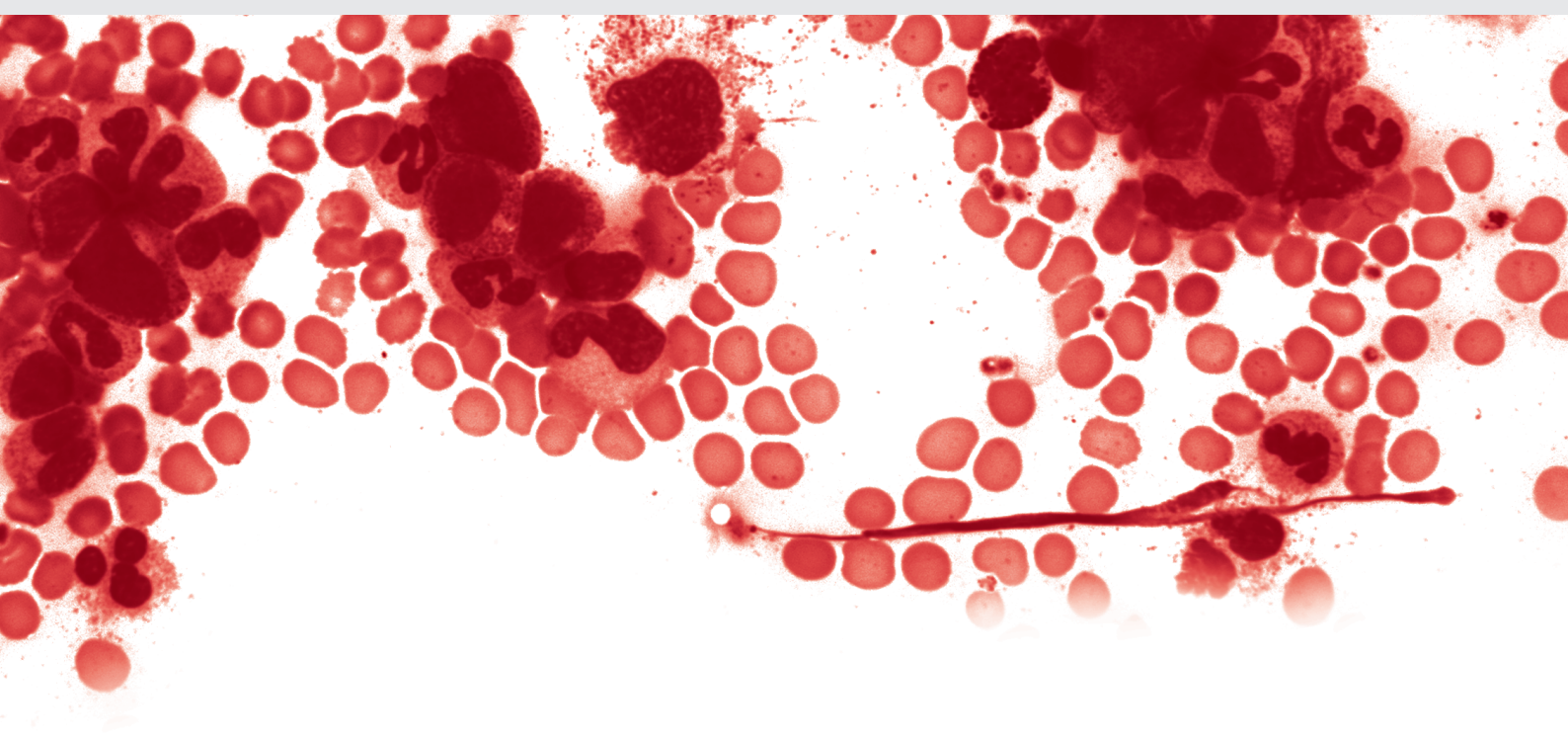


STATUS- OG ÅRSRAPPORT

12



## Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme

– en multidisciplinær cancergruppe under Dansk Hæmatologisk Selskab



# Indholdsfortegnelse

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Forord .....                                                                                                                                    | 2  |
| Bestyrelse .....                                                                                                                                | 6  |
| Specifikke Sygdomsgrupper .....                                                                                                                 | 7  |
| De Philadelphia-Negative Kroniske Myeloproliferative Neoplasier<br>(Essentiel Trombocytose, Polycythæmia Vera, Primær Myelofibrose - MPNs)..... | 7  |
| Kronisk Myeloid Leukæmi.....                                                                                                                    | 12 |
| Hypereosinofilt syndrom.....                                                                                                                    | 13 |
| Systemisk mastocytose.....                                                                                                                      | 13 |
| Patologigruppen .....                                                                                                                           | 15 |
| Klinisk database .....                                                                                                                          | 17 |
| Molekylærbiologi.....                                                                                                                           | 17 |

## Forord

Som de foregående år har 2012 for DSKMS været præget af en spændende udvikling med fortsættelse af igangværende forskningsprojekter og start af nye. Alle projekter har været/er karakteriseret ved et meget dynamisk og inspirerende tværfagligt og translationelt forskningssamarbejde med brobygning mellem klinik, hæmatopatologi, cytogenetik og molekylærbiologi. To velbesøgte halvårsmøder har været afholdt. Ved forårsmødet var temaet MPNs med fokus på *"Interferon in The Treatment of MPNs"* med gæsteforelæsning ved professor Heinz Gisslinger, Wien samt gæsteforelæsning ved professor Jurgen Thiele, Köln over temaet *"Early Prefibrotic Myelofibrosis"*. Begge foredrag understøttede konceptet vedr. tidlig behandling af disse sygdomme med interferon-alpha, som også er indbygget i den danske DALIAH-protokol. I efteråret blev afholdt et fælles MDS/MPN-møde hvor *"Allogeneic Stem Cell Transplantation in MDS/Myelofibrosis"* var temaet. Gæsteforelæser var professor Joachim Deeg, Seattle.

Eet historisk og meget stort tiltag indenfor MPN-forskning og DSKMS var åbningen af *DALIAH-protokollen* i februar 2012. Det er det første danske multicenterstudie indenfor MPNs og det første internationale studie, som fra diagnosetidspunktet i et randomiseret design sammenligner effekt, sikkerhed og bivirkningsprofil mellem Pegasys (Roche) og PegIntron (Merck) til patienter under 60 år og til patienter over 60 år er en tredje arm med hydrea. Molekylærbiologiske (bl.a. genekspressions/epigenom/SNP-studier) og livskvalitetsmonitorering indgår i DALIAH-protokollen. Inklusionen af patienter forløber særdeles tilfredsstillende med foreløbig 75 inkluderede patienter med nydiagnostiseret ET, PV eller hyperproliferativ MF. Meget glædeligt er studiet blevet støttet med 500.000 kr fra den fælles forskningspulje mellem Region Sjælland og Region Syddanmark.

