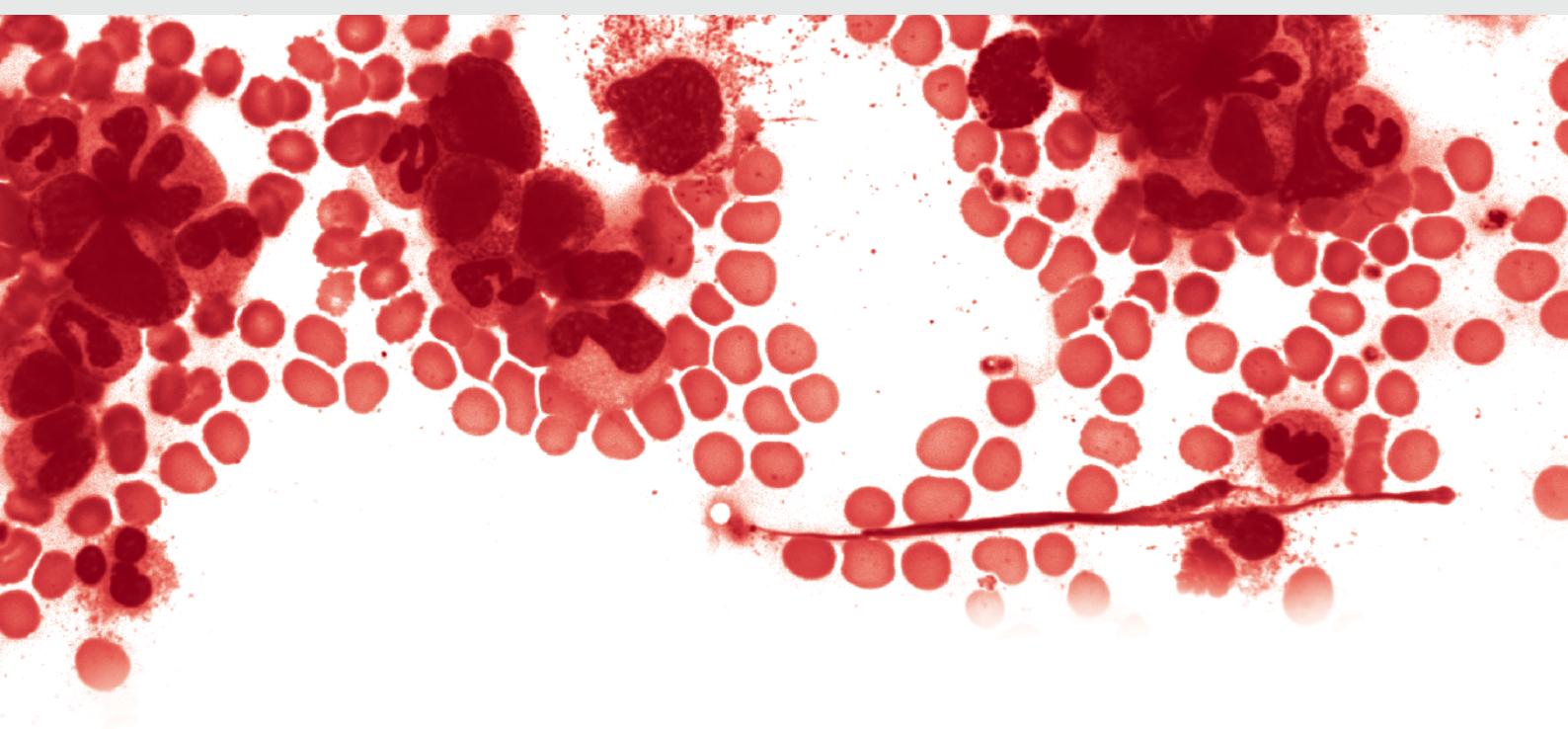


STATUS- OG ÅRSRAPPORT

11



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 - MPNs).....	5
Kronisk Myeloid Leukæmi.....	10
Hypereosinofilt syndrom.....	13
Systemisk Mastocytose	15
Myelodysplastisk syndrom	16
Patologigruppen	19
Klinisk database	21
Molekylærbiologi.....	22

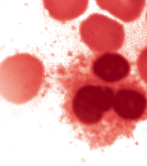
Forord

I 2011 har DSKMS fortsat det frugtbare og meget inspirerende tværfaglige translationelle forskningssamarbejde med brobygning mellem klinik, hæmatopatologi, cytogenetik og molekylærbiologi. To velbesøgte halvårsmøder har været afholdt med fokus på MDS og CML. Vores hjemmeside - www.myeloid.dk - er blevet finpudset og den kliniske database, som blev åbnet januar 2010 er blevet løbet i gang. En solid platform for de kommende livskvalitetsstudier indenfor de kroniske myeloide neoplasier er blevet skabt i samarbejde med Dansk Telemedicin således, at vi i starten af 2012 kan indlede Ph.d-projektet *"Livskvalitetsstudier ved Kronisk Myeloid Cancer"*, som i sit design er et internetbaseret livskvalitetsstudie og således nyt og innovativt. Projektet vil i starten fokusere på patienter med kroniske myeloproliferative sygdomme, men indenfor det næste år forventes projektet at blive udvidet til at omfatte patienter med andre hæmatologiske cancerformer.

Udover *"Livskvalitetsstudier ved Kronisk Myeloid Cancer"* vil de fælles fokusområder i 2012 bl.a. omfatte at sikre en høj dækningsgrad for indregistrering til den kliniske database samt at få implementeret og opkoblet biobankaktivitet på Dansk Cancer Biobank. Det er overordentligt vigtigt, at der på de enkelte afdelinger sættes særlig fokus på disse områder.

Indenfor de kroniske myeloproliferative sygdomme blev 2011 præget af en tiltagende opmærksomhed på anvendelsen af interferon-alpha2 – såvel ved de Ph-negative neoplasier (ET,PV og PMF) som ved CML. I 2011 blev arbejdet med DALIAH-protokollen afsluttet således, at vi i starten af 2012 kan indlede inklusion af nydiagnosticerede patienter med ET, PV og hyperproliferativ myelofibrose. Indenfor CML er under udarbejdelse en protokol, som genføder anvendelsen af interferon-alpha2 i kombination med tyrosinkinase-hæmmer-behandling.

Indenfor CML planlægger den Nordiske Studiegruppe, NCMLSG nye protokollerede undersøgelser og i Europæisk sammenhæng forberedes et multinationalt studie mhp. - for udvalgte patienter i såkaldt komplet og langvarig molekylærbiologisk remission - at ophøre den målrettede tyrosin-kinase-inhibitor-behandling under kontrollerede omstændigheder.



