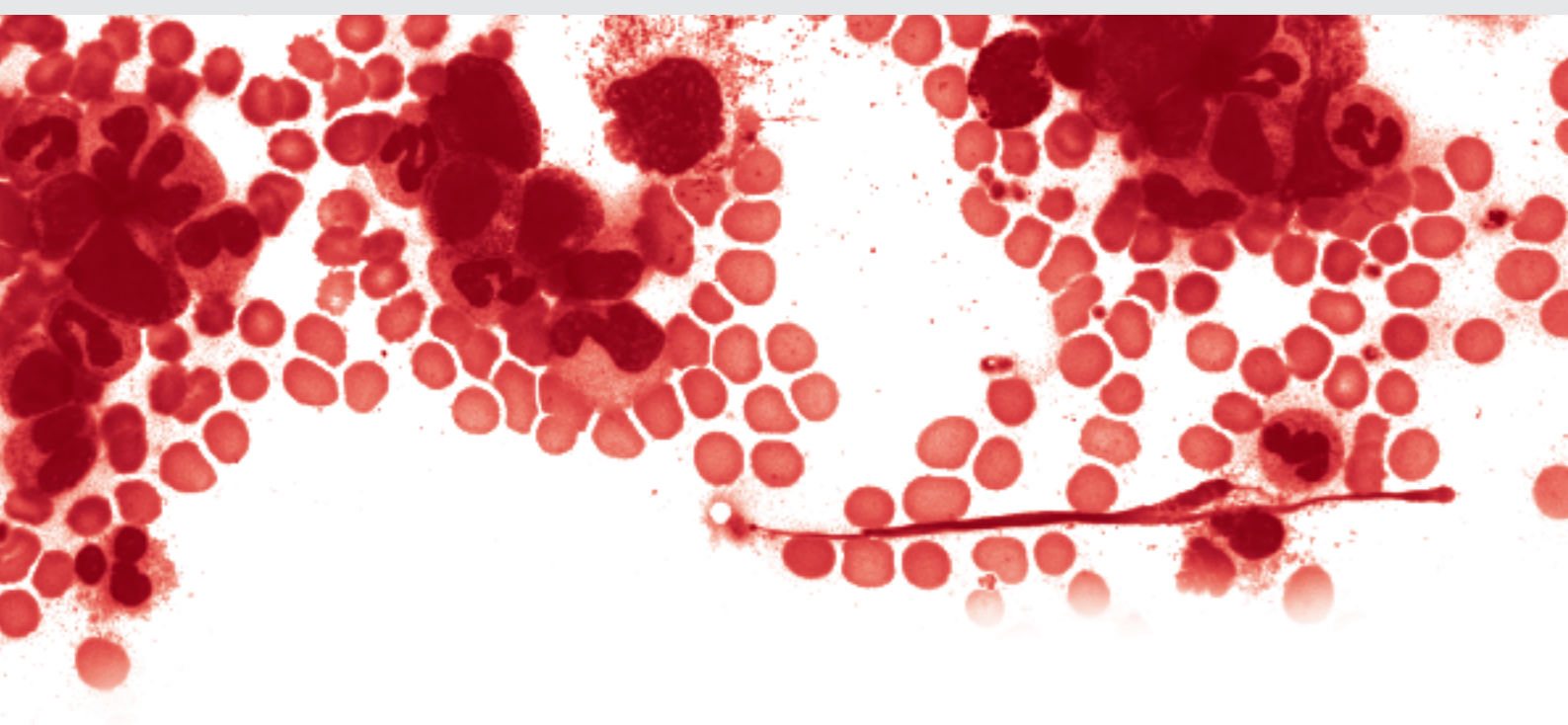


STATUS- OG ÅRSRAPPORT

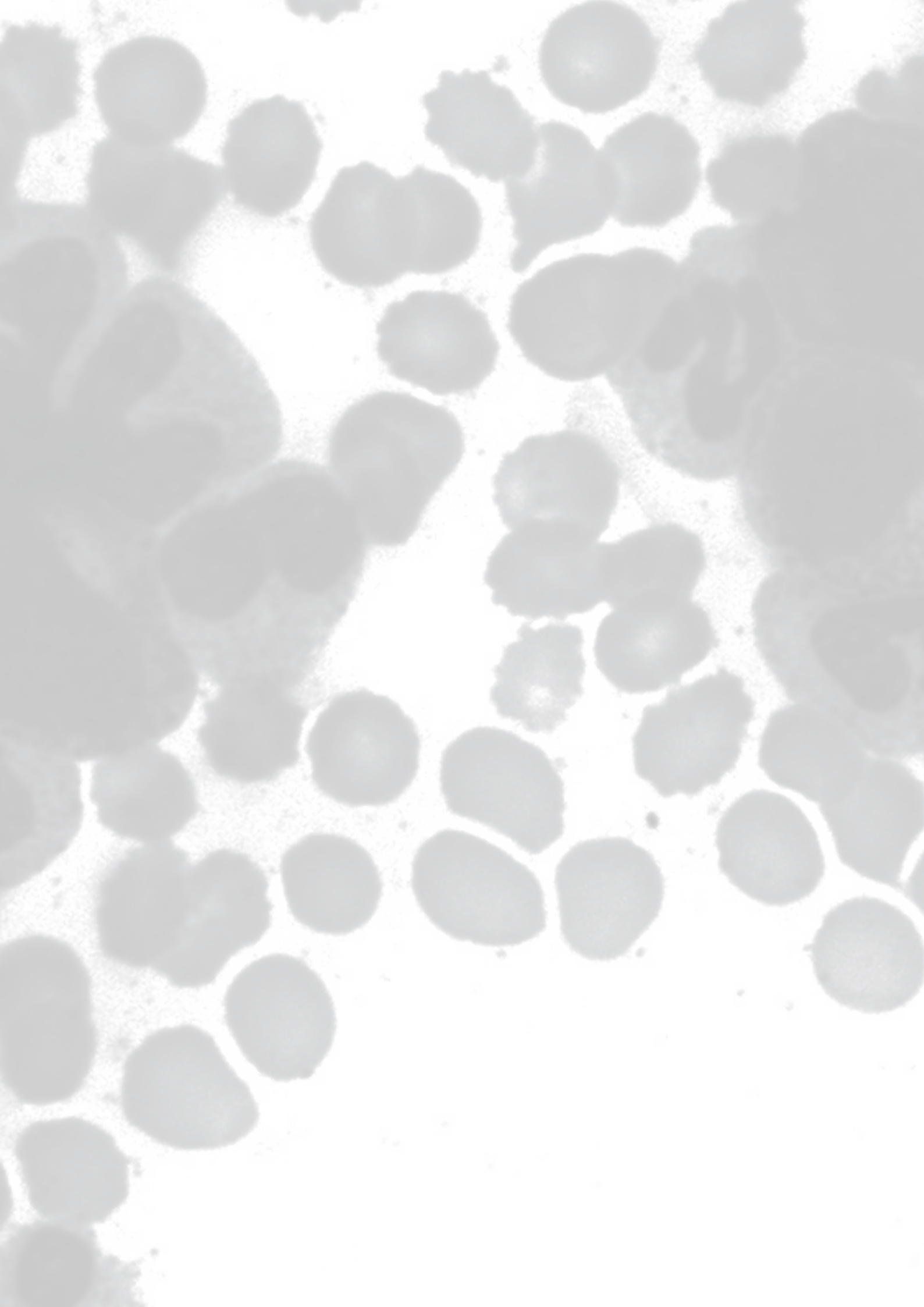
08



Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme

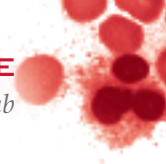
– en multidisciplinær cancergruppe under Dansk Hæmatologisk Selskab





Indholdsfortegnelse

1.	Konklusion og resume	5
2.	Forord	7
3.	Målsætning	9
3.1.	Lokale, landsdækkende og internationale, videnskabelige, kliniske protokoller	9
3.2.	Kliniske retningslinjer for patientforløbet, diagnostik og behandling	9
3.3.	Klinisk database egnet til forskning	10
3.4.	Klinisk og eksperimentel forskning indenfor området, samarbejde med den laboratoriebaseerede forskning, herunder etablering af biobank.....	10
3.5.	Bidrage til overvågning af området og fremkomme med tidlig varsling.....	11
3.6.	Bidrage til videnopsamling og tilhørende spredning i det faglige miljø og i offentligheden.....	12
3.7.	Fremme uddannelses- og efteruddannelsesmæssige tiltag indenfor området	12
4.	Specifikke Sygdomsgrupper	13
4.1.	De Philadelphia-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme.....	13
4.2.	Kronisk Myeloid Leukæmi	51
4.3.	Det Hypereosinofile Syndrom.....	60
4.4.	Systemisk mastocytose	63
4.5.	Det Myelodysplastiske Syndrom (MDS)	65
4.6.	Status- og årsrapport for Patologigruppen.	76
APPENDIX A.....		77
	Vedtægter for Dansk Studiegroupe for Kroniske Myeloide Sygdomme	77
APPENDIX B		81
	Årsrapport 2006	81
	Årsrapport 2007	87
APPENDIX C		
	PV-Foreningen.....	93



1. Konklusion og resume

Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) er en relativt nyetableret DMCG gruppe, som omfatter Sygdommene kronisk myeloid leukæmi (CML), polycythæmia vera (PV), essentiel trombocytose (ET), primær myelofibrose (PMF), det myelodysplastiske syndrom (MDS), hypereosinofili (HES) og systemisk mastocytose (SM). Gruppen blev stiftet i marts 2005 på årsmødet for Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS). Studiegruppen er således organiseret under DHS med en bestyrelse og vedtægter godkendt af generalforsamlingen i DHS marts 2005. Bestyrelsen består af en formand, en sekretær samt 6 medlemmer - 2 fra de hæmatologiske centre, 2 fra decentrale hæmatologiske afdelinger, 1 patolog og 1 molekylærbiolog.

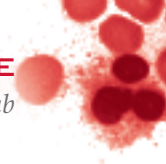
De kroniske myeloide sygdomme er sjældne, klonale hæmatologiske cancerformer, som ubehandlet har en meget høj morbiditet og mortalitet. Incidensen vurderes at være ca- 600 nye tilfælde per år i Danmark (CML = ca. 80, PV = 150, ET = ca. 150, PMF = ca. 50, MDS = ca. 200, HES = ca. 15; SM = ca. 10) Prævalensen er meget høj og samlet udgør patienter med disse sygdomme en betydelig del af patientpopulationen på alle hæmatologiske afdelinger.

DSKMS's Bestyrelsen:

Hans Carl Hasselbalch, Herlev (formand)
Thomas Stauffer Larsen, Vejle (sekretær)
Johan Lannig Nielsen, Århus
Ole Weis Bjerrum, Rigshospitalet
Torben Mourits-Andersen, Esbjerg
Dorthe Rønnov-Jessen, Roskilde
Peter Nørgaard, Herlev
Niels Pallisgaard, Vejle

Suppleanter :

Lars Kjeldsen, Rigshospitalet
Morten Krogh Jensen, Herlev



2. Forord

af Hans Hasselbalch

De kroniske myeloide sygdomme er sjældne, klonale hæmatologiske cancerformer, som ubehandlet har en meget høj morbiditet og mortalitet. Incidensen vurderes at være ca. 600 nye tilfælde per år i Danmark. Sygdommene behandles på såvel centrene som decentralt på de hæmatologiske afdelinger.

Gennem mange år har hovedbehandlingen af disse sygdomme været baseret på konventionel palliativ/supportiv behandling, som bl.a. har omfattet cytoreduktion (hydroxyurea, busulphan, alpha-interferon) og blodtransfusioner. Kurativ behandling har kun været / er mulig ved hjælp af knoglemarvstransplantation (CML og MDS, rapporteret i mindre serier for PV, ET, og PMF). Behandling med bl.a. vækstfaktorer (erythropoietin +/- G-CSF), immunomodulation (thalidomid / thalidomidderivater) og hypometylerende behandling har for særlige undergrupper af patienter med MDS og PMF medført en betydelig reduktion i behovet for blodtransfusioner.

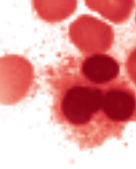
Indenfor de senere år har nye behandlingstilbud (bl.a. med "targeted therapy" – Glivec/imatinib mesylat - ved CML, hypereosinofilt syndrom og systemisk mastocytose) markant ændret forløbet og prognosen for patienter med disse sygdomme. Overlevelsen for CML er således forbedret betydeligt de seneste år på grund af ny medicinsk behandling baseret på signal transduction inhibition (STI) med Glivec®/imatinib mesylat og nye 2den generationstyrosinkinasehæmmere (Sprycel®/Dasatinib og Tasigna®/Nilotinib).

Indtil videre må man antage, at det drejer sig om vedvarende medicinsk behandling.

Derfor er sygdommen aktuelt i en fase, hvor der konstant akkumuleres patienter i behandling, således at prævalensen er stigende. Patienter med hypereosinofilt syndrom og systemisk mastocytose behandles også i dag med Glivec.

Et enestående gennembrud i patogenesen/patofysiologien ved de Ph-negative kroniske myeloproliferative sygdomme – PV, ET og PMF – fandt sted i 2005 med identifikation af Janus kinase (JAK) 2 mutationen hos de fleste patienter med PV og påvist hos ca. halvdelen af patienter med ET og PMF. Denne opdagelse vil i bedste fald danne grundlag for, at en ny målrettet behandling – JAK2-inhibitorer – om nogle år også kan tilbydes patienter med disse sygdomme, som er forbundet med en høj morbiditet pga. ofte invaliderende thrombohaemorrhagiske komplikationer og ikke sjældent også udvikling af behandlingsrefraktær akut leukæmi, måske delvis betinget af den nuværende medicinske behandling (hydroxyurea/busulphan).

Senest er vist, at mangeårig alpha-interferon behandling hos nogle patienter med PV er i stand til at frembringe vedvarende dybe molekylærbiologiske remissioner med normalisering af knoglemarven hos en undergruppe af patienterne – også efter ophør med alpha-interferon i op til 2 år. Der er tale om et meget vigtigt gennembrud i behandlingen af denne sygdomsgruppe, som i de kommende år vil blive kortlagt nærmere, dels i store internationale langtidsstudier, hvor alpha-interferon vil blive sammenlignet med hydroxyurea i forhold til effekt på morbiditet og mortalitet (bl.a. tromboser, blødninger, akut leukæmi) og dels i nationale kliniske og eksperimentelle studier af alpha-interferons virkningsmekanismer.



Med henblik på at skabe større fokus på ovenstående sygdomme og som platform for vidensspredning vedr. de nyeste landvindinger og planlagte nationale og internationale behandlingsprotokoller indenfor de respektive sygdomskategorier blev Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) stiftet marts 2005 på årsmødet for Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS). Studiegruppen er således organiseret under DHS med en bestyrelse og vedtægter godkendt på generalforsamlingen i DHS marts 2005. Vigtige indsatsområder for DSKMS er udarbejdelse og løbende revision af retningslinjer for diagnostik, monitorering og behandling i henhold til international konsensus. Herudover er brobygning til specialets nationale samarbejdspartnere (herunder patologer/molekylærbiologer), til internationale studiegrupper, centre og forskningsmiljøer samt til patientforeninger, det politisk-administrative system og medicinalindustrien en meget vigtig funktion.

Bestyrelsen består af en formand, en sekretær samt 6 medlemmer – 2 fra de hæmatologiske centre, 2 fra decentrale hæmatologiske afdelinger, 1 patolog, og 1 molekylærbiolog. Gruppen har siden stiftelsen afholdt 2 møder årligt med deltagelse af klinikere, patologer og molekylærbiologer. En national klinisk database forventes etableret 2009. Vedtægter for DSKMS fremgår af Appendix A.

Siden stiftelsen af DSKMS er årligt i en kort Årsrapport beskrevet gruppens aktiviteter. Da der således er tale om en 1ste udgave af Årsrapporten, vil herværende version også indeholde en beskrivelse af DSKMS's vedtægter, hvoraf bl.a. fremgår gruppens målsætninger, statusbeskrivelse af aktiviteter indenfor de enkelte sygdomsgrupper gennem årene, samt aktuelle og planlagte forskningsprojekter i de kommende år.

Denne rapport udsendes til alle danske hæmatologiske afdelinger, patientforeninger, det politisk-administrative system og medicinalindustrien.

3. Målsætning

*af Hans Hasselbalch, Thomas Stauffer Larsen,
Ole Weis Bjerrum, Lars Kjeldsen, Jesper Stentoft, Dorte Rønnev-Jessen*

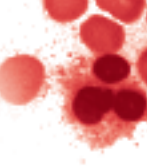
3.1. Lokale, landsdækkende og internationale, videnskabelige, kliniske protokoller

Som beskrevet ovenfor er de kroniske myeloide sygdomme relativt sjældne. Blandt andet af den grund er det hensigtsmæssigt, at kliniske protokoller bliver aktiveret og udspringer af det internationale samarbejde. Herigennem sikres også, at de nationale forskergrupper får mulighed for at deltage i protokoludarbejdelsen og derigennem også får indflydelse på dens indhold - ikke mindst også at inkludere f.eks. molekylærbiologiske undersøgelser i protokollen, som man lokalt har særlig ekspertise i. Videnskabelige protokoller – eksperimentelle og behandlingsrelaterede – er aktiveret indenfor de fleste sygdomsgrupper. Nogle af studierne er led i igangværende/planlagte Ph.d-projekter og/eller integreret i det internationale samarbejde i EUMNET og EuLeuNET som beskrevet andetsteds. Ved deltagelse i behandlingsprotokoller opnås en ensartet diagnostik og behandling af højeste kvalitet. Desuden sikres en løbende evaluering af behandlingsresultater og derigennem en hurtig implementering af ny viden samt adgang til nyeste behandlingsmetoder.

Deltagelse i protokolleret behandling tilbydes på de årlige møder i DSKMS, hvor der indenfor de respektive sygdomme bliver givet en samlet oversigt over aktiverede protokoller og protokol-deltagelse. Med forventet etablering af hjemmeside for DSKMS i 2009 vil der også her gives mulighed for løbende opdatering.

3.2. Kliniske retningslinjer for patientforløbet, diagnostik og behandling

Kliniske retningslinjer for diagnostik og behandling af patienter med kroniske myeloide sygdomme findes på alle hæmatologiske afdelinger. For alle sygdommene er publiceret WHO-kriterier, som bliver revideret løbende i henhold til ny viden om sygdomsmarkører (f.eks. JAK2-mutationen ved de Ph-negative kroniske myeloproliferative sygdomme, FIP1L1-PDGFR fusionssproteinet ved det hypereosinofile syndrom og C-kit mutationen ved systemisk mastocytose). I DSKMS koordineres den løbende revision i arbejdsgrupper, som har til opgave at sikre opdatering indenfor alle sygdomsgrupper, således at de til enhver tid er i overensstemmelse med gældende internationale retningslinjer. Sidstnævnte er ligeledes sikret ved medlemskaber af forskellige internationale samarbejdsfora i form af Den Nordiske Studieggruppe for Kronisk Myeloid Leukæmi, Den Nordiske Studieggruppe for Ph-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme, Den Nordiske Studieggruppe for Det Myelodys-



plastiske Syndrom, European Leukemia Net (EuLeuNet), og European Myelofibrosis Network (EUMNET).

Indenfor MDS er der med dansk deltagelse udarbejdet et såkaldt Guideline Programme i regi af Nordisk MDS gruppe. Programmet opdateres hvert andet år. Det planlægges umiddelbart "annekteret" af DSKMS i engelsksproget version. Guidelineprogrammet er i den udstrækning det har været muligt evidensbaseret med angivelse af evidensniveauer for de forskellige behandlinger og anbefalinger.

3.3. Klinisk database egnet til forskning

I 2005 etableredes en fælles hæmatologisk database, der dækker både lymfomer, akut leukæmi og myelomatose. Klinisk database for kronisk lymfatisk leukæmi er under etablering og i 2009 er afsat midler til etablering af klinisk database indenfor de kroniske myeloide sygdomme.

Den fælles Hæmatologiske Database har indtil nu haft et klart defineret formål med kvalitetssikring og har leveret god information herom. Målet er at videreudvikle den fælles hæmatologiske database-plattform til også at omfatte forskningsdata og biobanksdata, som vil optimere muligheden for klinisk forskning indenfor området.

Der vil blive tale om en internet-baseret indrapportering i den fælles hæmatologiske database med løbende validering. Databasen vil blive etableret i samarbejde med kompetencecenter Øst. Databasen er en KMS database med både proces- og resultatindikatorer. Via puljemidler er der i 2009 afsat 100.000 kr til oprettelse af klinisk database for de kroniske myeloide sygdomme.

3.4. Klinisk og eksperimentel forskning indenfor området, samarbejde med den laboratoriebaserede forskning, herunder etablering af biobank

På flere centerafdelinger er der etableret lokale biobanker i forbindelse med forskellige videnskabelige projekter. Herudover er der kun få afdelinger, hvor der foregår systematisk opsamling og nedfrysning af biomateriale. Etablering af biobanker vil fremover have stor betydning i det nationale og internationale protokolforskningssamarbejde, hvor avancerede molekylærbiologiske teknikker (f.eks. genekspressionsanalyser, epigenetiske analyser, proteomanalyser, immunfænotypning, cytogenetik etc.) i tiltagende grad bliver integreret. Biobankvirksomhed er også en forudsætning for at kunne deltage i kvalitetssikringen af de molekylærbiologiske metoder – et behov som aktuelt er stort set udækket.

Aktuelt findes ingen koordinering af biobankvirksomhed indenfor de kroniske myeloide sygdomme i Danmark. I DSKMS blev for flere år siden nedsat en arbejdsgruppe, som har nedskrevet udkast til retningslinjer og vedtægter for etablering af biobanker. Senest er dette arbejde blevet synkroniseret med tilsvarende tiltag indenfor Biobankudvalget under DMCG. Med afsæt i dette udvalg havde DSKMS på det seneste møde i efteråret 2008 et indlæg om Dansk CancerBiobank ved Estrid Høgdall,

patologisk afd., Herlev Hospital om status for udvalgets arbejde med efterfølgende diskussion. Planen er, at der bliver etableret biobanker ved de respektive centerafdelinger, således at biologisk materiale fra patienter med kroniske myeloide sygdomme kan fremsendes fra landets afdelinger til den pågældende biobank. Det tilstræbes, at organisationen af de enkelte biobanker bliver ens for de 5 regioner. Biobankvirksomheden opbygges i et tæt samarbejde med de patologiske institutter/kliniske biokemiske afdelinger/kliniske immunologiske afd., hvor logistikken vedr. opbevaring af biologisk materiale er veletableret gennem et mangeårigt kvalitetssikringsarbejde.

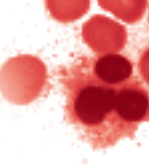
Målet med ovenstående er opbygning af en organisation vedr. biobank indenfor de kroniske myeloide sygdomme med ensartet procedure for nedfrysning af materiale og en fælles registrering i den fælles hæmatologiske database af materiale nedfrosset til senere projekter. Biomaterialet vil blive registreret i den fælles DMCG-biobankdatabase (Dansk CancerBiobank) og med opkobling til den hæmatologiske database, der er forbeholdt nationalt organiserede undersøgelser efter godkendelse gennem de respektive hæmatologiske DMCG'er. Denne organisationsform vil underbygge en lokal og en national forskning på nedfrosset materiale.

3.5. Overvågning af området og tidlig varsling

Varslinger om nye lægemidler indenfor de kroniske myeloide sygdomme er etableret på regionalt plan, men vil fremover blive harmoniseret i en fælles national hæmatologisk varsling. Med den forventede eksplosive vækst af nye targeterede behandlingsprincipper i de kommende år indenfor alle de hæmatologiske cancerformer herunder også de kroniske myeloide sygdomme, vil der være et særligt behov for tidlig og præcis varsling.

Information herom vil naturligt udspringe fra DSKMS, som via deltagelse i firmasponsorerede og investigatorinitierede protokoller tidligt indhenter viden om nye lægemidler indenfor de respektive sygdomme, og derigennem kan danne baggrund for tidlig varsling. Deltagelse i internationale konferencer samt repræsentanter i internationale fora, herunder EuLeuNet (European LeukemiaNet) og EUMNET (European Myelofibrosis Network), vil ligeledes danne grundlag for overvågning og tidlig varsling. DSKMS er repræsenteret i disse fora og DSKMS's repræsentanter rapporterer på de årlige møder nyheder indenfor feltet til medlemmer af DSKMS.

Overvågning og tidlig varsling indenfor DSKMS hviler i øvrigt aktuelt på den lokale ekspertise i de hæmatologiske afdelinger. I flere uddannelsesregioner – bl.a. uddannelsesregion Nord - har der i flere år fast været varslinger om skønnede udviklinger inden for terapi og diagnostik indenfor CML. En løbende overvågning og tidlig varsling er grundlaget for en konstruktiv dialog til det politiske/administrative system. Opgaven vil fremover blive koordineret ved møder i DSKMS. Det er planen, at der bliver udarbejdet mini-MTV vurdering for hver varsling og varslingerne efterfølgende samles i et nationalt varslingskatalog, der sendes til de enkelte regioner.



3.6. Vidensopsamling og tilhørende spredning i det faglige miljø og i offentligheden

En vigtig opgave for DSKMS er at sikre, at der regelmæssigt skrives artikler i fagtidsskrifter (UFL, Månedsskrift for Praktisk Lægegering, Helse, Sygeplejersken m. fl.) omhandlende moderne diagnostik og behandling af de forskellige sygdomskategorier repræsenteret i DSKMS. Med henblik på rekruttering af yngre læger til fagområdet planlægges minisymposier/kurser, hvor særlige forskningsområder – epidemiologi, arvelige aspekter, diagnostik, sygdomsklassifikation, patogenese, patofysiologi, terapistyring, behandling og prognose - indenfor de kroniske myeloide sygdomme bliver gennemgået. Til sådanne møder vil typisk blive arrangeret, at en udenlandsk ekspert på området inviteres. Ved DHS-årsmødet 2009 er således af DSKMS inviteret Jean-Jacques Kiladjian, som vil opdatere resultater af alpha-interferonbehandling af patienter med PV. Ligeledes påtænkes at etablere studiegrupper for hæmatologiske sygeplejersker med særlig interesse for behandling af patienter med kroniske myeloide sygdomme, herunder ikke mindst for transfusionsbehandling, patientoplæring, medinddragelse af patienter i transfusionsstrategi mm. Der påtænkes etableret en hjemmeside med patientinformationer, links, protokolbeskrivelser. Dette initiativ vil eventuelt blive organiseret som fælles hæmatologisk funktionalitet, hvor Dansk Hæmatologisk Bestyrelses DMCG gruppe er ansvarlig for hjemmesiden med en driftsansvarlig speciallæge, udpeget af DHS bestyrelsen.