Den internationale multicenterprotokol *"A Pilot Study of Vorinostat in The Treatment of Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera"* er afsluttet. De kliniske resultater blev forelagt som oral præsentation (Christen Lykkegaard Andersen) ved ASH i Atlanta, December 2012 og manuskript er indsendt. Indsamling af biomateriale i studiet giver nu enestående muligheder for molekylærbiologiske studier, herunder bl.a. genekspressionstudier (klinisk genetisk afd., OUH), epigenomstudier (epigenomlab, RH) og i et samarbejde med bl.a. Peter Campbell, Sanger Institute, Cambridge, vil blive udført "exom sekventering." Cytokinprofiler er analyseret i et samarbejde med professor Julia Sidenius Johansen, reumatologisk afd., Herlev Hospital, og databearbejdning pågår. På ASH blev i samarbejde med Mayo Clinic, Arizona, US også præsenteret en poster med livskvalitetsdata på UK-patienter i undersøgelsen.

I et samarbejde med Dansk Telemedicin blev Ph. d-forløbet "Livskvalitetsstudier ved Kronisk Myeloid Cancer", indledt 1. maj 2012 ved hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus (læge Nana Brochmann). I sit design er studiet internetbaseret og således nyt og innovativt. I projektet er inkluderet ca. 100 patienter og i efteråret 2013 vil blive aktiveret en landsdækkende tværsnitsundersøgelse i samarbejde med Statens Institut for Folkesundhedsvidenskab. Det danske design for internetbaseret livskvalitetsmonitorering, som giver mulighed for simpelt, reproducerbart og "papirløst" at indhente en meget komplet "signatur" for den enkelte patient, har fået national og international bevågenhed bl.a. med artikel i Temanummer under Kræftens Bekæmpelse og invitation fra EHA til at holde et foredrag vedr. "Danish Design for Internet-Based Quality of Life Assessment in Hematological Diseases". Christen Lykkegaard Andersen har også holdt foredrag om emnet i Dublin – inviteret af professor Frank Giles, HRB Clinical Research Facility Galway.

På hæmatologisk afd, Odense Universitetshospital (OUH), er indledt et spændende Ph.d-forløb ved

Ph.d studerende Sarah Farmer med titlen *"Myeloproliferative Neoplasms and Bone Structure"* og det 1ste epidemiologiske studie blev præsenteret som poster ved ASH. Hovedbudskabet er, at MPN-patienter har en øget risiko for frakturer – måske affødt af en ændret knoglemetabolisme, som vil blive yderligere belyst i Ph.d- studiet.

I 2012 blev afholdt workshop No.2 med professor Jurgen Thiele som led i Ann Madelungs hæmatopatologi-Ph.d-forløb, som vil afdække helt nye aspekter vedr. sygdomsenheden "Præfibrotisk myelofibroze".

I 2012 blev indsatsen i et forskningsår på Rigshospitalet for lægestuderende Ajenthen Ranjan afsluttet med indsendelse af et manuskript baseret på gennemgang af den internationale litteratur vedr. arvelighed ved myeloproliferativ cancer, og mere konkret beskrivelse for modeller for arvegang ved de komplekse sygdomme. Artiklen er publiceret: *Ranjan A, Penninga E, Jelsing A, Hasselbalch H, Bjerrum OW: Inheritance of the chronic myeloproliferative neoplasms. A systematic review. Clinical Genetics 2013; 83: 99 – 107.* MPN-famileundersøgelser pågår, og der er i dag indsamlet et stort dansk materiale, som har identificeret 50 danske familier med MPN-sygdom. Læge Ajenthen Ranjan er koordinator af disse studier, som også er tæt koblet til sideløbende tvillingestudier i samarbejde med Dansk Tvillingeregister i Odense (professor Kaare Christensen). Gruppen har således identificeret ca. 350 tvillingepar, hvor den ene har MPN-sygdom. I 2013/2014 planlægges kliniske follow-up studier (bl.a. komorbiditetsstudier, herunder kroniske inflammationssygdomme og anden cancer – såvel hæmatologisk som non-hæmatologisk) samt molekylærbiologiske studier på kohorten.

I 2012 blev afsluttet en opgørelse af bloddonorer i Østdanmark omfattende over 200.000 tapninger med henblik på at afklare, om der blandt donorkorpset var en øget forekomst af myeloproliferativ cancer, herunder om den værdifulde bloddonor aktivitet ved regelmæssig venesection kunne bidrage til at sløre forekomst af især polycytæmia vera, eller eventuelt stimulere til udvikling af sygdommen. Resultatet viste, at det ikke var tilfældet, men at der efter individuel vurdering kan være behov for at undersøge bloddonorer med forhøjet blodprocent nærmere for f.eks. polycytæmi, men også for sukkersyge og forhøjet blodtryk. Arbejdet er blevet præsenteret ved American Blood Centers Journal Club november 2012 og ved International Congress of the International Society for Blood Transfusion i Mexico juli 2012. Artiklen er offentliggjort. *K. Magnussen, H. C. Hasselbalch, H. Ullum & O. W. Bjerrum: Characterization of blood donors with high haemoglobin concentration. Vox Sanguis 2013, 104: 110 – 114.*

På hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus, og hæmatologisk afd., OUH, blev i 2012 gennemført 2 kandidatspecialeforløb med formålet at opgøre resultaterne af interferonbehandling ved MPNs. I alt ca. 150 patienter blev gennemgået og dette datamateriale har sammen med datamateriale fra landets øvrige hæmatologiske afd. nu dannet grundlaget for sammenskrivning af det størst publicerede materiale med JAK2V617F-positive patienter (ca. 110) fulgt under langtids-IFN-behandling (> 1 år). Manuskript er indsendt til publikation.

I det forløbne år er det mangeårige samarbejde med Klinisk Genetisk Afdeling, OUH blevet yderligere styrket vedr. bl.a. globale genekpressionsstudier og 5 arbejder er nu foreløbig publiceret, heraf 3 i 2012. Samtidig er indledt samarbejde med professor Ulla Vogel, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø vedr. SNPs samt professor Bjørn Nexø, Institut for Human Genetik, Århus vedr. studier af humant endogent retrovirus som patogenetisk faktor ved MPNs.

