaglig brobygning mellem klinikere, hæmatopatologer og molekylærbiologer. Mødeformen har vi ændret således, at møderne fremover bliver bygget op omkring temaer indenfor de sygdomsspecifikke grupper. Møderne indledes med en kort statusrapport fra de respektive grupper, hvorefter der er indlæg om aktuelle forskningsprojekter ved yngre kolleger indenfor området (ideudveksling / brobygning etc.) samt et oversigtsforedrag ved senior forsker og om eftermiddagen desuden indlæg ved andre inviterede (udenlandske) foredragsholdere. Afslutningsvis på temadagen er en kort gennemgang af status for aktiverede projekter og præsentation af nye forskningsprojekter. Vi debuterede med stor succes med et sådant MDS-temamøde i efteråret, hvor yngre læger fremlagde og diskuterede deres forskningsprojekter. Kirsten Grønbæk holdt et meget inspirerende foredrag vedr. epigenetik og om eftermiddagen var der bl.a. indlæg ved inviterede svenske kolleger indenfor MDS-forskning.

DSKMS har fået ny sekretær. Thomas Stauffer Larsen takkes for en meget flot indsats gennem årene – ikke mindst ved udarbejdelsen af Status - og Årsrapporten 2008. Ny sekretær er Christen Lykkegaard Andersen.

I 2009 er DSKMS også blevet rigere – vi har fået en kasserer. Fremover har Hanne Vestergaard det meget ærefulde hverv som DSKMS' kasserer. Samtidig træder Hanne ind i DSKMS' bestyrelse og erstatter her Johan Lannig Nielsen.



Afslutningsvis vil jeg gerne takke nedenstående deltagere for udarbejdelse af Årsrapporten 2009:

Reservelæge Christen Lykkegaard Andersen, Rigshospitalet
Reservelæge ph.d. Thomas Stauffer Larsen, Vejle Sygehus
Overlæge ph.d. Hanne Vestergaard, Odense Universitetshospital
Overlæge dr.med. Ole Weis Bjerrum, Rigshospitalet
Overlæge ph.d. Jesper Stentoft, Århus Universitetshospital
Klinikchef, overlæge dr.med. Lars Kjeldsen, Rigshospitalet
Overlæge ph.d. Mette Skov Holm, Århus Universitetshospital
Overlæge ph.d. Peter Nørgaard, Herlev Hospital
Ledende molekylærbiolog Niels Pallisgaard, Vejle Sygehus

Vi glæder os meget til at fortsætte det frugtbare og inspirerende samarbejde i 2010.

Med venlig hilsen

Hans Carl Hasselbalch

Formand for Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme.

Bestyrelse

Hans Carl Hasselbalch, Roskilde Sygehus - formand
Christen Lykkegaard Andersen, Rigshospitalet - sekretær
Hanne Vestergaard, Odense Universitetshospital - kasserer
Ole Weis Bjerrum, Rigshospitalet
Torben Mourits-Andersen, Esbjerg Sygehus
Dorthe Rønnov Jessen, Roskilde Sygehus
Henrik Mertz, Aalborg Sygehus
Niels Pallisgaard, Vejle Sygehus

Suppleanter

Lars Kjeldsen, Rigshospitalet
Morten Krogh Jensen, Herlev Hospital

Specifikke Sygdomsgrupper

De Philadelphia-Negative Kroniske Myeloproliferative Neoplasier (Essentiel Trombocytose, Polycythæmia Vera, Primær Myelofibrose - CMPNs)

Hans Carl Hasselbalch, Thomas Stauffer Larsen og Christen Lykkegaard Andersen

I Status - og Årsrapport 2008 blev gruppens aktiviteter siden stiftelsen i 2005 samt i 2008 beskrevet. I rapporten blev også skitseret gruppens fokusområder i 2009, som bla. omhandlede etablering af klinisk database egnet til forskning samt hjemmeside for de kroniske myeloide sygdomme. Det er meget glædeligt, at begge disse meget vigtige delmål er nået – den kliniske database er nu klar til at dataregistrere og hjemmesiden for DSKMS, www.myeloid.dk, er stort set færdig og forventes at blive luftbåren indenfor meget kort tid.

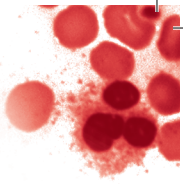
Et andet delmål har været oprettelsen af biobank for DSKMS. Arbejdet hermed har været nedprioriteret som følge af andre aktiviteter i gruppen, men vi har Biobank som eet af satsningsområderne for 2010. Det overvejes at etablere en Dansk Biobank for De Kroniske Myeloide Sygdomme efter samme skabelon som Dansk Biobank for Myelomatose. Alternativet eller sideløbende er overvejet opkobling på Den Danske CancerBiobank.

Som omtalt af Niels Pallisgaard er Danmark repræsenteret i et nyt Europæisk Netværk (COST BM0902) *Network of Experts in the Diagnosis of Myeloproliferative Disorders (MPD)* hvor Niels Pallisgaard og Hans Hasselbalch sidder i styregruppen. Fire arbejdsgrupper er etableret. Eet af arbejdsområderne er standardisering af JAK2 V617F-analysen og samarbejde om de sjældne mutationer. Netværket råder over nogle få *Short Term Scientific Mission* udvekslingsstipendier, der kan søges af yngre forskere.