Vidensspredning og Uddannelse indenfor DSKMS foregår i øvrigt via det nationale og internationale hæmatologiske netværk. Som en hæmatologisk DMCG under DHS deltager DMCG'ens medlemmer i de årlige DHS-møder, og sikrer derigennem vidensspredning og uddannelse indenfor det specifikke fagområde.

En del af DSKMS's medlemmer er også medlemmer af de tidligere nævnte internationale studiegrupper, som oftest har møder flere gange årligt (typisk 2 møder/år) og sikrer derigennem, at ny viden indenfor sygdommene umiddelbart bliver tilgængelig for de øvrige medlemmer. På de halvårslige heldagsmøder i DSKMS sikres denne vidensspredning tilsvarende. I uddannelsen indgår også deltagelse i de nationale specialespecifikke kurser og de kurser, som arrangeres af European School of Haematology.

Indenfor flere sygdomsgrupper er oprettet Patientforeninger- herunder PV-foreningen, hvor medlemmer af DSKMS holder foredrag og derigennem formidler den nyeste viden om diagnostik og behandling.

3.7. Uddannelses- og efteruddannelsesmæssige tiltag indenfor området

Et vigtigt område bliver at fremme uddannelses-og efteruddannelsesmæssige tiltag indenfor de kroniske myeloide sygdomme for derigennem at rekruttere yngre læger til fagområdet. Uddannelse af 1 læge pr. år indenfor emneområdet vil på sigt sikre en kompetent speciallægestab. Et værktøj hertil vil være at sikre specialiseret postgraduat uddannelse i udlandet indenfor området – typisk som et ophold af 3 mdr.s varighed ved stort udenlandsk center.

4. Specifikke Sygdomsgrupper

af Hans Hasselbalch, Thomas Stauffer Larsen

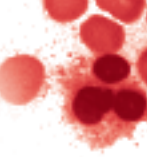
4.1. De Philadelphia-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme

De kroniske myeloproliferative sygdomme omfatter polycythæmia vera (overproduktion af alle 3 celletyper fra knoglemarven – den røde cellerække, den hvide cellerække, blodpladerækken = PV), essentiel trombocytose (primært overproduktion af blodplader = ET), kronisk myeloid leukæmi (primært overproduktion af den hvide cellerække = CML) og primær eller idiopatisk myelofibrose (- øget bindevævsdannelse i knoglemarven (myelofibrose) af ukendt årsag (idiopatisk), som skyldes overproduktion af primært blodplader, men også hvide blodceller) (PMF). Sygdommene har mange kliniske fællesstræk, herunder bl.a. hyppig forekomst af blodpropper (tromboser) og blødninger (hæmorrhagier), overgangsformer med udvikling af bindevævsdannelse i knoglemarven (myelofibrose) og i senstadiet ofte overgang i akut leukæmi. Sidstnævnte gælder for CML og PMF, mens leukæmi-udvikling sjældent ses ved PV og ET. For alle sygdommes vedkommende er tale om en unormal og accelereret dannelse af knoglemarvens blodceller (røde blodceller, hvide blodceller og blodplader) med baggrund i en erhvervet defekt i den tidlige stamcelle (= klonal myeloproliferation). De sidste år har afdækket nye aspekter vedr. de sygdomsfremkaldende mekanismer (patogenese og patofysiologi) og kliniske facetter ved flere af disse sygdomme, ligesom nye behandlingsprincipper er blevet etableret.

I det følgende gives en beskrivelse af de kroniske myeloproliferative sygdomme PV, ET og PMF med hovedvægten på en gennemgang af patogenese og patofysiologi, klinisk billede, komplikationer og behandling. Sygdommen CML - karakteriseret ved det såkaldte Philadelphia-kromosom - vil blive beskrevet andetsteds.

Patogenetiske og patofysiologiske aspekter (Sygdomsmekanismer)

For alle sygdommene gælder, at de opstår på grund af en defekt i den tidlige *modercelle i knoglemarven (stamcelle)*. Den tidlige modercelle er selvfornyende og kan føde alle de bloddannende celler (forstadier til dannelse af røde blodceller (erythrocytter), hvide blodceller (granulocytter) og blodplader (trombocyter)). Defekten i modercellen medfører, at de cellelinjer (erythrocytter, granulocytter og megakaryocytter), der modner op fra den defekte stamcelle har en vækstfordel over de celler, der modner op fra den normale stamcelle. Sygdommens kliniske karakteristika afhænger således af den eller de cellelinjer, som dominerer i knoglemarven - ved PV den røde cellerække og derfor primært for mange røde blodceller, men også overproduktion af hvide blodceller og blodplader, ved ET overvejende blodplader og ved PMF primært en øget og defekt blodpladeproduktion og øget antal hvide blodceller. Overproduktion af forstadier til blodpladerne (megakaryocytter) er af særlig betydning, idet denne cellelinje anses at være hovedansvarlig for aflejring af bindevæv i knoglemarven. Udover ved PMF kan øget bindevævsdannelse i knoglemarven derfor ses ved de øvrige kroniske myeloproliferative sygdomme, særligt karakteristisk for PV, som efter mange års forløb ikke sjældent overgår



i såkaldt postpolycythæmisk myelofibrose. Bindevævsdannelsen i knoglemarven opstår som følge af frisætning af forskellige vækstfaktorer fra blodpladecellelinjen. Disse vækstfaktorer stimulerer til øget dannelse af bindevæv (fibrogenese) fra de bindevævsdannende celler (fibroblaster) i knoglemarven. Andre vækstfaktorer fra samme cellelinje stimulerer til dannelse af nye blodkar (angiogenese) i knoglemarven.

Andre fælleskarakteristika for de kroniske myeloproliferative sygdomme er, at den unormale cellevækst i forløbet hos nogle patienter vil accelerere med overgang i *en transformationsfase og i slutstadiet udvikling af akut leukæmi*. Transformationsfasen er ofte ledsaget af *kvalitative ændringer i een eller flere cellelinjer (myelodysplasi)*, som ved f.eks. PV og ET kan bidrage til udvikling af blodcellemangel (cytopeni i blodet) efter mange år med overproduktion af blodceller (cytose i blodet). Dette udviklingsmønster forklarer også den relativt hyppige forekomst af *overgangsformer indenfor det kroniske myeloproliferative syndrom* samt den undertiden *vanskelige afgrænsning overfor det såkaldte myelodysplastiske syndrom*, som primært fra starten er karakteriseret ved en unormal opmodning af knoglemarvens celleforstadier og dermed ofte nedsættelse af antallet af celler fra alle 3 cellelinjer – den røde cellerække ("blodmangel" = anæmi), den hvide blodcellerække (leukopeni/granulocytopeni) og blodpladelinjen (= trombocytopeni). Ultimativt vil det kliniske billede ved disse sygdomme i høj grad være *bestemt af balancen mellem overproduktion af knoglemarvens celler (= den hyperaktive myeloproliferation) med stort set normal opmodning og graden af defekt opmodning af knoglemarvens celler (=myelodysplasi)*.

Såvel PV, ET som PMF er som nævnt bl.a. karakteriseret ved en varierende overproduktion af alle 3 cellerækker. Populært sagt er knoglemarven "overgearet" i sin produktion af celler. Ved alle 3 sygdomme ses altid en øget forekomst af modercellerne til blodpladerne (megakaryocytter) i knoglemarven og dermed også oftest et forhøjet blodpladetal. Udover det forhøjede blodpladetal ses ved PV også en øget produktion af røde blodceller og sædvanligvis også en øget mængde hvide blodceller. Ved ET er der primært tale om en overproduktion af blodplader og ved PMF en overproduktion af blodplader og hvide blodceller, som – sammen med den øgede bindevævsdannelse i knoglemarven – er med til at forklare udviklingen af blodmangel (anæmi).

Indtil foråret 2005 var årsagen til sygdommenes opståen (patogenese – sygdomsmekanisme) ukendt. På det tidspunkt beskrev flere forskergrupper uafhængigt af hinanden eet af de største molekylærbio-logiske gennembrud indenfor disse sygdomme, idet man påviste, at årsagen til overproduktionen af blodceller er en såkaldt mutation ("fejlkodning") i et "energiprotein" i den tidlige modercelle til dannelsen af blodceller. Energiproteinet-Janus kinase 2- JAK2 - er normalt meget fint reguleret og dets energiudladning bestemt af de signaler, som blodcellen får fra sine omgivelser (vækstfaktorer). Mutationen i energiproteinet – JAK2 mutationen – medfører, at blodcellerne har en øget følsomhed for deres vækstfaktorer og derfor dannes i en øget mængde. JAK2 mutationen findes hos stort set alle patienter med PV og hos ca. 50 % af patienter med ET og PMF. Med opdagelsen af JAK2 mutationen er også skabt grundlaget for en helt ny opfattelse af og forståelse for disse sygdommes slægtsskab og dermed også de overgangsformer, som karakteriserer dem. Det har således igennem mange år været kendt, at ca. 10-15 % af patienter med PV efter ca. 10-15 år får et aftagende behov for blodtapninger, som skyldes, at knoglemarven efterhånden bliver udtrættet. I denne sygdomsfase ses typisk en øget bindevævsdannelse i knoglemarven (myelofibrose) og samtidig tiltager milten betydeligt i størrelse. I dette sygdomsstadium vil disse patienter således klinisk helt ligne patienter med "idiopatisk eller primær myelofibrose" men da myelofibrosen er udviklet i forløbet af PV har man kaldt tilstanden "postpolycythæmisk myelofibrose".

Identifikationen af JAK2-mutationen hos ca. 50 % af patienter med "PMF" og "ET" afspejler måske, at

langt flere patienter med såkaldt "PMF" tidligere har haft PV men ikke i en grad, som har medført at de forhøjede celletal i blodet har givet patienten symptomer, før der udvikles blodmangel på grund af bindevævsdannelsen i knoglemarven og symptomer på grund af den øgede celleomsætning (træthed, vægttab, nattesved, feber) og den forstørrede milt (f.eks. miltsmerter). Tilsvarende er de ET-patienter, som er JAK2-positive (ca. 50 %) formentlig de patienter, som senere udvikler PV. Ligeledes har det vist sig, at patienter med PMF i starten af deres sygdom, hvor der kun er forhøjet blodpladetetal og måske også let forhøjet antal hvide blodceller uden samtidig blodmangel ofte er blevet fejlagtigt klassificeret som "ET".

Med opdagelsen af JAK2 mutationen er skabt det molekylærbiologiske grundlag for at forstå de mangeartede overgangsformer, som findes indenfor denne sygdomsgruppe. En genetisk læsion (JAK2 mutationen) giver anledning til flere kliniske præsentationsformer, som i slutstadiet ofte medfører knoglemarvssvigt på grund af bindevævsdannelse i knoglemarven.

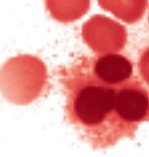
Klinisk Billede, Forløb og Komplikationer

I forløbet optræder ofte blodpropper og blødninger (*trombohæmorrhagiske komplikationer*) med baggrund i bl.a. kvalitative blodpladedefekter. Arten af disse defekter og dermed deres kliniske præsentation – blodpropdannelse eller blødning – kan variere i sygdomsforløbet. Ved overvægt af hypoaktive ("sløve") blodplader er patienten truet af blødningskomplikation og i andre perioder af blodpropdannelse (trombose) pga. primært overproduktion af hyperaktive ("aggressive") blodplader.

Sidstnævnte forklarer også, hvorfor blodpropper i meget sjældne tilfælde også kan optræde selv ved blodpladetetal indenfor normalområdet. Blodpropper kan bl.a. forekomme i hjerne, hjerte, lunger, mave og som dyb årebetændelse i benene. Sammenklumpning af blodplader i de små kar til finger og tær kan give anledning til misfarvning (akrocyanose) og sårddannelser. Periodevis smertefuld, brændende rødme især lokaliseret på fødder og hænder (erytromelalgi) er særligt karakteristisk og optræder især hos patienter med ET og PV. Ved PV vil alene de unormale og besværede strømningsforhold pga. den forhøjede hæmatokrit (for mange røde blodceller = "for tykt blod") også væsentligt øge risikoen for blodpropdannelse.

Forløbet af sygdommene kan inddeles i en *kronisk stabil fase* af som regel mange års varighed, en *accelereret fase* af få års varighed med tendens til faldende blodprocent (hos PV patienten aftagende eller helt ophør med tapningsbehov), stigende antal hvide blodceller, og måske aftagende blodpladetetal som led i en tiltagende vækst af milten. I den *fremskredne sygdomsfase* vil der ofte være behov for blodtransfusioner. Fra denne fase vil nogle patienter – især patienter med PMF (ca. 20 %) – udvikle akut leukæmi. Den beskrevne udvikling fra en kronisk fase til akut leukæmi er langt sjældnere for PV og ET, måske primært fordi sygdommene – som PMF – optræder i den ældre aldersgruppe, hvor andre sygdomme afslutter livsforløbet.

Karakteristisk for alle 3 sygdomme ses i forløbet udvikling af forstørret milt (splenomegali) som led i udsæd af moderceller fra knoglemarven, som slår sig ned i f.eks. milt og lever – såkaldt *extramedulær hæmatopoiese* (= *myeloid metaplasia*). Splenomegalien er særlig udtalt hos patienter med PMF og postpolycythæmisk myelofibrose, hvor den kan bidrage betydeligt til især udvikling af blodmangel (anæmi) og nedsat antal blodplader (trombocytopeni) ved en øget ødelæggelse og ophobning af erythrocytter og trombocyter i den store milt. Sammen med en generelt øget celleomsætning som led i den meget aktive produktion af blodceller i knoglemarven vil den forstørrede milt medføre symptomer på øget celleomsætning (hypermetabolisme) i form af træthed, vægttab, let feber og nattesved. Den øgede celleomsætning vil også vise sig som forhøjet urinsyre i blodet (hyperurikæmi) og dermed risiko for urinsurgigt eller nyresten. Den store milt kan desuden give mekanisk ubehag med



trykken eller smerte under venstre ribbensbue eller symptomer på miltens tryk på mavesækken "lille mavesæksyndrom", således at patienten kun kan indtage små, hyppige måltider. På grund af den unormale blodpladefunktion kan opstå blodpropper i miltens, som typisk vil optræde som pludseligt indsættende smerter under venstre ribbensbue med udstråling op under skulderbladet. Som led i den øgede produktion af blodceller ses ikke sjældent også forhøjelse af histaminniveauet i blodet (hyperhistaminæmi) og deraf afledte symptomer i form af bl.a. hudkløe og diare. En øget forekomst af mavesår (ulcus duodeni) har også været relateret til hyperhistaminæmi.

Diagnostik og differentialdiagnostik

Diagnosen PV, ET og PMF mistænkes udfra de ovenfor beskrevne symptomer og kliniske fund. I den differentialdiagnostiske udredning indgår altid en knoglemarvsbiopsiundersøgelse. Vigtige differentialdiagnoser til PV er forhøjelse af røde blodceller (og dermed hæmatokritværdien) af anden årsag, herunder sekundært til bl.a. rygning, kronisk lungelidelse og behandling med vanddrivende medicin. Diagnosen PV stilles definitivt udfra en knoglemarvsbiopsi og supplerende blodprøver med bestemmelse af JAK2 status og niveauet af erythropoietin i blodet. Sidstnævnte er typisk nedsat ved PV. Differentialdiagnosen til ET er oftest infektion, bindevævssygdom eller cancer, som meget ofte er ledsaget af forhøjede blodpladeværdier. Disse sygdomme udelukkes ved samtidig bestemmelse af et "faseprotein" i blodet – C-reaktivt protein (CRP) samt ved en knoglemarvsbiopsi. Differentialdiagnosen til PMF er bindevævsdannelse i knoglemarven som følge af anden sygdom, herunder infektion, bindevævssygdom eller cancer. I mange tilfælde udføres ved alle sygdomme også en bestemmelse af den totale mængde af røde blodceller – en såkaldt erytrocyt- og plasmavolumenbestemmelse – for at opnå så sikker en diagnostisk klassifikation af sygdommene som vel muligt. Det er således af særlig betydning at afgrænse de patienter med ET, som senere vil udvikle PV, da denne patientgruppe har en øget risiko for blodpropper, hvis de ikke tidligt korrekt klassificeres som PV og behandles tilsvarende.

Behandling

Fælles behandlingsmål er at nedbringe den øgede celleomsætning og dermed symptomlindring samt nedsætte risikoen for de typiske komplikationer til disse sygdomme - blodpropper, blødninger og aflejringer af celleprodukter (urinsyre) i vævene (især led – urinsur gigt – og nyrer – nyrestensanfald) samt senkomplikationer i form af tiltagende bindevævsdannelse i knoglemarven og udvikling af akut leukæmi. Vigtigt er behandling med allupurinol for at forebygge urinsyreaflejringer i vævene. Ligeledes er det vigtigt til patienter uden dokumenteret øget blødningstendens at behandle med blodpladehæmmende medicin i form af hjertemagnyl (acetylsalicylsyre) for at forebygge blodpropper.

Polycythæmia vera

For PV er hovedbehandlingen blodtapninger (venesektioner), som sigter mod at holde den såkaldte hæmatokritværdi under 0.42 hos kvinder og under 0.45 hos mænd. I starten blodtappes med få dages mellemrum og herefter ca. én gang hver eller hver anden måned. Ved PV indledes også umiddelbart behandling med lav-dosis acetylsalicylsyre (hjertemagnyl 150 mg) med mindre særlige forhold taler herimod (blødning/mavesår, overfølsomhed overfor stoffet). Ved PV anvendes som cellenedsættende behandling hydroxyurea (kapsler a 500 mg) til ældre og til yngre patienter (< 60 år) anbefales alpha-interferon (ugentlig injektion i underhuden i form af Pegintron eller Pegasys) med henvisning til, at hydrea måske efter mange års behandling kan disponere til knoglemarvssvigt (myelodysplasi) eller udvikling af akut leukæmi. Behandlingsmålet med den medicinske behandling er, at antallet af hvide blodceller (leucocytter) og blodplader (trombocytter) er indenfor normalområdet.

Essentiel trombocytose

Ældre patienter (> 60 år) behandles med hydrea og yngre med alpha-interferon eller anagrelid (Xagrid). Anagrelid hæmmer kun produktionen af blodplader. Yngre patienter uden symptomgivende trombocytose eller tidligere komplikationer i form af blodpropdannelse/blødning kan observeres uden celleregulerende behandling. Behandling med acetylsalicylsyre anbefales som forebyggende medicin for at undgå sammenklumpning af blodpladerne i blodbanen og dermed en risiko for blodpropper.

Primær (Idiopatisk) Myelofibrose

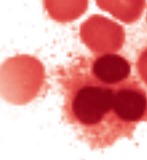
Ved PMF ses ofte blodmangel (anæmi), der ikke sjældent afspejler mangel på byggesten til dannelsen af røde blodlegemer, herunder jern, folinsyre og vitamin B12. Når det er sikret, at blodmanglen ikke er forklaret af ovenstående kan forsøges tabletbehandling med mandligt kønshormon i form af Tbl. Danocrine (danazol), som er et såkaldt semisyntetisk androgenpræparat. Behandlingen medfører en stigning i blodprocenten hos op til 40 % af patienterne. Tilsvarende kan blodprocenten stabiliseres ved behandling med væksthormon for den røde cellerække (EPO = erythropoietin) eller behandling med thalidomid i lav dosering (50 mg) eller analog (Lenalidomid) kombineret med binyrebarkhormon (prednisolon). Prednisolon kan også gives alene, hvis blodmanglen er fremkaldt af antistoffer overfor de røde blodceller. Hvis blodmanglen vurderes primært at kunne forklares ved en øget ødelæggelse af blodceller i en meget stor ilt kan miltfjernelse blive aktuelt.

Den eneste kurative behandling er knoglemarvstransplantation (KMT), eventuelt i form af såkaldt minitransplantation. Knoglemarvstransplantation bør overvejes til yngre patienter, såfremt sygdommen udviser særlige ugunstige karakteristika (f.eks kromosomforandringer forbundet med en dårlig prognose).

Perspektiver

Sammenfattende udgør PV, ET og PMF en sygdomsgruppe, hvor der indenfor de senere år er sket enestående landvindinger – såvel terapeutisk som i forståelsen af sygdommenes opståen. Molekylærbiologien vil uden tvivl indenfor de næste år yderligere afdække nye patogenetiske mekanismer og derigennem også bidrage til at beskrive nye "targets" for målrettet biologisk behandling. Allerede i dag ved vi, at alpha-interferon er i stand til ikke blot at normalisere celletallene i blodet men også hos nogle patienter at reducere mængden af JAK2-muterede celler og dermed bringe patienten i en dyb molekylærbiologisk remission" med kun beskeden restsygdom på det molekylære plan.

Inden for de kommende år vil vi også have de første resultater af igangsatte studier vedr. effekt og sikkerhed af behandling med JAK2-hæmmere i behandlingen af JAK2-positive patienter med PV, ET og PMF. Tilsvarende vil vi få ny viden om placeringen af alpha-interferon i den fremtidige behandling af disse sygdomme og måske også statiners rolle som blodpropforebyggende behandling i tillæg til acetylsalicylsyre ("hjertemagnyl").



DSKMS – Arbejdsgruppen De Ph-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme

De fleste medlemmer af arbejdsgruppen – de Ph-negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme – i regi af DSKMS er også medlemmer af Den Nordiske Studiegruppe for Ph-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme (NMPDG). Den nordiske MPD-gruppe har gennem mange år gennemført protokolleret behandling af disse sygdomme, senest i form af det nordiske alpha-interferonstudie, hvor flere danske afdelinger også deltog. Som den danske studiegruppe afholdes årligt 2 møder i den Nordiske MPD-gruppe – typisk i marts og oktober. I den Nordiske MPD er oftest repræsenteret 3-4 danske afdelinger (overlæge Ole Weis Bjerrum, Rigshospitalet, overlæge Dorthe Rønnov-Jessen, onkologisk-hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus, reservelæge Thomas Stauffer Larsen, Vejle Hospital, overlæge Hanne Vestergaard, Odense Universitetshospital, overlæge Hans Hasselbalch, Herlev Hospital). Alle MPD-interesserede kan deltage i disse møder. På møderne gøres status over aktiverede og planlagte protokoller i Norden eller i det europæiske MPD-samarbejde. Som led i dette er under aktivering et multicenterstudie af effekt og sikkerhed af histondeacetylaseinhibitoren vorinostat i behandlingen af PV og ET. I alt ca. 20 centre deltager i undersøgelsen (Sverige, Danmark, Storbritanien, Holland) og 60 patienter indgår. Multicenterstudiet er det 1ste investigatorinitierede studie i regi af COSMYD (Collaborative Study Group on Chronic Myeloproliferative Disorders). På dansk initiativ er ligeledes igangsat et nordisk studie, hvor alle patienter – langtidsbehandlet med alpha-interferon - bliver indkaldt til molekylærbiologiske undersøgelser, herunder qPCR JAK2V617F, med det formål at beskrive klinisk, hæmatologisk, molekylærbiologisk og histopatologisk respons i en stor kohorte af langtidsbehandlede patienter (forventet inklusion ca. 75-80 patienter). Foreløbig er 35 danske patienter inkluderet og svenske centre forventes at inkludere i alt ca. 40 patienter det 1ste halvår af 2009.

Den Nordiske MPD gruppe har udarbejdet "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Diseases". 1ste version blev udgivet 2007. Aktuelt pågår revision med forventet udsendelse af 2den version foråret 2009.

Hans Hasselbalch er chairman for arbejdsgruppen, som i øvrigt består af Jan Samuelsson, Stockholm, Bjørn Andreasson, Göteborg samt Håvar Knutsen, Oslo. Guidelines vil blive tilgængelige på hjemmesiden for den Nordiske MPD-gruppe <http://www.nordicmpd.org/> og ligeledes på den kommende hjemmeside for den Danske MPD-gruppe. Herudover vil de blive rundsendt til alle medlemmer af DSKMS samt andre interesserede ved kontakt til sekretæren for DSKMS – 1. reservelæge Thomas Stauffer Larsen. De Nordiske guidelines fungerer som referenceprogram for diagnostik og behandling af CMPDs i Danmark.

Som anført andetsteds er medlemmer af DSKMS også repræsenteret i andre internationale netværk, bl.a. European LeukemiaNet, som er delvist EU-financieret.

Protokolleret behandling siden 2005

I regi af Nordisk MPD gruppe:

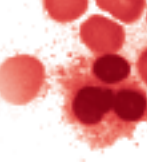
SAMUELSSON J, HASSELBALCH HC, BRUSERUD O, TEMERINAC S, BRANDBERG Y, MERUP Y, LINDER O, BJORKHOLM M, PAHL HL, BIRGEGARD G. Nordic Study Group for Myeloproliferative Disorders. A phase II trial of pegylated interferon -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia : feasibility, clinical and biological effects, and impact on quality of life

I regi af Dansk MPD-gruppe:

HANNESTAD H, LARSEN TS, MOURITS ANDERSEN T, TOEFFNER CLAUSEN NAA, BOYE HANSEN P, JENSEN BA, BIRGENS HS. HASSELBALCH HC. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM).

Publikationer siden Stiftelsen af DSKMS

1. BAROSI G, BORDESOLLE D, BRIERE J, CERVANTES F, DEMORY J, DUPRIEZ B, GISSLINGER H, HASSELBALCH HC, KUSE R, LE BOUSSE-KERDILES MC, LIBERATO NL, MARCHETTI M, REILLY J, THIELE J. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: Results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). Blood 2005; 106:2849-53.
2. BJERRUM OW. Not just another kinase. New knowledge about myeloproliferative disease, Ugeskr Laeger. 2006 Sep 25; 168:3293.
3. LARSEN TS, PALLISGAARD N, CHRISTENSEN JH, HANSEN PG, KERNDROP G, MØLLER MB. HASSELBALCH HC. Nye Molekylærbiologiske Markører ved De Ph-negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme. I. PRV-1 genet. Ugeskrift for Læger 2006; 168:2395-9.
4. LARSEN TS, PALLISGAARD N, CHRISTENSEN JH, HANSEN PG, KERNDROP G, MØLLER MB. HASSELBALCH HC. Nye Molekylærbiologiske Markører ved De Ph-negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme. II JAK2. Mutationen. Ugeskrift for Læger 2006; 168: 3299-303.
5. CAMPBELL P, GRIESSHAMMER H, DOHNER K, DOHMER H, KUSEC R, HASSELBALCH HC, LARSEN TS, PALLISGAARD N, GIRAUDIER S et al. The V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. Blood 2006 107: 2098-2100.
6. CAMPBELL PJ, BAXTER EJ, BEER PA, SCOTT LM, BENCH AJ, HUNTLY BJ, ERBER WN, KUSEC R, LARSEN TS, GIRAUDIER S, LE BOUSSE-KERDILES MC, GRIESSHAMMER M, REILLY JT, CHEUNG BY, HARRISON CN, GREEN AR. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. Blood. 2006;108:3548-55.
7. HASSELBALCH HC & RILEY CH. Statins in polycythaemia vera and allied disorders. A cytoreductive and anti thrombotic potential? Leukemia Research 2006;30:1217-23.
8. PENNINGA EI, BJERRUM OW. Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia: current treatment strategies. Drugs 2006; 66:2173-87.
9. SAMUELSSON J, HASSELBALCH HC, BRUSERUD O, TEMERINAC S, BRANDBERG Y, MERUP Y, LINDER O, BJORKHOLM M, PAHL HL, BIRGEGARD G; Nordic Study Group for Myeloprolifera-



tive Disorders. A phase II trial of pegylated interferon -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biological effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006; 106: 2397-405.