Følgende har bidraget til udarbejdelsen af Årsrapporten 2011:

Reservelæge Christen Lykkegaard Andersen, Rigshospitalet / Roskilde Sygehus

1. Reservelæge ph.d. Thomas Stauffer Larsen, Odense Universitetshospital

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 ser frem til et inspirerende samarbejde i 2012

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 / Roskilde Sygehus – sekretær og kasserer

Hanne Vestergaard, Odense Universitetshospital

Ole Weis Bjerrum, Rigshospitalet

Torben Mourits-Andersen, Esbjerg Sygehus

Dorthe Rønnov Jessen, Vejle Sygehus

Peter Nørgaard, Herlev Hospital

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 - MPNs)

af Hans Carl Hasselbalch, Thomas Stauffer Larsen, Christen Lykkegaard Andersen

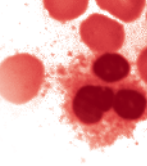
Vigtige kliniske og eksperimentelle forskningsområder i 2011 har dels været koncentreret om genekspressions- og immuncellestudier af interferons virkningsmekanismer ved MPNs og dels det internationale multicenterstudie vedr. effekt og sikkerhed af HDAC-inhibitoren vorinostat ved essentiel trombocytose og polycythæmia vera (se nedenfor). I 2010 blev taget initiativ til udarbejdelse af protokol for et nationalt interferonstudie – DALIAH-protokollen. Protokollen blev færdigbearbejdet i 2011, de første patienter forventes indrullet i februar 2012. I protokollen randomiseres patienter < 60 år mellem rekombinant interferon-alpha2a (IFN-alpha2a) (Pegasys) og interferon-alpha2b (IFN-alpha2b) (PegIntron), mens patienter > 60 år randomiseres mellem de to beskrevne IFN-typer og hydroxyurea. Patienter, som ikke opnår et tilfredsstillende molekylærbiologisk respons på IFN-alpha2, eller vurderes intolerante overfor IFN-alpha2, bliver tilbudt behandling med humant leukocyt-IFN (Multiferon), som i bedste fald vil kunne inducere et adækvat respons, hvis behandlingssvigtet er forårsaget af blokerende, neutraliserende IFN-antistoffer overfor IFN-alpha2.

Protokollens hovedformål er at indsamle, analysere og publicere valide data vedr. responsrater, toksicitet og livskvalitet på danske IFN-behandlede patienter. Protokollen vil derfor også tjene som et meget nyttigt værktøj til prospektiv kvalitetssikring og registrering af danske MPN-patienter. Da vi herhjemme har en mangeårig tradition for anvendelse af IFN-alpha2 i behandlingen af patienter med Philadelphia-negative MPNs vil vi med denne protokol have en unik mulighed for at indsamle særdeles nyttig viden vedr. IFN-alpha2 i en tid, hvor IFN-alpha2 får en renæssance i behandlingen af patienter med MPNs.

I 2011 blev COSMYD-vorinostat-studiet afsluttet med inklusion af 63 patienter fra Sverige, UK, Holland og Danmark. De præliminære data blev præsenteret af Christen Lykkegaard Andersen ved et foredrag på EHA, London, juni 2011. Resultaterne viser, at vorinostat effektivt reducerer den klonale myeloproliferation, herunder også reducerer miltstørrelsen hos splenomegale patienter. Sidstnævnte er yderligere blevet bekræftet i et tillægsstudie med inklusion af 15 myelofibrosepatienter fra Odense, Rigshospitalet og Roskilde.

Imidlertid har vorinostat en toxicitetsprofil, som nødvendiggør dosisreduktion hos langt de fleste patienter. Yderligere databearbejdning pågår og manuskript forventes indsendt foråret 2012.

I 2011, med fortsættelse i 2012, analyseres alle danske patienter – langtidsbehandlet med IFN-alpha2. Som nævnt i årsrapporten 2010 forventer vi i bedste fald at få indsamlet en dansk kohorte på ca. 100-125 patienter og blandt disse at kunne identificere endnu flere patienter med ”minimal residual disease” – dvs. patienter, som under IFN-langtidsbehandling har fået reduceret JAK2V617F-allelbyrden < 1 % og således vil kunne holde behandlingspause. Flere patienter observeres i dag på 3. år uden IFN-behandling og med helt normale blodværdier.



I 2011 blev konceptet "early prefibrotic myelofibrosis" yderligere cementeret. Meget glædeligt blev den første workshop i efteråret arrangeret af Ph.d-studerende Ann Madelung på patologisk afdeling, Herlev Sygehus med deltagelse af danske hæmatopatologer, en svensk hæmatopatolog og det hele orkestreret af professor Jurgen Thiele, Köln, som allerede for ca. 20 år siden første gang beskrev "early prefibrotic myelofibrosis". Der er arrangeret ny workshop i juni 2012. Som omtalt i Årsrapporten 2011 vil disse forhold blive beskrevet i et Ph.d-forløb ved reservelæge Ann Madelung, patologisk afd., Næstved Sygehus. I dette samarbejde indgår også Stem Cell Lab, hæmatologisk afd. Lund Universitet.

Kortlægning af familiære tilfælde af MPNs i Danmark er nu næsten afsluttet og har været særdeles vellykket. Stud.med. Ajenthen Ranjan har foretaget en national registrering af patienter med familiær MPNs og også besøgt Færøerne for at indsamle kliniske data på færøske patienter med MPNs. Som led i såvel det danske som det færøske studie blev i 2011 indledt et samarbejde med det danske tvillingeregister, OUH, samt med Human Microarray Center, Klinisk genetisk afd., OUH, som har særlig interesse i sådanne studier. Flere meget inspirerende møder har været afholdt.

JAK1-2 inhibitor behandling (Ruxolitinib, Novartis) kan i 2012 tilbydes danske patienter med myelofibrose. Derfor blev i 2011 taget initiativ til udarbejdelse af "Behandlingsinstruks for Anvendelse af Ruxolitinib". Den er rundsendt til alle danske hæmatologiske afdelinger, idet det er vort håb, at vi med denne vejledning samtidig kan få samlet og senere beskrevet alle danske patienter, som modtager behandling med Ruxolitinib over de kommende år. Et Ph.-d.-forløb forventes aktiveret i 2012 eller 2013, hvor den kliniske del skal omhandle en analyse af danske ruxolitinib-behandlede patienter.

Danmark er repræsenteret i det nye Europæiske Netværk (COST BM0902) Network of Experts in the Diagnosis of Myeloproliferative Disorders (MPD), hvor Niels Pallisgaard og Hans Hasselbalch sidder i styregruppen. Der er etableret fire arbejdsgrupper, hvor ét 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 :

Kliniske/Eksperimentelle Studier med Temaet: "Circulating Dendritic Cells, NK-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. 300 patienter. Microarray-data på de første 70 patienter er analyseret og 5 abstracts blev præsenteret som posters ved ASH, Orlando 2010. Data-bearbejdning på IFN-behandlede patienter vil finde sted foråret 2012 og globale genekspressionsprofiler vil blive integreret med resultater fra miRNA-analyserne og immuncellestudierne.