I 2012 blev også indledt et kandidatspecialeforløb ved hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus vedr. *"Low-Burden JAK2V617 in Patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Myelofibrosis"*. Stud med. Cecilie Rank har indsamlet komplette kliniske og biokemiske data på i alt ca. 550 patienter fra landets hæmatologiske afdelinger. En interimanalyse blev i oktober præsenteret oralt ved internationalt "COST"-møde i Billund. Patientpopulationen vil tjene som meget værdifuldt grundmateri-

ale for prospektive studier af JAK2V617F-mutationsbyrdens udvikling hos patienter med lav-byrde JAK2V617F – dels den spontane udvikling men også effekten af antiinflammatorisk behandling på JAK2V617-allelbyrden (herunder statiner, interferon og JAK2-inhibitor). Manuskript er under arbejdelse.

I 2012 blev ligeledes afsluttet et kandidatspecialeforløb vedr. *"Chronic Nephropathy in Patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Myelofibrosis"*. Opgørelsen danner bl.a. basis for et prospektivt studie af komorbiditetstyngden ved MPNs, som vil opstarte i et tværfagligt samarbejde mellem bl.a. kliniske afdelinger på Roskilde Sygehus.

I november 2012 blev fremsendt ansøgning til KRIS om anvendelse af JAK1-2-inhibitoren Jakavi i behandling af patienter med myelofibroze ledsaget af symptomgivende splenomegali og/eller hypermetabole symptomer. I forlængelse af ovenstående livskvalitetsstudier ved MPNs har KRIS - Koordineringsrådet for Ibrug-tagning af Sygehusmedicin, Danske regioner - også prioriteret området livskvalitet i sin godkendelse af JAK1-2 inhibitoren Jakavi. Således forventer KRIS, at alle patienter, som sættes i Jakavi-behandling får monitoreret deres livskvalitet. I 2011/2012 blev "på forkant" udarbejdet en "Behandlingsinstruks for Anvendelse af Jakavi" – udsendt til alle landets hæmatologiske afdelinger -, som netop sikrer, at alle patienter bliver registreret. Inden patienten indleder behandling med Jakavi bedes hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus derfor kontaktet med henblik på livskvalitetsmonitorering (Ph.d-studerende Nana Brochmann Mortensen, nmor@regionsjaelland.dk, forskningssekretær Drea Eskildsen Stenbæk dest@regionsjaelland.dk eller undertegnede hkh@regionsjaelland.dk ; hans.hasselbalch@dadlnet.dk ).

I 2012 blev i alt ca. 25 patienter sat i behandling med Jakavi herhjemme – på ca. 15 patienter er indsamlet biomateriale til molekylærbiologiske studier. I 2013 er således planlagt et Ph.d.-forløb ved hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus med fokus på molekylærbiologiske studier og immuncellestudier hos patienter i JAK2-inhibitor behandling – dels som monoterapi og dels i kombinationsbehandling med interferon-alpha2 og statiner. I Ph.d.forløbet er planlagt en opgørelse af danske MPN patienter i Jakavi-behandling – forventeligt ca. 50 –(75) i 2015.

Indenfor CML er i Nordisk CML-regi (NCMLSG) udarbejdet en protokol, som genføder anvendelsen af interferon-alpha2 i kombination med tyrosinkinase-hæmmer-behandling. Protokollen forventes aktiveret i 2013. Andre protokollerede studier er i støbeskeen, herunder også i et europæisk multicenterstudie mhp ophør med Glivec-behandling hos udvalgte patienter i komplet og langvarig molekylærbiologisk remission.

MPNs hjemmeside - [www.myeloid.dk](http://www.myeloid.dk). – bliver løbende redigeret. Den kliniske database for MPNs går ind i sit 3je leveår og er et uændret højt prioriteret satsningsområde, hvor vi vedvarende skal sikre en høj dækningsgrad. I 2013 håber vi at få en landsdækkende organisation af indsamling af biomateriale – optimalt ved opkobling på Dansk Cancer Biobank.

Året blev også et skilsmisseår. MDS blev udskilt fra DSKMS for fremover at blive en del af AML-studiegruppen. Jeg vil gerne benytte lejligheden til at overbringe en stor tak til vores MDS-brødre og søstre for et mangeårigt spændende og inspirerende samarbejde. Vi ønsker jer alt det bedste i jeres nye blomsterhave.

Slutteligt vil jeg gerne takke vores sponsorer, som har bidraget til, at det har været muligt for DSKSM at afholde møder i 2012.

Med venlig hilsen  
Hans Carl Hasselbalch

Følgende har bidraget til udarbejdelsen af Årsrapporten 2012:

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  
Ledende molekylærbiolog Niels Pallisgaard, Vejle Sygehus

## 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  
Signe Ledou, Herlev Hospital  
Niels Pallisgaard, Vejle Sygehus

Suppleanter  
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

Året blev indledt med et historisk og meget stort tiltag indenfor MPN-forskning, og DSKMS, nemlig åbningen af *DALIAH-protokollen* i februar måned. Som beskrevet andetsteds er det første danske multicenterstudie indenfor MPNs og det første internationale studie, som fra diagnosetidspunktet i et randomiseret design sammenligner effekt, sikkerhed og bivirkningsprofil mellem Pegasys (Roche) og PegIntron (Merck) til patienter under 60 år og til patienter over 60 år er en tredje arm med hydre. I protokollen indgår desuden molekylærbiologiske studier (bl.a. genekspressions/epigenom/SNP-studier) samt livskvalitetsmonitorering. Patientinklusionen forløber overordentlig tilfredsstillende med foreløbig ca. 80 inkluderede patienter med nydiagnostiseret ET, PV eller hyperproliferativ MF. Studiets infrastruktur er blevet støttet med 500.000 kr. fra den fælles forskningspulje mellem Region Sjælland og Region Syddanmark.

Multicenterprotokollen "*A Pilot Study of Vorinostat in The Treatment of Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera*" er afsluttet. De kliniske resultater blev forelagt som oral præsentation (Christen Lykkegaard Andersen) ved ASH i Atlanta, December 2012 og manuskript er indsendt. I 2013 vil indsamlet biomateriale (blod) blive analyseret med forskellige molekylærbiologiske teknikker, herunder bl.a. genekspressionstudier (i samarbejde med klinisk genetisk afd., OUH), epigenomstudier (i samarbejde med epigenomlab, RH) og i et samarbejde med bl.a. Peter Campbell, Sanger Institute, Cambridge, er planlagt targeted / exom sekventering. I et samarbejde med professor Julia Sidenius Johansen, reumatologisk afd., Herlev Hospital er cytokinprofiler blevet analyseret og databearbejdning pågår.