10. SAMUELSSON J, MUTTSCHLER M, BIRGEGAARD G, GRAM-HANSEN P, BJORKHOLM M, PAHL HL. Limited effects on JAK2 mutational status after pegylated interferon alpha-2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2006; 91:1281-2.

11. LARSEN TS, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N, KERNDROP G. A der(18)t(9;18)(p13;p11) and a der(9;18)(p10;q10) in polycythemia vera associated with a hyperproliferative phenotype in transformation to postpolycythemic myelofibrosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;172:107-12.

12. LARSEN TS, CHRISTENSEN JH, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N. The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2007;136:745-51.

13. BAROSI G, BESE C, BIRGEGAARD G, BRIERE J, CERVANTES F, FINAZZI F, GISSLINGER H, GRIESSHAMMER M, GUGLIOTTA L, HARRISON C, HASSELBALCH HC, LENGFELDER E, REILLY JT, MICHIELS JJ, BARBUI T. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007; 21:277-80.

14. ZETTERBERG E, VANNUCHI AM, MIGLIACCIO AR, VAINCHENKER W, TULLIEZ MT, DICKIE R, HASSELBALCH HC, ROGERS R, PALMBLAD J. Pericyte coverage of abnormal blood vessels in myelofibrosis bone marrows. *Haematologica* 2007;92: 597-604.

15. LARSEN TS, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N, MØLLER MB. Bone marrow histomorphology and JAK2 mutation status in essential thrombocythemia. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica APMIS* 2007;115: 1267-73.

16. LARSEN TS, PALLISGAARD N, MØLLER MB, HASSELBALCH HC. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – Impact on disease phenotype. *Eur J Haematol* 2007;79:508-15.

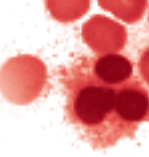
17. HASSELBALCH HC & RILEY CH. The mevalonate pathway as a therapeutic target in the treatment of chronic myeloproliferative disorders. *Current Drug Targets* 2007;8: 247-256.

18. LARSEN TS, PALLISGAARD N, MØLLER MB, HASSELBALCH HC. Quantitative assessment of the JAK2 V617F allele burden: equivalent levels in peripheral blood and bone marrow. *Leukemia* 2008;22:194-5

19. ZETTERBERG E, POPAT U, HASSELBALCH HC, PALMBLAD J. Angiogenesis in pulmonary hypertension with myelofibrosis. *Haematologica* 2008; 93:945-6.

20. LARSEN TS, PALLISGAARD N, MØLLER MB, HASSELBALCH HC. High prevalence of arterial thrombosis in JAK2 mutated essential thrombocythaemia: Independence of the V617F allele burden. *Hematology* 2008; 13: 71-6.

21. LARSEN TS, HASSELBALCH HC. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of polycythaemia vera and related diseases. Ugeskrift for Læger 2008; 170:1031
22. KUMLER T, HAST R, HASLUND D, HASSELBALCH HC. Behandling af aquagen pruritus ved polycytæmia vera med paroxetin - en selektiv serotonin re-uptake inhibitor. Ugeskrift for Læger 2008 170:2981
23. BEER PA, CAMPBELL PJ, SCOTT LM, BENCH AJ, ERBER WN, BAREFORD D, WILKINS BS, REILLY JT, HASSELBALCH HC, BOWMAN R, WHEATLEY K, BUCK G, HARRISON CN, GREEN AR. Clinical Significance of MPL Mutations in Essential Thrombocythemia: Analysis of the PT-1 Cohort. Blood 2008; 112:141-9
24. LARSEN TS, BJERRUM OW, PALLISGAARD N, ANDERSEN MT, MØLLER MB, HASSELBALCH HC. Sustained major molecular response in two patients with polycythemia vera treated with interferon alpha-2b. Ann Hematol 2008; 87:847-50
25. LATAILLADE JJ, PIERRE-LOIS O, HASSELBALCH HC, UZAN G, JASMIN C, MARTYRE MC, LE BOUSSE-KERDILES MC. Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence Blood 2008;112:3026-35



ABSTRACTS/POSTERS

1. SAMUELSSON J, HASSELBALCH HC, BRUSERUD O, PAHL H, MERUP M, LINDER O, BRANDBERG Y, GRAM-HANSEN P, BJORKHOLM M, GHANIMA W, MALM C, MARKEVARN B, MOURITS-ANDESREN T, JOHANSSON P, NILSSON L, BIRKEGARD G. Final Report of a Phase II Trial of Pegylated Interferon A-2B Therapy in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. Clinical Responses, Effects on PRV-1 Expression and Impact on Quality of Life. 10th Congress of the European Hematology Association. Stockholm June 2-5, 2005. Abstract / Oral Presentation.
2. LE BOUSSE-KERDILES MC, DESTERKE C, GUERTON B, CLAY D, HASSELBALCH HC et al. Glivec/STI571 treatment stimulates megakaryopoiesis and normalizes PDGF receptor beta kinase expression in thrombocytopenic patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2005; 106: 2599.
3. LARSEN TS, CHRISTENSEN JH, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N. Quantitative Assessment of the JAK2 Mutational Status in Philadelphia-Chromosome Negative Chronic Myeloproliferative Disorders - The JAK2 V617F is an event in an Early Stem Cell and the Clonal Involvement of Different Haematopoietic Cells Varies between Individual Patients. Blood 108(11) 2006; Abstract/Poster# 3602.
4. LARSEN TS, PALLISGAARD N, HASSELBALCH HC. Quantitative assessment of the JAK2 V617F mutation – Significant differences in mutant allele-burden between essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis. EHA 12th Annual Meeting 2007. Abstract no.1003.
5. DESTERKE C, HASSELBALCH HC, BORDESSOULE d, GISSLINGER H, VANNUCHI A, PIERRE-LOUIS O, TOENITT C, DESSEN P, LAZAR V, GUERTON B, CLAY D, VAINCHENKER W, GIRAUDIER S, LE BOUSSE-KERDILES MC FLT3 mediated MAPK activation participates in the control of megakaryopoiesis in primary myelofibrosis. Blood 2007; 110(11); Abstract no. 1532.
6. HANNESTAD H, LARSEN TS, MOURITS ANDERSEN T, TOEFFNER CLAUSEN NAA, BOYE HANSEN P, JENSEN BA, BIRGENS HS. HASSELBALCH HC. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM). Results from a Danish Multi-center Study. Blood 2007; 110(11): Abstract no. 4641.
7. LARSEN TS, STRICKER K, BJERRUM OW, ANDERSEN M, SAMUELSSON J, MØLLER MB, MARCKER C, HASSELBALCH HC. Minimal Residual Disease and Normalization of the Bone Marrow after Long-Term Treatment with Alpha-Interferon 2b in Polycythemia Vera. A Report on Seven Patients in Sustained Complete Hematological Remission with Major Molecular Responses. ASH, San Francisco 2008. Abstract/Poster # 1744.
8. LARSEN TS, STRICKER K, PALLISGAARD N, MØLLER MB, HASSELBALCH HC. Limited efficacy of hydroxyurea on the JAK2-allele burden. ASH, San Francisco 2008. Abstract/Poster # 1750.

AFHANDLINGER

1. Ph.D. Thomas Stauffer Larsen. "The JAK2 V617F Mutation in Philadelphia Chromosome Negative Chronic Myeloproliferative Disorders -Impact on Clinical Phenotype". Defended at the Faculty of Health Sciences, University of Health Sciences March 28, 2008.

PATIENTFORENING

DSKMS har gennem mange år haft et meget tæt samarbejde med PV-foreningen, hvor medlemmer af DSKMS holder 2 årlige foredrag (vest- og øst-DK). Der henvises i øvrigt til indlæg ved PV-foreningens mangeårige formand Erik Ryberg (Appendix C).

FOKUSOMRÅDER 2009

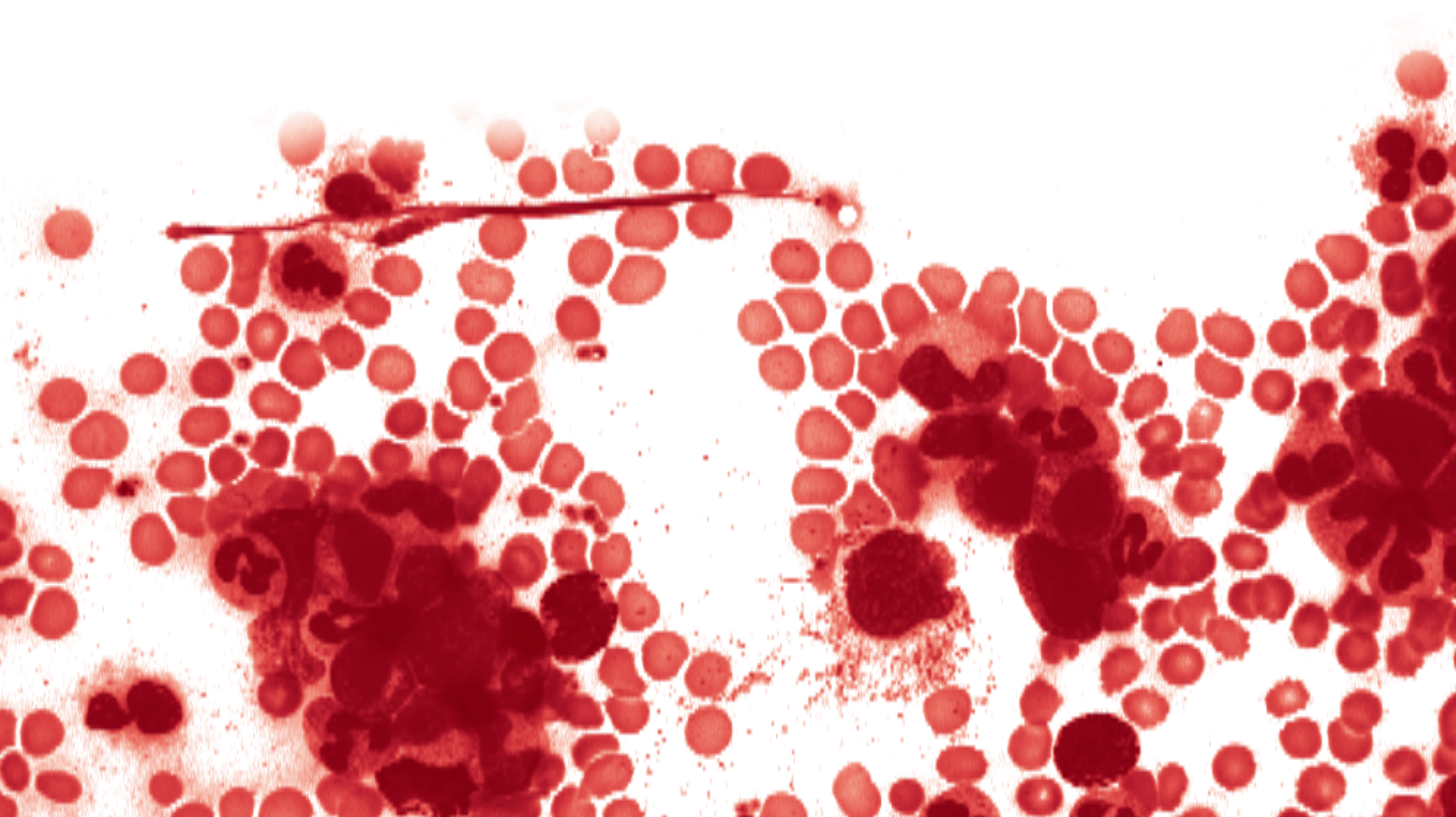
1. Etablering af klinisk database egnet til forskning.
2. Etablering af biobank for kroniske myeloide sygdomme.
3. Etablering af hjemmeside for de kroniske myeloide.
4. Færdiggørelse af revision af Nordiske Guidelines (forventes afsluttet ultimo februar).
5. Færdiggørelse af Nordiske Guidelines for hypereosinofilt syndrom og systemisk mastocytose.
6. Afslutning af Nordisk alpha-IFN-studie med inklusion af ca. 75-80 patienter.
7. Abstract til EHA eller ASH 2009 med rapporting af resultater fra Nordisk Alpha-IFN-studie.
8. Manuskriptudarbejdelse: Nordisk Alpha-IFN-studie – 1ste udkast forventes september 2009.
9. Manuskriptudarbejdelse: "Minimal Residual disease with normalization of the bone marrow in polycythaemia vera after long-term treatment with alpha-interferon 2b". Forventes indsendt februar/marts 2009.
10. Manuskriptudarbejdelse: "Molecular Remissions in Polycythaemia Vera".
11. Manuskriptudarbejdelse: "Alpha-Interferon in The Treatment of Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Diseases" til Current Drug Targets i Temanummer: "Alpha-Interferon in The Treatment of Haematological Malignancies. Status and Perspectives".
12. Aktivisering af protokollen: "Efficacy and Safety of Vorinostat in The Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia". Inklusion af 1ste danske patienter forventes i februar/marts, i Sverige marts/april og i Storbritanien/Holland april/maj.
13. Aktivisering af protokollen: "Efficacy and Safety of Erlotinib in The Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia". Pilotstudie på Herlev Hospital.
14. Aktivisering af alpha-interferonprotokoller. "Low-Dose Alpha-Interferon 2 in The Treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia" samt protokollen "Human Leukocyte Interferon in The Treatment of Polycythemia Vera and Essential thrombocythemia".
15. Kliniske/Eksperimentelle Studier med Temaet: "Circulating Dendritic Cells, NK-Cells and Regulatory T-Cells in Polycythemia Vera and Allied Diseases. Impact of alpha-Interferon and Novel Targeted Therapies".
16. Kliniske/Eksperimentelle Studier med Temaet: "Gene Expression and Epigenome Profiling in Patients with Chronic Myeloproliferative Disorders. Impact of Conventional and Novel Targeted Therapies".

REFERENCER

1. Campbell PJ, Green A. The Myeloproliferative Disorders. *New Engl J Med* 2006; 355:2452-60.
2. Barbui T, Finazzi G. Therapy for Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythemia is Driven by the Cardiovascular Risk. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2007; 33:321-29.
3. Spivak JL. Phenotype and genotype in the myeloproliferative disorders. *Eur J Haematology suppl.* 2007;68:9-12.
4. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Curtis A, Finazzi G, Hoffman R, Hanson DG, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly T, Gisslinger H et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and Primary Myelofibrosis. Recommendations from an ad hoc International expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-1097.
5. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Grandchamp B, Chomienne B, and Fenaux P. Pegylated Interferon-alpha-2a induces complete hematological and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112:3065-72.
6. Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N, Andersen MT, Møller MB, Hasselbalch HC. Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera. *Ann. Hematology* 2008; 87:847-50.
7. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype. *Eur J Haematol* 2007;79:508-15.
8. Lataillade JJ, Pierre-Louis O, Hasselbalch HC, Uzan G, Jasmin C, Martyre MC, Le Bousse-Kerdile MC on behalf of the French INSERM and the European EUMNET Networks on Myelofibrosis. Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence. *Blood* 2008;112:3026-35.

PUBLIKATIONER

– en oversigt



Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET)

Giovanni Barosi, Dominique Bordessoule, Jean Briere, Francisco Cervantes, Jean-Loup Demory, Brigitte Dupriez, Heinz Gisslinger, Martin Griesshammer, Hans Hasselbalch, Rajko Kusec, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdiles, Nicola L. Liberato, Monia Marchetti, John T. Reilly, and Jurgen Thiele

The European Myelofibrosis Network (EUMNET), a European research network on myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM), has developed a definition of response for the disease by using clinicohematologic, histologic, and cytogenetic criteria. A core set of 5 clinicohematologic criteria was selected out of 9 candidates on the basis of their sensitivity to change measured in 196 patients treated either during clinical trials or routine clinical practice. A consensus panel of 16 international experts was con-

vened and asked to score the level of response in 104 patient profiles as major, moderate, minor, or no response according to changes of the clinicohematologic criteria. Using the experts' consensus as the gold standard, the performance of 100 possible definitions of response was evaluated. Criteria for major or moderate clinicohematologic response were determined to be changes in hemoglobin (Hb) and spleen size and the presence of constitutional symptoms, while changes in platelet count and

white blood cell (WBC) count served as complementary criteria and were of value for defining minor responses. A histologic response was defined by changes in bone marrow fibrosis and cellularity grades. The combined use of these response definitions should help standardize the design and reporting of future clinical studies in MMM. (Blood. 2005;106:2849-2853)

© 2005 by The American Society of Hematology

Introduction

Myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM) is a clonal disorder of hematopoiesis categorized in the spectrum of chronic myeloproliferative diseases (CMPDs).^{1,2} The need to unequivocally distinguish patients with MMM from those with other CMPDs has led ad hoc committees to develop diagnostic criteria.^{3,4}

The responses of MMM to therapies, in terms of improved well-being and survival, have to date been evaluated by separately analyzing single clinical, hematologic, or histologic parameters and, as a result, different definitions of response have been proposed.⁵⁻¹¹ There is, therefore, a pressing need for the development of standardized criteria for monitoring and assessing treatment responses, especially for the conduct of clinical research and for comparing the outcome of different clinical trials.

Because standard therapies have not been shown to prolong the overall survival of patients with MMM, the current approach is a

chance to achieve a cure in MMM.¹² Thus, assessment of the response should reflect the specific aims of the treatment, and responses should be graded for both palliative and disease-modifying therapies.

Perceiving the need for the development of rigorous, consistent, and feasible criteria for the response assessment of patients with MMM, European investigators funded by a European Community Concerted Action (European Myelofibrosis Network [EUMNET]) grant collaborated to define the quality and degree of response in MMM. The final goal was to develop a definition of response that would be applicable to future clinical studies as well as in routine clinical practice. This report represents the recommendations from the EUMNET working group and from international experts who participated in the final consensus conferences (CCs).

Kommentar:

En artikel udarbejdet af The European Myelofibrosis Network (EUM-NET).
 Artiklen beskriver og definerer en række kliniske reponskriterier for behandling af myelofibrose.
 Udvælgelsen er et resultat af flere europæiske myelofibrose eksperter konsensus beslutning.

Barosi G et al. Blood 2005;106:2849-53

Giovanni Barosi, Laboratorio di Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Viale Golgi 19, 27100 Pavia, Italy; e-mail: barosig@smatteo.pv.it.

Supported by a grant from the European Union-EUMNET Project (QLRT-2001-01123).

An Inside Blood analysis of this article appears at the front of this issue.

Reprints: Giovanni Barosi, Laboratorio di Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Viale Golgi 19, 27100 Pavia, Italy; e-mail: barosig@smatteo.pv.it.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. section 1734.

© 2005 by The American Society of Hematology

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LEDER

Not just another kinase

Ny viden om myeloproliferativ sygdom

Overlæge Ole Weis Bjerrum

De myeloproliferative sygdomme omfatter bl.a. kronisk myeloid leukæmi (CML), polycytemia vera (PV), essentiel trombocytose, idiopatisk myelofibrose og hypereosinofilt syndrom. Incidensen af PV er to pr. 100.000, mens de øvrige optræder mere sjældent. Prævalensen af sygdommene er væsentligt højere. CML var den første ondartede sygdom, hvis årsag blev relateret til en genetisk forandring med beskrivelsen i 1960 af Philadelphia-kromosomet. Kendskabet til translokationen mellem kromosom 9 og kromosom 22 var grundlag for at forstå den biologiske betydning af fusionsgenet og dannelsen af en tyrosinkinase. For fem år siden blev målrettet terapi med imatinib, en peroral tyrosinkinaseinhibitor, afprøvet. Imatinib revolutionerede behandlingen som følge af markant, typisk vedvarende effekt og gunstig bivirkningsprofil. Imatinib er førstevalgspræparat for individuel stillingtagen til knoglemarvstransplantation. Langtidsbivirkninger kendes ikke. Andengenerationspræparater til behandling af Philadelphia-positiv sygdom er under afprøvning.

Dyb forståelse for sygdomme baseres på grundforskning, og behandlingen forbedres, når resultaterne heraf overføres til klinisk virke. I dette nummer af Ugeskriftet giver *Larsen et al* [1, 2] en detaljeret oversigt over den nye molekylærbiologiske forståelse af Philadelphia-negative tilstande, hvor forskellige kromosomforandringer kan optræde. Der er ingen specifik

poete og som afbildes med to ansigter - refererer til, at de 130 kDa-proteiner har et tyrosinkinase og et kinaselignende domæne af betydning for receptorsignalering. Mutationen i *JAK-2* inducerer myeloproliferationen. En ændring i *JAK*-afhængige reaktioner kan have betydning ved flere maligne sygdomme [3].

Afgørende ved behandling af PV er forebyggelse af tromboembolisk sygdom med venesektion og hjertemagnyl [4]. De symptombegrænsende behandlingsprincipper ved de Philadelphia-negative tilstande omfatter i korthed cytoreduktion (hydroxyurea), biologisk cytoregulation (α -interferon) og inhibition af megakaryocytproliferation (anagrelid). Ultimativt kan det overvejes at udføre allogen knoglemarvstransplantation med kurativt sigte i slutstadiet med marvinsufficiens på grund af myelofibrose. Behandling af myeloproliferative tilstande bør hovedsagligt udføres på afdelinger med hæmatologisk funktion, og der er et stort behov for randomiserede multicenterstudier [4, 5]. Både genekspressionsanalyse af *PRV-1* og *JAK-2*-mutationsanalyse forventes at kunne bidrage til forbedret diagnostik og klassifikation af tilstandene indbyrdes og kan måske tjene som prognostika og til sygdomsmonitorering [1, 2]. Den ny viden om Philadelphia-negativ myeloproliferativ sygdom vil i bedste fald føre til udviklingen af en mere specifik behandling, målrettet mod mutationen i *JAK-2*, som derfor ikke er *just another kinase*, men som på flere måder kan åbne porten til en ny æra inden for denne sygdomsgruppe.

Kommentar:

I artiklen gives en kort status på vores molekylærbiologiske viden inden for de Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme. Særlig opmærksomhed gives *JAK2* V617F mutationen, som et oplæg til 2 oversigtsartikler bragt i samme nummer af UfL

Bjerrum OW. Ugeskrift for Læger 2006;168: 3293.

større betydning. *JAK2* mht. at prognostisere risiko for tromboemboliske komplikationer. Divergerende resultater kan muligvis forklares ved assay-tekniske vanskeligheder [1]. Sidste år blev der i uafhængige, næsten samtidige publikationer med forskellig teknik dokumenteret resultater, som overensstemmende viste, at en mutation i *JAK-2*-genet optræder hos de fleste patienter med PV og hos ca. 50% af patienterne med idiopatisk myelofibrose og essentiel trombocytose [2]. *JAK* - *just another kinase* eller opkaldt efter *Janus*, der er den romerske gud bl.a. for forandring og for

3. Verma A, Kamathampati S, Ponnur S et al. JAK family of kinases in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:423-34.

4. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al for ECLAP. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.

5. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.

Nye molekulære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme

I. Polycythaemia rubra vera-1-genet

Læge Thomas Stauffer Larsen,
ledende molekylærbiolog Niels Pallisgaard,
læge Jacob Haaber Christensen,
overlæge Paul Gram-Hansen, overlæge Gitte B. Kerndrup,
afdelingslæge Michael Boe Møller &
professor Hans Carl Hasselbalch

Odense Universitetshospital, Patologisk Institut og Hæmatologisk Afdeling X

Resume

Polycythaemia rubra vera (PRV-1) er en ny molekylær markør ved de Philadelphia-negative kroniske myeloproliferative sygdomme – essentiel trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) og idiopatisk myelofibrose (IMF). Markøren kan anvendes til med høj sensitivitet og specificitet at differentiere mellem PV og de sekundære erythrocytoser, ligesom man med *PRV-1*-analysen tilsyneladende kan finde de PV-patienter, som tidligt i sygdomsforløbet alene har trombocytose i forkældningen af ET. Disse *PRV-1*-positive ET-patienters lidelse kan opfattes som »maskeret« PV – eller mere korrekt – tidlig PV. Endvidere synes der at være en sammenhæng mellem *PRV-1*-positivitet og høj risiko for tromboemboliske komplikationer ved ET. *PRV-1*'s biologiske rolle er fortsat ukendt, ligesom betydningen af *PRV-1*-genekspressionsændringer under cytooreduktiv behandling er uafklaret.

Således ses varierende leuko- og trombocytose næsten altid. I knoglemarven er der en øget forekomst af abnorme megakaryocytter (Figur 1), og sekundære stromaforandringer i form af en øget bindevævsdannelse samt karnydannelse (neoangiogenese) er særlig karakteristisk. Dertil kommer, at PV og ET undertiden kan være vanskelige at skelne fra de sekundære/reaktive erythro/trombocytoser. Mens CML er en veldefineret sygdom kendetegnet ved forekomsten af Philadelphia-kromosomet (translokation t(9;22)), har de tre øvrige myeloproliferative sygdomme (ET, PV og IMF) ingen specifikke kromosomabnormiteter. Selv om kromosomforandringer også ses ved ET (ca. 5-10%) og IMF (op til 60%), indgår en abnorm karyotype kun som selvstændigt diagnostisk kriterium ved PV [2], hvor det mest konsistente fund er den egen-skab ved de hæmatopoietiske progenitorcellers, at de kan proliferere i et medium uden eksogent erythropoietin (EPO) [3]. Dette fænomen er benævnt endogene erythroide kolonier (EEC) og kan også ses hos en subgruppe af ET- og IMF-patienter [4, 5].

I de senere år er der identificeret flere molekulære markører, som forventes at kunne bidrage til den diagnostiske klassifikation af de Philadelphia-negative kroniske myeloproliferative sygdomme. Således er det fundet, at trombocytter og megakaryocytter fra PV-patienter har nedsat membranekspression af trombopoietinreceptoren c-Mpl [6, 7]. Markørens specificitet og sensitivitet i differentialdiagnostik af de tre sygdomme har været undersøgt i talrige studier.

Kommentar:

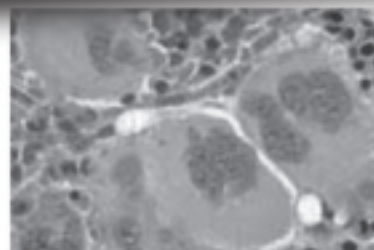
En oversigtsartikel med fokus på polycythaemia rubra vera genet (PRV1), som inden opdagelsen af JAK2 mutationen i foråret 2005 var den mest lovende molekulære markør til dato indenfor de Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme. PRV1 genekspressionsniveauer blev brugt som diagnostisk markør og anvendelsen som mulig prognostisk markør blev undersøgt i talrige studier.