DALIAH

Dansk Studie af Lav-dosis Interferon Alpha vs Hydroxyurea i Behandlingen af Ph-Negative Kroniske Myeloproliferative Neoplasier

“Et Nationalt Randomiseret Prospektivt Kvalitetssikringsstudie med Særlig Fokus på Effekt, Toxicitet og Livskvalitet”

Baggrund: Behandling med IFN-alpha2 medfører en “drop-out” rate på ca. 10-30 (40%) patienter. Ingen studier foreligger, hvor man har undersøgt effekt og bivirkningsprofil af de 2 rekombinante IFN-formuleringer – Pegasys og PegIntron.

Hypotese: Lavdosis IFN-alpha2a og lavdosis IFN-alpha2b er ligeværdige i behandlingen af MPNs for så vidt angår effekt, sikkerhed og bivirkningsprofil. Non/minor responders på Pegasys / PegIntron vil respondere på behandling med humant leukocyt-IFN (Multiferon).

Formål: at vise, at anvendelse af lav-dosis IFN-alpha2 medfører høje responsrater og en reduktion i “drop-out” rate.

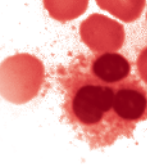
Det forventes, at ca. 200 danske patienter vil kunne inkluderes indenfor en 3-års periode fra 8 danske centre. Patienterne følges i 5 år.

Quality of Life Study

Alle patienter med Ph-negative MPNs bliver tilbudt at indgå i en prospektiv livskvalitetsundersøgelse, som vil monitorere patienternes livskvalitet i en 3-årig periode med i alt 8 evalueringstidspunkter. Protokol forventes aktiveret april 2012. Sygeplejerskegruppen på de respektive afdelinger forventes integreret som samarbejdspartnere i protokollen.

Publikationer Ph-Negative MPNs i 2011.

1. Hasselbalch HC, Larsen TS, Riley CH, Jensen MK, Kiladjian JJ. Interferon-alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Status and perspectives. Curr Drug Targets. 2011 Mar 1;12(3):392-419.
2. Hasselbalch HC. Interferon alpha2 in the treatment of hematological malignancies. Status and perspectives. Curr Drug Targets. 2011 Mar 1;12(3):387-91.
3. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Hehlmann R, Hoffman R, Kiladjian JJ, Kröger N, Mesa R, McMullin MF, Pardanani A, Passamonti F, Vannucchi AM, Reiter A, Silver RT, Verstovsek S, Tefferi A; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761-70.
4. Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. Expert Rev Anticancer Ther. 2011 Mar;11(3):403-14.
5. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC. Whole-blood transcriptional profiling of interferon-inducible genes identifies highly upregulated IFI27 in primary myelofibrosis. Eur J Haematol. 2011 Jul;87(1):54-60.
6. Hasselbalch HC, Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA. High expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (CEACAM) 6 and 8 in primary myelofibrosis. Leuk Res. 2011 Oct;35(10):1330-4.



7. Desterke C, Bilhou-Nabéra C, Guerton B, Martinaud C, Tonetti C, Clay D, Guglielmelli P, Vannucchi A, Bordessoule D, Hasselbalch HC, Dupriez B, Benzoubir N, Bourgeade MF, Pierre-Louis O, Lazar V, Vainchenker W, Bennaceur-Griscelli A, Gisslinger H, Giraudier S, Le Bousse-Kerdilès MC; French Intergroup of Myeloproliferative Disorders,; French INSERM; European EUMNET Networks on Myelofibrosis. FLT3-mediated p38-MAPK activation participates in the control of megakaryopoiesis in primary myelofibrosis. *Cancer Res.* 2011 Apr 15;71(8):2901-15.
8. Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Silver RT. Interferon alfa in the treatment of Philadelphia- negative chronic myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):e564-5.
9. Riley CH, Jensen MK, Brimnes MK, Hasselbalch HC, Bjerrum OW, Straten PT, Svane IM. Increase in circulating CD4aCD25aFoxp3a T cells in patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms during treatment with IFN- α . *Blood.* 2011 Aug 25;118(8):2170-3
10. Risum M, Madelung A, Bondo H, Bzorek M, Kristensen MH, Stamp IM, Hasselbalch HC. The JA-K2V617F allele burden and STAT3- and STAT5 phosphorylation in myeloproliferative neoplasms: early prefibrotic myelofibrosis compared with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *APMIS.* 2011 Aug;119(8):498-504.
11. Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, Hasselbalch HC, Sørensen HT. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study *Blood.* 2011 Dec 15;118(25):6515-20.
12. Hasselbalch HC. A new era for IFN- α in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol.* 2011 Dec;4(6):637-55.
13. Andersen CL, Hasselbalch HC, Grønbæk K. Lack of somatic mutations in the catalytic domains of CREBBP and EP300 genes implies a role for histone deacetylase inhibition in myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res.* 2011 Dec 15. [Epub ahead of print]

16th Congress of the European Haematology Association (EHA), Juni 2011.

Oral Presentation :

Christen Lykkegaard Andersen¹, Eva Ejerblad², Susanne Zweegman³, Tobias Klausen⁴, Mary Frances McMullin⁵, Hans Carl Hasselbalch¹, On Behalf of The COSMYD-Group

¹ Department of Hematology, Roskilde Hospital, University of Copenhagen.

² Department of Hematology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

³ Department of Hematology , VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands, ⁴ Department of Hematology L, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Denmark, ⁵ Department of Hematology, Belfast City Hospital and Queens's University Belfast, Northern Ireland.

Posters :

Molecular Profiling of Peripheral Blood Cells from Patients with Polycythemia Vera and Related Neoplasms Identifies Significant Deregulation of Inflammation Genes

Vibe Skov¹, Thomas Stauffer Larsen², Mads Thomassen¹, Caroline Riley³, Morten K Jensen³, Ole Weis Bjerrum⁴, Torben A Kruse¹, Hans Carl Hasselbalch⁵, ¹Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, Denmark, ²Department of Hematology X, Odense University Hospital, Denmark, ³Department of Hematology L, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Denmark, ⁴ Department of Hematology L, Rigshospitalet, University of Copenhagen, ⁵Department of Hematology, Roskilde Hospital, University of Copenhagen

Increase in Circulating CD4+CD25+FOXP3+ T Cells in Patients with Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms during Treatment with Interferon-Alpha2

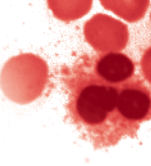
Caroline Hasselbalch Riley¹, Morten Krogh Jensen¹, Hans C Hasselbalch², Per Thor Straten¹, Marie Brimnes¹, Inge Marie Svane¹.