Vedr. aktiverede protokoller er der aktuelt følgende:

"Efficacy and Safety of Vorinostat in The Treatment of Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera"

Et investigator-initieret multicenterstudie med inklusion af 60 patienter fra 18 centre i Sverige, UK, Holland og Danmark. I skrivende stund er 20 patienter inkluderet, heraf 10 fra DK. Præliminære behandlingsresultater er meget lovende – vorinostat normaliserer hos de fleste patienter leuko- og trombocytallene indenfor uger og behovet for venesektioner ophører hos PV-patienter. Hos en patient med PV og meget stor milt sås indenfor uger markant reduktion i miltstørrelsen. Hudkløe aftager eller ophører helt. Bivirkninger omfatter hårudtynding/hårtab (n=2), hvorfor én af patienterne ønskede at ophøre med behandlingen. Neuropati er set hos én patient og medførte behandlingsophør. Diaré er registreret hos 2 patienter, men er aftaget/svundet ved dosisreduktion til 200-300 mg. Selv på reduceret dosis er blodtallene fremdeles normale. Én PV-patient ophørte med behandling på grund af dyb flebotrombose, som opstod på et tidspunkt, hvor hct-værdien, leuko- og trombocytallene var normale. Reversibel stigning i plasma-kreatinin indenfor normalområdet er registreret – hos to patienter er observeret moderat forhøjede plasma kreatininværdier, som motiverede behandlingspause, respektiv dosisreduktion. Herefter er plasma-kreatininværdier reverteret til udgangsværdier.



Fraset UK har alle lande nu indledt patientinklusion – UK forventer at opstarte meget snart.

Alle patienter får taget blodprøver fra til molekylærbiologiske studier, herunder bl.a. globale genekspressions/epigenomstudier, miRNAs og immuncellestudier for derigennem at indhente ny viden om prædiktive markører for behandlingsrespons samt om vorinostats øvrige virkningsmekanismer, herunder stoffets immunmodulerende egenskaber. Flere patienter har rapporteret om betydelig bedring i almenbefindende med mere energi – mindre træthed. Måske denne effekt afspejler stoffets potente antiinflammatoriske egenskaber i lighed med den reduktion af hypermetabole symptomer, som ses under behandling med JAK2-inhibitorer.

På grund af de meget lovende præliminære behandlingsresultater er udarbejdet 2 *amendments* til protokollen – i det ene beskrives, at vi ønsker at udvide behandlingsperioden for responderende patienter for at kunne evaluere vorinostats "Long-Term Efficacy and Safety Profile". Det betyder, at der fra det tidspunkt, hvor protokollen er blevet godkendt af Lægemiddelstyrelsen og Etisk Komite, er "free drug" til de patienter, som responderer på behandlingen. Længden af evalueringsperioden afhænger af udfaldet af den interne bedømmelsen af årlige rapporter til MSD. Det andet *amendment* omfatter udvidelse af protokollen med myelofibrosepatienter med store milte med henvisning til, at vorinostat har medført en meget hurtig miltreduktion hos en PV-patient med stor milt. Begge *amendments* er netop blevet godkendt i US og vil snarest blive indsendt til Lægemiddelstyrelsen og Etisk Komite.

"Nordic IFN-alpha2-Study"

Dette studie blev igangsat på dansk initiativ i 2008. Baggrunden herfor er de enestående behandlingsresultater som er opnået hos danske patienter i langtidsbehandling med IFN-alpha2b (> 5 år), hvor vi har set "komplette" (< 1 % muterede alleler) molekylærbiologiske remissioner med normalisering af knoglemarven – også efter, at patienterne er ophørt med behandlingen (foreløbig observationsperiode 24 mdr). IFN-alpha2 er således i stand til at inducere "minimal residual disease" eller "operational cure" hos en subgruppe af patienterne – en historisk milepæl og et enestående gennembrud i behandlingen af denne patientgruppe. I studiet kan indgå alle patienter, som har været i IFN-alpha2-behandling > 1 år. Studiets design er meget simpelt, idet patienterne efter informeret samtykke skal indkaldes til nye blodprøver inklusiv JAK2V617F-analyse samt eventuelt knoglemarvsbiopsi. JAK2V617F analysen bliver også foretaget på arkivmarvmateriale. I alt er 35 patienter inkluderet – alle danske og overvejende fra Odense, Rigshospitalet og Herlev. Vi håber meget, at svenske afdelinger og andre danske afdelinger snarest vil være i stand til at indlede patientinklusion, således at vi i løbet af de næste måneder kommer op på det planlagte antal (ca. 80-100 patienter). I så fald vil Norden have det største materiale af IFN-alpha2-behandlede patienter – et materiale, som i høj grad vil have international bevågenhed og vil kunne bidrage til en detaljeret beskrivelse af de heterogene responsmønstre på IFN-alpha2-behandling.

"Efficacy and Safety of Erlotinib in The Treatment of Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera"

Pilotstudie med inklusion af 10 patienter. Baggrunden for studiet er in vitro data, som har vist, at erlotinib er en potent JAK2-inhibitor. Undersøgelsen vil blive gennemført på hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus.