Larsen TS et al Ugeskrift for Læger 2006;168:3295-9

En af de mest karakteristiske risikofaktorer for tilgående klonal evolution og progression mod knoglemarvsinsufficiens med baggrund i defekt hæmatopoiese og myelofibrose og ultimativt udvikling af den akutte blaskrise, som fænotypisk næsten altid er akut myeloid leukæmi (AML).

Diagnostikken af de »klassiske« kroniske myeloproliferative sygdomme (PV, IMF, ET, CML) er kompliceret af betydelige overlap i de kliniske, biokemiske og histopatologiske

Figur 1: Store dysmorphe megakaryocytter i knoglemarvsbiopsien er et gennemgående træk ved alle tre klassiske Philadelphia-negative kroniske myeloproliferative sygdomme. (Med tilladelse fra Corden Jennings Publishing Co., Ltd.).



Nye molekulære markører ved de kroniske myeloproliferative sygdomme

II. Janus tyrosinkinase 2- mutationen

Læge Thomas Stauffer Larsen,
ledende molekylærbiolog Niels Pallisgaard,
læge Jacob Haaber Christensen, overlæge Paul Gram-Hansen,
overlæge Gitte B. Kerndrup, afdelingslæge Michael Boe Møller &
professor Hans Carl Hasselbalch

Odense Universitetshospital, Patologisk Institut og Hæmatologisk
Afdeling X

Resume

De Philadelphia-negative, kroniske, myeloproliferative sygdomme er karakteriseret ved autonom myeloid proliferation og abnorm følsomhed over for en række vækstfaktorer, som er betinget af en netop identificeret guanin til thymidin-mutation i Janus tyrosinkinase 2 (JAK2)-genet. JAK2 aktiveres især af de hæmatopoietiske vækstfaktorer og har derfor særlig betydning for hæmatopoiesen. JAK2-mutationen medfører, at phenylalanin substitueres med valin i aminosyrepositionen 617 (V617F-mutation) og er til stede hos de fleste patienter med polycythaemia vera og hos ca. 50% af patienterne med essentiel trombocytose og idiopatisk myelofibrose. Med baggrund i en beskrivelse af JAK2-mutationen inden for denne sygdomsgruppe præsenteres nye perspektiver for klassifikation, diagnostik og behandling af disse sygdomme.

I 1951 publicerede *Dameshek* under overskriften: Some Speculations on The Myeloproliferative Syndromes konceptet, at polycythaemia vera (PV), essentiel trombocytose (ET), idiopatisk myelofibrose (IMF), kronisk myeloid leukæmi (CML) og erytroleukæmi var nært beslægtede, og foreslog således, at de blev samlet under betegnelsen de myeloproliferative syndromer [1]. Erytroleukæmi er siden blevet klassificeret som en subtype af akut myeloid leukæmi, og CML er cytogenetisk og molekylærbiologisk karakteriseret ved identifikationen af t(9;22)(q34;q11) (Philadelphia-kromosomet) og fusionsproteinet BCR-ABL, som med sin øgede tyrosinkinaseaktivitet sørger for den abnorme proliferation og akkumulation af myeloide celler i knoglemarv, milt og lever [2].

Ca. 50 år senere er *Damesheks* koncept blevet bekræftet molekylærbiologisk ved identifikationen af en mutation i *Janus kinase 2 (JAK2)*-genet, som i marts og april 2005 blev beskrevet inden for samme uge af en engelsk [3] og en fransk forskergruppe [4] og de følgende uger af andre [5-9].

Med baggrund i en beskrivelse af JAK2-mutationen inden for denne sygdomsgruppe præsenteres i denne artikel nye perspektiver for klassifikation, diagnostik og behandling af disse sygdomme.

Kommentar:

En oversigtsartikel med fokus på Janus Kinase 2 V617F mutationen. Artiklen giver et overblik over de tidligste studier vedrørende JAK2 mutationen og perspektiverer fremtidige diagnostiske og prognostiske implikationer.

Larsen TS et al Ugeskrift for Læger 2006;168:3299-303

Brief report

V617F mutation in *JAK2* is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis

Peter J. Campbell, Martin Griesshammer, Konstanze Döhner, Hartmut Döhner, Rajko Kusec, Hans C. Hasselbalch, Thomas Stauffer Larsen, Niels Pallisgaard, Stéphane Giraudier, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdiles, Christophe Desterke, Bernadette Guerton, Brigitte Dupriez, Dominique Bordessoule, Pierre Fenaux, Jean-Jacques Kiladjan, Jean-François Viallard, Jean Briere, Claire N. Harrison, Anthony R. Green, and John T. Reilly

Most patients with polycythemia vera and half with idiopathic myelofibrosis and essential thrombocythemia have an acquired V617F mutation in *JAK2*. Using sensitive polymerase chain reaction (PCR)-based methods, we genotyped 152 patients with idiopathic myelofibrosis to establish whether there were differences in

presentation and outcome between those with and those without the mutation. Patients positive for V617F had higher neutrophil and white cell counts ($P = .02$) than did patients negative for V617F, but other diagnostic features were comparable between the 2 groups. Patients positive for V617F were less likely to require

blood transfusion during follow-up ($P = .03$). Despite this, patients positive for V617F had poorer overall survival, even after correction for confounding factors ($P = .01$). (Blood. 2006;107:2098-2100)

© 2006 by The American Society of Hematology

Introduction

An acquired mutation in the *JAK2* gene has recently been described in a large proportion of patients with myeloproliferative disorders.¹⁻⁴ Most patients with polycythemia vera and about half those with idiopathic myelofibrosis (IMF) and essential thrombocythemia have the mutation. For patients with IMF, it is unknown whether there are differences between patients who are V617F-positive and -negative in their presenting features or survival. We therefore genotyped 152 patients with IMF for the V617F mutation and correlated their *JAK2* status with diagnostic features and outcome.

United Kingdom. All patients provided informed consent, in accordance with the Declaration of Helsinki. Information was collected on clinical and laboratory parameters at diagnosis, together with transfusion requirements and survival during follow-up. The Lille prognostic score was calculated as described.⁵ Allele-specific polymerase chain reaction (PCR) or sequencing was used to screen genomic DNA (136 patients) or cDNA (16 patients) from peripheral blood or marrow, using previously published protocols.^{1,7} Diagnostic variables were compared between patients who were V617F-positive and V617F-negative using the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and Pearson chi-squared test for categorical variables. Multivariate survival analysis was performed using Cox proportional hazards techniques.⁸ The same Cox model resulted from both forward stepwise and backward elimination approaches.

Study design

The study patients were treated in 14 centers in Europe and satisfied standard diagnostic criteria for idiopathic myelofibrosis.³ We specifically excluded patients with secondary myelofibrosis, preceding polycythemia vera, or essential thrombocythemia and transitional myeloproliferative disorder. Sixteen patients were included in one of the original descriptions of the *JAK2* V617F mutation.¹ All centers had local ethics committee approval for the research, with overall approval from the Eastern Region Multicentre Research Ethics Committee,

Results and discussion

We screened 152 samples from patients with IMF for *JAK2* V617F using allele-specific PCR¹ or sequencing. In total, 83 patients were positive for the mutation, giving an overall frequency of the mutation of 54.6% (95% confidence interval, 50.7%-58.5%).

Kommentar:

Et europæisk multicenterstudie i form af en retrospektiv sammenligning af JAK2 V617F muterede og JAK2 wildtype patienter med primær myelofibrose. Studiet konkluderer at JAK2 V617F mutationen er associeret til en dårligere overlevelse blandt patienter med primær myelofibrose.

Campbell PJ et al. Blood 2006;107:2098-100.

From the Department of Haematology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, United Kingdom; and the Department of Haematology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, United Kingdom.

Submitted August 22, 2005; accepted October 19, 2005. Prepublished online as Blood First Edition Paper, November 17, 2005; DOI 10.1182/blood-2005-08-3395.

Supported by research grants from the Leukaemia Research Fund, United

Reprints: John T. Reilly, Department of Haematology, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Rd, Sheffield S10 2JF, United Kingdom; e-mail: j.t.reilly@sheffield.ac.uk.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. section 1734.

© 2006 by The American Society of Hematology

Peter J. Campbell, E. Joanna Baxter, Philip A. Beer, Linda M. Scott, Anthony J. Bench, Brian J. P. Huntly, Wendy N. Erber, Rajko Kusec, Thomas Stauffer Larsen, Stéphane Giraudier, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdiles, Martin Griesshammer, John T. Reilly, Betty Y. Cheung, Claire N. Harrison, and Anthony R. Green

3548-3555)

© 2006 by The American Society of Hematology

The relationship of V617F⁻ ET to V617F⁺ ET is unclear. It has been suggested that V617F⁻ ET may represent an earlier phase of the same disease, with subsequent acquisition of the JAK2 mutation.⁴ In support of this concept it has been reported that patients with V617F⁺ MPD had a longer duration of disease compared to those lacking the mutation.⁴ In addition, the existence of rare families in whom multiple members have an MPD, which may be negative or positive for the V617F mutation, has been used to suggest the existence of a pre-JAK2 mutation.¹⁵ However, a prospective study of ET did not confirm a longer duration of disease in V617F⁺ patients and found no difference between mutation-positive and -negative patients in the frequency of features of advanced disease, such as splenomegaly, abnormal cytogenetics, and transformation rates.¹² These considerations

scraping and analysis, and cytogenetic data collation; P.A.B. extracted and analyzed the DNA from the V612F⁻ ET follow-up samples and L.M.S. genotyped the initial ET samples; A.J.B. and B.J.P.H. collected samples and clinical information on the Cambridge cohort.

Insti
Inter
Haer
Depa
Subm
Blood
Supp
The a
P.J.C.
statist

Campbell PJ et al. Blood 2006;108: 3548-55



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Leukemia Research 30 (2006) 1217–1225

Leukemia
Research

www.elsevier.com/locate/leukres

Open forum

Statins in the treatment of polycythaemia vera and allied disorders: An antithrombotic and cytoreductive potential?

Hans Carl Hasselbalch*, Caroline H. Riley

Department of Haematology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense, Denmark

Received 2 December 2005; accepted 22 December 2005

Available online 17 February 2006

Abstract

Thrombohaemorrhagic complications are major clinical problems in the classical chronic Ph-negative myeloproliferative disorders (CMPDs), polycythaemia vera (PV), essential thrombocythaemia (ET) and idiopathic myelofibrosis (IMF), contributing significantly to morbidity and mortality. Pathophysiologically these disorders are characterized by clonal myeloproliferation, myeloaccumulation and a propensity to develop myelofibrosis and neoangiogenesis in both the bone marrow and spleen. Based upon in vitro and in vivo studies of the effects of statins (antithrombotic, antiproliferative, proapoptotic and antiangiogenic), this review focuses on the translation of these effects into potential clinical benefits of statin therapy in patients with CMPDs.
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Statins; Polycythaemia vera; Antiproliferative; Proapoptotic; Antithrombotic

1. Introduction

The classical, chronic Ph-negative myeloproliferative disorders (CMPDs) encompass polycythaemia vera (PV), essential thrombocythaemia (ET) and idiopathic myelofibrosis (IMF) [1–4]. In PV and ET thrombohaemorrhagic complications are the major determinants of morbidity [5]. High platelet counts in high risk patients of thrombosis and haemorrhage, hypermetabolic symptoms or symptoms of myeloid metaplasia (e.g. abdominal discomfort due to an enlarged spleen) have been conventionally treated with busulphan or hydroxyurea. Both drugs are potentially leukemogenic

[15–19] and inhibition of the enzyme farnesyltransferase in the mevalonate pathway [20–22]. Most recently, the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib has been shown to preferentially inhibit in vitro autonomous erythropoiesis of PV patient cells implying that this treatment modality may be efficacious in PV [23].

In recent years, several studies have indicated that statins – besides a cholesterol lowering effect – possess anticancer properties as well by inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase upstream in the mevalonate pathway [24–41]. The statin family of drugs has been shown to inhibit cell growth

Kommentar:

I artiklen gives en oversigt over statiners potentielle effekt som fremmere af apoptose og hæmmere af proliferation, karyndannelse og trombosemekanismer – alle centrale patofysiologiske mekanismer ved Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme. Med baggrund heri beskrives rationalet for statiners mulige rolle i behandlingen af disse sygdomme.

Hasselbalch & Riley. Leukemia Research 2006;30:1217–25

* Corresponding author. Tel.: +45 465412135; fax: +45 44923346.
E-mail address: hans.hasselbalch@dadlnet.dk (H.C. Hasselbalch).

Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia

Current Treatment Strategies

Elisabeth I. Penninga and Ole W. Bjerrum

Department of Haematology, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Contents

Abstract.....	2173
1. Polycythaemia Vera (PV).....	2174
1.1 Diagnosis.....	2175
2. Treatment of PV.....	
2.1 Low-risk patients.....	2181
2.2 High-risk patients.....	2182
5. Treatment of PV and ET During Pregnancy.....	2183
6. Conclusion.....	2184

Kommentar:

En oversigtsartikel som gennemgår diagnostik, klinisk prognosevurdering og behandlingsanbefalinger for polycythaemia vera og essentiel trombocytose
Penninga EI et al. Drugs 2006 ; 66: 2173-87

Abstract

Polycythaemia vera (PV) and essential thrombocythaemia (ET) are classified as Philadelphia-negative chronic myeloproliferative diseases. Both PV and ET are rare diseases, but the prevalence is high. Patients who have not been treated for the diseases are at great risk of morbidity and mortality as a result of thrombohaemorrhagic events. However, if patients have been well treated, their prognosis is good and life-expectancy approaches normal.

This article provides diagnostic tools and flowcharts for treatment of PV and ET. Treatment of PV and ET should be risk-adjusted and individualised. Low-dose aspirin is recommended as an antiaggregative drug in both diseases. For PV, phlebotomy to control a haematocrit at <0.45 is the cornerstone in treatment, and treatment with hydroxycarbamide (hydroxyurea) or interferon (IFN)- α is added to reduce hypermetabolic symptoms or splenomegaly becoming cytoreductive. In ET, hydroxycarbamide and anagrelide are the most used drugs, and anagrelide may also be added in PV to reduce thrombocytosis. IFN α is the only myelosuppressive treatment available during pregnancy. Current controversies regarding treatment illustrate the need for more randomised clinical trials. Demonstration of over expression of the *PV-1* gene and in particular the JAK-2

A Phase II Trial of Pegylated Interferon α -2b Therapy for Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

Feasibility, Clinical and Biologic Effects, and Impact on Quality of Life

Jan Samuelsson, M.D., Ph.D.¹
Hans Hasselbalch, M.D., Ph.D.²
Oystein Bruserud, M.D.³
Snezana Temerinac, M.D.⁴
Yvonne Brandberg, Ph.D.⁵
Mats Merup, M.D., Ph.D.⁶
Olle Linder, M.D.⁷
Magnus Björkholm, M.D., Ph.D.⁸
Heike L. Pahl, Ph.D.⁴
Gunnar Birgegard, M.D., Ph.D.⁸
and the Nordic Study Group
for Myeloproliferative Disorders

¹ Department of Medicine, Stockholm South Hospital, Stockholm, Sweden.

² Department of Medicine, Roskilde University Hospital, Roskilde, Denmark.

³ Department of Hematology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.

⁴ Department of Experimental Anesthesiology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany.

⁵ Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

⁶ Hematology Center, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

⁷ Department of Medicine, University Hospital, Örebro, Sweden.

⁸ Department of Medicine, University Hospital,

BACKGROUND. Conventional interferon- α (IFN) is an effective treatment for patients with myeloproliferative disorders. However, many patients discontinue therapy because of side effects.

METHODS. In this 24-month, Phase II feasibility study of pegylated interferon α -2b (PEG-IFN) treatment, a starting dose of 0.5 μ g/kg per week was received by 21 patients with polycythemia vera (PV) and 21 patients with essential thrombocythemia (ET). The treatment objective, a complete platelet response (CR), was a platelet count $<400 \times 10^9/L$ in symptomatic patients and <600 in asymptomatic patients. Neutrophil polycythemia rubra vera-1 (PRV-1) messenger RNA expression was analyzed prior to and during therapy. Quality of life (QoL) was investigated by using the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 questionnaire.

RESULTS. At 6 months, 29 of 42 patients (69%) had achieved a CR after a median of 83 days. The CR rate was not related to diagnosis, gender, or previous therapy. Nineteen patients completed the planned 2-year treatment in CR. No thromboembolic or bleeding complications were observed. Phlebotomy requirements were reduced in the majority of patients with PV. Five of 14 patients (36%) who initially were positive for PRV-1 achieved normalized PRV-1 expression under PEG-IFN treatment. Side effects were the cause of therapy failure in 16 of 23 patients. However, only 8 of 19 patients reported any side effects at 2 years. The QLQ-C30 revealed clinically significant impairments in several aspects of QoL at 6 months; however, at 2 years, QoL measurements were not different from baseline.

CONCLUSIONS. PEG-IFN effectively reduced platelet counts in 29 of 42 patients, but only 19 patients maintained a CR at 2 years. The reversal of PRV-1 positivity noted in a subset of patients suggested that PEG-IFN may have an effect on the malignant clone. PEG-IFN is a valuable therapeutic alternative for patients who tolerate its initial side effects. *Cancer* 2006;106:2397–405.

© 2006 American Cancer Society.

Kommentar:

Et studie af The Nordic MPD Study Group. Et fase II studie som inkluderede 42 patienter (ET = 21; PV = 21), som blev behandlet med pegyleret Alfa-interferon 2b. Total opnåede 69 % en komplet hæmatologisk remission. En gruppe patienter nedregulerede deres PRV1 ekspression. Nitten patienter gennemførte den planlagte behandling i 2 år.

Samuelsson J et al. *Cancer* 2006 106:2397-405

Myeloproliferative Disorders

Limited effects on JAK2 mutational status after pegylated interferon α -2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia

Twenty-five patients with myeloproliferative diseases were treated with pegylated interferon α -2b. Prior to therapy, 15/25 patients had a *JAK2*^{V617F} mutation. Eight *JAK2*-positive patients were on therapy in hematological complete remission at 24 months. Five of eight patients demonstrated a 1.2-3.6 fold reduction in the percentage of *JAK2*^{V617F} cells.

Haematologica 2006; 91:1281-1282
(<http://www.haematologica.org/journal/2006/09/1281.html>)

We have published clinical results of a 24-month phase II study of pegylated interferon α -2b (PegIntron®, Schering-Plough, PEG-IFN) therapy in polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET). Briefly, patients were treated with PEG-IFN 0.5-1.0 μ g/kg/ week. Twenty-nine of 42 patients (69%) achieved a complete platelet response, i.e. a platelet count $< 400 \times 10^9/L$ (symptomatic patients) or $< 600 \times 10^9/L$ (asymptomatic patients). Nineteen patients (45%) completed the 2-year treatment in complete remission.¹ Similar results have been reported by others.^{2,3} We detected normalization of initially elevated polycythemia rubra vera-1 (*PRV-1*) expression in a subset of patients.¹ Case reports have suggested that interferon can reverse chromosome abnormalities,⁴ restore polyclonal hematopoiesis and suppress erythropoietin-independent erythroid colony growth.⁵ We therefore investigated the potential of PEG-IFN to suppress the malignant clone using the *JAK2*^{V617F} mutation as a disease marker.⁶

For this investigation, frozen samples were available from 25 patients, 14 with PV and 11 with ET. Sixteen were male and nine were female; their median age was 52 years (range 29-77), and the median duration of disease was 0.5 years (range 0.01-23.2). Prior cytoreductive treatment included anagrelide ($n=4$), hydroxyurea ($n=2$), busulfan ($n=1$) and radioactive phosphorus ($n=1$). Expression of *PRV-1* mRNA was quantified in neutrophils as previously described.⁷ The allele ratio of mutant *JAK2*^{V617F} to total *JAK2* was determined by a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) using total RNA. Total *JAK2* mRNA

Table 1. *PRV-1* and *JAK2* status prior to therapy according to diagnosis.

Diagnosis	<i>JAK2</i> ^{V617F} / <i>PRV-1</i> ⁺	<i>JAK2</i> ^{V617F} / <i>PRV-1</i> ⁻	<i>JAK2</i> ^{V617F} / <i>PRV-1</i> ⁺	<i>JAK2</i> ^{V617F} / <i>PRV-1</i> ⁻
PV	10	1	2	1
ET	3	1	2	5

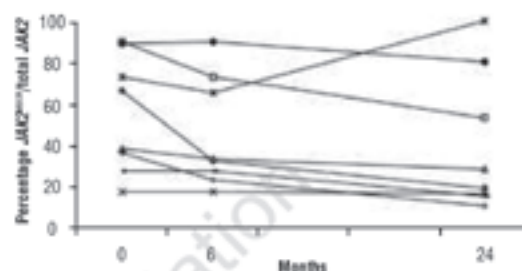


Figure 1. *JAK2* mutational status in eight patients before therapy, and after 6 and 24 months of PEG-IFN therapy. No differences with regards to clinical features, white blood cell or platelet counts prior to or after therapy were noted between patients in whom *JAK2* was downregulated and those in whom it was not (data not shown).

the percentage of mutant *JAK2*^{V617F} ranged from 18-90% (mean 44%). The mean value in PV (49%) was somewhat higher than that in ET (32%).

Thirteen of 15 *JAK2*-positive and 8/10 *JAK2*-negative patients achieved complete remission with PEG-IFN. Although the numbers are small, it does not seem that *JAK2* status is related to response to PEG-IFN. Follow-up samples for molecular studies were only available in patients still on therapy, therefore clinical response data in this highly selected subset of patients are not presented in detail. After 6 months 12 *JAK2*-positive patients were on therapy in complete remission. Four of these patients had a reduction of *JAK2*-positivity by at least 10% in five patients *JAK2*-positivity remained unchanged, and three had an increase. The further evolution of *JAK2* mutational status during the treatment

Kommentar:

Et studie af The Nordic MPD Study Group. I den samme gruppe patienter som beskrevet i Samuelsson J et al. Cancer 2006 106: 2397-405 undersøgte man ændringer i mængden af *JAK2* V617F muteret DNA efter 6 henholdsvis 24 måneders behandling med pegyleret alfa-interferon 2b. Man konkluderer at effekten på *JAK2* V617F mutationsbyrden hos 15 evaluerbare patienter er begrænset.

Samuelsson J et al. Haematologica 2006 Sep; 91:1281-2

JAK2 was defined as *JAK2*-negative. This cut off was determined in a panel of 50 healthy controls (Goertler and Pahl, unpublished observation).

Table 1 shows *JAK2*^{V617F} and *PRV-1* status prior to therapy. A good correlation between presence of the *JAK2*^{V617F} mutation and *PRV-1* overexpression was found in PV, as previously described.⁸ In the 15 *JAK2*-positive patients,

we found two groups, and hypothesized that IFN therapy had reduced *JAK2*^{V617F} levels. Our study clearly demonstrates that, in selected patients, PEG-IFN can reduce, to a limited extent, the level of *JAK2*-positivity. In this context, it should be stressed that the goal of our clinical trial was not to suppress *JAK2*^{V617F} levels, but rather to maintain complete remission with the lowest PEG-IFN dose possible. This may have led to smaller effects on *JAK2*



Cancer Genetics and Cytogenetics 172 (2007) 107–112

CANCER GENETICS
AND
CYTOGENETICS

A der(18)t(9;18)(p13;p11) and a der(9;18)(p10;q10) in polycythemia vera associated with a hyperproliferative phenotype in transformation to postpolycythemic myelofibrosis

Thomas Stauffer Larsen^{a,*}, Hans Carl Hasselbalch^a,
Niels Pallisgaard^b, Gitte Birk Kerndrup^b

^aDepartment of Hematology, ^bDepartment of Pathology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard, 5000 Odense C, Denmark

Received 31 July 2006; received in revised form 8 September 2006; accepted 19 September 2006

Abstract

Chromosomal aberrations in polycythemia vera (PV) are heterogenous and nonrandom. A prognostic predictive value of these aberrations has not been established. The V617F mutation in the *JAK2* gene on chromosome 9p24.1 was identified recently in peripheral blood leukocytes in the majority of patients with PV and in approximately half of patients with essential thrombocythemia and idiopathic myelofibrosis. Within the *JAK2* V617F-positive PV patients, however, clinical presentation and degree of myeloproliferation varies to a great extent. Here we report four cases of chronic myeloproliferative disorders [two with PV, one with PV in transformation to idiopathic myelofibrosis (IMF) and one IMF patient], with the distinct karyotypic aberrations der(18) t(9;18) (p13;p11) and der(9;18)(p10;q10). Two patients had hyperproliferative PV and two had "transitional PV" and IMF, respectively. All four patients harbored the *JAK2* V617F mutation. Our data, together with previously published data, clearly indicate an association of these chromosomal abnormalities with a highly proliferative PV phenotype with a propensity to transform into postpolycythemic myelofibrosis. Cytogenetic analysis seems to identify a subgroup of patients with a distinct prognostic profile, and should be performed in conjunction with a *JAK2* mutation analysis in patients suspected of a chronic myeloproliferative disease. © 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

A major breakthrough in the understanding of the molecular pathogenesis of Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders has been achieved recently with the identification of the V617F mutation in the *Janus Kinase-2* (*JAK2*) gene. The majority of

cytogenetic abnormalities together with trisomy 8 and del(20q) in both PV and IMF [5–9]. The spectrum of cytogenetic abnormalities in patients with PV is nevertheless heterogeneous, and a predictive prognostic value of these chromosomal aberrations has not yet been established in PV, contrasting their prognostic impact in IMF [10]. Six cases with the

Kommentar:

Artiklen beskriver fundet af en kromosomal forandring der(9;18) hos fire patienter med hyperproliferativ polycytæmia vera. Der gives desuden en gennemgang af eksisterende litteratur vedrørende netop denne specifikke kromosomale forandring og dens mulige association til særligt proliferative former for polycytæmia vera.

Larsen TS et al. Cancer Genetics and Cytogenetics 2007; 172: 107-12

*Corresponding author. E-mail address: thomas.stauffer.larsen@ouh.hjns-ant.dk (T. Stauffer Larsen).