¹Department of Hematology L, Center for Cancer Immune Therapy, Herlev Hospital, University of Copenhagen, ²Department of Hematology, Roskilde Hospital, University of Copenhagen

Abstract

The Olfactomedin-4 Gene is Highly Expressed in Primary Myelofibrosis

Hans Carl Hasselbalch⁵, Vibe Skov¹, Thomas Stauffer Larsen², Mads Thomassen¹, Caroline Riley³, Morten K Jensen³, Ole Weis Bjerrum⁴, Torben A Kruse¹, ¹Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, Denmark, ²Department of Hematology X, Odense University Hospital, Denmark, ³Department of Hematology L, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Denmark, ⁴ Department of Hematology L, Rigshospitalet, University of Copenhagen, ⁵Department of Hematology, Roskilde Hospital, University of Copenhagen.

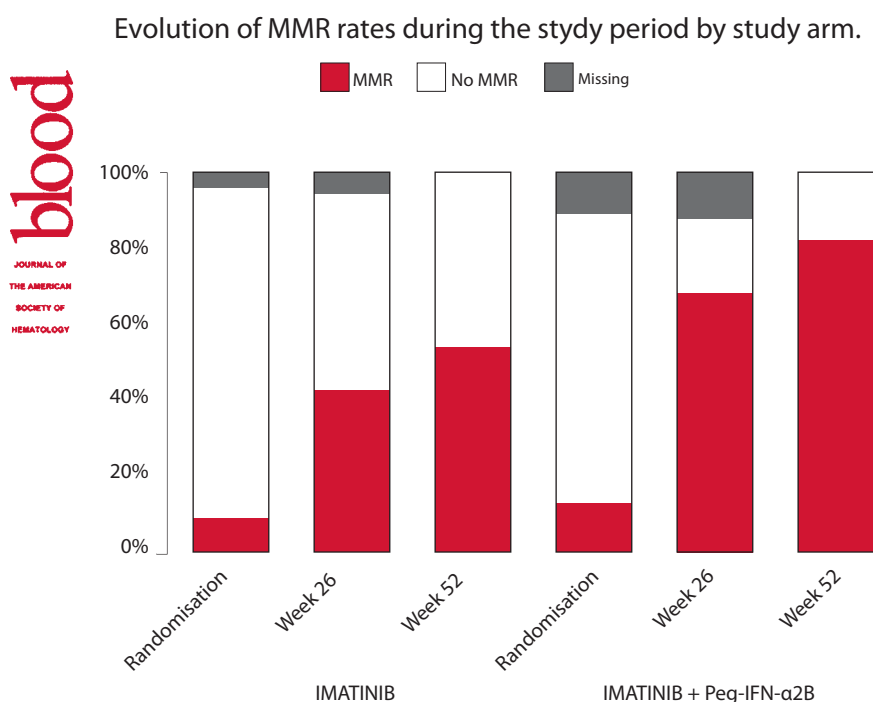


Kronisk Myeloid Leukæmi

af Jesper Stentoft og Ole Weis Bjerrum

Den klinisk videnskabelige aktivitet i CML området er fortsat koncentreret i den nordiske CML gruppe, NCMLSG (www.nordiccml.org) og i de firmasponsorerede studier.

Den nordiske gruppes resultater fra NordCML002 studiet med interferonbehandling i kombination med imatinib ved patienter i kronisk fase i Sokal lav- og intermediaer risikoscore er nu publiceret i Blood¹. Med en molekylær surrogatmarkør konkluderes, at en så lav eksposition som gennemsnitlig 25 µg pegyleret interferon-α2b ugentlig i 3 måneder har klinisk aktivitet. Det overordnede perspektiv er, at det langvarige, dybe molekylære respons synes at være betingelsen for muligheden for seponering af tyrosinkinase inhibitorbehandling. Resultatet inspirerer gruppen til at arbejde videre med interferonkombinationer, og der planlægges nu både protokoller med dasatinib i en primær behandlingsprotokol og med nilotinib i en sekundær behandlingsprotokol.



Interessen for interferon i relation til CML har også afspejlet sig i en oversigtsartikel med forfattere fra den nordiske gruppe².

For CML-interesserede læger med et stigende antal af langvarigt imatinib-behandlede patienter med udetektérbar sygdom har det været et udtalt ønske at efterprøve de primære fund i det franske STIM-studium, som i en selekteret gruppe patienter påviste ca. 40 % med persisterende remission efter seponering af behandling. Efter et meget betydeligt forarbejde er en fælles europæisk protokol med

professor FX Mahon som leder og sponsoreret af universitetet i Heidelberg klar til implementering. Den nordiske gruppe og Danmark deltager, og der indsendes ansøgning til etisk komité i Danmark i januar 2012. National koordinator er Jesper Stentoft. Studiets akronym er EURO-SKI (**E**uropean **S**top **T**KI).

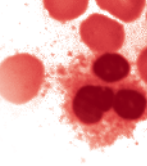
De endelige resultater fra NordCML006 er netop blevet afblindet og publiceredes ved ASH 2011³. De væsentlige fund er en bekræftelse af, at dasatinib som første linje behandling udløser dybere molekyllære resultater på kortere tid – et forventet fund efter DASISION-studiet. Overordentlig interessant er det derimod, at denne forskel afspejler sig på progenitor niveau i knoglemarven, men ikke i den formodede stamcellepopulation. Dette uventede og paradigme-udfordrende fund er en biologisk landvinding. I tilgift påviser studiet, at antallet af Philadelphia-positive stamceller er en selvstændig prognostisk markør. Også dette fund kan vise sig meget betydningsfuldt. Trods den højteknologiske tilgang til netop denne sygdom er der ikke ud over forskellige kombinationer af enkle kliniske og parakliniske mål såsom palpatorisk miltstørrelse og almindelig differentialtælling udviklet betydende prognostiske redskaber til anvendelse ved sygdomsdebut.

Et observationsstudie for patienter med CML, i behandling med imatinib eller nilotinib, der har været gravide indenfor det sidste år, planlægger eller bliver gravide under behandling er indledt bl.a. i Danmark. Studiet har været omtalt på tidligere halvårsmøder i DKSMS og blev i oktober måned initieret ved henvendelse med protokol materiale til hver hæmatologisk afdeling i landet. Hensigten med dette studie er at dokumentere virkning af imatinib eller tassigna behandling på graviditet, barn og eventuelle misdannelser, udviklings- eller funktionelle deficit det første år samt CML-behandlingen af moderen under graviditet. Efter revision af protokollen ønskes indsamlet data for 150 gravide med CML, fra store dele af verden. Det er en sjælden disposition under et CML forløb at planlægge graviditet. Men forholdene for gravide med visse kroniske blodsygdomme i livslange behandlingsforløb har i de senere år pådraget sig større opmærksomhed, fordi patienter i yngre aldersgrupper kan forvente et "normalt" liv og derfor har de samme mål, f.eks. vedrørende familie og børn. Der er en vis erfaring med anvendelse af imatinib under graviditet, rapporteret typisk i kasuistiske meddelelser. Undersøgelsen er et prospektivt, sikkerheds- og observations-studie, hvor rutinemæssigt indsamlede data for moderens sygdomsforløb, graviditeten og barnets fødsel og udvikling det første år ønskes registret med frivilligt skriftligt tilsagn. National investigator er Ole Weis Bjerrum. Protokollen er sponsoreret af Novartis og data bearbejdes bl.a. i samarbejde med Kendle Institutet.