Vedr. aktiverede projekter aktuelt følgende:

Kliniske / Eksperimentelle Studier med Temaet: *"Circulating Dendritic Cells and Regulatory T-Cells in Polycythemia Vera and Allied Diseases. Impact of IFN-alpha2 and Novel Targeted Therapies"*
Ph.d-forløb på hæmatologisk afd. L, Center for Cancer Immunoterapi (CCIT), Herlev Hospital.

Kliniske / Eksperimentelle Studier med Temaet: *"Gene Expression, miRNA and Epigenome Profiling in Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms. Impact of Conventional and Novel Targeted Therapies"*

I 2005 blev etableret forskningssamarbejde med Human Microarray Center, Odense Universitetshospital. Biomateriale til molekylærbiologiske studier bliver løbende indsamlet – aktuelt i alt ca. 250 patienter og over 300 blodprøver. Microarray data på de 1ste 70 patienter er analyseret – databearbejdning pågår. Globale genekspressionsprofiler vil blive integreret med resultater fra miRNA-analyserne og immuncellestudierne.

Ph.d-ansøgning er indsendt med titlen : *"The Epigenome as a Therapeutic Target in The Treatment of Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms"* i et samarbejde med Kirsten Grønæk, hæmatologisk afd. L, Rigshospitalet.

Planlagte protokoller

"Low-dose Alpha-Interferon 2 in The Treatment of Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera, and The Hyperproliferative Phase of Primary Myelofibrosis "

Baggrund : Behandling med IFN-alpha2 medfører en "drop-out" rate på ca. 10-30 (40%) patienter.

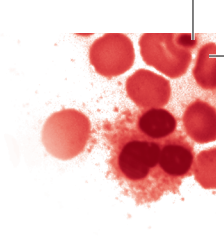
Hypotese : Kombinationsbehandling med lavdosis IFN-alpha2 + lavdosis HU og efterfølgende monoterapi med lav-dosis IFN-alpha2 er en effektiv og sikker behandlingsform, som medfører "komplette" molekylærbiologiske remissioner (JAK2V617F-positive) hos størstedelen af patienterne indenfor de 1ste 3 års behandling.

Formål : at vise at anvendelse af lav-dosis IFN-alpha2 – i starten eventuelt i kombination med hydroxyurea - medfører høje responsrater og en reduktion i "drop-out" rate .

Det forventes, at ca. 200 danske patienter vil kunne inkluderes indenfor en 2-års periode. Protokollen er under udarbejdelse.

"Quality of Life Study"

Alle patienter med Ph-negative CMPNs bliver tilbudt at indgå i en prospektiv livskvalitetsundersøgelse, som vil monitorere patienternes livskvalitet i en 3-årig periode med i alt 8 evalueringstidspunkter. Protokol er under udarbejdelse og forventes aktiveret 1ste halvår 2010. Sygeplejerskegruppen på de respektive afdelinger forventes integreret som samarbejdspartnere i protokollen.



Publikationer

1. Larsen TS, Møller MB, de Stricker K, Nørgaard P, Samuelsson J, Marcher C, Andersen MT, Bjerrum OW, Hasselbalch HC. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete hematological remission. *Hematology* 2009 Dec;14(6):331-4.
2. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, Kiladjan JJ, Lengfelder E, Mesa R, Mc Mullin MF, Passamonti F, Reilly JT, Vannucchi AM, Barbui T. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2009 Nov 23. [Epub ahead of print] PubMed
3. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Kiladjan JJ, Lengfelder E, McMullin MF, Passamonti F, Reilly JT, Vannucchi AM, Barbui T. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: Result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4829-33. Epub 2009 Mar 10.
4. Larsen TS, Pallisgaard N, de Stricker K, Møller MB, Hasselbalch HC. Limited efficacy of hydroxyurea in lowering of the JAK2 V617F allele burden. *Hematology*. 2009 Feb;14(1):11-5.
5. Hasselbalch HC. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: the advanced phase of an untreated disseminated hematological cancer. Time to change our therapeutic attitude with early upfront treatment? *Leuk Res*. 2009 Jan;33(1):11-8. Epub 2008 Jul 15. Review.
6. Larsen TS, Hasselbalch HC. Transitions within the Myeloproliferative Neoplasms. Diagnosis and Management. *Myeloproliferative Disorders in Practice*. In Press.

Abstract

1. Desterke C, Bilhou-Nabera C, Guerton B, Tonetti C, Clay D, Pierre-Louis O, Vanucchi AM, Gisslinger H, Bordessoule D, Hasselbalch HC, Lazar V, Vainchenker W, Bennaceur A, Giraudier S, Le Bousse-Kerdiles MC. FLT3-Mediated MAPK Activation Participates in the Control of Megakaryopoiesis in Primary Myelofibrosis. Abstract # 963. ASH 2009 New Orleans.