0165-4608/07/\$ – see front matter © 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.cancergencyto.2006.09.015

The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders

Thomas Stauffer Larsen,¹ Jacob Haaber Christensen,² Hans Carl Hasselbalch¹ and Niels Pallisgaard²

¹Haematology and ²Pathology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

Summary

The JAK2 V617F mutation is a frequent genetic event in the three classical Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders (Ph^{neg}-CMPD), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and idiopathic myelofibrosis (IMF). Its occurrence varies in frequency in regards to phenotype. The mutation is found in the majority of patients with PV and about half of the patients with ET and IMF. These diseases are clonal stem cell disorders arising in an early stem cell progenitor. The level in the stem cell hierarchy on which the initiating genetic events and the JAK2 V617F mutation occurs is not known. The mutation has so far been detected in all cells of the myeloid lineage, whereas the potential clonal involvement of the lymphoid lineage is controversial. In this study, we detected the JAK2 V617F mutation by real-time quantitative PCR (qPCR) in both B-lymphocytes and T-lymphocytes in a subgroup of patients with Ph^{neg}-CMPDs. These results demonstrate the origin of the JAK2 V617F positive disorders in an early stem cell with both lymphoid and myeloid differentiation potential.

Keywords: myeloproliferative, clonality, mutation analysis, real-time quantitative PCR, fluorescence-activated cell sorted.

Received 3 November 2006; accepted for publication 17 December 2006;

Correspondence: Thomas Stauffer Larsen MD, Department of Haematology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard, 5000 Odense C, Denmark.

E-mail: thomas.stauffer.larsen@ouh.fyns-amt.dk

Most recently a major breakthrough in the understanding of molecular pathogenesis of the Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders (Ph^{neg}-CMPD) has been achieved with the identification of the V617F mutation in the *Janus Kinase 2* gene (*JAK2*). The majority of patients with polycythemia vera (PV) (65–97%) harbor the mutation in their clonal haematopoietic cells, as do approxi-

(Casadevall *et al*, 1982; Baxter *et al*, 2005; James *et al*, 2005). Furthermore *in vivo* studies have demonstrated that mice transplanted with murine bone-marrow cells retrovirally transfected with the JAK2 V617F encoding gene develop a PV-like disease that tends to terminate in a myelofibrosis-like phenotype (James *et al*, 2005; Lacout *et al*, 2006; Wernig *et al*, 2006). In most studies on the JAK2 V617F mutation, the

Kommentar:

De første publikationer omhandlende JAK2 V617F mutationen beskrev samstemmende at forekomsten af mutationen var et fænomen begrænset til myeloide celler, væsentligst granulocytter. Artiklen beskriver en ny og mere følsom kvantitativ PCR metode til påvisning af JAK2 V617F mutationen og kvantitering af fraktionen af muteret DNA. Ved denne metode påvises endvidere at JAK2 V617F mutationen også findes i lymfoide celler og derved føres indirekte bevis for JAK2 V617F mutationens oprindelse i den multipotente stamcelle

Larsen TS *et al*. British Journal of Haematology 2007;136:745–51

ORIGINAL ARTICLE

A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group

G Barosi¹, C Besses², G Birgegard³, J Briere⁴, F Cervantes⁵, G Finazzi⁶, H Gisslinger⁷, M Griesshammer⁸, L Gugliotta⁹, C Harrison¹⁰, H Hasselbalch¹¹, E Lengfelder¹², JT Reilly¹³, JJ Michiels¹⁴ and T Barbui⁶

¹Unit of Clinical Epidemiology and Center for the Study of Myelofibrosis, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; ²Servei d'Hematologia Clínica, Hospital del Mar, IMAS, IMIM, Universitat Autònoma, Barcelona, Spain; ³Department of Hematology, University Hospital, Uppsala, Sweden; ⁴Hematology Unit Beaujon Hospital, Clichy, France; ⁵Hematology Department, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Division of Hematology, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy; ⁷Department of Internal Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria; ⁸Department of Internal Medicine III, University of Ulm, Ulm, Germany; ⁹Hematology Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; ¹⁰Department of Haematology, St Thomas Hospital, London, UK; ¹¹Department of Hematology, University of Southern Denmark, Odense University Hospital, Odense, Denmark; ¹²Department of Internal Medicine III, Klinikum Mannheim, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ¹³Henry Wellcome Laboratories for Medical Research, Academic Unit of Haematology, Sheffield, UK and ¹⁴Department of Hematology, University Hospital Antwerp, Antwerp, Belgium

A widely accepted definition of resistance or intolerance to hydroxyurea (HU) in patients with essential thrombocythemia (ET) is lacking. An international working group (WG) was convened to develop a consensus formulation of clinically significant criteria for defining resistance/intolerance to HU in ET. To this aim, an analytic hierarchy process (AHP), a multiple-attribute decision-making technique, was used. The steps consisted of selecting the candidate criteria for defining resistance/intolerance; identifying the motivations that could influence the preference of the WG for any individual criterion; comparing the candidate criteria in a pair-wise manner; and grading them according to their ability to fulfill the motivations. Every step in the model was derived by questionnaires or group discussion. The WG proposed that the definition of resistance/intolerance should require the fulfillment of at least one of the following criteria: platelet count greater than 600 000/ μ l after 3 months of at least 2 g/day of HU (2.5 g/day in patients with a body weight over 80 kg); platelet count greater than 400 000/ μ l and WBC less than 2500/ μ l or Hb less than 10 g/dl at any dose of HU; presence of leg ulcers or other unacceptable mucocutaneous manifestations at any dose of HU; HU-related fever. *Leukemia* (2007) 21, 277–280. doi:10.1038/sj.leu.2404473; published online 16 November 2006

Keywords: essential thrombocythemia; hydroxyurea; analytic hierarchy process; resistance; intolerance

possible relationship between long-term therapy with HU and leukemic transformation is still a matter of debate.³

HU is regarded as the first-choice platelet-lowering therapy in most of patients with essential thrombocythemia (ET) according to suggestions from experts in the field,^{5,6} from evidence-based guidelines,⁷ and from the results of the MRC-PT1 study.⁸ However, up to 10% of the patients do not attain the desired reduction of platelet number with the recommended dose of the drug, thus exhibiting clinical resistance, whereas some will develop unacceptable side effects, demonstrating clinical intolerance.^{3,7–9} Despite these facts, there is neither widely accepted definition of resistance nor of intolerance to HU, and different authors have proposed different definitions that were used either as a stopping rule in clinical trials or as management recommendation in clinical practice.^{3,8–10}

The absence of accepted criteria and the marked heterogeneity in the definitions of resistance/intolerance to HU in ET, largely prevent any comparisons of the published reports. Thus, a meaningful figure of the rate of resistance/intolerance to HU in ET is lacking. A strict definition of resistance/intolerance to HU is desirable for clinical studies aiming at assessing the efficacy of platelet-lowering treatment of ET, particularly of second-line therapies, like interferon and anagrelide. Such a definition is also valuable for the clinical management of the patients, particularly after the approval of anagrelide in European

Kommentar:

En artikel som beskriver nogle nye konsensus kriterier for intolerans eller resistens overfor det mest anvendte præparat i behandlingen af Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme, hydroxyurea. Arbejdet er et resultat af samarbejde i en europæisk ekspert arbejdsgruppe og endnu et eksempel på et internationalt frugtbart samarbejde.

Barosi G et al. *Leukemia* 2007; 21: 277–80

Correspondence: Dr G Barosi, Laboratorio di Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Viale Golgi 19, 27100 Pavia, Italy. E-mail: barosi@smatteo.pv.it

Received 31 August 2006; revised 4 October 2006; accepted 13 October 2006; published online 16 November 2006



Pericyte coverage of abnormal blood vessels in myelofibrotic bone marrows

Eva Zetterberg, Alessandro M. Vannucchi, Anna Rita Migliaccio, William Vainchenker, Micheline Tulliez, Renée Dickie, Hans Hasselbalch, Rick Rogers, Jan Palmblad

From the Division of Hematology and Center for Inflammation and Hematology Research, Department of Medicine, The Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital, Huddinge, Stockholm, Sweden (EZ, JP); Department of Hematology, University of Florence, Florence, Italy (AMV); Clinical Biochemistry, Istituto Superiore Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy (ARM); IFR 54-INSEERM U 362 Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (WV); Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Cochin, Paris, France (MT); BioMedical Imaging Lab, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA (RD, RR); Department of Hematology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, 5000 Odense, Denmark (HM).

Acknowledgments: we thank BH Zhong, BSci, and Mrs. A Landström for staining many sections, Prof. C Betscholtz and A Abrahamsson, PhD, for valuable advice, A Hoffman, BMA, for help with confocal microscopy, J Lai MS, Eng, for technical contribution of 3-D rendering of confocal data, M Miris, MD PhD for statistical evaluations, MS Moeller, MD, for handling the Odense MF biobank, and B Rozell, DDS, PhD, DVM for advice regarding mouse immunohistochemistry.

Funding: supported by grants from the Swedish Medical Research Council (19X-05991, 71XS-13135), the Stockholm Cancer Society, King Gustav V's Jubilee Fund, King Gustav V's 80 Year Fund, The Swedish Association against Rheumatism, Karolinska Institutet, and Huddinge University Hospital, Swedish Foundation For Strategic Research and Huddinge University Hospital, NIH/NHLBI H33009-16, NIH/NIHES ES0002-39

ABSTRACT

Background and Objectives

Myelofibrotic bone marrow displays abnormal angiogenesis but the pathogenic mechanisms of this are poorly understood. Since pericyte abnormalities are described on solid tumor vessels we studied whether vessel morphology and pericyte coverage in bone marrow samples from patients with myelofibrosis differed from that in samples from controls.

Design and Methods

We assessed the microvascular density (MVD), vessel morphology and pericyte coverage in bone marrows from 19 myelofibrosis patients and nine controls. We also studied the same parameters in two mouse models of myelofibrosis, with genetic alterations affecting megakaryocyte differentiation (i.e. one model with low GATA-1 expression and the other with over-expression of thrombopoietin).

Results

In myelofibrotic marrows, MVD was 3.8-fold greater than in controls ($p < 0.001$) and vessels displayed 5.9-fold larger mean perimeters ($p < 0.001$). MVD was 1.8-fold greater in JAK2 V617F-positive than in negative patients ($p = 0.026$). Moreover, 92 ± 11 % of vessels in patients with myelofibrosis were pericyte-coated but only 51 ± 20 % of vessels in controls ($p < 0.001$). In the two mouse models of myelofibrosis caused by targeting megakaryocytopoiesis, wide, pericyte-coated and morphologically aberrant vessels were detected. MVD was significantly greater in bone marrow and spleen samples from animals with myelofibrosis than in wild-type mice.

Interpretation and Conclusions

We conclude that angiogenesis is similarly abnormal in human and murine myelofibrosis with intense pericyte coating, presumably related to abnormal megakaryocytopoiesis.

Key words: angiogenesis, microvascular density, SMA, myelofibrosis, pericytes.

Haematologica 2007; 92:597-604

©2007 Ferrata Storti Foundation

Kommentar:

Karneydannelse (neoangiogenese) er et særligt karakteristisk ved myelofibrose. Abnorm pericyt-morfologi og topografi er beskrevet omkring blodkarrene i solide tumorer. Dette studie beskriver det samme fænomen hos patienter med myelofibrose og i dyremodeller med myelofibrose. Disse blodkarforandringer relaterer sig formentlig til den abnorme megakaryocytproliferation.

Zetterberg E et al. Haematologica 2007;92:597-604

of Medicine MSc, Karolinska University Hospital Huddinge, S-141 86 Stockholm, Sweden. E-mail: jan.palmblad@ki.se

Bone marrow histomorphology and JAK2 mutation status in essential thrombocythemia

THOMAS STAUFFER LARSEN,^{1,2} HANS CARL HASSELBALCH,¹ NIELS PALLISGAARD² and MICHAEL BOE MØLLER²

Departments of ¹Haematology and ²Pathology, Odense University Hospital, Denmark

Larsen TS, Hasselbalch HC, Pallisgaard N, Møller MB. Bone marrow histomorphology and JAK2 mutation status in essential thrombocythemia. APMIS 2007;115:1267–1273.

A retrospective study of 38 essential thrombocythemia (ET) patients was conducted, reviewing bone marrow biopsies according to WHO criteria using a semiquantitative scoring system. Four patients did not fulfil the WHO criteria for a myeloproliferative disorder and one biopsy was insufficient for evaluation. 14 patients were reclassified as having prefibrotic idiopathic myelofibrosis (IMF), whilst the ET diagnosis was sustained in 19 patients. The individual bone marrow parameters of the reviewed diagnosis showed no correlation with JAK2 V617F mutation status, which was determined by a highly sensitive quantitative real-time PCR (qPCR) method. However, we could confirm previous findings of higher haemoglobin and lower platelet levels in the JAK2 V617F positive patients. Thus, the well-established phenotypic relationship of JAK2-positive ET and PV at the biochemical and molecular level was not recorded as regards bone marrow morphology according to the WHO criteria. Accordingly, the WHO concept of two distinct entities, ET and prefibrotic IMF, does not seem to fit the model of JAK2-positive ET as part of a biological continuum of JAK2 V617F-positive chronic myeloproliferative disorders.

Key words: Essential thrombocythemia; idiopathic myelofibrosis; prefibrotic; JAK2; qPCR.

Thomas Stauffer Larsen, Department of Haematology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard, 5000 Odense C, Denmark. e-mail: thomas.stauffer.larsen@ouh.regionsyddanmark.dk

The classic Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders (Ph⁻ CMPDs) comprise essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and idiopathic

sine kinase, which confers growth factor-independent cell proliferation (1–4). Mutant JAK2 transfected into animal models is sufficient to

Kommentar:

I artiklen beskrives et studie af 38 patienter med essentiel trombose, hvor der laves en evaluering af knoglemarvsbiopsierne i henhold til de knoglemarvs morfologiske WHO kriterier for essentiel trombocytose og præfibrotisk myelofibrose. Tæt på halvdelen af patienterne blev reklassificeret som præfibrotisk myelofibrose. Der fandtes ingen sammenhæng mellem diagnose eller individuelle knoglemarvs morfologiske karakteristika og JAK2 V617F mutationen.

Larsen TS et al. APMIS 2007;115:1267-73.

Received 24 April 2007.
Accepted 21 June 2007.

tion allows an identification of molecularly defined subgroups of ET that might represent early or atypical phases of PV (8). Before 2001, the diagnosis of ET was based on the PVSG

ORIGINAL ARTICLE

The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype

Thomas Stauffer Larsen^{1,2}, Niels Pallisgaard², Michael Boe Møller², Hans Carl Hasselbalch¹

Departments of ¹Haematology and ²Clinical Pathology, Odense University Hospital, Odense C, Denmark

Abstract

Background and objectives: The JAK2 V617F tyrosine kinase mutation is present in the great majority of patients with polycythemia vera (PV), and approximately half of the patients with essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The three distinct disease entities may be considered as three phenotypic presentations of the same JAK2 V617F positive chronic myeloproliferative disorder. Together with physiological and genetic modifiers the phenotype may be determined by the JAK2 V617F allele burden. In the present study, we aimed to assess the JAK2 mutational load and its impact on phenotype. **Methods:** A highly sensitive real-time quantitative PCR (qPCR) assay was used for quantification of the JAK2 V617F mutational load in 165 patients with Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders (ET = 40, PV = 95, PMF = 30). **Results:** We provide evidence of increasing JAK2 V617F allele burden from ET, over PV to PMF ($P = 0.001$ and $P < 0.00001$ respectively). The present data suggests the JAK2 V617F allele burden as a key determinant of the degree of myeloproliferation and myeloid metaplasia reflected by significantly higher levels of white blood cell counts (WBC) ($P = 0.03$), CD34 counts ($P = 0.03$), lactate dehydrogenase and Polycythemia Rubra Vera gene 1 levels ($P = 0.03$ and $P < 0.00001$ respectively), as well as lower platelet counts ($P = 0.02$) and more cases of splenomegaly ($P = 0.001$) in homozygous PV patients compared to their heterozygous counterparts. **Conclusion:** The present study support the concept of the JAK2 V617F positive chronic myeloproliferative disorders as a biological continuum with phenotypic presentation in part influenced by JAK2 V617F mutational load.

Key words essential thrombocythemia; polycythemia vera; primary myelofibrosis; JAK2; quantitative PCR

Correspondence Thomas Stauffer Larsen, MD, Department of Haematology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard, 5000 Odense C, Denmark. Tel: +45 6541 1850; Fax: +45 6312 2957; e-mail: thomas.stauffer.larsen@ouh.regionyddanmark.dk

Accepted for publication 11 August 2007

doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00960.x

Kommentar:

I en stor kohorte af patienter med Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme (ET, PV og PMF) analyseres sammenhænge mellem diagnose og fraktionen af JAK2 V617F muteret DNA. Der påvises en signifikant sammenhæng med stigende fraktion af JAK2 V617F muteret DNA og diagnose fra ET over PV til PMF. For patienter med PV gælder at en lang række parametre relateret til graden af myeloid proliferation er korreleret til fraktionen af JAK2 V617F muteret DNA.

Larsen TS et al. European Journal of Haematology 2007;79:508-15

The Mevalonate Pathway as a Therapeutic Target in the Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Disorders

Hans Carl Hasselbalch* and Caroline H. Riley

Department of Haematology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Denmark

Abstract: The Ph-negative chronic myeloproliferative disorders (CMPDs) polycythaemia vera, essential thrombocythosis and idiopathic myelofibrosis are acquired stem cell disorders, which pathophysiologically are featured by clonal myeloproliferation and accumulation of myeloid cells, the latter being consequent to decreased apoptosis. Myelofibrosis and neoangiogenesis in the bone marrow and spleen are the histopathological hallmarks of idiopathic myelofibrosis but may develop in the other diseases as well. In patients with myelofibrosis elevated levels of circulating CD34+ cells are highly characteristic being partly explained by a proteolytic bone marrow milieu owing to excessive release of various proteases with ensuing extracellular matrix degradation and constitutive mobilisation of CD34+ cells into the peripheral blood. Thrombotic haemorrhagic complications are major clinical problems contributing significantly to morbidity and mortality. Based upon *in vitro* and *in vivo* studies of the effects of statins (antithrombotic, antiproliferative, antiangiogenic, antiproteolytic) and zoledronic acid (antiproliferative, antiproteolytic, antiangiogenic, antiproteolytic) this review focusses on the translation of these effects into potential clinical benefits of combinational therapy with these agents in patients with CMPDs.

INTRODUCTION

In recent years several studies have indicated that statins – besides a cholesterol lowering effect – possess anticancer properties as well by inhibition of the enzyme HMG-CoA reductase upstream in the mevalonate pathway [1-16]. Another agent – the aminobiphosphonate zoledronic acid – also targets the mevalonate pathway but at another level [17-25]. Since both statins [1-16] and zoledronic acid [17-25] have antiproliferative, proapoptotic and antiangiogenic effects and statins in addition have antithrombotic effects [26-48] including potential improvement of endothelial dysfunction [37-40, 48-51] these agents either alone or in combination may have a therapeutic potential in the chronic Ph-negative myeloproliferative disorders (CMPDs) being featured by myeloproliferation, myeloid accumulation (decreased apoptosis), marked angiogenesis and an increased risk of thrombotic and haemorrhagic complications consequent to platelet and endothelial cell activation/dysfunction [52-55].

The classical CMPDs encompass polycythaemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and idiopathic myelofibrosis (IMF). The diseases arise due to an acquired stem cell insult with subsequent clonal myeloproliferation [56-62]. In PV and ET thrombotic haemorrhagic complications are the major determinants of morbidity [55]. Furthermore, PV may progress to myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM), also called the “spent phase” of the disease, which evolves in approximately 10 – 15 % of the patients after an average of 10 years from diagnosis. Before this end stage of PV these patients may remain in a transitional stage of the disease (“transitional myeloproliferative disorder”) for several years being

Accumulation of connective tissue and endothelial proliferation are major histopathological stroma changes in the bone marrow either present at diagnosis (IMF) or developing during the course of the disease (PV and ET). Both fibrogenesis and angiogenesis are considered to develop consequent to the intramedullary release of various growth factors from rapidly proliferating, large and dysplastic megakaryocytes which are always located in clusters near to sinusoids [63, 64]. These growth factors include among others platelet-derived growth (PDGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and transforming growth factor beta (TGF-beta), which are mitogenic for fibroblast and endothelial proliferation [67, 68].

High platelet counts in high risk patients of thrombosis and haemorrhage, hypermetabolic symptoms or symptoms of myeloid metaplasia (e.g. abdominal discomfort due to an enlarged spleen) have been conventionally treated with busulphan or hydroxyurea. Both drugs are potentially leukaemogenic – at least when being used sequentially in this patient group [69-71]. In younger patients alpha-interferon, PEG-Intron or anagrelide may be useful alternatives [72-77]. Since all these agents have side effects – and some even potentially leukaemogenic – several clinical trials have recently been conducted to find alternative and better drug formulations [78-85]. These pilot studies have included signal transduction inhibition (STI) with tyrosine kinase inhibitors (STI571; imatinib mesylate, Gleevec) [79-83] and inhibition of the enzyme farnesyltransferase in the mevalonate pathway [84, 85]. Most recently, the farnesyl transferase inhibitor tipifarnib has been shown to preferentially inhibit *in vitro* autonomous erythropoiesis of PV patient cells implying that this treatment modality may be efficacious in PV [86].

Kommentar:

I artiklen beskrives Mevalonat signaltransduktionsvejen som et nyt potentielt “drug target” i fremtidig behandling af Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme. Der rettes særlig opmærksomhed mod statiner og bisfosfonater som mulige potente hæmmere af Mevalonat signalkaskaden og dermed hæmmere af myeloid proliferation, knoglemarvsproteolyse og for statiners vedkommende endotelcelleaktivering og den deraf foranledigede øget trombose-risiko.

Hasselbalch & Riley. Current Drug Targets 2007;8:247-56



Quantitative assessment of the JAK2 V617F allele burden: equivalent levels in peripheral blood and bone marrow

Leukemia (2008) 22, 194–195; doi:10.1038/sj.leu.2404861; published online 12 July 2007

The detection of the JAK2 V617F mutation has become a key component in the diagnostic procedure in patients suspected of a chronic myeloproliferative disorder. The proportion of patients with polycythemia vera (PV) harboring the mutation is at least 97% with sensitive PCR-based methods, whereas approximately half of the patients with essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are JAK2 V617F-positive.^{1,2} The source used for DNA or RNA mutation analysis is peripheral blood (PB), mostly granulocytes. It is evident that the JAK2 V617F mutation is detectable also in bone marrow (BM) specimens.^{3,4} A growing body of evidence suggests that the JAK2 V617F allele burden and in particular the state of homozygosity in PV has an impact on disease phenotype as regards the degree of elevated hemoglobin levels, pruritus,^{4–6} leukocytosis,^{4,5} microvascular symptoms,⁴ thrombocytosis, thrombosis, splenomegaly and propensity to develop secondary myelofibrosis.⁵ Furthermore, the JAK2 V617F allele burden in PB increases from ET over PV to primary myelofibrosis (PMF), which might reflect a biological continuum, the phenotypic presentation in part influenced by the mutant allele burden. However, the size of the JAK2 V617F allele burden varies considerably within a given phenotype, that is in PV ranging from a few percent to almost 100%.^{4,7} No clear correlation between disease duration or the need for cytoreductive treatment and JAK2 V617F allele burden has been reported.^{4,5} Despite a relatively low allele burden, patients may have a proliferative disease with a need for cytoreductive treatment as well as frequent phlebotomies in patients with PV. Thus, one could speculate that the JAK2 V617F allele burden measured in PB does not reflect the true size of the JAK2 V617F mutant clone, which may account for a larger proportion in the BM.

To date, a correlation between the JAK2 V617F allele burden in PB and BM has not been reported. In the present study, we provide evidence of a highly significant correlation between the

JAK2 V617F allele burden as assessed by quantitative real-time PCR (qPCR), measured in unfractionized white blood cells (WBCs) from PB and BM biopsies.

In the period from January to March 2007, 11 consecutive patients (ET = 2, PV = 8, PMF = 1) (Table 1) were enrolled in the study, which was conducted according to the Helsinki Declaration and the guidelines of the Danish Regional Science Ethics Committee. Twenty milliliters of ethylenediaminetetraacetic acid-anticoagulated blood was collected together with a BM biopsy and aspirate. Nine patients (patient nos. 1–8 and 11) were newly diagnosed, whereas two patients (patient nos. 10–11) were followed for a period of 12 and 60 months respectively before collection of the BM and PB used in this study. Patient no. 9 had a 60 months history of discrete bilinear cytopenia (thrombocytopenia and leucopenia) and slight myelodysplastic BM changes. Both the cytopenia and dysplastic changes resolved and a more proliferative phenotype evolved and accordingly a new BM biopsy was performed. Patient nos. 10 was diagnosed with slight anemia and BM features suggesting PMF 12 months before the sample collection for the present study. None of these two patients received cytoreductive therapy before this study. Unfractionized WBCs from PB were used as the DNA source. Paraffin-embedded BM trephines were fixated in formaldehyde for 24 h, followed by decalcification with formic acid exposition for 6 h. DNA extraction was performed using a MagnaPure robot (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) according to the manufacturer's protocol. qPCR was performed as described previously.⁸ Briefly, two real-time qPCRs were performed in parallel with a common forward primer and a Tagman probe and only differed in the use of a reverse primer specific for the JAK2 wild type and the V617F mutated DNA respectively. The JAK2 V617F proportion was calculated from standard curves and end point determination from limiting dilution series of JAK2 wild-type donor DNA and the homozygous JAK2 cell line HEL. All qPCRs were performed in triplicates.

The 11 patients had a median JAK2 V617F% of 54 and 53 in PB and BM, respectively (range: PB, 21–92%; BM, 30–85%).

Kommentar:

Et studie som sammenligner mængden af JAK2 V617F muteret DNA (i %) i leukocyter fra perifert blod, aspirat og biopsi fra knoglemarven hos 11 ubehandlede patienter med ET, PV og PMF. Studiet demonstrerer for første gang en højsignifikant korrelation imellem de forskellige undersøgte kompartments og konkluderer at ufraktionerede leukocyter fra perifert blod giver et godt og præcist mål for JAK2 V617F klonens størrelse.

Larsen TS et al. Leukemia 2008;22:194-95

		92	85	40
10	PMF			(–)
11	PV	59	50	48

Abbreviations: BM, bone marrow; ET, essential thrombocythemia; PB, peripheral blood; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera.

Correlation between JAK2 V617F % in PB and BM

Figure 1 Correlation between JAK2 V617F% in PB unfractionized WBC and BM. Spearman's $r = 0.76$ ($P = 0.007$). The line represents the fitted regression line with a regression coefficient of 1.09 (95% confidence interval: 0.6932764–1.483659, $P < 0.0001$). BM, bone marrow; PB, peripheral blood.