I DSKMS var CML temaet på efterårsmødet, den 26. oktober i Odense, hvor studiegruppen havde besøg af formanden for den Nordiske CML Studiegruppe, dr. Henrik Hjorth-Hansen fra Trondheim i Norge. Henrik Hjorth-Hansen er ny formand for den Nordiske gruppe efter prof. Bengt Simonsson og gav en spændende oversigt over aktuel CML status, klinisk og biologisk – og tanker om hvorvidt CML kan helbredes med medicinsk behandling.

¹ Simonsson B et al. Blood 2011; 118: 3228-35 ² Simonsson B et al. Curr Drug Targets 2011; 1;12(3): 420-8

³ Mustjoki S et al. ASH 2011, abstract 784



NCMLSG afholdt symposium i Stockholm den 10. november med en række sessioner som hver især handlede om aspekter ved CML, immunologi, behandling, registrering mm. Flere internationale eksperter og forskere havde imødekommet en invitation om en præsentation, bla. prof. Frank Giles, Thoas Fioretos og Stephen O'Brien udover indlæg af Nordiske kolleger. Der var ca 85 deltagere til heldagssymposiet, som dagen før var forudgået af en "CML-skole." Denne uddannelsesaktivitet er primært henvendt til læger under specialist uddannelse i hæmatologi, og samlede mere end 30 deltagere fra de Nordiske lande til en blanding af katedral og interaktiv undervisning. Det var anden gang, at CML-skolen afholdtes og indeholdt fokuserede state-of-the-art præsentationer om CML-biologi, -klinik, -behandling varetaget af anerkendte Nordiske kolleger, på engelsk. Dagen sluttede med fremlæggelse af sygehistorier ved deltagerne. To danske læger under uddannelse havde taget imod denne "udfordring" og gjorde det glimrende.

Den Nordiske CML Studie Gruppe lancerede den ny hjemmeside i foråret. Web-redaktør er norske dr. Franz Gruber, og websitet er tilgængeligt på www.nordiccm.org – indeholdende oplysninger om studiegruppen, protokoller, kommende møder med mere.

De danske anbefalinger for udredning og behandling af CML er for tiden under revision og kan formentlig publiceres snart. Ved mødet i Odense i oktober 2011 drøftede man de overordnede retningslinjer og holdninger. Retningslinjerne er principielt ikke forpligtende. CML området har endnu ikke været drøftet i nationale organer som f.eks. RADS. Der er generelt stemning for, at vi i Danmark ligger tæt på European LeukemiaNet, som i sit panel inddrager førende europæiske eksperter, og som også for tiden er i gang med revision. I NCMLSG har man afstået fra at arbejde med fælles nordiske retningslinjer: Med hensyn til ekspertise vil man alligevel være nødsaget til at holde sig til det europæiske, og med hensyn til lokale forhold er der så betydelige forskelle mellem medicinallovgivning og refusionsregler i de enkelte nordiske lande, at et fællesskab ikke er naturligt.

Hypereosinofilt syndrom

af Christen Lykkegaard Andersen

Vor nuværende viden om den eosinofile granulocyt er på trods af en øget molekylærbiologisk forståelse igennem de senere år fortsat mangelfuld og en klarere karakterisering er nødvendig for at kunne vurdere, risikostratificere og behandle vore patienter rationelt. Forekomsten af eosinofili er tidligere udelukkende - og kun i begrænset omfang - undersøgt hos indlagte patienter. Det samme gælder den patofysiologiske konsekvens af eosinofili og beskrivelse af ændringer i cellen ved sygdom. Der foreligger internationalt ingen undersøgelser omhandlende forekomsten, årsagerne eller betydningen af eosinofili i baggrundsbefolkningen. Hvad let til moderat eosinofili er udtryk for, om den er skadelig, om den bør udredes eller behandles er uafklaret for praktiserende læger.

Cellebiologien er velbeskrevet, men der foreligger ikke undersøgelser af sammenhæng mellem graden af eosinofili og den fysiologiske betydning for eksempel for det inflammatoriske respons eller stofskiftet. Det er kun undersøgt i begrænset omfang hvilke ændringer, der sker i eosinofile granulocytters genekspression ved klonale/primære og reaktive/sekundære tilstande.

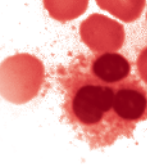
I Danmark har en arbejdsgruppe, der udspringer af DSKMS og består af Hæmatologisk Afdeling på Rigshospitalet (overlæge Kirsten Grønbæk, professor Niels Borregaard, professor Finn Cilius, stud.med Katrine Mortensen, overlæge Mette Klarskov, molekylærbiolog Maj Westman, cand. scient Morten Tolstrup Andersen, overlæge Ole Weis Bjerrum, overlæge Henrik Sengeløv, overlæge Anders Lindmark og reservelæge Christen Lykkegaard Andersen), Roskilde Sygehus (professor Hans Hasselbalch) og Odense Universitetshospital (overlæge Hanne Vestergaard) i samarbejde med Forskningsenheden for Almen Praksis i København (datamanager Willy Karlslund, statistiker Volkert Siersma, professor Niels de Fine Olivarius), Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (overlæge Peter Felding) og Reumatologisk Afdeling (overlæge Hanne Lindegaard), Odense Universitetshospital arbejder målrettet med projekter, der forholder sig til ovenstående udfordringer og vil belyse cellen på det molekylærbiologiske plan over det kliniske til slutteligt det oversigtsgivende epidemiologiske plan. Således er tre forskningsprojekter i gang:

Humane eosinofile granulocytters genekspression

Formålet er:

- at undersøge genekspression i eosinofile granulocytter ved klonale/primære hæmatologiske sygdomme samt hos patienter med reaktiv/sekundær eosinofili ved knoglemarvstransplantation og reumatiske og infektiøse sygdomme.
- At påvise ændringer i intracellulære signalveje ved klonale årsager til eosinofili som følge af ændret genetisk regulation.
- At beskrive, hvorledes der herved kan bidrages til diagnostik og behandling.
- At påvise ændret genekspression ved "det hypereosinofile syndrom" hvor der aktuelt ikke påvises klonale forandringer med etablerede analyser.

Baseret på analyserne i formål 1 vil projektet kunne bidrage til en evidensbaseret afgrænsning imellem klonal og reaktiv eosinofili til brug i klinikken. Projektet vil i formål 2,3 søge at beskrive ændringer i genekspression ved klonale hæmatologiske tilstande associeret med eosinofili med henblik på identifikation af mål for rationel terapeutisk intervention. Projektet vil i punkt 4 søge at bidrage til rationel kategorisering af patienter indenfor denne heterogene gruppe.



Status – primo 2012

Prøver er indsamlet, eosinofile granulocytter er oprenset og genekspressionsanalyse kan påbegynde. Gruppen forventer præliminære resultater medio 2012.