Kronisk Myeloid Leukæmi

Jesper Stentoft og Ole Weis Bjerrum

Internationalt

2009 har været et konsolideringsår, hvor de store multicenterstudier har modnet data, og hvor "European LeukemiaNet" har haft lejlighed til at revidere deres rekommandationer for CML-behandling. Revisionen har opretholdt det oprindelige koncept med definitioner af "svigt" og "suboptimalt respons" under imatinib-behandling, men tilføjer nu en definition af det "optimale respons". Der er ingen tvivl om disse rekommandationers meget store anvendelighed, og det er glædeligt at ændringernes omfang er så beskedent, at der ikke vil opstå konflikter i forhold til behandlingen af tidligere kohorter af patienter.

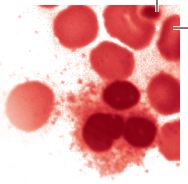
Det internationale fokus har været rettet mod det populationsbaserede aspekt: Hvor mange patienter forbliver reelt under imatinib-behandling? Der findes ikke et register-baseret svar, men analyser af IRIS-studiet viser, at det drejer sig om cirka 66%. Det forberedes, at data fra CML-patienter i Danmark kan inkluderes i Nordiske / Europæiske registre.

Koncentrationsmåling af imatinibs dalværdi har været genstand for en vis interesse og kan vise sig at være et redskab til at optimere behandlingen. Der foregår en udbredning af metodikken til perifere laboratorier, dog endnu ikke Danmark. Prøveantallet er formentlig for beskedent til at retfærdiggøre etablering her. Blodprøver fra Danmark har i det sidste år kunnet blive undersøgt i Bordeaux, Frankrig. Denne ordning er foreløbigt fortsat tilgængelig.

Et andet spændende aspekt er, om nogle patienter med udetektérbar sygdom kan få seponeret al behandling. Antallet af undersøgte patienter er lille, og det er bestemt kun tilrådeligt i forbindelse med et kontrolleret studium og under nøje og hyppig molekylær kontrol. Til gengæld ser det faktisk ud til, at i det mindste en del af patienterne kan opretholde den molekylære remission uden behandling.

Recidiv af CML i forbindelse med behandlingspause tilskrives konventionelt, at de leukæmiske stamceller er resistente overfor tyrosinkinase-inhibitorer. Der udfoldes derfor betydelige anstrengelser for at dels karakterisere, dels behandlingsmæssigt at ramme disse stamceller, og flere eksperimentelle behandlinger synes at have et potentiale i den henseende. Vanskeligheden ligger måske mest i at retfærdiggøre yderligere behandling af mulig toksisk karakter til den i forvejen meget fremragende behandling med tyrosinkinase-inhibitorer.

Årets ASH-kongres havde som "Breaking News" publikationen af ét-års data fra ENESTnd-studiet, hvor imatinib blev sammenlignet med to forskellige nilotinib-doser som primær behandling. Ud over det forventede primære mål, som var en højere fraktion af patienter med "major" molekylært respons, var der faktisk også et signifikant lavere antal patienter med klinisk progression – et ganske opsigtsvækkende resultat, hvis det kan fastholdes og reproduceres.



NCMLSG

Den nordiske studiegruppe for CML har fortsat været aktiv i 2009. Gruppens største indsats har været åbningen af den videnskabelige undersøgelse Nord 006, som kombinerer et stam-celle assay med en randomiseret sammenligning af imatinib versus dasatinib. Der er udfoldet store bestræbelser på etablering og kalibrering af analyserne i 4 centrale laboratorier (Helsinki, Stockholm, Lund og Oslo), og studiets rekruttering er lovende.

Allerede nu er gruppen i færd med at planlægge den næste protokol. Forskellige muligheder synes åbne. Der er ønsker om enkle protokoller, der kan rekruttere bredt blandt nydiagnosticerede, men også mere specifikke studier, som udnytter den etablerede ekspertise inden for stamcelle-området.

Gruppens tidligere studium Nord 002, som i kraft af sit design kunne puljes med et GINEMA-studium af Sokal høj risiko CML og derved levere data til det hidtil største kliniske studium af denne undergruppe, er blevet publiceret i Blood:

Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study

Michele Baccarani, Gianantonio Rosti, Fausto Castagnetti, Ibrahim Haznedaroglu, Kimmo Porkka, Elisabetta Abruzzese, Giuliana Alimena, Hans Ehrencrona, Henrik Hjorth-Hansen, Veli Kairisto, Luciano Levato, Giovanni Martinelli, Arnon Nagler, Johan Lanng Nielsen, Ugur Ozbek, Francesca Palandri, Fausto Palmieri, Fabrizio Pane, Giovanna Rege-Cambrin, Domenico Russo, Giorgina Specchia, Nicoletta Testoni, Ole Weis Bjerrum, Giuseppe Saglio, and Bengt Simonsson. Blood, 7 May 2009, Vol. 113, No. 19, pp. 4497-4504

Det komplementære stadium fra samme rekrutteringsperiode af intermediaer og lav risiko CML (Nord 005) blev publiceret i abstract-form ved ASH 2009. Det ganske opsigtsvækkende resultat er, at supplerende behandling med interferon-alfa øger fraktionen af patienter i imatinib-behandling, der opnår "major" molekylært respons, fra 54 % til 82 % på et års behandling.