Ph. d-forløbet "*Livskvalitetsstudier ved Kronisk Myeloid Cancer*" blev indledt 1. maj 2012 ved hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus (læge Nana Brochmann Mortensen). Indsamlingen af livskvalitetsdata er internetbaseret og foreløbig er inkluderet ca. 100 patienter. I efteråret 2013 vil en landsdækkende tværsnitsundersøgelse blive aktiveret i samarbejde med Statens Institut for Folkesundhedsvidenskab. Det danske design for internetbaseret livskvalitetsmonitorering, som giver mulighed for simpelt, reproducerbart og "papirløst" at indhente en meget komplet "signatur" for den enkelte patient, har fået national og international bevågenhed bl.a. med artikel i Temanummer under Kræftens Bekæmpelse og Christen Lykkegaard Andersen har fået invitation fra EHA til at holde et foredrag vedr. "Danish Design for Internet-Based Quality of Life Assessment in Hematological Diseases". Christen Lykkegaard Andersen har også holdt foredrag om emnet i Dublin – inviteret af professor Frank Giles, HRB Clinical Research Facility Galway. På ASH blev i samarbejde med Mayo Clinic, Arizona, US også præsenteret en poster med livskvalitetsdata på UK-patienter i vorinostatundersøgelsen.

Et andet spændende Ph.d-forløb blev aktiveret på hæmatologisk afd, Odense Universitetshospital (OUH) ved Ph.d studerende Sarah Farmer med titlen "*Myeloproliferative Neoplasms and Bone Structure*". Det 1ste epidemiologiske studie blev præsenteret som poster ved ASH med hovedbudskabet, at MPN-patienter har en øget risiko for frakturer – måske affødt af en ændret knoglemetabolisme, som vil blive yderligere belyst i Ph.d- studiet.

I 2011 blev konceptet "early prefibrotic myelofibrosis" cementeret og den 1ste workshop blev afholdt i efteråret 2011 arrangeret af Ph.d-studerende Ann Madelung på patologisk afdeling, Herlev Sygehus med deltagelse af danske hæmatopatologer, en svensk hæmatopatolog og det hele orchestreret af professor Jurgen Thiele, Köln. I juni 2012 blev workshop No. 2 afholdt. Det foreløbige dataanalysearbejde aftegner nogle meget overraskende resultater, som det bliver meget spændende at følge, idet de synes at afdække helt nye aspekter vedr. sygdomsenheden "Præfibrotisk myelofibrose". I dette samarbejde indgår også Stem Cell Lab, hæmatologisk afd. Lund Universitet.

Lægestuderende Ajenthen Ranjan afsluttede i 2012 sit forskningsår på Rigshospitalet vedr. arvelighed ved myeloproliferativ cancer med publikation af manuskriptet : *A Ranjan, Penninga E, Jelsig A, Hasselbalch H, Ole Weis Bjerrum: Inheritance of the chronic myeloproliferative neoplasms. A systematic review. Clinical Genetics 2013; 83: 99 – 107.* Manuskriptet er baseret på gennemgang af den internationale litteratur, og beskrivelse for modeller for arvegang ved MPNs. I 2013 vil MPN-familieundersøgelser blive fortsat, og der er i dag indsamlet et stort dansk materiale, som har identificeret 50 danske familier med MPN-sygdom. Læge Ajenthen Ranjan er koordinator af disse studier. Til studiet er koblet sideløbende tvillingestudier i samarbejde med Dansk Tvillingeregister i Odense (professor Kaare Christensen). 350 tvillingepar er identificeret, hvor den ene har MPN-sygdom. Kliniske follow-up studier (bla. komorbiditetsstudier, herunder kroniske inflammationssygdomme og anden cancer – såvel hæmatologisk som non-hæmatologisk) er planlagt i 2013/2014 sammen med molekylærbiologiske studier på kohorten.

For mange år siden blev i et svensk studie beskrevet en øget forekomst af polycythaemia vera blandt bloddonorer. Med baggrund i bl.a. den kliniske observation, at nogle PV-patienter i flere klinikker oplyste at have været tidligere bloddonorer blev igangsat en opgørelse af bloddonorer i Østdanmark omfattende over 200.000 tapninger med henblik på at afklare, om der blandt donorkorpset var en øget forekomst af myeloproliferativ cancer, herunder om bloddonoraktivitet ved regelmæssig venesection kunne bidrage til at sløre forekomst af især polycythaemia vera eller eventuelt stimulere til udvikling af sygdommen. Undersøgelsen blev afsluttet i 2012 og viste, at det ikke var tilfældet, men at der efter individuel vurdering kan være behov for at undersøge bloddonorer med forhøjet blodprocent nærmere for f.eks. polycytemi, men også for sukkersyge og forhøjet blodtryk. Arbejdet blev præsenteret ved American Blood Centers Journal Club November 2012 og ved International Congress of the International Society for Blood Transfusion i Mexico juli 2012. Artiklen er offentliggjort. *K. Magnussen, H. C. Hasselbalch, H. Ullum & O. W. Bjerrum: Characterization of blood donors with high haemoglobin concentration. Vox Sanguis 2013, 104: 110 – 114.*

På hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus, og hæmatologisk afd., OUH, blev i 2012 gennemført 2 kandidatspecialeforløb med formålet at opgøre resultaterne af interferonbehandling ved MPNs. I alt ca. 150 patienter blev gennemgået og dette datamateriale danner sammen med datamateriale fra landets øvrige hæmatologiske afd. nu grundlaget for sammenskrivning af det størst publicerede materiale med JAK2V617F-positive patienter (ca. 110) fulgt under langtids-IFN-behandling (> 1 år). Manuskript forventes indsendt foråret 2013.

I 2012 er det mangeårige samarbejde med Klinisk Genetisk Afdeling, OUH blevet yderligere styrket vedr. bl.a. globale genekpressionsstudier og 5 arbejder er nu foreløbig publiceret, heraf 3 i 2012. Samtidig er indledt samarbejde med professor Ulla Vogel, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø vedr. SNPs samt professor Bjørn A Nexø, Institut for Human Genetik, Århus vedr. studier af human endogent retrovirus som patogenetisk faktor ved MPNs.

I 2012 indledte stud. med. Cecilie Rank sit kandidatspecialeforløb ved hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus vedr. "Low-Burden JAK2V617 in Patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Myelofibrosis". Et komplet klinisk og biokemisk datasæt på i alt ca. 550 patienter fra landets hæmatologiske afdelinger er indsamlet og en interimanalyse blev i oktober 2012 præsenteret oralt ved

internationalt "COST"-møde i Billund. Patientpopulationen vil være et særdeles værdifuldt grundmateriale for prospektive studier af JAK2V617F-mutationsbyrdens udvikling hos patienter med lavbyrde JAK2V617F – dels den spontane udvikling men også effekten af antiinflammatorisk behandling på JAK2V617-allelbyrden (herunder statiner, interferon og JAK2-inhibitor). Manuskript er under udarbejdelse.