Angiogenesis in pulmonary hypertension with myelofibrosis

In patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), myelofibrosis (MF) is common and contributes to impaired hematopoiesis. In most cases MF is not a clonal disease and it has been suggested that the same mechanisms that trigger the vascular injury resulting in PAH also contribute to the development of MF.¹ PAH is characterized by disorganized cellular proliferation in plexiform lesions, which morphologically resemble the abnormal vessels seen in primary MF (PMF) or secondary to a myeloproliferative disorder (post polycythemic myelofibrosis, PPMF; or post essential thrombocytosis, PTMF). However, there are differences as well: patients with MF and PAH have a higher level of serum VEGF and lower levels of circulating endothelial progenitor cells (EPC) than myeloproliferative MF patients.² Distinctive features of MF associated with PAH include normal or low circulating CD34 cell count, polyclonal platelets and granulocytes, absence of peripheral blood dacryocytes and the JAK2 1849G>T(V617F) mutation.^{3,4}

We have recently shown that there is an overexpression of pericytes around the wide and tortuous capillaries in the bone marrow of patients with PMF, PPMF and PTMF,⁵ i.e. the proportion of pericyte covered vessels was significantly higher in these patients as compared to controls. To further characterize the mechanisms of MF in a non-malignant setting, we wanted to investigate if patients with PAH and MF also have signs of enhanced angiogenesis and an overexpression of pericytes in their bone marrows or if the overexpression of pericytes is specific for PMF.

In this study, 3 patients, all females, 32, 34 and 48 years old with a diagnosis of PAH were evaluated with bone marrow biopsies because of suspicion of MF which was confirmed by routine bone marrow pathological examination. These patients have previously been described.⁶ Bone marrow biopsies from 19 patients with PMF or MF secondary to a myeloproliferative disorder (10 men and 9 women; age range, 50-84 years; mean age, 66 years) and biopsies from 9 healthy individuals (9 men and one woman, 48-85 years; mean age 66 years) were used as control. These subjects have also been described previously in detail.⁶ None of the patients with MF secondary to a myeloproliferative disorder underwent heart

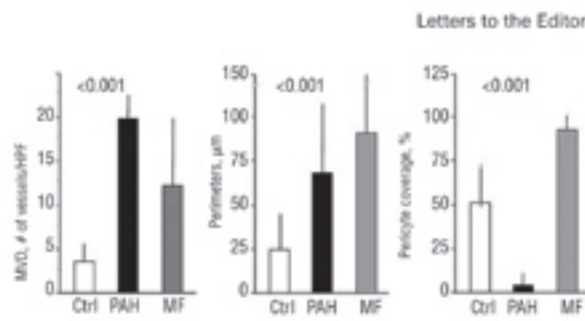


Figure 1. Microvascular density (MVD; left panel), capillary perimeters (middle panel) and percentage of vessels covered by pericytes (right panel) in controls (open bars), patients with PAH and MF (black bars) and patients with PMF, PPMF and PTMF (grey bars). Mean and SD values.

will not express SMA- α , depending on localization and maturity, we also stained for desmin and PDGFR- β , as previously described.⁵ Each section was evaluated for microvascular density (MVD) and vessel perimeters were measured using specialized software. Sections were also analyzed for percentage of pericyte positive vessels, as previously described.⁵ Results are given as means and standard deviations, but also as median and range (5th-95th percentile). It was not possible to compare medians in a non-parametric test because of the low number of PAH patients.

All 3 patients with PAH and MF had a markedly elevated MVD as compared to healthy controls (mean 19.7 ± 5.0 vs. 3.66 ± 2.3 , $p < 0.001$; median 21.0 (13-25) vs. 3.25 (0.3-8.4)) (Figure 1, left panel), but similar to patients with PMF or MF secondary to myeloproliferative disorder ($p = 0.16$). Patients with PAH and MF had vessels that morphologically resembled those in patients with myeloproliferative MF in that they showed large distended lumina with irregular branching.⁵ Vessels in the bone marrow of patients with PAH and MF had significantly increased perimeters as compared to controls (mean 70.3 ± 46 vs. 19.2 ± 16 ; $p < 0.001$; median 60.0 (23-150)) (Figure 1, middle panel). Compared with patients with myeloproliferative MF, perimeters were a little less, but this did not reach statistical significance ($p = 0.3$).

Surprisingly, when staining for pericytes with SMA- α we found that patients with PAH were almost totally lacking pericytes in their bone marrow. Only 3% of the vessels were covered with pericytes (individual values were 0%, 0%, and 3%).

Kommentar:

Hos patienter med pulmonal hypertension ses ofte fibrose i knoglemarven. Med fibrosen følger også karnydannelse (neoangiogenese), som det ses ved primær myelofibrose. I dette studie vises det dog at mens patienter med primær myelofibrose har øget antal pericytter omkring blodkarrene i knoglemarven, er dette antal stærkt reduceret hos patienter med pulmonal hypertension og sekundær myelofibrose. Det postuleres, at den abnorme pericytmorfologi og topografi måske er specifik for den primære (klonale) myelofibrose.

Zetterberg E. Haematologica 2008;22:194-95.

extensions and platelets as vessels, since megakaryocytes are abundant in PMF bone marrows.⁶ As some pericytes

could also result in myelofibrosis.⁷ Here, we present data that clearly show that the MF in PAH has distinct phenotype with regard to angiogenesis which differs from clonal myeloprolifer-

High prevalence of arterial thrombosis in JAK2 mutated essential thrombocythaemia: independence of the V617F allele burden

Thomas Stauffer Larsen^{1,2}, Niels Pallisgaard², Michael Boe Møller² and Hans Carl Hasselbalch¹

¹Department of Haematology and ²Department of Pathology, Odense University Hospital, Denmark

Approximately half of the patients with essential thrombocythaemia (ET) harbor the JAK2 V617F mutation. Despite a phenotypic mimicry of JAK2 V617F positive ET and polycythaemia vera (PV), the data on thromboembolic risk and correlation to JAK2 mutation status are ambiguous. On a strictly WHO defined ET cohort we evaluated possible clinical correlations to the JAK2 mutation status including a history of previous thrombosis. We used a highly sensitive quantitative real-time PCR (qPCR) assay for JAK2 V617F detection and allele burden quantification in a single institution study of 55 patients. A significantly increased prevalence of arterial thrombosis was recorded in JAK2 positive ET ($p=0.001$). There was no association between the mutational load and thrombosis. As compared to their JAK2 V617F negative counterparts, the JAK2 V617F positive patients had PV-like biochemical characteristics such as higher haemoglobin levels ($p=0.02$), lower platelet counts ($p=0.002$) and lower plasma EPO levels ($p=0.04$). The JAK2 V617F mutation *per se* but not the mutational load in patients with ET is associated with a PV-like phenotype and a higher prevalence of previous arterial thrombosis. This study adds further support to the contention of the JAK2 V617F mutation as a marker of increased risk of thrombosis.

Keywords: Essential thrombocythaemia, thrombosis, JAK2, qPCR

Introduction

Within the last two years important new insight into the molecular pathogenesis of the Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders (Ph⁻ CMPD) have been achieved with the identification of the JAK2 V617F mutation. The mutation is sufficient to cause cytokine independent cell growth of cultured bone marrow cells (1) and

patients with PV and approximately half of the patients with essential thrombocythaemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF).^{1,4-6} A substantial amount of data indicates a phenotypic mimicry of JAK2 V617F positive ET and PV. JAK2 positive ET has been referred to as a *forme fruste* of PV and the concept of a biological continuum of JAK2 positive myeloproliferative disorders from ET over PV to

Kommentar:

En kohorte af patienter med essentiel trombocytose blev undersøgt for tilstedeværelse af JAK2 V617F mutationen. Som i andre studier var ca. halvdelen JAK2 V617F muteret. Disse patienter har visse biokemiske og kliniske træk i retning af polycytæmia vera (PV). Mængden af muteret DNA er lavere end ved både PV og PMF. I gruppen af patienter med JAK2 muteret ET er forekomsten af trombose signifikant højere end hos ikke-muterede patienter. Risikoen for trombose synes dog ikke at være relateret til mængden af JAK2 V617F muteret DNA.

Larsen TS et al. Hematology 2008;13: 71-76

Tyrosinkinaseinhibitorer til behandling af polycythaemia vera og beslægtede tilstande

Dansk Hæmatologisk Selskab

Læge Thomas Stauffer Larsen & overlæge Hans Carl Hasselbalch

I 2005 blev der identificeret en erhvervet somatisk punktmutation i *janus kinase 2* (JAK2)-genet hos størstedelen af patienter med polycythaemia vera (PV) og hos ca. halvdelen af patienter med essentiel trombocytose og primær myelofibrose [1]. JAK2-genet koder for en receptorassocieret cytoplasmatiske tyrosinkinase, som ved erhvervelse af JAK2 V617F-mutationen bliver konstitutivt aktivt og derved betinger den dysregulerede proliferation af myeloide celler, som kendetegner de kroniske myeloproliferative sygdomme (KMPS). Anvendelsen af genotypning af patienter, som man har formodning om har KMPS, har åbnet helt nye muligheder for en mere sikker diagnostik, klassifikation og måske prognosevurdering. Det er ved hjælp af kvantitativ polymerasekædereaktionsteknik muligt at kvantificere »JAK2-mutationsbyrden« [2]. Herved er grundlaget skabt for monitorering af »JAK2-mutationsbyrden« under medicinsk behandling analogt til monitorering af BCR-ABL-fusionsgenet ved kronisk myeloid leukæmi.

Kun to år efter identifikationen af JAK2 V617F-mutationen foreligger nu de første resultater af fase I- og fase II-undersøgelser af effekt og sikkerhed ved behandling af patienter med JAK2-muteret KMPS. Disse resultater viser samstemmende, at behandling med JAK2-tyrosinkinasehæmmere medfører en reduktion i den myeloide proliferation med afta-

gende miltstørrelse og aftagende hypermetabole symptomer. Selv om behandlingen tilsyneladende er uden væsentlige bivirkninger, er der bekymring for, om intervention i centrale cellulære signaltransduktionsveje (Figur 1) vil kunne medføre knoglemarvssuppression, herunder nedsat immunfunktion. Derfor er det afgørende, at andre behandlingsformer, som effektivt hæmmer proliferationen af den JAK2-muterede klon, også afprøves. Interessen samler sig om alfa-interferon 2a og 2b. Sidstnævnte har været anvendt i behandlingen af CML og KMPS gennem ca. 20 år med veldokumenteret myelosuppressiv effekt, herunder såvel komplet cytogenetisk som molekylær remission. For nylig er det dokumenteret, at alfa-interferon effektivt reducerer »JAK2-mutationsbyrden« hos patienter med PV [3]. Behandling med alfa-interferon forventes i fremtiden prioriteret højt i behandlingen af patienter med KMPS – enten som monoterapi eller i kombinationsbehandling med specifikke JAK2-inhibitorer.

Sammenfattende står vi over for enestående terapeutiske landvindinger inden for KMPS – en sygdomsgruppe, som igennem mange år kun er blevet behandlet symptomatisk, men desuagtet med en betydelig morbiditet på grund af komplicerende ofte livstruende tromboter og blødninger samt senere udvikling af knoglemarvssvigt som led i tiltagende myelofibrose eller udvikling af akut leukæmi sekundært til anvendelse af kemoterapi med et leukæmogent potentiale. I nær fremtid vil patienter med disse sygdomme forhåbentlig ved tidlig intervention med disse nye behandlingsmodaliteter kunne bringes i en langvarig molekylærbiologisk remission og derigennem undgå udviklingen af sygdommenes alvorlige komplikationer.

Kommentar:

En kort statusartikel som perspektiverer nye behandlingsmetoder, herunder tyrosinkinaseinhibitorer til behandling af kroniske Philadelphia kromosom negative kroniske myeloproliferative sygdomme.

Larsen TS & Hasselbalch HC. Ugeskrift for Læger 2008; 170:1031

Figure 1: Diagram over JAK-STAT signaltransduktionsregion og JAK2-genet. 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission 2008.

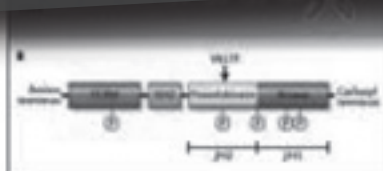


Figure 1: Diagram over JAK-STAT signaltransduktionsregion og JAK2-genet. 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission 2008.

3. Kiladjan JJ, Cassinat B, Turlure P et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. Blood 2006;108:2037-40.

Behandling af aquagen pruritus ved polycythaemia vera med paroxetin – en selektiv serotoningenoptagelseshæmmer

Læge Thomas Kümler, stud.med. Daniel Hedlund, professor Robert Hast & professor Hans C. Hasselbalch

Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Hematologikliniken, Hematologimottagningen DS, Odense Universitetshospital, Hematologisk Afdeling X, og Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P

Resume

Pruritus (hudkløe) er et af de hyppigste og mest generende symptomer ved polycythaemia vera og kronisk myeloproliferative sygdomme. Behandlingen er ofte vanskelig og ineffektiv. I denne kassistik præsenterer vi fire patienter med polycythaemia vera og svær hudkløe, af hvilke de tre med god effekt blev behandlet med paroxetin – en selektiv serotoningenoptagelseshæmmer.

Hudkløe, ofte i form af voldsom kløe efter vandkontakt (aquagen pruritus) forekommer hyppigt ved polycythæmi (PV) [1]. Mange patienter angiver, at kløen er det mest generende symptom ved sygdommen. Kløen kan have været til stede flere år, før den korrekte diagnose stilles. Behandlingsmulighederne er begrænsede, og effekten er ofte utilstrækkelig. Vi præsenterer her fire kassistiske meddelelser om effekten af paroxetin på aquagen kløe ved PV. Patienternes respons på behandling er illustreret i Figur 1.

Sygehistorier

I. En 56-årig mand havde i fem år haft PV, der var velbehandlet med interferon-alfa-2b og anagrelid. I forløbet var der regelmæssigt veneseceret til en hæmatokritværdi på $<0,45$. Desuden havde han efter debut af PV fået diagnosticeret

tienten behandlingen uden recidiv af hudkløen og uden bivirkninger af behandlingen.

II. En 57-årig mand, tidligere ryger, havde PV, der var blevet diagnosticeret i 1998. Initialt blev han behandlet med venesektion, acetylsalicylsyre og interferon-alfa-2b. Interferonbehandlingen blev afbrudt efter to år pga. mistanke om bivirkninger, men behandlingen kunne iværksættes igen godt et år senere. Patienten blev forsøgt behandlet med anagrelid i en periode, men med dårlig effekt. På grund af tiltagende hudkløe, især aquagen betinget, blev patienten behandlet med antihistamin uden sikker effekt. Behandling med tbl. paroxetin 20 mg dagligt blev herefter indledt. Efter ca. en måneds behandling var hudkløen betydeligt mindsket.

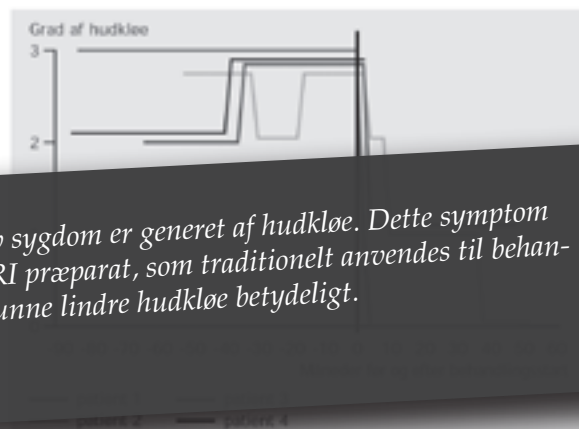
III. En 57-årig mand havde haft PV siden 1997. I forløbet var patienten blevet behandlet med venesektion samt fra 1999 tbl. hydroxyurea på grund af tiltagende trombocytose. To år senere skiftedes til interferon alpha-2b med efterfølgende normalisering af de hæmatologiske parametre.

I de følgende år blev patienten besværet af hudkløe især efter badning. Da der var ringe effekt af behandling med antihistamin, påbegyndte patienten behandling med paroxetin 20 mg dagligt i november 2002. Ved klinisk kontrol ca. tre måneder senere blev der noteret en betydelig symptomlindring med markant aftagende hudkløe, som ved en senere kontrol var helt svundet.

Kommentar:

Mange patienter med kronisk myeloproliferativ sygdom er generet af hudkløe. Dette symptom kan være yderst vanskeligt at behandle. Et SSRI præparat, som traditionelt anvendes til behandling af depression berettes i dette arbejde at kunne lindre hudkløe betydeligt.

Kümler T et al. Ugeskrift for Læger 2008; 170:2981



Figur 1. Grad af kløe hos fire patienter med polycythæmi før og efter behandling med paroxetin. Vertikal linje markerer tidspunkt for behandlingsstart. Definition af sværhedsgrad af kløe: Grad 0: ingen kløe; Grad 1: let kløe; Grad 2: svær kløe; Grad 3: meget svær kløe. Vedrørende patient 1: Der observeredes flere perioder af få dages varighed (kan ikke ses i figuren), hvor pause med paroxetin bevirkede tilbagefald af kløe, og reinitiering af behandling gav remission.

der fra kronisk myeloproliferativ sygdom. Efter behandling med paroxetin forsvandt kløen fuldstændig. Patienten ophørte efter tre uger med paroxetin, da han ikke havde flere tabletter. Efter ca. en uge recidiverede hudkløen, behandlingen blev genoptaget, og ca. en uge senere var kløen igen helt svundet. Efterfølgende fortsatte pa-

MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort

Philip A. Beer,^{1,2} Peter J. Campbell,^{2,3} Linda M. Scott,¹ Anthony J. Bench,² Wendy N. Erber,² David Bareford,⁴ Bridget S. Wilkins,⁵ John T. Reilly,⁶ Hans C. Hasselbalch,⁷ Richard Bowman,⁸ Keith Wheatley,⁹ Georgina Buck,¹⁰ Claire N. Harrison,¹¹ and Anthony R. Green^{1,2}

¹Department of Haematology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ²Department of Haematology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom; ³Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, United Kingdom; ⁴Department of Haematology, Russell's Hall Hospital, Dudley, United Kingdom; ⁵Department of Pathology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle, United Kingdom; ⁶Department of Haematology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, United Kingdom; ⁷Department of Haematology and Pathology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; ⁸Medical Research Council (MRC) Dunn Nutrition Unit, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ⁹Birmingham Clinical Trials Unit, Birmingham, United Kingdom; ¹⁰Clinical Trials Service Unit, Oxford, United Kingdom; and ¹¹Department of Haematology, St Thomas's Hospital, London, United Kingdom

Activating mutations of *MPL* exon 10 have been described in a minority of patients with idiopathic myelofibrosis (IMF) or essential thrombocythemia (ET), but their prevalence and clinical significance are unclear. Here we demonstrate that *MPL* mutations outside exon 10 are uncommon in platelet cDNA and identify 4 different exon 10 mutations in granulocyte DNA from a retrospective cohort of 200 patients with ET or IMF. Allele-specific polymerase chain reaction was then used to genotype 776 samples

from patients with ET entered into the PT-1 studies. *MPL* mutations were identified in 8.5% of *JAK2* V617F⁺ patients and a single V617F⁺ patient. Patients carrying the W515K allele had a significantly higher allele burden than did those with the W515L allele, suggesting a functional difference between the 2 variants. Compared with V617F⁺ ET patients, those with *MPL* mutations displayed lower hemoglobin and higher platelet levels at diagnosis, higher serum erythropoietin levels, endogenous

megakaryocytic but not erythroid colony growth, and reduced bone marrow erythroid and overall cellularity. Compared with V617F⁺ patients, those with *MPL* mutations were older with reduced bone marrow cellularity but could not be identified as a discrete clinicopathologic subgroup. *MPL* mutations lacked prognostic significance with respect to thrombosis, major hemorrhage, myelofibrotic transformation or survival. (Blood. 2008;112:141-149)

Introduction

The myeloproliferative disorders, comprising essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and idiopathic myelofibrosis (IMF), are hematopoietic stem cell disorders characterized by the overproduction of one or more mature myeloid lineages. Although the clonal nature of these disorders was recognized some 3 decades ago,¹ their molecular basis remained obscure until the identification of the activating *JAK2* V617F mutation.²⁻⁵ The vast majority of patients with PV harbor a mutation in *JAK2*, with *JAK2* V617F seen in around 97%³ and mutations in *JAK2* exon 12 found in many of the remainder.⁶⁻⁸ PV patients with *JAK2* exon 12 mutations differ from those with *JAK2* V617F, presenting at a younger age with higher hemoglobin levels, lower platelet counts, and lower white cell counts at diagnosis.⁶ The *JAK2* V617F mutation is present in around half of patients with ET and is associated with features resembling a subset of PV, including increased erythropoi-

etism in the juxtamembrane region of the thrombopoietin receptor *MPL* have recently been described in IMF and as a rare occurrence in ET.^{16,17} Biochemical and cell line studies indicate an autoinhibitory role for this region, with disruption leading to receptor activation in the absence of thrombopoietin binding.¹⁸ Expression of the *MPL* W515L allele resulted in cytokine-independent growth of 32D, UT7, and BaF3 cell lines, together with constitutive phosphorylation of JAK2, STAT3, STAT5, AKT and ERK.¹⁶ Transplantation of mice with bone marrow expressing the *MPL* W515L allele resulted in a myeloproliferative disorder (MPD)-like disease characterized by marked thrombocytosis, splenomegaly, splenic infarction, and reduced life expectancy.¹⁶ *MPL* mutations in IMF patients have been associated with lower hemoglobin levels at diagnosis and increased risk of transformation to acute leukemia.¹⁹

Kommentar:

Receptoren for trombopoietin MPL spiller en vigtig rolle i signaltransduktionen i hæmatopoietiske celler. Signaltransduktionen foregår via JAK-STAT vejen. Mutationer i MPL receptoren er identificeret. Dette arbejde beskriver en forekomst på 8,5 % i en stor kohorte af patienter med essentiel trombocytose (n=776). Forekomsten af mutationen synes associeret til en bestemt fænotype uden dog at have selvstændig prognostisk betydning.

Beer PA et al: Blood 2008;112:141-9

The online version of this article contains a data supplement.

© 2008 by The American Society of Hematology

Ann Hematol (2008) 87:847–850
DOI 10.1007/s00277-008-0498-4

ORIGINAL ARTICLE

Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera

T. S. Larsen · O. W. Bjerrum · N. Pallisgaard ·
M. T. Andersen · M. B. Møller · H. C. Hasselbalch

Received: 16 October 2007 / Accepted: 8 April 2008 / Published online: 15 May 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract Quantitative assessment of the JAK2 V617F allele burden during disease evolution and ongoing myelo-suppressive treatment is likely to be implemented in the future clinical setting. Interferon alpha has demonstrated efficacy in treatment of both chronic myeloid leukemia and the Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. Reductions in the JAK2 V617F allele burden in patients treated with pegylated interferon alpha-2a (Peg-IFN-2a) have been demonstrated, although follow-up was relatively short. We report here the first profound and sustained molecular responses with a JAK2 V617F allele burden below 1.0% in two patients with polycythemia vera treated with interferon alpha-2b (IFN-2b). Discontinuation of IFN-2b in one of the patients was followed by a sustained long-lasting (12 months of follow-up) major molecular response.

Keywords Polycythemia vera · Interferon · PCR · JAK2 · Remission

Introduction

Quantitative assessment of the JAK2 V617F allele burden is possible by real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR). Monitoring of the JAK2 V617F clonal evolution during disease progression and ongoing myelo-suppressive treatment is likely to be implemented in the future clinical setting. Interferon alpha has demonstrated efficacy in both chronic myeloid leukemia (CML) [1] and the Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders (Ph⁺ CMPD) [2, 3]. Major and complete cytogenetic and molecular responses have been reported in patients with CML [1], and rare observations of eradication of chromosomal abnormalities have been reported in Ph⁺ CMPD as well [4]. Published data suggest the efficacy of interferon alpha-2a in reducing the JAK2 V617F allele burden. In the study by Kiladjian et al., a substantial proportion of patients had significant reduction in the JAK2 V617F allele burden after treatment with interferon alpha-2a [5].

Kommentar:

I dette studie rapporteres 2 patienter som efter langvarig behandling med alfa-interferon 2b har opnået et dybt molekylært respons med JAK2 V617F fraktioner under 1 %. Herudover beskrives for første gang total normalisering af de karakteristiske histomorfologiske forandringer i knoglemarven

Larsen TS et al. Annals of Haematology 2008;87:847-50

T. S. Larsen · O. W. Bjerrum · N. Pallisgaard ·
M. T. Andersen · M. B. Møller · H. C. Hasselbalch
Department of Pathology, Odense University Hospital,
Odense, Denmark

being interchanged [7]. This report describes the first profound and sustained molecular responses with a JAK2 V617F allele burden below 1.0% in two patients with

Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence

Jean-Jacques Lataillade,¹ Olivier Pierre-Louis,^{2,3} Hans Carl Hasselbalch,⁴ Georges Uzan,^{2,3} Claude Jasmin,^{2,3} Marie-Claire Martyré,^{2,3} and Marie-Caroline Le Bousse-Kerdilès^{2,3} on behalf of the French INSERM and the European EUMNET Networks on Myelofibrosis

¹Laboratoire de Recherche, Center de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA), Hôpital Percy, Clamart, France; ²INSERM U602, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France; ³Université Paris 11, Institut Fédératif de Recherche (IFR) 89, Institut André Lucif, Villejuif, France; and ⁴Department of Hematology, Herlev University Hospital, Copenhagen, Denmark

Primary myelofibrosis (PMF) is the rarest and the most severe Philadelphia-negative chronic myeloproliferative syndrome. By associating a clonal proliferation and a mobilization of hematopoietic stem cells from bone marrow to spleen with profound alterations of the stroma, PMF is a remarkable model in which deregulation of the stem cell niche is of utmost importance for the disease development. This paper reviews key data suggesting that an imbalance between en-

doosteal and vascular niches participates in the development of clonal stem cell proliferation. Mechanisms by which bone marrow niches are altered with ensuing mobilization and homing of neoplastic hematopoietic stem cells in new or reinitiated niches in the spleen and liver are examined. Differences between signals delivered by both endosteal and vascular niches in the bone marrow and spleen of patients as well as the responsiveness of PMF stem cells to their specific signals

are discussed. A proposal for integrating a potential role for the JAK2 mutation in their altered sensitivity is made. A better understanding of the cross talk between stem cells and their niche should imply new therapeutic strategies targeting not only intrinsic defects in stem cell signaling but also regulatory hematopoietic niche-derived signals and, consequently, stem cell proliferation. (Blood. 2008;112:3026-3035)

Introduction

Myeloproliferative disorders (MPDs) are a heterogeneous group of related diseases that classically includes chronic myeloid leukemia (CML), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF).¹ MPDs are clonal malignant hemopathies that arise from the transformation of hematopoietic stem cells/progenitors (HSCs/HPs) with no real growth autonomy and no marked alteration in differentiation. They share several features including abnormal proliferation of hematopoietic cells from one or several cell lineages that is driven by a hypersensitivity to regulatory growth factors.^{2,3} In contrast to CML, the molecular mechanisms leading to the progression of Philadelphia-negative (Ph⁻) MPDs remained unclear until the discovery in 2005 of a single point mutation in the tyrosine kinase JAK2 (JAK2V617F) in virtually all patients with PV, in about 70% with ET, and in half of those with PMF.⁴⁻⁷ This finding has transformed our understanding of the pathogenesis of these diseases. However, the fact that the JAK2⁺ syndromes exhibit various clinical features raises the question of how a single mutation can generate different diseases and strongly suggests that other acquired events are required for the

development of myeloproliferative disorders has been confirmed in murine models in which JAK2V617F or MPLW515 mutations were overexpressed by retroviral transduction or by transgenesis. Whereas these results indicate that activated tyrosine kinases play a critical role in mediating the hematopoietic stem cell/progenitor proliferation that characterizes MPDs, several experimental and clinical findings suggest that changes within the hematopoietic environment might also be of crucial importance for the development of the pathological process and in disease progression. The first experimental proofs of this concept come from recent studies by Walkley et al in RAR gamma- and in RB-null mice^{15,16} showing that myeloproliferative diseases could not result simply from hematopoietic cell-intrinsic defects, but were heavily influenced and even caused by alteration(s) and/or mutation(s) in the hematopoietic microenvironment.