Abstract # 3280 A Randomized Phase II Study Comparing Imatinib and the Combination of Imatinib and Pegylated Interferon Alpha-2b in Newly Diagnosed Non-High Risk Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients in Complete Hematological Remission After Imatinib Induction Therapy

Bengt Simonsson, Tobias Gedde-Dahl, Berit Markevärn, Kari Remes, Jesper Stentoft, Anders Almqvist, Mats Björemann, Max Flogegård, Heikki Hallman, Perttu Koskenvesa, Anders Lindblom, Claes Malm, Satu Mustjoki, Kristina Myhr-Eriksson, Anu Räsänen, Marjatta Sinisalo, Risto Sippola, Anders Själander, Ulla Strömberg, Ole Weis Bjerrum, Hans Ehrencrona, Franz Gruber, Veli Kairisto, Karin Olsson, Arnon Nagler, Johan Lanng Nielsen, Henrik Hjorth-Hansen, and Kimmo Porkka. Hematology 2009

NCMLSG afholder også uddannelsesaktiviteter. Således var gruppens efterårs-plenarforsamling traditionen tro suppleret med et internationalt symposium og som noget nyt en "CML-skole" med basal undervisning i sygdommens biologi og behandling for 24 uddannelsessøgende hæmatologer fra Norden. Begge elementer var vel besøgte og modtog fin evaluering. Mødet var arrangeret af den danske repræsentation i NCMLSG's styregruppe med Ole Weis Bjerrum som initiativtager og utrættelig organisator i samarbejde med Jesper Stentoft og Inge Dufva. Som en meget tilfredsstillende international anerkendelse opnåede aktiviteten CME-akkreditering i European Hematology Association.

Ved efterårsmødet i DSKMS blev det besluttet, at Johan Lanng Nielsen efter ønske udgår af Styregruppen i NCMLSG efter en mangeårig indsats, og at Jesper Stentoft fortsætter som dansk national repræsentant. Ole Weis Bjerrum fortsætter som national co-repræsentant, og varetager også opgaven som kasserer i NCMLSG.

Nationalt

Som det kan forstås, udfoldes der meget energi i de fælles nordiske initiativer. Af rent danske initiativer kan nævnes, at der nu er etableret et nationalt reference-center for molekulære analyser ved Immunhæmatologisk Laboratorium, Århus Universitetshospital, som har kalibreret resultater over for det centrale laboratorium i Mannheim. Øvrige danske laboratorier har herefter kalibreret mod Århus, hvorved der nationalt er tilvejebragt mulighed for at udtrykke de molekulære resultater på den fælles internationale skala. Der er tale om en klar kvalitetssikring, men yderligere også tilsikring af muligheden for at indgå i multicenterundersøgelser.

De danske behandlingsrekommandationer er tilgængelige på www.myeloid.dk. De følger i alt væsentligt ELN-kriterierne med enkelte tilføjelser og lokale tillempninger.

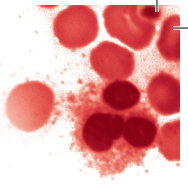
Ved de specialespecifikke kurser i DHS-regi undervises også i CML med disse rekommandationer som udgangspunkt.

De hæmatologiske afdelinger har i perioden indtil Nord 006 haft mulighed for at deltage i firma-initierede fase-3 multicenterstudier, hvor anden generations tyrosinkinase-inhibitorer er blevet sammenlignet med imatinib som primær behandling i kronisk fase. Som anført har den første publikation (ENESTnd) netop fundet sted, og man forventer, at det tilsvarende studium med dasatinib publiceres i første halvår af 2010.

Endelig skal nævnes at Inge Dufva har deltaget i en international registrering af patienter med ablationen T315I, som netop er publiceret i Blood:

Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation

Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Müller MC, Hochhaus A, Cortes J, Chuah C, Dufva IH, Apperley JF, Yagasaki F, Pearson JD, Peter S, Sanz Rodriguez C, Preudhomme C, Giles F, Goldman JM, Zhou W. Blood. 2009 Dec 17;114(26):5271-8.)



Hypereosinofilt syndrom og Systemisk Mastocytose

Christen Lykkegaard Andersen og Ole Weis Bjerrum

Der er sket meget i gruppen i det forgangne år.

I Skandinavisk regi har man i studiegruppen "The Nordic study group on myeloproliferative disorders" (NMPD) udarbejdet "Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia", som blev tilgængelig i april 2009. Vejledningen er baseret på eksisterende nationale – og internationale anbefalinger, og målet har været at skrive en vejledning, der kan benyttes i alle nordiske lande i såvel klinisk - som uddannelsesmæssigt øjemed. Arbejdsgruppen forventer opdatering hvert andet år.

Vejledningen kan hentes her: www.nordicmpd.org

I DSKMS-regi har man på tværs af landets hæmatologiske afdelinger udarbejdet oversigtsartiklen "Eosinofili, patogenese, klassifikation og behandling", der blev publiceret d. 2. november i Ugeskrift for Læger. I samarbejdet, der foruden hæmatologi omfatter såvel patologi som molekylærbiologi og klinisk kemi, er der udarbejdet en oversigt hvori gennemgås diagnostik og behandling samt den nye WHO-klassifikation for tilstande med eosinofili. Eosinofili kan mødes i mange sammenhænge, - især fremhæves betydningen af molekylærbiologisk teknik for at påvise klonal blodsygdom og for valg af behandling. Målet har været general oplysning med relevans for alle specialer, men i særdeleshed opfordres til, at patienter med uforklaret eosinofili henvises til, eller udredes i samarbejde med, en hæmatologisk afdeling.