I 2012 blev også afsluttet et kandidatspecialeforløb vedr. "Chronic Nephropathy in Patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Myelofibrosis". Opgørelsen danner bl.a. basis for et prospektivt studie af komorbiditetstygden ved MPNs, som vil opstarte i 2013 et tværfagligt samarbejde mellem bl.a. kliniske afdelinger på Roskilde Sygehus.

En meget stor terapeutisk landvinding i 2012 var godkendelsen fra KRIS om ibrugtagning af JAK1-2 inhibitoren Jakavi til behandling af patienter med myelofibrose ledsaget af symptomgivende splenomegali og/eller hypermetabole symptomer. I forlængelse af ovenstående livskvalitetsstudier ved MPNs har KRIS - Koordineringsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin, Danske Regioner - også prioriteret området livskvalitet i sin godkendelse af JAK1-2 inhibitoren Jakavi. Således forventer KRIS, at alle patienter, som sættes i Jakavi-behandling får monitoreret deres livskvalitet. I 2011/2012 blev "på forkant" udarbejdet en "Behandlingsinstruks for Anvendelse af Jakavi" – udsendt til alle landets hæmatologiske afdelinger -, som netop sikrer, at alle patienter bliver registreret. Inden patienten indleder behandling med Jakavi bedes hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus derfor kontaktet med henblik på livskvalitetsmonitorering (Ph.d-studerende Nana Brochmann Mortensen, nmor@regionsjaelland.dk, forskningssekretær Drea Eskildsen Stenbæk dest@regionsjaelland.dk eller undertegnede hkhl@regionsjaelland.dk ; hans.hasselbalch@dadlnet.dk

I alt ca. 25 patienter er foreløbig sat i behandling med Jakavi herhjemme – på ca. 15 patienter er indsamlet biomateriale til molekylærbiologiske studier. I 2013 er således planlagt et Ph.d.-forløb ved hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus med fokus på molekylærbiologiske studier og immuncellestudier hos patienter i JAK-inhibitor behandling – dels som monoterapi og dels i kombinationsbehandling med interferon-alpha2 og statiner. I Ph.d.forløbet er planlagt en opgørelse af danske MPN patienter i Jakavi-behandling – forventeligt ca. 50 –(75) i 2015.

Som også nævnt i Årsrapporten 2011 er Danmark 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 JAK2V617F-analysen og samarbejde om de sjældne mutationer. Som led i standardiseringssamarbejdet blev i november 2012 indsamlet blodprøver på 10 patienter på Roskilde Sygehus som umiddelbart herefter blev rundsendt til europæiske laboratorier. Netværket råder over nogle få Short Term Scientific Mission udvekslingsstipendier, der kan søges af yngre forskere.

## Publikationer Ph-Negative MPNs i 2012.

### Peer Reviewed :

1. 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* 2012;36(4):485-487.
2. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC. Increased Gene Expression of Histone Deacetylases in Patients with Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):123-129.
3. Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood* 2012;119(14):3219-3225.
4. Andersen CL, Kristensen TK, Severinsen MT, Møller MB, Vestergaard H, Bergmann OJ, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Systemic mastocytosis - a systematic review. *Dan Med J*. 2012;59(3):A4397
5. Kjær L, Westman M, Riley CH, Høgdall E, Bjerrum OW, Hasselbalch HC. A highly sensitive quantitative real-time PCR assay for determination of mutant JAK2 exon 12 allele burden. *PLoS One* 2012;7(3):e33100.
6. Magnussen K, Hasselbalch HC, Ullum H, Bjerrum OW. Characterization of blood donors with high haemoglobin concentration. *Vox Sang* 2012 [Epub ahead of print].
7. Skov V, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC, Larsen TS. Gene expression profiling with principal component analysis depicts the biological continuum from essential thrombocythemia over polycythemia vera to myelofibrosis. *Exp Hematol* 2012;40(9):771-780.
8. Ranjan A, Penninga E, Jelsig AM, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. Inheritance of the chronic myeloproliferative neoplasms. A systematic review. *Clin Genet* 2012 [Epub ahead of print].
9. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, Kruse TA, Hasselbalch HC. Molecular profiling of peripheral blood cells from patients with polycythemia vera and related neoplasms: Identification of deregulated genes of significance for inflammation and immune surveillance. *Leuk Res* 2012;36(11):1387-1392.
10. Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promoter of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Leuk Res* 2012 [Epub ahead of print].

### Non-Peer-Reviewed

1. Andersen CL. Eosinofili. *Best Practice Hæmatologi* 2012;3:31-36.
2. Brochmann N, Andersen CL, Hasselbalch H. Livskvalitet hos patienter med kronisk myeloproliferativ neoplasi. *Best Practice Hæmatologi* 2012;5:22-525.

## Andre publikationer

1. Andersen CL. Øget Livskvalitet Via Cyberspace. *Tæt på Kræft*. 2012 Nov;4:14-18

## Posters

1. Andersen CL. A Phase II Study of Vorinostat (MK-0683) in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Forskningens Dag, Region Sjælland*, 2012.
2. Andersen CL. A Phase II Study of Vorinostat (MK-0683) in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Phd.-dag Københavns Universitet Maj 2012, København*.
3. Andersen CL. A Phase II Study of Vorinostat (MK-0683) in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *MOMED SummerSchool Juni 2012, Hillerød*.
4. Andersen CL, McMullin MF, Ejerblad E, Zweegman S, Harrison CN, Fernandes S, Bareford D, Knapper S, Samuelsson J, Löfvenberg E, Linder O, Andreasson B, Ahlstrand E, Jensen MK, Bjerrum OW, Vestergaard H, Larsen H, Klausen TW, Mourits-Andersen T, Hasselbalch H. A Phase II Study of Vorinostat (MK-0683) in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120:803*.
5. Andersen CL, McMullin MF, Emanuel RM, Dueck AC, Bareford D, Harrison CN, Hasselbalch H, Knapper S, Geyer HL, Mesa RA. Symptom Burden Among PV and ET Patients Receiving A Novel Histone Deacetylase inhibitor: Findings From a Open-Label Phase II Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120:1736*.