According to Spradling et al, "The true nature of stem cells can be learned only by discovering how they are regulated"^{17(p98)}. The concept of regulatory niches as a specific site where stem cells reside, and undergo

Kommentar:

Et særligt kendetegn ved primær myelofibrose er et øget antal cirkulerende stamceller i blodbanen. Der er således et ændret mikromiljø som tillader at stamceller migrerer fra knoglemarven ud i blodbanen. Der gives en oversigt over vores viden om det defekte mikromiljø i knoglemarven og der perspektiveres over, hvordan denne forståelse ultimativt kan lede til nye targeterede behandlingsprincipper ved primær myelofibrose.

Lataillade JJ et al. Blood 2008;112: 3026-35

4.2. Kronisk Myeloid Leukæmi

af Jesper Stentoft

Historiske milepæle, epidemiologi, sygdommens natur og behandling

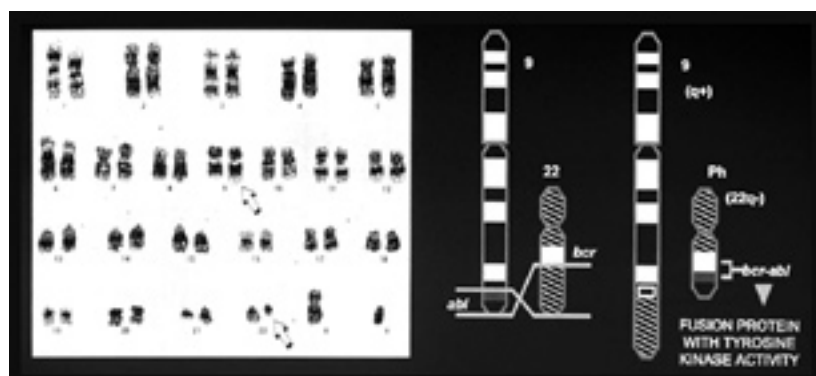
Kronisk myeloid leukæmi (CML) er en relativt sjælden leukæmiform, der med 80 årlige nye tilfælde i Danmark kun udgør 10 – 15 % af det samlede antal nydiagnosticerede leukæmier. Mænd rammes en smule hyppigere end kvinder. Gennemsnitsalderen er ca. 52 år, mens børn rammes meget sjældent af denne leukæmi. Sygdommens spontane forløb inddeles traditionelt i 3 faser: En kronisk fase af ca. 2 ½ års varighed, hvor sygdommen er let at behandle, efterfulgt af en accelerationsfase på 3 – 6 måneder, præget af tiltagende behandlingssvigt, og endelig en blastkrise af ca. 3 måneders varighed, hvor behandlingsmulighederne er meget dårlige. Blastkrisen ligner således klinisk en akut leukæmi med cytostatika-resistens.

Sygdomsbilleder der påfaldende minder om CML blev beskrevet første gang i 1847 som 2 enkelt-kasuistikker, publiceret med ganske kort mellemrum. I begge tilfælde var de beskrivende læger blevet opmærksomme på patienter med svært forstørrede milte og hvidt blod, omtrent som om det var pus. Den ene mente at det var en ekstrem infektion, mens den anden ganske tæt på moderne begreber opfattede tilstanden som en primær sygdom i blodets formede bestanddele. Som et kuriosum kan nævnes at Sherlock Holmes bøgernes forfatter, Conan Doyle, der egentlig var læge, i 1883 publicerede et tilfælde af kronisk myeloid leukæmi, hvor han med en vis succes havde anvendt arsenik til behandling.

I første halvdel af det 20. århundrede var behandlingsmulighederne i øvrigt begrænsede: Man anvendte røntgen-bestråling af de store milte, hvilket medførte reduktion af miltenes størrelse og af leukocyttallet. Virkningen var mest af lindrende karakter og ofte ret kortvarig. Medicinsk behandling med cytostatika blev indført med busulfan i 1948 og hydroxyurea ca. 10 år senere. Den medicinske behandling medførte en mere effektiv og stabil kontrol af symptomerne, men formentlig kun en begrænset livsforlængelse. Systematiske studier over dette emne er faktisk aldrig udført.

I 1950'erne tiltog interessen for menneskets kromosomer, og der blev udviklet metoder til at undersøge dem nærmere i mikroskop. Dette førte til at 2 amerikanske læger fra Philadelphia i 1960 kunne offentliggøre, at de havde fundet den samme kromosomforandring i 7 forskellige tilfælde af CML. De troede egentlig at det var et nyt lille kromosom, og i optimisme kaldte man det Philadelphia-kromosomet, Ph-1.

Talrækken blev dog aldrig længere, og i 1973 kom forklaringen: Nyudviklede farvemethoder demonstrerede, at det var et kromosom, der havde udgangspunkt i normale. Der var blot sket en udveksling af materiale mellem kromosom 9 og kromosom 22. Der hvor de to kromosomer stødte sammen, opstod så et nyt gen. Efterfølgende fandt man ud af at dette gen gav leukæmicellen et hyperaktivt energimolekyle. Det kaldes bcr-abl og er – med et teknisk begreb – en tyrosinkinase.

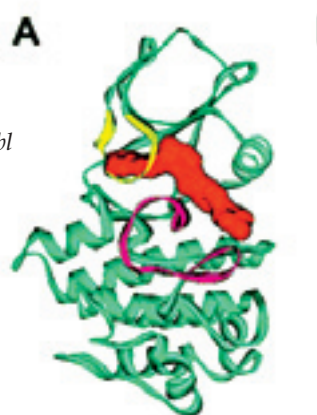


Figur 1. Kromosomundersøgelse med Philadelphia-kromosom. Til højre en skematisk tegning af de involverede kromosomer

Det næste behandlingsmæssige fremskridt skete i slutningen af 1970'erne, da man begyndte at udføre knoglemarvstransplantationer på leukæmipatienter. Selvom det kun var få patienter, var selve den kendsgerning at det uafvendelige forløb trods alt kunne afbødes af meget stor betydning. Kort efter kom de første opmuntrende resultater med interferon-behandling. En lille gruppe patienter genvandt deres normale blodproduktion, samtidig med at man ikke kunne spore rester af sygdommen med de daværende teknikker. Desværre er bivirkningerne meget store.

Det helt store gennembrud i behandling skete i 1998, da man begyndte afprøvning af stoffet imatinib (Glivec®), som er et lille molekyle der blokerer tyrosinkinase bcr-abl.

Der kom hurtigt opsigtsvækkende resultater: Selv ved blastkrise kunne man hæmme sygdommen så meget at der igen kom normal blodproduktion, og bivirkningerne var små. Da imatinib blev registreret i slutningen af 2001 begyndte en ny æra, hvor to ud af tre nye patienter opnår helt normal blodproduktion og et stabilt niveau med en minimal mængde af sygdom, som ser ud til at ligge stille år efter år. Hvor det før var meget sjældent at møde en patient, der havde været syg i 5 år, er det i dag en hverdagsagtig foreteelse. Til gengæld er blastkriserne meget sjældne, og personalet på de stationære sengeafsnit ser næsten aldrig CML patienter mere. Den typiske patient bliver nu kontrolleret fire gange årlig med en enkelt blodprøve, hvor man med den ultrafølsomme PCR teknik bekræfter at sygdommen fortsat er på minimalt niveau.



Figur 2. Imatinib-molekylet (rødt) placeret i bcr-abl tyrosinkinase (turkis), medførende hæmning

I kølvandet på imatinib er der tilmed udviklet nye hæmmere af tyrosinkinase bcr-abl, der har en stærkere binding til kinasen. Disse såkaldte anden generations hæmmere er allerede registreret til brug i de tilfælde, hvor imatinib ikke giver tilfredsstillende resultater, eller hvor bivirkningerne er for store og giver dermed yderligere bidrag til de gode samlede resultater. Producenterne har en naturlig interesse i at undersøge om de nye stoffer skal afløse imatinib som første valg ved CML, men resultaterne findes endnu ikke.

Situationen i dag er altså at CML patienter skal være i vedvarende medicinsk behandling. Et mindre antal patienter har af forskellige årsager fået afbrudt imatinib behandling, men det viser sig at sygdomsaktiviteten tiltager meget hurtigt efter behandlingens ophør. Den ultimative vision er derfor at tilføje et nyt behandlingselement, der kan fjerne de sidste små sygdomsrester. Her er forskningen stadig meget på bar bund.

For de patienter som har utilfredsstillende effekt af tyrosinkinase hæmmerne, er knoglemarvstransplantation stadig en mulighed. Udviklingen af transplantationerne medfører at flere patienter (især ældre) kan behandles, samtidig med at komplikationerne kan afbødes mere effektivt.

Nationale og Internationale Samarbejdsrelationer

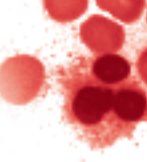
Nationale og internationale samarbejdsrelationer, herunder igangværende protokoller indenfor CML området indgår i Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme, hvor der samarbejdes med hensyn til diagnostiske og behandlingsmæssige forhold. Der er blandt andet udgivet og revideret anbefalinger for behandling, som er en tillemprning af internationale anbefalinger til danske forhold. Der er samtidig samarbejdsrelationer med transplantationsudvalget under Dansk Hæmatologisk Selskab med hensyn til integration af stamcelletransplantationerne i det samlede behandlingskoncept.

De hæmatologiske afdelinger i Danmark har i mange år samarbejdet på nordisk plan i Nordic CML Study Group, der har udviklet sig fra en interessegruppe til en forskningsaktiv studiegruppe, der har kunnet bidrage både med egne studier og samarbejdsstudier i europæiske relationer. Aktuelt er gruppen ved at lancere studiet NordCML006, der stiler mod at belyse ændringerne inden for forskellige undertyper af leukæmiceller ved to forskellige tyrosinkinaseinhibitorer. NordCML002 er rapporteret ved to internationale kongresser i 2008. NordCML003 er netop lukket for inklusion. NordCML004 måtte opgives i 2008 på grund af dårlig rekruttering. NordCML005 blev kun åbnet i Finland.

Det europæiske netværk European LeukemiaNet er åbent for interesserede hæmatologer. I CML området bidrager Danmark især inden for diagnostik, idet der i Århus udvikles software til registrering og svarafgivelse af ultrasensitive analyser (kvantitativ PCR (RQ-PCR)). Samtidig er Immunhæmatologisk laboratorium ved Hæmatologisk Afdeling i Århus blevet kalibreret mod den europæiske standard for bcr-abl og kan videre-kalibrere andre danske laboratorier, sådan at danske CML patienter kan få deres sygdomsrester målt på en international skala.

Under ELN findes desuden organisationen EUTOS, som arbejder for forbedring af CML behandling på områderne standardisering, plasma-koncentrationsmåling, registrering og vidensformidling. Der er aktive danske læger fra DSKMS i alle grene.

Medicinalindustrien er meget forskningsaktiv på CML-området, og der er jævnlig firma-sponsorede kliniske studier i form af multicenterstudier. Det vil typisk dreje sig protokoller der rekrutterer i kortere perioder, og hvor der kun indgår et mindre antal danske patienter. Selvom det formentlig er mere kostbart for firmaerne i forhold til at rekruttere i større nationer, er der fortsat interesse for at iværksætte disse studier. På den måde har danske læger tidligt erfaring med de nyeste behandlinger, hvilket er en fordel for patienterne.



Publikationer siden Stiftelsen af DSKMS

1. DUHVA IH, KARLE H, BRØNDUM-NIELSEN K, ANDERSEN MK, MADSEN HO, JOHNSEN HE. Chronic myeloid leukemia with BCR-ABL fusion genes located to both chromosome 9, cyclic leukocytosis and nodal T-lymphoblastic transformation-durable complete remission following imatinib therapy. *Leukemia* 2005;18: 671.
2. SIMONSSON B, ÖRBERG G, BJÖREMAN M, BJÖRKHOLM M, CARNESKOG J, KARLSSON K, GARHTON G, GRIMFORS G, HAST R, KARLE H, LINDER O, LJUNGMAN P, NIELSEN JH, NILSSON J, LÖFVENBERG E, MALM C, OLSSON K, OLSSON-STRÖMBERG U, PAUL C, STENKE L, STENTOFT J, TURESSON I, UDÉN AM, WAHLIN A, VILÉN L, BJERRUM OW. Intensive Treatment and Stem Cell Transplantation in Chronic Myelogenous Leukemia: Long-Term Follow-Up. *Acta Haematologica* 2005; 113: 155
3. DRUKER BJ, GUILHOT F, O'BRIEN SG, GATHMANN I, KANTARJIAN H, GATTERMANN N, DEININGER MW, SILVER RT, GOLDMAN JM, STONE RM, CERVANTES F, HOCHHAUS A, POWELL BL, GABRILOVE JL, ROUSSELOT P, REIFFERS J, CORNELISSEN JJ, NIELSEN JL, RADICH JP, SIMONSEN B, TAYLOR K, BACCARANI M, SO C, LETVAK L, LARSON RA; IRIS INVESTIGATORS. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:2408-17.
4. BJERRUM OW, STENTOFT J, DUVA I, HASSELBALCH HC. Dasatinib. A novel tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Ugeskrift for Læger* 2008;170:331-3.



SPOTLIGHT CORRESPONDENCE

Chronic myeloid leukaemia with BCR–ABL fusion genes located to both chromosomes 9, cyclic leukocytosis and nodal T-lymphoblastic transformation – durable complete remission following imatinib therapy

Leukemia (2005) 19, 671–673. doi:10.1038/sj.leu.2403662
 Published online 10 February 2005

TO THE EDITOR

The causative molecular event in chronic myeloid leukaemia (CML) is the formation of a BCR–ABL fusion gene, leading to expression of a constitutively active BCR–ABL tyrosine kinase. In most cases, the BCR–ABL fusion gene results from the translocation t(9;22), which creates a shortened chromosome 22 known as the Philadelphia (Ph) chromosome. Clinically, CML is characterised by three phases: chronic, accelerated and blastic phase. In one-third of blastic phases, the blast cells are lymphoid, usually of B-cell type. T-lymphoblastic transformation is a rare event.¹

The tyrosine kinase inhibitor imatinib is a potent inhibitor of the BCR–ABL tyrosine kinase. The drug has effect in the blastic phase of CML, but responses in lymphoid blast crisis have been of short duration.

We report a patient with an unusual Ph translocation and spontaneous oscillation in peripheral blood counts who developed a nodal T-lymphoblastic transformation and obtained a complete and durable response to treatment with imatinib. A different splicing pattern was found for BCR–ABL in blood and affected lymph node tissue.

The patient was a 56-year-old man who presented with fever for 2 months and a white blood cell count of $14 \times 10^9/l$. The bone marrow microscopy was compatible with chronic phase CML. Conventional cytogenetic analysis of bone marrow cells identified a normal male karyotype (15/15 metaphases). However, FISH revealed two BCR–ABL fusion genes in all cells (15/15 metaphases), located at chromosome bands 9q34. One chromosome 22 showed a BCR signal while the other was negative for BCR (Figure 1a). Apart from 3 months treatment with hydroxyurea, the patient was followed without treatment for 26 months as his peripheral blood counts cycled spontaneously with a median period of 60 days (range 56–63 days). The neutrophil count varied between 1.3×10^9 and $89.3 \times 10^9/l$, and the lymphocyte count varied between 0.1×10^9 and $1.3 \times 10^9/l$.

analysis including FISH for BCR–ABL showed no change. Histological and immunological examination of a lymph node was compatible with lymphoblastic lymphoma of the T-cell type. The tumour cells were positive for CD3, CD5, Mib1 and TdT. FISH analysis of the lymph node tissue showed BCR–ABL positivity in most of the cells. In many cells, two fusion signals were found, compatible with the transformed cells having the same variant Ph translocation as the marrow cells (Figure 1b).

BCR–ABL fusion-transcripts were measured by real-time quantitative PCR as previously described,² but the levels of BCR–ABL were related to the 'house keeping' transcript beta-glucuronidase (GUS) instead of BCR.³ The actual ratio BCR–ABL (b2a2 + b3a2)/GUS was 0.99 in blood and 1.66 in lymph node tissue, respectively. In blood, the ratio between b3a2 and b2a2 was 0.92 while b3a2 was expressed at a level 260 times higher compared with b2a2 in lymph node tissue at transformation.

The patient was started on treatment with imatinib 600 mg daily. After 3 weeks, he was clinically well without lymphadenopathy and after 5 weeks he was in complete haematologic remission. After 2 weeks, treatment with imatinib was temporarily stopped because of grade III nonhaematologic toxicity. A week later, imatinib was restarted at 400 mg daily with no recurrence of side effects. No evident cyclical changes in peripheral blood counts were seen during imatinib treatment. A major cytogenetic response (5% Ph+ cells, 1/20 metaphases) was obtained after 6 months. However, complete cytogenetic remission was not obtained after 2 years and the dose of imatinib was increased to 600 mg daily which led to complete cytogenetic remission. The ratio BCR–ABL/GUS in peripheral blood after 35 months treatment with imatinib was 1.6×10^{-4} , an almost 4 log reduction compared with the level at diagnosis. Only b3a2 transcripts were found at this time, while b2a2 transcripts were below the level of detection.

The patient is still in complete clinical, haematologic and cytogenetic remission 39+ months following start of treatment with imatinib.

The reported patient had spontaneous oscillation in peripheral blood neutrophil and lymphocyte counts.

Kommentar:

En case rapport om en patient med kronisk myeloid leukæmi (CML) med en atypisk Philadelphia translokation og en sjælden klinisk præsentation med cyklisk leukocytose og nodal T-lymfoblastær transformation i lymfeknuder. Patienten blev behandlet til komplet remission med Imatinib.

Duhva IH et al. Leukemia 2005;18: 671.

Correspondence: Dr. Ingrid Uhlenhuth, Department of Haematology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev, Denmark; Fax: +45 44535067;
 E-mail: inhd@herlevhosp.kbh.amt.dk
 Received 11 October 2004; accepted 16 December 2004; Published online 10 February 2005

At the time of nodal transformation, the marrow morphology was compatible with chronic phase CML. In 10 of 26 reported patients with T-lymphoblastic transformation of CML, a predominant extramedullary component was found.⁴

Treatment of lymphoid blast crisis in CML with imatinib has resulted in complete haematologic response in 20%, but most

Original Paper

Acta
Haematologica

Acta Haematol 2005;113:155–162
DOI: 10.1159/000084445

Received: December 18, 2003
Accepted after revision: July 2, 2004

Intensive Treatment and Stem Cell Transplantation in Chronic Myelogenous Leukemia: Long-Term Follow-Up

Bengt Simonsson^a Gunnar Öberg^a Mats Björemar^b Magnus Björkholm^c Jan Carneskog^{d,†}
Karin Karlsson^b Gösta Gahrton^a Gunnar Grimfors^{c,†} Robert Hast^c Hans Karle^m Olle Linder^b
Per Ljungmanⁿ Johan L. Nielsen^k Jonas Nilsson^f Eva Löfvenberg^g Claes Malm^h Karin Olssonⁿ
Ulla Olsson-Strömberg^a Christer Paul^e Leif Stenke^c Jesper Stentoft^k Ingemar Turessonⁱ
Ann-Marie Udénⁿ Anders Wahlin^g Lars Vilén^j Ole Weis-Bjerrum^l for the Danish and Swedish
CML Study Groups

Kommentar:

Et eksempel på den nordiske gruppes samarbejdsprojekter: Et mangeårigt projekt med interferon og kemoterapi påbegyndt før imatinib æraen: En intensiv kombinationsbehandling med kemoterapi og interferon gav hos selekterede patienter lige så høj overlevelse som i sammenlignelige grupper, behandlet med stamcelle transplantation.

Simonsson B et al. Acta Haematologica 2005;115:155-162

Key Words

Chemotherapy, intensive · Chronic myelogenous leukemia · Interferon · Stem cell transplantation, autologous and allogeneic

Abstract

In the present study we combined interferon (IFN) and hydroxyurea (HU) treatment, intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation (SCT) in newly diagnosed chronic myelogenous leukemia patients aged below 56 years, not eligible for allogeneic SCT. Patients who had an HLA-identical sibling donor and no contra-indication went for an allogeneic SCT (related donor, RD). After diagnosis, patients not allotransplanted received HU and IFN to keep WBC and platelet counts low. After 6 months patients with Ph-positive cells still present in the bone marrow received 1–3 courses of intensive chemotherapy. Those who became Ph-negative after IFN

+ HU or after 1–3 chemotherapy courses underwent autologous SCT. Some patients with poor cytogenetic response were allotransplanted with an unrelated donor (URD). IFN + HU reduced the percentage of Ph-positive metaphases in 56% of patients, and 1 patient became Ph-negative. After one or two intensive cytotherapies 86 and 88% had a Ph reduction, and 34 and 40% became Ph-negative, respectively. In patients receiving a third intensive chemotherapy 92% achieved a Ph reduction and 8% became Ph-negative. The median survival after auto-SCT (n = 46) was 7.5 years. The chance of remaining Ph-negative for up to 10 years after autologous SCT was around 20%. The overall survival for allo-SCT RD (n = 91) and URD (n = 28) was almost the same, i.e. ≈ 60% at 10 years. The median survival for all 251 patients registered was 8 years (historical controls 3.5 years). The role of the treatment schedule presented in the imatinib era is discussed.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

KARGER

Fax +41 61 206 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2005 S. Karger AG, Basel
0001-5792/05/1133-0155\$22.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/aha

Bengt Simonsson
Department of Internal Medicine
University Hospital
SE-75183 Uppsala (Sweden)
Tel. +46 18 611 44 01, Fax +46 18 55 11 41, E-Mail bengt.simonsson@medsci.uu.se

ORIGINAL ARTICLE

Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia

Brian J. Druker, M.D., François Guilhot, M.D., Stephen G. O'Brien, M.D., Ph.D., Insa Gathmann, M.Sc., Hagop Kantarjian, M.D., Norbert Gattermann, M.D., Michael W.N. Deininger, M.D., Ph.D., Richard T. Silver, M.D., John M. Goldman, D.M., Richard M. Stone, M.D., Francisco Cervantes, M.D., Andreas Hochhaus, M.D., Bayard L. Powell, M.D., Janice L. Gabrilove, M.D., Philippe Rousselot, M.D., Josy Reiffers, M.D., Jan J. Cornelissen, M.D., Ph.D., Timothy Hughes, M.D., Hermine Agis, M.D., Thomas Fischer, M.D., Gregor Verhoef, M.D., John Shepherd, M.D., Giuseppe Saglio, M.D., Alois Gratwohl, M.D., Johan L. Nielsen, M.D., Jerald P. Radich, M.D., Bengt Simonsson, M.D., Kerry Taylor, M.D., Michele Baccarani, M.D., Charlene So, Pharm.D., Laurie Letvak, M.D., and Richard A. Larson, M.D., for the IRIS Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Kommentar:

Fem års opfølgelse af det banebrydende IRIS-studie, der medførte godkendelse af imatinib behandling som primær behandling ved CML. Desuden en kohorte af patienter, som fortsat følges og derved bidrager væsentlig til vores viden om sygdommens nuværende forløb.

Druker BJ et al. New England Journal of Medicine 2006;355:2408-17

RESULTS

The median follow-up was 60 months. Kaplan-Meier estimates of cumulative best rates of complete cytogenetic response among patients receiving imatinib were 69% by 12 months and 87% by 60 months. An estimated 7% of patients progressed to accelerated-phase CML or blast crisis, and the estimated overall survival of patients who received imatinib as initial therapy was 89% at 60 months. Patients who had a complete cytogenetic response or in whom levels of BCR-ABL transcripts had fallen by at least 3 log had a significantly lower risk of disease progression than did patients without a complete cytogenetic response ($P<0.001$). Grade 3 or 4 adverse events diminished over time, and there was no clinically significant change in the profile of adverse events.

CONCLUSIONS

After 5 years of follow-up, continuous treatment of chronic-phase CML with imatinib as initial therapy was found to induce durable responses in a high proportion of patients. (ClinicalTrials.gov number, NCT00006343.)

Dasatinib

En ny tyrosinkinaseinhibitor til behandling af kronisk myeloid leukæmi

Overlæge Ole Weis Bjerrum, overlæge Inge Hagh Dufva, afdellingslæge Jesper Stentoft & professor Hans Carl Hasselbalch

Rigshospitalet, Finsenscentret, Hæmatologisk Klinik, Hørlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling L, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kræftcenteret, Hæmatologisk Afdeling R, og Odense Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling X

Resume

Kronisk myeloid leukæmi karakteriseres ved en abnorm tyrosinkinase i de klonale cellers cytoplasma. Enzymet dannes fra et fusionsgen på Philadelphia-kromosomet. Genet opstår ved translokation mellem kromosomerne 9 og 22. Forståelsen af tyrosinkinases biologiske rolle førte til revolutionerende målrettet behandling, hvor det adenosintrifosfatbindende sted hæmmes af et lille molekyle – imatinib. Hvis behandling med imatinib giver utilstrækkelig virkning eller for mange bivirkninger, kan der nu gives behandling med en andengenerationstyrosinkinaseinhibitor – dasatinib.

Philadelphia-kromosomet er det derivative kromosom 22, som opstår ved translokation af DNA på de lange arme af kromosom 9 og 22. BCR-ABL refererer til det fusionsgen som opstår, når ABL-genet fra kromosom 9 translokeres til BCR-genet på kromosom 22. Philadelphia-kromosomet forekommer karakteristisk ved kronisk myeloid leukæmi (CML).

Patofysiologisk koder BCR-ABL for en autonom tyrosinkinase (TK) med aktivitet i cytoplasmaet. Den konstitutivt aktive TK medfører klonal myeloproliferation ved CML.

TK, som opstår ved fusion af FIP1L1-genet og genet for *platelet-derived growth factor* α ved hypereosinofilt syndrom. Imatinib virker ikke ved alle TK-relaterede sygdomme, hvilket skyldes strukturelle hindringer, eller at pågældende TK ikke er afgørende for sygdommens udvikling. Anvendelse af imatinib kan medføre selektion af muterede former for ABL-kinase. Der er nu markedsført en andengenerations-TK-inhibitor, dasatinib.