Artiklen kan hentes her:

http://www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/TIDLIGERE_NUMRE/2009/UFL_2009_45/UFL_2009_171_45_3256

Andersen CL, Vestergaard H, Nørgaard P, Felding P, Pallisgaard N, Rasmussen, IH, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. [Eosinophilia--pathogenesis, classification and therapy]. Ugeskr Læger. 2009 Nov 2;171(45):3256-62. Review.

Som en naturlig fortsættelse af dette samarbejde forbereder gruppen et større klinisk forskningsprojekt i samarbejde med Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium og Forskningsenheden for Almen Medicin omhandlende eosinofili i primærsektoren. Der er identificeret ca. 1.500 patienter med eosinofili hvis karakteristika som kendte medicinske tilstande og medicinering vil blive sammenlignet med data fra flere af Sundhedsstyrelsens registre foruden korreleret til op mod tyve forskellige blodprøver på den enkelte patient.

Formålet vil være at belyse hyppigheden (kønsfordeling, aldersfordeling) korreleret til årsager (medicin, malignitet, sekundære/reaktive årsager) i primærsektoren af forhøjet antal af den eosinofile granulocyt i blodet.

Vedr. systemisk mastocytose er det i gruppen planlagt i løbet af det kommende år planlagt revision af instruks og vejledning omkring tilstanden, samt kontakt til det europæiske netværk.

Myelodysplastisk syndrom

Lars Kjeldsen og Mette Skov Holm

Behandling af MDS

I løbet af 2009 er et tiltagende antal patienter i Danmark blevet behandlet med subkutan injektion af azacitidin, som i et randomiseret studie er vist at bedre overlevelsen i forhold til "conventional care regimens" (CCR) hos patienter med fremskreden MDS eller MDS/AML med 20-30% myeloblaster i knoglemarven. "Conventional care regimens" var i forsøget alene understøttende behandling eller dette i kombination med henholdsvis lavdosis subkutan injektion af cytarabine eller AML-lignende kemoterapi.

For ikke-fremskreden MDS er der ikke tilkommet nye behandlingsmodaliteter, idet vækstfaktorbehandling med erythropoietin-præparater, evt. i kombination med G-CSF, fortsat er primære behandlingsmulighed. Enkelte patienter med ikke-fremskreden MDS, med forekomst af del(5q), kan være kandidater til lenalidomid-behandling, men generelt skal man være tilbageholdende pga. bekymring for forøget risiko for transformation til AML hos "ikke-responder". Lægemidlet er således heller ikke indregistreret til behandling af MDS i Europa.

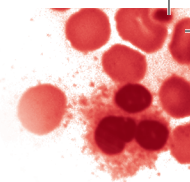
DSKMS – Arbejdsgruppen Myelodysplastisk syndrom

Den danske MDS-gruppe under DSKMS er forankret i Nordisk MDS-gruppe, der har en lang tradition for protokolleret behandling af MDS. Fire danske afdelinger er repræsenteret i Nordisk MDS-gruppe ved Mette Holm og Jan Nørgaard, Århus Sygehus, Hanne Vestergaard, Odense Universitets-hospital, Inge Dufva, Herlev Sygehus og Lars Kjeldsen, Rigshospitalet (sidstnævnte er national koordinator). Der afholdes to årlige møder i Nordisk MDS-gruppe, i henholdsvis maj og november. I tilslutning til novembermødet afholdes desuden et præklinisk forskningsmøde, der også har deltagelse af danske forskergrupper med interesse for MDS.

Nordisk MDS-gruppe har udarbejdet "Guidelines for diagnosis and treatment of MDS". Lars Kjeldsen er koordinator for arbejdsgruppen, som også har dansk deltagelse ved Mette Holm. Første udkast forelå i 2004 og er siden opdateret i november 2006 og senest i december 2008. Guidelines er tilgængelige på Nordisk MDS-gruppens hjemmeside <http://www.nordicmds.org/>. De Nordiske guidelines fungerer som referenceprogram for udredning og behandling af MDS i Danmark og ved DSKMS-møder har danske medlemmer af gruppen givet input til opdateringen af de nordiske guidelines. Der vil om kort tid blive udfærdiget en ny opdatering, der indeholder et særskilt afsnit om CMML (kronisk myelomonocytær leukæmi), hvilket har været efterlyst af MDS-behandlende klinikere.

Efterårsmødet i DSKMS i 2009 blev afholdt 30. oktober og var et temamøde vedrørende epigenetiske behandlinger ved MDS med hovedvægten på azacitidine-behandling. Mette Skov Holm og Lars Kjeldsen var arrangører af mødet. Der var to inviterede svenske foredragsholdere og flere danske indlæg inkl. indlæg fra yngre forskere, der er involverede i MDS-relateret laboratorieforskning.

I regi af DSKMS ved Mette Skov Holm og Hanne Vestergaard er der etableret en national database for kroniske myeloide sygdomme, herunder MDS. Indrapportering til databasen forventes at træde i kraft i løbet af foråret 2010.