Eosinofili ved myeloablativ knoglemarvstransplantation - betydning for "Graft-versus-host-disease" og prognose

Formålet er:

- At der ved dette retrospektive kohorte-studie omfattende 257 patienter kan påvises både forekomst - og prognostisk betydning af eosinofili i en stor kohorte, der har undergået myeloablativ allogene stamcelletransplantation og efterfølgende udviklet kronisk "Graft-versus-host-disease" (cGVHD)
- At denne viden vil kunne bidrage til bedre prognostisk differentiering af patientgruppen med cGVHD og i fremtiden en mere målrettet behandling af tilstanden.

Status – primo 2012

Data er indsamlet, statistiske analyser kan påbegynde. Gruppen forventer præliminære resultater primo 2012

Eosinofili i primærsektoren – de helbredsmæssige konsekvenser af et hyppigt blodprøvesvar

Projektets overordnede formål er at opnå større indsigt i eosinofilens helbredsmæssige konsekvenser og udarbejde en klinisk vejledning for håndteringen af denne almindelige tilstand i almen praksis. Dette for at opnå hurtigere visitering og diagnostik, samt bedre og mere målrettet initial behandling mhp. at reducere sygelighed og unødvendig brug af sundhedsvæsenet.

Projektet har følgende delmål:

- Projektet vil beskrive, hvorledes forekomsten og udviklingen af eosinofili over ti år er forbundet med biokemiske risikofaktorer, sygdom, medicinering og dødelighed. Projektet vil belyse:
- Hvilke faktorer i form af sociodemografi, morbiditet, farmakologisk behandling og tidligere eosinofili, som forudsiger aktuel eosinofili.
- Sammenhængen imellem aktuel eosinofili og biokemiske faktorer i tværsnitsanalyser.
- Om og i hvilken udstrækning eosinofili er forbundet med efterfølgende dødelighed, morbiditet og brug af sundhedsvæsenet.

Baseret på analyserne vil projektet komme med forslag til en evidensbaseret afgrænsning imellem ingen, mild, moderat og svær eosinofili til visitationsformål. Projektet vil beskrive konsekvenserne af fundet af moderat til svær eosinofili i almen praksis i form af henvisninger, henvisningsårsager og behandlingstiltag.

Status – primo 2012

Data er indsamlet, indledende statistiske analyser er udført. Gruppen forventer første arbejde klart medio 2012.

Eosinofili er en klinisk problemstilling med udfordringer, der ofte skal søges udredt i tværfagligt "teamwork". Vores viden på området er fortsat mangelfuld, hvor det håbes, at de iværksatte projekter kan hjælpe os til belyse og forstå de eosinofile tilstande bedre for herigennem at tilbyde vores patienter en rationel, evidensbaseret og målrettet behandling.

Systemisk Mastocytose

af Marianne Tang Severinsen, Hanne Vestergaard og Ole Weis Bjerrum

Mastocytose er en relativ sjælden sygdom og den kliniske præsentation af sygdommen stærk varierende. Målet er fortsat at udarbejde nationale "guidelines" for diagnostik og behandling af mastocytose samt at indsamle ny viden om sygdommen med henblik på at optimere behandling af denne patientgruppe. Medlemmer af DSKMS har i samarbejde udarbejdet en oversigtsartikel om mastocytose. Artiklen vil blive publiceret i "Danish Medical Bulletin" i nærmeste fremtid. Formålet med arbejdet har været at udbrede kendskabet til sygdommen, og samtidig har samarbejdet givet anledning til at diskutere retningslinier for diagnostik og behandling af sygdommen.

I 2011 blev det murstensløse mastocytose-center på Odense Universitetshospital (MastOUH) medlem af European Competence Network on Mastocytosis. For yderligere informationer se www.ECNM.net. Til centeret i Odense er der p.t. tilknyttet ca. 60 patienter med mastocytose. Heraf har langt de fleste isoleret kutan mastocytose, men alle tilbydes udredning mhp. at klarlægge den systemiske komponent. Samarbejdet involverer dermatolog / allergolog, hæmatolog, endokrinolog, gastroenterolog, radiolog og patolog / molekylærbiolog.

Nordisk samarbejde

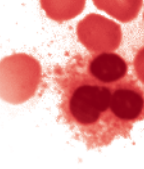
Indenfor andre hæmatologiske emner, og også de myeloproliferative, er der etableret et Nordisk netværk. Et indledende møde om mastocytose fandt sted i 2010 med Hans Hagglund, Karolinska Institutet som initiativtager. I maj måned 2011 afholdtes første Nordic Mastocytosis møde i Stockholm (uden sponsorat) blandt interesserede fra Finland (1), Norge (4), Sverige (12) og Danmark (2). Deltagerne havde forskellig baggrund som hæmatolog, dermatolog / allergolog, anæstesi, genetik, patologi og psykologi. Erfaringer med organisation, diagnostik og behandling af mastocytose blev drøftet som grundlag for herefter at planlægge udarbejdelse af Nordiske guidelines. En repræsentant for hvert land blev udpeget til at skrive afsnit til Nordiske kliniske retningslinjer omhandlende alle aspekter af håndtering af patienter med mastocytose. Materialet skrives på engelsk. Afsnittene søges sammensat til en færdig / samlet vejledning i løbet af efterår 2011 – foråret 2012, hvor nyt møde i Nordiske mastocytose-gruppe ventes afholdt. Det er ikke umiddelbart et mål at publicere de Nordiske guidelines, men de vil formentligt på offentliggjort på et website.

Der eksisterer kun begrænset viden om mastocytose patient-populationen. Et pilot projekt præsenteret ved Dansk Hæmatologisk Selskabs Årsmøde viste at incidensraten for mastocytose er ca. 1 per 180.000 personer per år svarende til 25-35 nye patienter per år i DK. Der var ingen forskel i forekomsten af mastocytose mellem mænd og kvinder. Median alderen på diagnosetidspunktet var 31 år, hvor knap 20% var under 3 år og godt 60% var voksne (> 18 år). Langt hovedparten af de registrerede patienter havde kutan mastocytose og 63% af patienterne fik diagnosen første gang på en dermatologisk afdeling, 11% fik diagnosen på en pædiatrisk afdeling og kun 5% fik diagnosen på en hæmatologisk afdeling. Undersøgelsen var baseret på data fra Landspatientregistret i perioden 1994-2010.