## Kronisk Myeloid Leukæmi

Den største organisatoriske begivenhed i Danmark på CML området var nedsættelse af et Fagudvalg for medicinsk behandling af patienter med kronisk myeloid leukæmi under RADS. Udvalget har ved en række møder gennemgået litteraturen vedrørende medicinsk behandling af CML og på baggrund heraf udfærdiget behandlingsvejledninger, der så har været udgangspunkt for et udbud af primærbehandlingen ved CML. Med hensyn til detaljer henvises til behandlingsvejledningen på RADS hjemmeside. Udvalgets konklusion var at de tre registrerede tyrosinkinaseinhibitorer alle med baggrund i foreliggende evidens ville kunne anvendes som primær behandling af debuterende CML i kronisk fase hos de fleste patienter. I enkelte situationer er der belæg for at foretrække et bestemt præparat, og det vil fortsat være muligt. Vi kender ikke resultatet af det efterfølgende udbud endnu. Uanset resultatet må man imødesee at en del patienter skifter behandling inden for de første år, enten på grund af utilfredsstillende effekt eller på grund af uacceptable bivirkninger. Dette forhold vil vanskeliggøre monitoreringen af medicinforbruget ved sygdommen.

Internationalt har der været forventelig opmærksomhed på modningen af data inden for de store randomiserede undersøgelser af anden generations tyrosinkinaseinhibitorer versus første generation. Observationstiden på ENESTnd og Dasision, som også indbefatter danske patienter, er nu i abstract publiceret form nået op på 3 - 4 år. Bedømt på surrogatmarkører holder de nye stoffer deres fordelagtige effekt, mens der endnu ikke er signifikant forskel i overall survival. Som noget nyt argumenteres med betydelig styrke for ændring af de succesdefinerende surrogatmarkører. Særligt 3 måneders værdien for molekylært respons tildrager sig interesse, og de nordamerikanske NCN guidelines har allerede adopteret paradigmet. I det mindste formelt set er dette på én gang banebrydende og bekymrende. Det vil betyde at de store Fase 3 undersøgelsers primære endepunkter er forældede, og at patienterne i deres imatinib kontrol-arme ikke længere vil være behandlet i henhold til guidelines. Studiernes resultater vil dermed være mere vanskelige at generalisere. Samtidig er det formentlig sådan at der ikke vil blive gennemført yderligere fase 3 undersøgelser, og at helt basale spørgsmål vedrørende primær behandling af CML ikke længere kan besvares evidensbaseret.

Et aspekt som for få år siden slet ikke tildrog sig interesse er muligheden for seponering af behandling hos de bedst responderende patienter. Imidlertid har resultaterne fra det franske STIM studium som proof-of-concept haft stor betydning for den fremadrettede forskningsinteresse. Den omstændighed at 40 procent af selekterede imatinib-behandlede patienter, forudsat dybt molekylært respons og mindst 3 års behandling, kunne ophøre vedvarende med behandling har gjort at der nu inkorporeres stop-strategier i selv firmasponsorerede protokoller. I Danmark forberedes deltagelse i EURO-SKI, som er et akademisk studium sponsoreret af universitetet i Mannheim med betydelig indflydelse fra den nordiske gruppe NCMLSG.

Konsoliderende behandling med interferon er fortsat også et varmt emne. NCMLSG's studium NordCML002 citeres ganske flittigt internationalt sammen med det større franske studium, se forrige årsrapport. NCMLSG forbereder nu kombinationsstudier med interferon og dasatinib som primærbehandling og med nilotinib og interferonbehandling som sekundærbehandling, sidstnævnte i samarbejde med HOVON-gruppen.

De danske molekylærbiologer har arbejdet energisk med standardisering af BCR-ABL analysen og er på nuværende tidspunkt ganske tæt på helt ensartet procedure. Da laboratorierne samtidig er kalibrerede efter laboratoriet i Mannheim til den internationale skala IS – ganske vist på lidt forskellige tidspunkter – kan vi snart i Danmark glæde os over en meget ensartet dokumenteret behandlingsskvalitet for alle patienter. Kalibreringen er både omstændelig og kostbar, og forhåbentlig findes der snart validerede industrielt fremstillede kalibratorer.

## Hypereosinofilt syndrom

af Christen Lykkegaard Andersen

Året 2012 var spændende for gruppen. Katrine Brandt Mortensen afsluttede sit forskningsår ved transplantationsafsnittet 4043 ved Rigshospitalet og har netop indsendt et flot manuskript omkring den eosinofile granulocyts rolle ved kronisk Graft-versus-Host Disease. Titlen er: *"The Prevalence and Prognostic Value of Concomitant Eosinophilia in Chronic Graft-versus-host Disease after Myeloablative Stem Cell Transplantation."*

I samarbejde med Forskningsenheden for Almen Praksis i København er den eosinofiles rolle forsøgt belyst fra en epidemiologisk vinkel ved leddegigt, hæmatologisk kræft og solide tumores. Ved hjælp af et stort datasæt (The Copenhagen Differential Count Study Database – *CopDiff*) er ca. 400.000 individers differentieltællinger undersøgt for eosinofili og de nævnte "outcomes". Artikler er netop færdiggjort og vil blive indsendt i marts 2013.

I samarbejde med Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet fortsættes studiet *"Humane Eosinofile Granulocytters Genekspression"*. Oprensat DNA fra eosinofile granulocytter fra 8 patienter med idiopatisk hypereosinofilt syndrom er ved at blive gen-sekventeret. Vi håber igennem dette studie at blive klogere på, hvad, der "driver" disse celler i denne sygdom.

## Systemisk mastocytose

Hanne Vestergaard, Ole Weis Bjerrum og Marianne Tang Severinsen

### Aktiviteter

Året indledtes på fornem vis med en fælles publikation i Danish Medical Journal: "Systemic mastocytosis – a systematic review". Der er en fornemmelse af, at statusartiklen har øget opmærksomheden på sygdommen, idet der flere steder i landet ses af et øget antal henvisninger grundet mastocytose.

Håndtering af patienter med systemisk mastocytose kræver en tværfaglig indsats, hvilket arrangeres på forskellig vis i de forskellige regioner, men ofte med de hæmatologiske afdelinger som koordinator for udredning og behandling. I Odense er der etableret et formaliseret, murstensløst mastocytose-center (MastOUH), der er tilknyttet det europæiske ECNM. MastOUH havde ved udgangen af 2012 havde tilknyttet 85 voksne patienter med systemisk mastocytose, - heraf kun 5 i systemisk behandling. På andre hæmatologiske afdelinger er der etableret et samarbejde mellem forskellige specialafdelinger, og antallet af patienter, der følges på de enkelte afdelinger er forskelligt. Det er svært at komme med et eksakt bud på antallet af patienter med systemisk mastocytose i Danmark af to årsager: 1) der er ikke en central registrering af disse patienter, og 2) diagnosen systemisk mastocytose kræver oftest udførelse af en knoglemarvsundersøgelse, i henhold til WHO kriterierne fra 2008, hvilket ikke udføres systematisk alle steder.