Protokolleret behandling siden 2004

I regi af Nordisk MDS-gruppe

NMDSG02B. *Induction chemotherapy followed by azacytidine in CR. For patients with high risk MDS not candidates for curative approaches.* Lukket for inklusion. En artikel antaget publikation og endnu en indsendt til Blood til "review proces".

NMDSG02A. *Treatment of the anemia in MDS with darbepoetin. For patients with low risk MDS, age > 65 y.* Lukket for inklusion. Manuskript under udarbejdelse, forventet indsendt i starten af januar 2010.

NMDSG07A: *A multicentre phase II study of the efficacy and safety of lenalidomide in high-risk myeloid disease (high-risk MDS and AML) with a karyotype including del(5q) or monosomy 5.* Deltagelse af hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Herlev Universitetshospital, Rigshospitalet og Vejle Sygehus. Jan Maxwell-Nørgaard er dansk koordinator. Lukker forventeligt for inklusion med udgangen af 2009.

Præsenteret som foredrag ved årsmøde 2009 i American Society of Hematology i New Orleans:

Kommende protokoller

NMDSG09A. *Nordic population-based register and biobank for MDS with del(5q31). Studies of P53 and NPM1c by IH in patients with low-risk MDS and a karyotype including del(5q).* Deltagelse forventes fra udvalgte danske centre. Dansk koordinator Mette Skov Holm.

NMDSG08A *Azacytidine study. Clinical and biological evaluation of azacytidine in transfusion-dependent patients with Low and intermediate-1 risk MDS, and low-risk CMML, who are either refractory to or not eligible for treatment with erythropoietin +/- G-CSF.* Study start: January 2010. Flere danske centre forventes at deltage. Dansk koordinator Mette Skov Holm.

I regi af UK NCRI:

(Danmark repræsenteret ved Lars Kjeldsen i AML Working Group under NCRI, der afholder 4 årlige møder i England)

AML15: *UK NCRI trial for treatment of AML patients (including MDS-AML) 18-60 years of age.* Lukket for inklusion 5-1-2009. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg (inkluderet 13 ptt.) og Århus (inkluderet 45 ptt.), Herlev Universitetshospital (inkluderet 33 ptt.) og Rigshospitalet (inkluderet 108 ptt.) deltager.

AML16: *UK NCRI trial for treatment of advanced MDS and AML (including MDS-AML) for patients above the age of 60 years. Divided in an intensive and a non-intensive part including nonmyeloablative SCT for patients with a matching donor.* Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg (inkluderet 12 ptt.) og Århus (inkluderet 5 ptt.), Odense Universitetshospital (inkluderet 7 ptt.), Herlev Universitetshospital (inkluderet 22 ptt.) og Rigshospitalet (inkluderet 36 ptt) deltager. Dansk koordinator Lars Kjeldsen

AML17: *UK NCRI Working Parties on leukaemia in adults (age < 60 years) and children. Trial in acute myeloid leukaemia and advanced MDS.* Forventes at åbne for inklusion januar 2010. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Odense Universitets Hospital, Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager. Dansk koordinator Ove Juul Nielsen

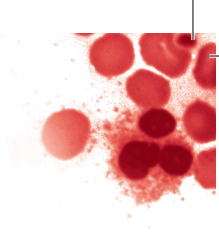
Firmasponsorerede protokoller

Amgen 20060198 protokol, *Romiplostimbehandling af lavrisiko MDS med symptomatisk trombocytopeni. Fase 3 studie med romiplostim overfor placebo.* Deltagende afdelinger Herlev Universitetssygehus og Rigshospitalet. Dansk koordinator Lars Kjeldsen

Novartis registreringsprotokol: Registreringstudie for patienter med lavrisiko MDS. Flere danske centre forventes at deltage. Påbegyndes forår 2010. Dansk koordinator Mette Skov Holm.

Publikationer

Laursen SB, Nielsen MØ, Hasselbalch HC. [The myelodysplastic syndrome and autoimmunity]. *Ugeskr Laeger.* 2009 Sep 7;171(37):2639-42.



Patologigruppen

Medlemmer

Overlæge Michael Boe Møller, Patologiafdelingen Odense Universitetshospital.
Overlæge Trine Plesner, Patologiafdelingen Vejle Sygehus.
Overlæge Henrik Mertz, Patologiafdelingen Aalborg Sygehus, formand.
Overlæge Nina Hastup, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Overlæge Birgitte Ravn Juul, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Overlæge Anne Falensteen Lauritzen, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
Overlæge Helle Knudsen, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
Overlæge Peter Nørgaard, Patologiafdelingen Herlev Hospital, fg. formand.
Afdelingslæge Signe Ledou Nielsen, Patologiafdelingen, Herlev Hospital.
Overlæge Henrik Bondo, Patologisk institut, Næstved Sygehus.
Overlæge Inger Stamp, Patologisk Institut, Næstved Sygehus.
Reservelæge Ann Brinch Madelung, Patologisk Institut, Næstved Sygehus .
Overlæge Preben Løvgreen, Patologisk Institut, Roskilde Sygehus.