Publikationer :

Kristensen, T, Vestergaard, H, Møller, MB: Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 13, No. 2, March 2011, 180-188

Andersen CL, Kristensen TK, Severinsen MT, Møller MB, Vestergaard H, Bergmann OJ, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Systemic Mastocytosis. Danish Medical Bulletin – In press Jan. 2012



Myelodysplastisk syndrom

af Lars Kjeldsen

Aktiviteter:

- DSKMS møde 13-4 2011 – emne MDS, Mette Holm og Lars Kjeldsen arrangører – "state of the art lecture", patient-cases til diskussion.
- Nordic MDS group: Halvårligt møde i NMDS 8-4-2011 i Stockholm med gennemgang af diverse protokoller, alloge SCT ved MDS, telomersygdomme. Flere danske deltagere fra diverse centerafdelinger.
- 11th International symposium on MDS, 18-21/5, 2011 i Edinburgh, Skotland. Flere danske deltagere.
- Nordic MDS group: Halvårligt møde i NMDS 16-18/11 i Stockholm inkl. 2 dages præklinisk møde med hovedvægt på MDS relateret grundforskning. Sidste dag helliget kliniske protokoller. Flere udenlandske foredragsholdere. Talrige danske deltagere.
- December 2011 udkom en opdateret version af Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia i regi af Nordisk MDS gruppe, hvor talrige danske MDS læger er repræsenteret. Lars Kjeldsen overordnet ansvarlig for "writing committee" for dette guideline program, Mette Holm ligeledes medlem af "writing committee".

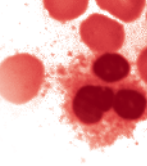
Abstracts, inkl. posters og foredrag udgående fra medlemmer af DSKMS:

- Kirsten Grønbæk invited speaker at 11th International symposium on MDS Edinburgh, Skotland, maj 2011: "Introduction to epigenetic regulation"
- MB Treppendahl et al: Hypomethylation of a non-coding RNA on chromosome 5q31.1 is a positive prognostic factor for survival in AML/high risk MDS. Foredrag 11th International symposium on MDS, Edinburgh, Skotland
- Magnus Tobiasson, Lena Brandefors, Ingunn Dybedal, Hege Garelius, Michael Grövdal, Inge Hoegh Dufva, Lars Kjeldsen, Lars Nilsson, Astrid Olsnes Kittang, Anna Porwit, Leonie Saft, Mette Skov Holm, Lars Möllgård and Eva Hellström-Lindberg. Evaluation of Azacitidine in Transfusion-Dependent, Epo-Refractory Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. Abstract, Annual meeting in American Society of Hematology, 2011
- Alan K Burnett, Robert K Hills, Ann E. Hunter, Donald Milligan, William J. Kell, Keith Wheatley, John L Yin, Sahra Ali, Lars Kjeldsen, David Bowen and Nigel H. Russell. The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Intensive Chemotherapy in Older Patients with AML Produces a Significant Improvement in Overall Survival: Results of the UK NCRI AML16 Randomized Trial. Abstract, Annual meeting in American Society of Hematology, 2011.

- Louise de Swart, Alex Smith, Pierre Fenaux, MD, PhD, David Bowen, Guillermo Sanz, MD, Eva Hellström-Lindberg, Argyris Symeonidis, Jaroslav Cermak, MD, PhD, Ulrich Germing, MD, Reinhard Stauder, MD, Otilia Georgescu, Marius MacKenzie, Luca Malcovati, MD, Mette Skov Holm, MD, PhD, Sophie Park, Odile Beyne-Rauzy, Jackie Droste and Theo de Witte, MD, PhD. Transfusion-Dependency Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in 1000 Newly Diagnosed MDS Patients with Low- and Intermediate-1 Risk MDS in the European LeukemiaNet MDS Registry. Abstract 2775, Annual meeting in American Society of Hematology, 2011

Publikationer vedrørende MDS udgående fra medlemmer af DSKMS:

- 1: Möllgård L, Saft L, Treppendahl MB, Dybedal I, Nørgaard JM, Astermark J, Ejerblad E, Garelus H, Dufva IH, Jansson M, Jädersten M, Kjeldsen L, Linder O, Nilsson L, Vestergaard H, Porwit A, Grønbæk K, Hellström-Lindberg E. Clinical effect of increasing doses of lenalidomide in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with chromosome 5 abnormalities. *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):963-71.
- 2: Porter JB, Lin KH, Beris P, Forni GL, Taher A, Habr D, Domokos G, Roubert B, Thein SL; EPIC study investigators. Response of iron overload to deferasirox in rare transfusion-dependent anaemias: equivalent effects on serum ferritin and labile plasma iron for haemolytic or production anaemias. *Eur J Haematol*. 2011 Oct;87(4):338-48.
- 3: Nilsson-Ehle H, Birgegård G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelus H, Engström LM, Kjeldsen L, Nilsson L, Olsson A, Skov-Holm M, Wallvik J, Gulbrandsen N, Hellström-Lindberg E. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa $\pm$ filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur J Haematol*. 2011 Sep;87(3):244-52.



Protokoller

Igangværende protokoller

I regi af Nordisk MDS gruppe:

- NMDSG10B. A multicentre open randomized phase II study of the efficacy and safety of azacitidine alone or in combination with lenalidomide in high-risk myeloid disease (high-risk MDS and AML) with a karyotype including del(5q). Åbner for inklusion indenfor kort tid. Dansk koordinator Jan M. Nørgaard.
- EU MDS Registry. A prospective, multicenter European Registry for newly diagnosed patients with Myelodysplastic Syndromes of IPSS low and intermediate-1 subtypes. (EU MDS Registry). Mette S. Holm national koordinator

I regi af UK NCRI:

- (Danmark repræsenteret ved Lars Kjeldsen i AML Working Group under NCRI, der afholder 4 årlige møder i England) .
- 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 og Århus, Odense Universitetshospital, Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager. Dansk koordinator Lars Kjeldsen. Non-intensive del lukket for inklusion, afløses af AML-LI1
- AML17: UK NCRI Working Parties on leukaemia in adults (age < 60 years) and children. Trial in acute myeloid leukaemia and advanced MDS. Åben for inklusion. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Odense Universitets Hospital, Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager. Dansk koordinator Ove Juul Nielsen
- AML LI1: UK NCRI Working Parties on leukaemia in adults above the age of 60, not candidates for intensive chemotherapy. Åbnet for inklusion i UK, forventes at åbne for inklusion i Danmark i løbet af tidligt forår 2012. Der er tale om et udviklingsprogram for behandling af AML hos ældre efter såkaldt "pick a winner" princip. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Odense Universitets Hospital, Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager. Dansk koordinator Lars Kjeldsen.

Patologigruppen

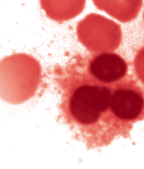
af Peter Nørgaard

Medlemmer

Overlæge Michael Boe Møller, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital.
Overlæge Birgitte Preiss, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital.
Overlæge Henrik Bondo, Klinisk patologisk afdeling, Næstved Sygehus.
Reservelæge Ann Brinch Madelung, Klinisk patologisk afdeling, Næstved Sygehus.
Overlæge Inger Merete Stamp, Klinisk patologisk afdeling, Næstved Sygehus.
Molekylærbiolog Michael Bzorek, Klinisk patologisk afdeling, Næstved Sygehus.
Overlæge Trine Plesner, Patologiafdelingen Vejle Sygehus.
Overlæge Henrik Mertz, Patologiafdelingen Aalborg Sygehus.
Overlæge Nina Hastup, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Afd.læge Erik Clasen-Linde, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Professor, overlæge Elisabeth Ralfkjær, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Reservelæge Lene D. Sjø, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Overlæge Birgitte Ravn Juul, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Overlæge Anne Falenstein Lauritzen, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
Overlæge Helle Knudsen, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
Overlæge Signe Ledou Nielsen, Patologiafdelingen, Herlev Hospital.
Overlæge Peter Nørgaard, Patologiafdelingen Herlev Hospital, formand.