Af kommende aktiviteter i DSKMS regi kan nævnes, at der er overvejelser omkring etablering af et dansk register for patienter med mastcellesygdom. Dette register kan give mulighed for yderligere at beskrive mastcellesygdomme og følge de patienter, som for de flestes vedkommende har en god prognose med en kronisk sygdom. Et register vil desuden give mulighed for at samle oplysninger om behandling og forebyggelse – som er en vigtig opgave – og fremadrettet skabe et grundlag for endnu mere rationel klinisk håndtering. Der er ingen internationale registre for mastcellesygdomme. Der er ikke en dansk patientforening.

## Nordisk samarbejde

Indenfor flere andre hæmatologiske emner er der etableret et nordisk samarbejde, og med baggrund i et ønske om et tilsvarende netværk for mastocytoseinteresserede læger, var der et indledende møde i 2010 med Hans Hagglund, Karolinska Institutet, som initiativtager. I maj måned 2011 afholdtes det første nordiske mastocytosemøde i Stockholm blandt interesserede fra Finland (1), Norge (4), Sverige (12) og Danmark (2). Deltagerne havde forskellig baggrund inden for hæmatologi, dermatologi / allergologi, 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. Efterfølgende gik arbejdet imidlertid noget i stå, men der er netop i skrivende stund taget initiativ til et nordisk mastocytosemøde i Odense ultimo januar 2013 med det formål at få klarlagt retningslinierne for nordiske guidelines og få fordelt opgaverne. De nordiske guidelines forventes offentliggjort elektronisk og frit tilgængelige i løbet af 2013.

## Publikationer

Systemic mastocytosis – a systematic review

*Christen Lykkegaard Andersen, Thomas Kielsgaard Kristensen, Marianne Tang Severinsen, Michael Boe Møller, Hanne Vestergaard, Olav J. Bergmann, Hans Carl Hasselbalch og Ole Weis Bjerrum. Dan Med J 59/3, March 2012, 1-6.*

Circulating KIT D816V mutation positive non-mast cells in peripheral blood is characteristic of indolent systemic mastocytosis.

*Kielsgaard Kristensen, Thomas; Broesby-Olsen, Sigurd; Vestergaard, Hanne; Bindslev-Jensen, Carsten; Møller, Michael Boe Møller.*

*European Journal of Haematology, Vol. 89, Nr. 1, 07.2012, s. 42-46*

Adult-onset systemic mastocytosis in monozygotic twins with KIT D816V and JAK2 V617F mutations.

*Broesby-Olsen S, Kristensen TK, Møller MB, Bindslev-Jensen C, Vestergaard H. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):806-8.*

Mastocytose - klassifikation, udredning og behandling".

*Hanne Vestergaard, feb 2012*

Mødedeltagelse

*Hanne Vestergaard – ECNM – 7.-9. September, Wien*

## Patologigruppen

*af Signe Ledou Nielsen*

### 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 Århus universitetshospital.

Overlæge Henrik Mertz, Patologiafdelingen Aalborg Sygehus.

Overlæge Erik Clasen-Linde, Patologiafdelingen Rigshospitalet.

Professor, overlæge Elisabeth Ralfkjær, Patologiafdelingen Rigshospitalet.

Afdelingslæge Lene D. Sjø, Patologiafdelingen Rigshospitalet.

Overlæge Birgitte Ravn Juul, Patologiafdelingen Rigshospitalet.

Overlæge Anne Falensteen, Patologiafdelingen, Herlev Hospital.

Overlæge Signe Ledou Nielsen, Patologiafdelingen, Herlev Hospital.

"Kommisorium"

Patologigruppen 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 2012

Patologigruppen har ikke afholdt separate møder i 2012.

Workshop med Jürgen Thiele d. 18.-20. juni 2012 i forbindelse med Ph.d projektet:

"New Histopathological Tools in Essential Thrombocythaemia, Polycythaemia Vera, and Primary Myelofibrosis. A combined morphometric, immunohistochemical and molecular study"

### Deltagere:

Ann Madelung, Patologisk afdeling, Næstved

Henrik Bondo, Patologisk afdeling, Næstved

Inger Stamp, Patologisk afdeling, Næstved

Signe Ledou Nielsen, Patologisk afdeling, Herlev

Anne Falensteen, Patologisk afdeling, Herlev

Helle Knudsen, Patologisk afdeling, Herlev

Preben Løvgreen, Patologisk afdeling, Roskilde

Mats Ehinger, Patologisk afdeling, Lund, Sverige

Hans Hasselbalch, Hæmatologisk afdeling, Roskilde

Nana B. Mortensen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde

Rasmus Dahl-Sørensen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde

Jürgen Thiele, tidl. Dept. of Pathology, Köln, Tyskland

## Publikationer 2012

Adult-onset systemic mastocytosis in monozygotic twins with KIT D816V and JAK2 V617F mutations. Broesby-Olsen S, Kristensen TK, Møller MB, Bindselev-Jensen C, Vestergaard H. *Journal of Allergy and Clinical Immunology (J Allergy Clin Immunol)* 2012 Sep;130(3):806-8.

Systemic mastocytosis is uncommon in KIT D816V mutation positive core-binding factor acute myeloid leukemia.

Kristensen T, Preiss B, Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Friis L, Møller MB. *Leukemia & Lymphoma (Leuk Lymphoma)* 2012 Jul;53(7):1338-44.

Circulating KIT D816V mutation-positive non-mast cells in peripheral blood are characteristic of indolent systemic mastocytosis.

Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Bindselev-Jensen C, Møller MB *European Journal of Haematology (Eur J Haematol)* 2012 Jul;89(1):42-6.

Systemic mastocytosis - A systematic review.

Andersen CL, Kristensen TK, Severinsen MT, Møller MB, Vestergaard H, Bergmann OJ, Hasselbalch HC, Bjerrum OW. *Danish Medical Journal (Dan Med J)* 2012 Mar;59(3):A4397.