”Kommisorium”

Patologgruppen opererer under Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) med det formål at fremme forskning indenfor patologiske aspekter af kroniske myeloide sygdomme, samt bidrage til ensartet diagnostik af kroniske myeloide sygdomme i henhold til WHO's retningslinier.

Møder i 2009

14. maj '09, Roskilde Sygehus.

Emner i 2009

- Tilpasning af SNOMED-koder i forbindelse med ny WHO tumorklassifikation (1), i relation til Patobank registrering og -søgning.

Fokusområder 2010

- Cirkulering og gennemgang ved ti-armet mikroskop af cirkulerede ”cases” indenfor diagnosegrupperne myeloproliferative sygdomme samt myelodysplasi.
- Biobank. Indlevere og registrere materiale til Dansk Cancerbiobank.

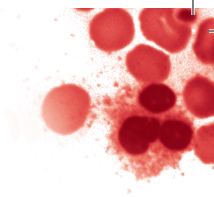
Publikationer

1. Lykkegaard Andersen, C., Vestergaard, H., Nørgaard, P., Pallisgaard, N., Helleberg, I., Hasselbalch, H.C., Weiss Bjerrum, O. Eosinofili - patogenese, klassifikation og behandling. Ugeskrift for Læger 2009, 171: 3256-62.

2. Stauffer Larsen, T., Boe Møller, M., de Stricker, K., Nørgaard, P., Samuelsen, J., Marcher, C., Andersen, M.T., Weiss Bjerrum, O., Hasselbalch, H.C. Minimal residual disease and normalization of the bone marrow after long-term treatment with Alpha-interferon2b in polycythemia vera. A report on molecular response patterns in seven patients in sustained complete haematological remission. Hematology 2009, 14; 6, 331-4.

Referencer:

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008: 17-155.



Molekylærbiologi

Niels Pallisgaard

De kroniske myeloide sygdomme er karakteriseret ved forskellige sygdomsspecifikke genetiske forandringer, der kan påvises ved molekylærbiologiske teknikker.

CML

Ved CML dannes det sygdomsspecifikke fusionsgen BCR-ABL ved t(9;22)-translokationen hvorved Philadelphia-kromosomet fremkommer. BCR-ABL-genet, der kun findes i syge celler, koder for et signal-protein, en tyrosin-kinase, som er medvirkende til, at de syge celler deler sig ukontrolleret. BCR-ABL-proteinets signal og dermed den uhemmede vækst kan bremses med stoffer som imatinib, dasatinib og nilotinib, hvorved sygdommen ofte kan bringes til ro.

Molekylærbiologisk påvisning af BCR-ABL-fusionsgenet bruges i forbindelse med diagnosticering af CML. Til rutinemæssigt at følge behandlingen bruges molekylærbiologisk måling af BCR-ABL niveauet ved hjælp af qPCR teknikken, da denne analyse har en meget høj følsomhed og typisk kan påvise én positiv celle ud af 10.000-100.000 normale celler. Der findes en række varianter af BCR-ABL qPCR-analysen og, der har de seneste år pågået et europæisk standardiseringsarbejde i *European Leukemia Net*. Dette resulterede i 2008 i et forslag til en international standard (IS) enhed og i 2009 er tre danske laboratorier (Århus, Vejle og Odense) blevet kalibreret til denne standard. I 2010 forventes det, at IS-enheden bliver implementeret i alle danske laboratorier, der udfører måling af BCR-ABL og i den forbindelse planlægges et nationalt laboratoriemøde i Vejle foråret 2010.

PV, ET og PMF

I omkring 50 % af ET og PMF og i over 95 % af PV-sygdomstilfældene findes der en mutation i JAK2-genet. Denne mutation, der ligger i exon 14 og resulterer i en aminosyreændring i codon 617, resulterer i en aktivering og fejlregulering af JAK2 signal-proteinet og dette medvirker til sygdomsudviklingen. De sidste par år er der hos få JAK2 V617F-negative PV-patienter fundet forskellige mutationer i JAK2-genets exon 12 eller i MPL-genet og det er sandsynligt, at der i de kommende år vil blive fundet yderligere mutationer.

Påvisning af JAK2 V617F-mutationen bruges i forbindelse med diagnosticering af henholdsvis ET, PV og PMF. Niveauet af JAK2-mutation varierer i de forskellige sygdomme og er typisk lavest hos ET og højest hos PMF. I 2009 er JAK2 V617F-analysen etableret rutinemæssigt som en kvantitativ PCR (qPCR)-analyse i de fleste regioner i Danmark. Analysen forventes at få betydning for måling af behandlingsrespons i forbindelse med nye behandlinger. I 2009 blev der etableret et europæisk netværk (COST BM0902) *Network of experts in the diagnosis of myeloproliferative disorders (MPD)* hvor Hans Hasselbalch (Roskilde) og Niels Pallisgaard (Vejle) sidder i styregruppen. Der er blevet etableret 4 arbejdsgrupper og disse vil blandt andet arbejde med standardisering af JAK2 V617F-analysen og samarbejde om de sjældne mutationer. Netværket råder over nogle få Short Term Scientific Mission udvekslingsstipendier, der kan søges af yngre forskere.