"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(1).

**Møder i 2011**

Patologigruppen har ikke afholdt separate møder i 2011.

Publikationer 2011

1. Kristensen TK, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *Journal of Molecular Diagnostics* 2011;13(2):180-188.
2. Ann Madelung, Michael Bzorek, Henrik Bondo, Eva Zetterberg, Ole Weis Bjerrum, Hans Carl Hasselbalch, Stefan Scheduling, Elisabeth Ralfkiaer. A novel immunohistochemical sequential multi-labelling and erasing technique enables epitope characterization of bone marrow pericytes in primary myelofibrosis. *Histopathology* in press.

Foredrag

1. Ann Madelung, Michael Bzorek, Henrik Bondo, Eva Zetterberg, Ole Weis Bjerrum, Hans Carl Hasselbalch, Stefan Scheduling, Elisabeth Ralfkiaer. A novel immunohistochemical sequential multi-labelling and erasing technique enables epitope characterization of bone marrow pericytes in primary myelofibrosis. DSPAC Annual Meeting 2011, 17-19 March 2011, Esbjerg, Denmark.
2. Ann Madelung. Moderne Diagnostik af PV, ET, preMF og PMF – et multicenter interobservatorstudie. – DSKMS Efterårsmøde, 26.10.11, Odense, Denmark.

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.

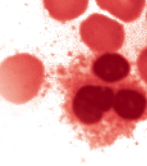
Klinisk database

af Christen Lykkegaard Andersen

I 2005 etableredes den fælles hæmatologiske database, der hidtil har dækket lymfomer, akut leukæmi og myelomatose, mens den kliniske database for kronisk lymfatisk leukæmi først blev aktiv i 2009.

DSKMS begyndte at rapportere pr. 1/1/10. Data var i 2011 ikke modne til opgørelse, men i 2012 vil den første database-årsrapport udarbejdes for årene 2010 og 2011. Udtrækket vil finde sted medio 2012 og den endelige årsrapport vil være godkendt inden udgangen af 2012.

Fra 2013 vil det fungere således, at udtræk fra 2012 vil blive trukket medio 2013 til publikation ultimo 2013.



Molekylærbiologi

af Niels Pallisgaard

Den nationale kliniske molekylærhæmatologiske arbejdsgruppe har i 2011 afholdt et forårs- og efterårsmøde, begge i Odense, hvor hovedemnerne var færdiggørelse af en national standardiseret laboratorieprotokol til kvantitativ BCR-ABL målinger og opstart på en national standardisering af JAK2 V617F kvantitativ målinger.

CML

En national laboratorieprotokol for kvantitativ BCR-ABL qPCR analysen er blevet udarbejdet og godkendt af de udførende laboratorier i 2011. Dette medfører ensartede analyseparametre og vil føre til mere ensartede og sammenlignelige qPCR målinger af BCR-ABL fusionsgenet i Danmark. Analyseprotokollen anvender gennemsnittet af 3 referencegener (nativ ABL, B2M og GUSB) til normalisering af prøven, hvilket giver mere præcise målinger end brug af et enkelt referencegen ved at reducere inter- og intra-patient variation. Gruppen er enige om indtil videre at anvende "K562 ækvivalenter" som skala, da den nuværende kalibreringsmetode til den internationale skala (IS) introducerer en uønsket datavariation (Østergaard et al, Leukemia 2011), hvilket formodentligt skyldes, at denne er baseret på patientprøver (inter- og intra-patient variation), der kun anvender et referencegen (total ABL) og kalibreringsskalaen ikke er lineær. Der arbejdes på en mere reproducerbar og mindre omstændig kalibrering til IS, og det er målet at konvertere til IS og anvende denne skala i Danmark, når der er fundet en løsning. De fleste danske laboratorier har en IS konverteringsfaktor og vil kunne konvertere BCR-ABL data til den internationale skala f.eks. i forbindelse med nordiske eller europæiske protokoller.

I 2011 er der internationalt blevet arbejdet med begrebet Complete Molecular Remission (CMR). Imidlertid vil CMR afhænge af prøvestørrelse og -kvalitet samt udførende laboratoriums protokoller og udstyr og er derfor et noget uheldigt begreb. For at definere CMR bedre har man derfor besluttet at tilføje et suffiks, der angiver "dybden" af remission, således at CMR4.0 betyder, at der er mere end 4 logs reduktion (<0.01 % IS), CMR4.5 betyder, at der er mere end 4.5 logs reduktion (<0.0032 % IS) og CMR5.0 betyder, at der er mere end 5 logs reduktion (<0.001 % IS) i forhold til IRIS-studiets baseline. Dette betyder f.eks., at en CMR4.0 prøve godt kan være positiv, hvilket forståelsesmæssigt er uheldigt. Der er derfor forslag til at fjerne C'et og bruge MR4.0, MR4.5 og MR5.0.

MPN

Kvantitative JAK2 V617F målinger forventes at få betydning i forbindelse med behandling af MPN. European Leukemia Net (ELN) har i 2009-2011 sammenlignet forskellige JAK2 V617F qPCR analyser på forskellige analyseplatforme og fundet 3 robuste qPCR analyser og den qPCR metode, der er udbredt i Danmark (Larsen et al) er blandt de anbefalede. Der pågår et internationalt arbejde med standardisering af kvantitativ JAK2 V617F målinger i det Europæiske COST Network of Experts in the Diagnosis of Myeloproliferative Disorders (MPD) i arbejdsgruppe 1 (WG1), hvor Danmark har formandskabet ved Niels Pallisgaard. Der forventes protokoller og anbefalinger foråret 2012 på netværkets hjemmeside (www.mpnneuronet.eu), der løbende vil blive revideret. Endvidere er der i 2012 planlagt et europæisk JAK2 V617F kalibrerings- og kvalitetsstudie med deltagelse af 30 laboratorier organiseret fra Danmark.

COST MPN-EuroNet afholdt møde i La Baule, Frankrig og München, Tyskland i 2011. I 2012 er der planlagt møder 7-9 marts i Belfast, GB og 24-26 oktober i Billund, DK. Endvidere er der planlagt en træningsskole "Mutation detection in MPN, from Theory to Practice" 9-11 maj 2012 i Nîmes, Frankrig med teori og praktik for maksimalt 10 deltagere og hvor der vil være et antal stipendier til rådighed.