## Klinisk database

af Christen Lykkegaard Andersen

Der henvises i øvrigt til [www.myeloid.dk](http://www.myeloid.dk) for Kliniske Databasers selvstændige årsrapport. Vi noterer os, at registreringskvaliteten i både 2010 og 2011 på landsplan er over 90%, hvilket er acceptabelt, men samtidigt bemærker vi, at enkelte afdelinger ikke opnår de ønskede 90%. Korttidsmortaliteten efter diagnose (såvel 30 som 180 dage) er sammenlignelig mellem afdelinger og år og er i øvrigt forventelig ganske lav, - 0,7% og 3,5% i 2011, 1,1% og 3,9% i 2010 for henholdsvis 30 – og 180- dages mortalitet. Det skal anføres, at de kroniske myeloproliferative neoplasier er kendetegnet ved netop at være kroniske hvorfor korttidsmortalitet sjældent er den væsentlige kliniske udfordring hos disse patienter. Andelen af udførte cytogenetiske og molekylærbiologiske undersøgelser antager ligeså > 90% på landsplan, hvilket afspejler en national tidssvarende strategi i udredningen af disse sygdomme, men som det gælder for registreringskvaliteten bemærker vi, at enkelte afdelinger ikke opnår tilfredsstillende andele. Da 2012 var DSKMS' første årsrapport for Kliniske Databaser og kun indeholdt data fra 2 år mener vi, at det er for præmaturot at foretage større kliniske anbefalinger og/eller forslag til kvalitetsforbedringer, men andelen af registreringer og brug af cytogenetik/ molekylærbiologi ved udredning skal overstige 90%, - det vil vi arbejde for.

## Molekylærbiologi

af Niels Pallisgaard

Den nationale kliniske molekylærhæmatologiske arbejdsgruppe har i 2012 afholdt et forårs- og efterårsmøde, begge i Odense. Hovedemnerne har været overgang til international skala (IS) for BCR-ABL måling og øget følsomhed i analyserne. Den nationale standardiserede laboratorieprotokol til kvantitativ BCR-ABL målinger er implementeret i næsten alle de udførende laboratorier. Standardisering af kvantitativ JAK2-V617F har ikke de samme udfordringer da de danske laboratorier stort set anvender samme protokol og en kalibrering af analysen afventer resultatet af the europæiske IQ-control studie (Inter-laboratory quality control study) organiseret af COST MPN-EuroNet og hvor Vejle Sygehus er tovholder.

### CML

Danmark har anvendt skalaen "K562 ækvivalenter" til måling af BCR-ABL af historiske grunde. Dette har fungeret godt, men europæiske rekommandationer og protokoller anvender i stigende grad PCR måling af BCR-ABL som parameter og her angives BCR-ABL niveauet i procent på den internationale skala (IS). Da der er en forskel på 500-1000 gange mellem "K562 ækvivalenter" og IS kan dette give anledning til forvirring det vil derfor være vigtigt at skifte til IS i Danmark. Vejle Sygehus og Rigshospitalet er ved årsskiftet 2012/13 gået over til afgive BCR-ABL rutinesvar i IS og det forventes at de andre danske laboratorier følger efter i løbet af 2013.

Den molekylærhæmatologiske arbejdsgruppe overvejer at opdatere den nationale laboratorieprotokol ved at udskifte referencegenet B2M med BCR. Dette referencegen bliver internationalt benyttet i større udstrækning end B2M og det vil give nogle fordele blandt andet en øget mulighed for anvendelse nyligt lancerede kommercielle reference materialer til kalibrering af analysen fra det europæiske Institute of Reference Material and Measurements og fra Asuragen. Vejle Sygehus er med støtte fra Novartis startet et IS standardisering pilotstudie sammen med Rigshospitalet og IHL Aarhus, hvor den nuværende metode (qPCR) sammenlignes med digital PCR (dPCR) og forskellige reference materialer. Baseret på erfaringerne fra pilotstudiet forventes studiet udvidet til et nordisk studie med invitation om deltagelse af laboratorier tilknyttet den nordiske CML gruppe.

Det blev i 2012 vist at et tidligt behandlingsrespons med et BCR-ABL niveau over eller under 10 %IS ved 3 måneder eller 1 %IS ved 6 måneder er prædiktivt (Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia, Hanfstein B et al (2012) Leukemia) og da dette forventes at indgå i de kommende ELN rekommandationer, bliver laboratorierne evne til nøjagtigt at måle dette vigtig.

Følsomheden i BCR-ABL analyserne ligger for de fleste laboratorier i Danmark typisk på omkring 0,01 %IS (MR4.0). Der vil for flere protokoller være behov for større følsomhed (MR4.5-MR5.0) og for at levere dette rutinemæssigt skal der arbejdes med optimeringen, men dette vil afhænge af lokale forhold og instrumentering.

### **MPN**

European Leukemia Net (ELN) har i 2009-2012 sammenlignet forskellige JAK2 V617F qPCR analyser på forskellige analyseplatforme og har konkluderet (artikel indsendt) at den dansk udviklede analyse ("Larsen assay") og som anvendes til rutine brug i Danmark anbefales som "benchmark analysis". COST MPN-EuroNet ([www.mpneuronet.eu](http://www.mpneuronet.eu)) afholdt i 2012 sin femte workshop 7.-9. marts i Belfast og Danmark var vært for 6. workshop, der blev afholdt i Legoland conference center 24.-26. oktober, med Vejle Sygehus som arrangør. Hans Hasselbalch Roskilde, Lasse Kjær, Herlev, Cecilie Rank, Roskilde, og Niels Pallisgaard, Vejle holdt indlæg på disse møder. COST MPN-EuroNet afholdt en europæisk træningsskole "Mutation detection in MPN, from Theory to Practice" 9-11 maj 2012 i Nîmes, Frankrig hvor der var dansk deltagelse (Lasse Kjær, Herlev, kursist og Niels Pallisgaard, Vejle Sygehus, forelæser og instruktør). Kurset gentages i 2013 22.-24. maj for maksimalt 10 deltagere og hvor der vil være et antal stipendier til rådighed.

I begyndelse af 2012 blev det klart at det europæiske Institute of Reference Material and Measurements af licensmæssige grunde ikke kunne gå ind i udviklingen af et JAK2-V617F reference materiale, der kunne anvendes i det planlagte MPN-EuroNet IQ-control studie. Der blev nedsat en arbejdsgruppe under MPN-EuroNet med dansk deltagelse (Niels Pallisgaard) der skulle løse denne opgave. Der blev udviklet flere forslag og efter on-site testning på Bio-Rads laboratorium, Paris 11.-13. september blev det besluttet det udviklede materiale fra Vejle Sygehus skulle anvendes. COST MPN-EuroNet lancerede derefter i november 2012 det første europæiske JAK2 V617F kalibrerings- og kvalitetsstudie og hvor der er deltagelse af 25 laboratorier fra 13 europæiske lande og organiseret af Vejle Sygehus i samarbejde med Roskilde Sygehus. Resultaterne er planlagt præsenteret på COST MPN-EuroNet 7. workshop 24-26 april, Ohrid, Makedonien og på EHA, Stockholm.