Virkningsmekanismer og farmakokinetik

Dasatinib er en pyrido [2,3-d] pyrimidin-TK-inhibitor, som er 300-fold mere potent i hæmningen af ABL-kinasen end imatinib [2] og samtidig virksom over for de fleste BCR-ABL-mutanter bortset fra T315I, F317L og D276G [2]. Imatinib kan alene binde sig til ABL-kinasen i inaktiv form, mens dasatinib også bindes til ABL-kinasen i aktiv form [3]. Ligeledes kræver dasatinib ikke så mange kontaktpunkter i ABL-kinasen som imatinib for at virke [4]. Ud over ABL-kinasen hæmmer dasatinib også de såkaldte SRC-TK og blokerer derigennem for andre signaltransduktionsveje i den maligne celle [2].

Dasatinib absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Således opnås der en plasmakoncentration på 100-200 nM ca. to timer efter oral indgift. Plasmahalveringstiden er ca. fem timer. Stoffet metaboliseres i betydelig grad og udskilles primært gennem feces (85%).

Kendte interaktioner

Dasatinib metaboliseres via CYP3A4 i leveren, hvorfor hæmmere af dette enzymesystem (bl.a. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol) kan påvirke dasatinibs farmakokinetik.

Kommentar:

Imatinib er standard behandling til patienter med kronisk myeloid leukæmi. Nogle patienter tåler ikke imatinib og udvikler resistens overfor præparatet. Begge scenarier kan nødvendiggøre et behandlingsskift. I denne artikel præsenteres en ny såkaldt 2. generations tyrosinkinase hæmmer – dasatinib.

Bjerrum OW. Ugeskrift for Læger 2008; 170:331-3

Imatinib er et eksempel på en tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der overfører energi i en kloft i molekylet fra ATP til substratet. Kloften er strukturelt forskellig i forskellige TK [1].

Imatinib er det første eksempel på en tabletbehandling med begrænsede bivirkninger og høj adenosintrifosfatkompetitiv effekt – en TK-inhibitor. Imatinib blev førstevalgsbehandling ved CML i 2002 og har vist sig effektiv også mod den

hæmmes betydeligt af midler mod ulcussygdom.

Monitorering af effekt og kliniske studier

Ved CML vurderes behandlingseffekten på tre niveauer: 1) hæmatologisk: celletællinger i blod og knoglemarv (*major hæmatologisk respons* (MHR): normale eller subnormale værdier) og 2) cytogenetisk: karyotype i dyrkede knoglemarvs-

ABSTRACTS/POSTERS

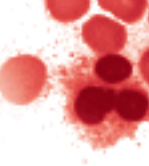
1. M BACCARANI, I HAZNEDAROGLU, K PORKKA, F CASTAGNETTI, D ALBERTI, G ALIMENA, M AMABILE, H BOSTROM, H HJORTH-HANSEN, V KAIRISTO, G MARTINELLI, J NIELSEN, F PALANDRI, F PANE, G REGE-CAMBRIN, D RUSSO, G SAGLIO, G SPECCHIA, N TESTONI, O WEISS-BJERRUM, G ROSTI, B SIMONSSON. A Prospective Randomized Study of Imatinib 400 MG VS 800 MG as a Frontline Therapy in SOKAL High Risk (HR) Ph-pos Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients. EHA European Hematology Association 13th annual meeting Copenhagen june 2008. Abstract/oral præsentation # 0405.

2. M BACCARANI, F CASTAGNETTI, B SIMONSSON, K PORKKA, IBRAHIM C. HAZNEDAROGLU, A NAGLER, F PALANDRI, GR CAMBRIN, L LEVATO, F PALMIERI, E ABRUZZESE, U ÖZBEK, V KAIRISTO, H BOSTROM, J L NIELSEN, H HJORTH-HANSEN, OW BJERRUM, N TESTONI, G MARTINELLI, F PANE, MD, G SAGLIO G ROSTI. Cytogenetic and Molecular Response to Imatinib in High Risk (Sokal) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results of An European Leukemianet Prospective Study Comparing 400 Mg and 800 Mg Front-Line. ASH American Society of Hematology 50th annual Meeting, San Francisco December 2008. Abstract/Oral presentation # 0185.

3. G SAGLIO, HM. KANTARJIAN, A HOCHHAUS, YT GOH, T MASSZI, R PASQUINI, F MALOISEL, MB BRADLEY-GARELIK, C ZHU, H DOMBRET. Dasatinib 140 Mg Once Daily (QD) Demonstrates Equivalent Efficacy and Improved Safety Compared with 70 Mg Twice Daily (BID) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase (CML-BP): 2-Year Data from CA180-035. ASH American Society of Hematology 50th annual Meeting, San Francisco December 2008. Abstract/Poster #3226

AFHANDLINGER

1. Ph.d. Stentoft J. "Clinical Applications of RQ-PCR in Leukemia". Ph.d-afhandling forsvaret den 9.maj 2007 ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet.



4.3. Det Hypereosinofile Syndrom

af Ole Weis Bjerrum, Christen Lykkegaard Andersen

Historik

Den eosinofile er en af de mere anonyme granulocytter i blodet og udgør normalt under 5 % af de hvide blodlegemer. Det er en meget aktiv celle med et stort repertoire af enzymer, proteiner og signalstoffer, der kan frigives til omgivelserne. Cellen blev beskrevet i 1872, i forbindelse med indførelse af fortsat anvendte farvemetoder, og opkaldt efter de store højrrøde korn, som ses meget tydeligt i cellens indre ved lysmikroskopi.

Forekomst

Den eosinofile granulocyt aktiveres ved parasitære mave-tarm infektioner som f.eks. giardia eller rundorme m.fl., og ved astma og atopiske lidelser. Patienter med de sygdomme udgør den hyppigste årsag til forhøjet antal eosinofile i blodet ($> 0.5 \times 10^9/L$). Tillige optræder eosinofili ved bindevævs-sygdomme og vaskulitis – f.eks. indgår eosinofili som kriterium for diagnosen Churg-Strauss Syndrom – og kan findes som ledsagefænomen ved kræftsygdomme. Formentligt er eosinofilien hos flertallet af de patienter også reaktiv / sekundær, udløst af cytokinsignaler, som regulerer den normale produktion af eosinofile og aktivering af cellen.

"Det Hypereosinofile Syndrom"

I en menneskealder er beskrevet en sjælden gruppe patienter, typisk midaldrende, som ikke havde andre sygdomme som årsag til eosinofili. I en årrække har patienterne været karakteriseret som det "hypereosinofile syndrom", en eksklusionsdiagnose med mange forskellige manifestationer. Patienterne frembyder varierende grader af funktionel knoglemarvspåvirkning på grund af overproduktion af eosinofile eller organinsufficiens på grund af frigivelse af enzymer og reaktive forbindelser fra eosinofile granulocytter i vævene. Gennem årene har kliniske opgørelser vist, at for den samlede gruppe af patienter med for højt eosinofiltal i blodet er hjerte-, lunge-, neurologiske og dermatologiske komplikationer optrædende relativt hyppigt. Dvs., at op mod 2/3 af patienterne kan risikere dårlig hjertefunktion, visende sig lignende den mere almindelige åreforkalkning i hjertets kranspulsårer. Astma eller såkaldt restriktiv lungeinsufficiens kan ses hos mere end 1/3, og noget hyppigere kan findes følger efter blodprop i nervesystemet, nervebetændelser med påvirkning af følesans eller kraft, og udslæt, sår, kløe i huden. Symptomerne er ikke generelt relateret til hvor mange eosinofile, der er i blodet.

Kliniske Fænotyper

Denne gruppe af patienter med uforklaret hypereosinofili har været anset for at have en primært eosinofil sygdom. Der har været to mere typiske kliniske billeder. Et sygdomsbillede (den myeloide) med forstørret milt, blodmangel og hyppigt hjertepåvirkning og oftere optrædende hos mænd. En anden og mindre gruppe (den lymfatiske) er karakteriseret ved kløe, udslæt, lunge-symptomer med tør hoste og åndenød og hyppigere optrædende hos kvinder.

Molekylærbiologisk Diagnostik

Siden årtusindeskiftet har molekylærbiologiske metoder og kromosomanalyser bidraget væsentligt til at afdække specifikke sygdomsmekanismer hos patienter med ellers uforklaret eosinofili. Således findes hos pt'er med "myeloid eosinofili" ofte en særlig mutation, som på kromosom 4 giver anledning til dannelse af et fusionsgen, der danner et særegent protein – en tyrosinkinase – der betinger

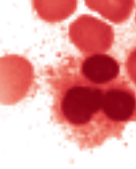
eosinofili. Hos patienter med den lymfatiske variant kan påvises en T-celle-receptor på lymfocytter, som dermed synes at forklare eosinofilen, fordi de pågældende lymfocytter danner interleukin-5, der fremmer dannelse af eosinofile i knoglemarven. Der kan nævnes andre kromosom-forandringer, som på den måde synes at forklare, hvorfor eosinofili udvikles. Det hypereosinofile syndrom er derfor i stigende grad en eksklusionsdiagnose, som kan afklares diagnostisk som selvstændige sygdoms-enheder med eosinofili og risikoen for organpåvirkning som det fælles træk. Især kromosom og molekylærbiologiske metoder er vigtige for at påvise forandringer, der dokumenterer, at der foreligger en klonal tilstand med ukontrolleret celleproduktion, principielt af ondartet natur.

Behandling

Behandlingen af eosinofili var længe begrænset til binyrebarkhormon og milde former for kemo-terapi for at begrænse antallet af eosinofile i blodet, men ofte med symptomlindring for øje. For mange andre patienter med uforklaret eosinofili har de behandlinger kun kortvarig eller dårlig virkning, og ingen patienter helbredes hermed. Derfor er den præcise diagnostik med påvisning af f.eks. gener, der danner tyrosinkinaser afgørende for at kunne anvende målrettede behandlinger, der kan hæmme det unormale enzym. Udviklingen kan på den måde for nogle patienter sammenlignes med det rationale for behandling, der er etableret ved kronisk myeloid leukæmi, CML (se dette), og det samme middel, imatinib (Glivec[®]), er meget effektiv til patienterne med en forandring på kromosom 4 eller 5. Bivirkningerne er ofte minimale, og selv om behandlingen fortsat ikke er kurativ, er det et eksempel på rationel terapi, når kendskab til sygdomsmekanismer lægges til grund for behandling. Også andre midler, f.eks. alfa-interferon, har fundet plads i behandlingen, men med risiko for en del bivirkninger. Indenfor de næste år kan der blive mulighed for at anvende antistof mod interleukin-5 som en behandling. Det er for alle patienter vigtigt at være opmærksom på risiko for organpåvirkning og behandle de symptomer, patienter kan frembyde.

Konklusion

Over få år er der sket en meget gunstig udvikling indenfor diagnostik og behandling af tilstande med uforklaret eosinofili. Det findes vigtigt at henvise patienter til afdelinger med adgang til de specifikke analyser og interesse for behandling af eosinofili i Danmark. Der er etableret et samarbejde under den Nordiske Studiegruppe for Myeloproliferativ Sygdom, som er ved at udarbejde kliniske retningslinier. I den Danske Studiegruppe for Myeloid Sygdom forberedes en oversigtsartikel indsendt til Ugeskrift for Læger i 2009.



Referencer

1. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Eng J Med* 2003, 348: 1201 – 1214.
2. Gotlib J, Cross NCP, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification and modern therapy. *Best Practice & Res Clinical Haematology* 2006, 19: 535 – 569.
3. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006, 133: 468 – 492.
4. Tefferi A & Vardimann JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008, 22: 14 – 22.

4.4. Systemisk Mastocytose

af Marianne Tang Severinsen og Ole Weis Bjerrum

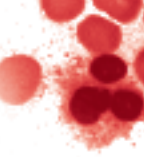
Mastcellen har sin oprindelse blandt de myeloide (ikke lymfatiske) celler i knoglemarven. Som den eneste celle, der udvikles i dette miljø bevarer den følsomhed for påvirkning af stamcelle factor (SCF) via en speciel receptor (cKIT, CD117) i celleoverfalden også efter færdigudvikling. Aktivisering af cKIT med SCF bevirker cellevækst og differentiering via en tyrosinkinase aktivitet under celleoverfladen i cytoplasmaet. Mastcellen findes i hud, bindevæv og slimhinde, især i luftveje, hvor den normalt deltager i immun-respons under påvirkning af også mange andre faktorer, blandt andre IgE. Som den eneste myeloide celle kan mastcellen danne og frigive histamin og heparin, og under laboratorie-faciliteter kan mastceller overleve måneder til år i cellekultur, i modsætning til øvrige celler af myeloid oprindelse, der er væsentligt mere kortlivede.

Normalt er aktivisering og funktion af mastceller reguleret som alle andre fysiologiske forhold i kroppen. Ved mastocytose ses en unormal vækst af mastceller. Sygdommen hører til de myeloproliferative sygdomme og er ofte klonal. Årsagen er uden involvering af JAK2 genet, som ved andre myeloproliferative tilstande, og uden translokation mellem kromosom 9 og 22 som ved kronisk myeloid leukæmi. Men mange tilfælde (80 %) skyldes en mutation i cKIT-genet, denne ændring medfører en autoaktivering af cKIT hvilket bevirker øget vækst. Der skelnes mellem en større gruppe patienter som alene har kutan mastocytosis (alene symptomer fra hud med udslæt, typisk såkaldt urticaria pigmentosa, leopardpletter) samt en mindre gruppe (ca 25%) der også / eller har organinvolvering med infiltration af mastceller i langt højere antal end normalt i knoglemarv (blodmangel, blodplademangel), lever, milt og lymfeknuder (palpable), osteoporose (med sammenfald, hyppigere fraktur) og almensymptomer (eks væggtab, feber).

Aktivisering af mastceller f.eks. ved binding af IgE, komplementfaktor C3a, SCF med flere til en receptor på overfladen af mastcellen fører til frigivelse af intracellulære depoter af histamin, heparin, tryptase, og en række andre signalstoffer. Derved udløses reaktioner lokalt i vævet eller systemisk i kroppen. Reaktionerne kommer især til udtryk som "overfølsomhed" med forsnævring i luftveje (astma), udvidelse af blodårer (rødme, hævelse, blodtryksfald og besvimelse / shock, hovedpine), sekretproduktion i luftveje (hoste) eller tarm (diare), øget produktion af mavesyre (mavesår), knogleskørhed (pga heparin-virkning) og symptomer i huden grundet lokale karreaktioner (eksem, kvadler (urticaria). Symptomerne kan have anfaldsvis karakter, f.eks. ved udsættelse for faktorer der medfører IgE produktion, og symptomerne kan være varierede hos forskellige patienter.

Mastocytose forekommer af og til sammen med andre blod- eller lymfekirtel-sygdomme, især andre myeloide sygdomme (myeloproliferative- og myelodysplastiske syndromer), men også akut leukæmi og malignt lymfom. Formentligt optræder denne sammenhæng grundet en sygdom i en tidlig hæmopoietisk stamcelle i knoglemarven eller aktivisering via faktorer frigivet som følge af f.eks. en lymfom-sygdom. I så fald afhænger manifestation også og prognose især af den hæmatologiske "grund"-sygdom, medens mere kroniske tilfælde med få symptomer (indolent systemisk mastocytosis) udgør en variant som synes mere udtryk for en regulær mastcellesygdom. Mastcellesygdomme er meget sjældne, og ekstremt sjældent kan findes mastcelle tumorer eller leukæmi.

Påvisning af mastcelleaktivitet kan måles ved s-tryptase, hvor en klart forhøjet værdi er meget karakteristisk og vedvarende højt niveau indikativ for mastcelleinvolvering. Mastceller i øget antal i hud, organer og herunder knoglemarv findes morfologisk ved lysmikroskopi efter tryptase-farvning eller



immunhistokemi for cKIT (CD117). Det udgør et væsentligt kriterium for at stille diagnosen systemisk mastocytosis. Også ved mastcellesygdom har udvikling indenfor cytogenetik og molekylærbiologi medført en bedre forståelse og mulighed for diagnostik, herunder påvisning af mutationer i cKIT. Tillige er der en relation til sygdomme med eosinofili. Hos de patienter sker en mutation på kromosom 4, som ikke involverer cKIT, men medfører dannelse af et nyt fusionsgen, som danner tyrosinkinase FIP1L1-PDGFRa, og sygdommen anses for en hypereosinofil tilstand, om end der også er betydelig mastcelleaktivitet.

Hudsymptomerne med udslæt, kløe behandles symptomatisk, og generelt har anvendelse af antihistamin en naturlig plads i forløbet for alle patienter med mastocytose. Hud-symptomer kan også forsøges mildnet med ultraviolet lysbehandling. Anfald af mastcelleaktivering kan være dramatiske med shock eller astma og gøre det nødvendigt med umiddelbar adrenalin indgift. Det er undtagelsen blandt de som nævnt sjældne sygdomme med mastcelleinvolvering, hvor behandling ved association med en anden blodsygdom som regel håndteres efter den pågældende sygdom, og med virkning på mastcelle-udløste symptomer. For indolente tilfælde med f.eks. tiltagende milt-lever- eller lymfeknude forstørrelse, eller knoglemarvsinvolvering er vist god effekt af både alfa-interferon eller især cladribine. Helbredelse kan dog ikke opnås herved, men længerevarende remissionsperioder er rapporteret. Da cKIT har funktion som en tyrosinkinase var der forventning om, at imatinib som den først udviklede tyrosinkinase inhibitor også kunne hæmme mastcelleaktivitet. Desværre har flertallet af patienter med mastocytosis en mutation i cKIT som gør den resistent for virkning af imatinib. Det er endnu ikke afklaret om behandling med 2.generations tyrosinkinase inhibitorer virker bedre, men foreløbige resultater er lovende.

Der er en interessegruppe under DSKMS som har fokuseret på mastcellesygdomme, og er ved at videreudvikle et fælles oplæg til anvendelse ved diagnostik og behandling i overensstemmelse med internationale retningslinier. Der er etableret et paneuropæisk netværk, the European Competence Network on Mastocytosis med website <http://www.univie.ac.at/ecnm/> Der er taget initiativ til en henvendelse fra DSKMS til dette faglige netværk mhp en formel tilknytning i Danmark.

Referencer

1. Metcalfe DD.: Mast cells and mastocytosis. Blood 2008, 112: 946-956.
2. Valent P.: Systemic mastocytosis. Cancer Treat Res 2008, 142: 399 – 419.
3. Pardanani A., Akin A. & Valent P.: Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. Best Practice & Res Clin Haematology 2006, 19: 595 – 615.

4.5. Det Myelodysplastiske Syndrom (MDS)

af Lars Kjeldsen

Myelodysplastiske syndromer er en heterogen gruppe af klonale knoglemarvssygdomme præget af ineffektiv hæmatopoiese med varierende grader af svigtende knoglemarvsvfunktion involverende en eller flere cellelinjer. Omkring 30% af patienter med MDS vil udvikle akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommene blev første gang beskrevet og klassificeret ved Bennett et al i 1982 med den såkaldte FAB-klassifikation, der siden er afløst af en WHO-klassifikation, der senest er opdateret i 2008.

Epidemiologi

Sygdommen har en incidens på omkring 4/100.000 med en medianalder ved debut på 65 til 70 år. Sygdommen er således sammen med kronisk lymfatisk leukæmi en af de hyppigste hæmatologiske sygdomme blandt ældre med en incidens for personer >70 år der anslås til 15-50/100.000.

Diagnose og prognosticering

Diagnosen stilles ved undersøgelse af knoglemarv, der klassisk findes hyperplastisk med dysplastiske forandringer i én eller flere cellelinjer og i visse tilfælde med en øget forekomst af myeloblaster. Diagnosen understøttes af karakteristiske kromosomale forandringer, der findes hos ca. 50%. Den seneste WHO klassifikation inddeler MDS i 7 undertyper baseret på antallet af afficerede cellelinjer, forekomst af ringsideroblaster (over eller under 15%), den procentuelle andel af blaster i blod og knoglemarv samt cytogenetiske fund (specielt forekomst af klassisk deletion af 5q). De forskellige MDS undertyper har meget varierende prognose, som yderligere kan karakteriseres ved den såkaldte IPSS score, der inddeler sygdommen i 4 prognostiske grupper (lav risiko, intermediær-1, intermediær-2 og højrisko) på baggrund af antallet af cytopenier, den procentuelle forekomst af blaster i knoglemarven samt cytogenetiske fund. Jo højere risikogruppe jo kortere overlevelse og jo større risiko for transformation af sygdommen til AML (se nedenstående tabel).

Risiko gruppe	Median overlevelse (år)	Tid til udvikling af AML (for 25 % i år)
Low risk (LR)	5.7	9.4
Int-1	3.5	3.3
Int-2	1.2	1.1
High risk (HR)	0.4	0.2

Patogenese

Ved de mindre fremskredne former for MDS uden øget blastforekomst er der tale om ineffektiv hæmatopoiese på baggrund af øget apoptose og forekomst af proinflammatoriske cytokiner og aktiverede T-lymfocytter. De mere fremskredne former er præget af øget proliferation og såkaldt epigenetiske forandringer med hypermethyleringer af vigtige cellecycklusregulerende gener/tumor suppressorer, der dermed inaktiveres.

Symptomer

Kardinalsymptomerne er udløst af det karakteristiske knoglemarvssvigt, der giver anledning til anæmi, der findes hos 80% ved debut. Ved affektion af andre cellelinjer ses varierende grader af infektions- og blødningstilbøjelighed.

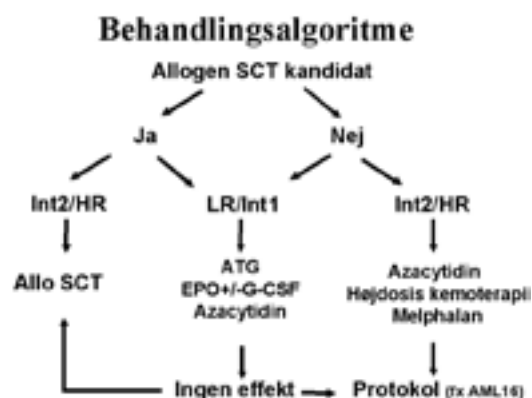
Behandling

For mange patienter med MDS er hovedbehandlingen transfusioner og behandling af infektioner med antibiotika, specielt hos patienter med neutropeni. Ved større slimhindeblødninger gives trombocyttransfusioner. Patienter med lavrisiko MDS og stort transfusionsbehov kan få problemer med jernphobning og bør behandles med jernchelerende midler ved forventet overlevelse over 5 år.

Eneste helbredende behandling af MDS er allogen stamcelletransplantation, der med udviklingen af non-myeloablative teknik nu kan tilbydes patienter op til en alder omkring 70 år. Ved fremskreden MDS (IPSS Int-2 og HR) bør transplantationen udføres så snart en egnet donor er identificeret, mens patienter med IPSS Int-1 først bør henvises, når andre behandlingsmuligheder har svigtet eller ved mindste tegn på sygdomsprogression. En forudsætning for succesfuld non-myeloablative transplantation er at en evt. øget blastforekomst er bragt under 5% inden transplantationen.

Ved ikke fremskreden MDS (IPSS LR og Int-1) vil omkring 75% af patienter med se-erythropoietin < 500 U/l og transfusionsbehov på < 2 portioner SAG-M pr måned respondere på erythropoietinbehandling eventuelt i kombination med G-CSF. Patienterne bliver ofte transfusionsafhængige igennem flere år og data tyder på en bedret overlevelse for erythropoietinbehandlede MDS patienter sammenlignet med ubehandlede med tilsvarende sygdom. Et fåtal af patienter med ikke fremskreden MDS uden ringsideroblaster responderer på immunsuppressiv behandling med anti-thymocytglobulin eventuelt i kombination med cyklosporin A. Dette gælder specielt yngre patienter med kortvarigt transfusionsbehov og forekomst af vævstype HLA-DR15. Ved IPSS Int-1 med stort transfusionsbehov uden effekt af ovenstående behandlinger kan azacitidin-behandling forsøges.

Ved fremskreden MDS med IPSS Int-2 og HR eller MDS/AML med 20-30% blaster (uden allogen transplantationsmulighed) er primærbehandlingen demetylerende kemoterapi i form af azacitidin. Azacitidin gives subkutant i 5-7 på hinanden følgende dage hver 4. uge og der bør gives minimum 4-6 behandlingsserier før evaluering af behandlingsrespons (knoglemarvsundersøgelse), med mindre der undervejs er oplagte tegn på sygdomsprogression. Nyere data har demonstreret at azacitidin sammenlignet med konventionel behandling signifikant bedrer overlevelsen og udsætter tid til AML transformation. Azacitidin er således det første lægemiddel indregistreret til behandling af MDS i såvel USA som Europa. Kun hos yngre patienter med normal LDH og ikke ugunstig cytogenetik bør AML lignende kemoterapi overvejes ved fremskreden MDS eller MDS/AML. En-



kelte patienter med fremskreden MDS og normal cytogenetik og hypo- til normocellulær knoglemarv responderer på lavdosis melphalan (2 mg dagligt i 4-8 uger) med normalisering af hæmatologiske parametre undertiden af helt op til 1 års varighed.

Uanset de nye behandlingsmuligheder, er prognosen for en stor del af patienter med MDS fortsat ringe, hvorfor der er behov for eksperimentel behandling i protokollerede undersøgelser.

DSKMS – Arbejdsgruppen Myelodysplastisk syndrom:

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

Nordisk MDS gruppe har udarbejdet "Guidelines for diagnosis and treatment of MDS". Lars Kjeldsen er koordinator for arbejdsgruppen, som også har dansk deltagelse ved Mette Holm. Første udkast forelå i 2004, og er siden opdateret i november 2006 og senest i december 2008. Guidelines er tilgængelige på Nordisk MDS gruppes hjemmeside <http://www.nordicmds.org/>. De Nordiske guidelines fungerer som referenceprogram for udredning og behandling af MDS i Danmark og ved DSKMS møder har danske medlemmer af gruppen givet input til opdateringen af de nordiske guidelines.

Protokolleret behandling siden 2004

I regi af Nordisk MDS gruppe:

NMDSG02B. Induction chemotherapy followed by azacytidine in CR. For patients with high risk MDS not candidates for curative approaches). Lukket for protokol.

NMDSG02A. Treatment of the anemia in MDS with darbepoetin. For patients with low risk MDS, age > 65 y). Lukket for protokol

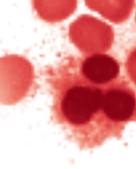
NMDSG07A: A multicentre phase II study of the efficacy and safety of lenalidomide in high-risk myeloid disease (high-risk MDS and AML) with a karyotype including del(5q) or monosomy 5. Åben for inclusion. Deltagelse af hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Herlev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

I regi af UK NCRI:

AML15: UK NCRI trial for treatment of AML patients (including MDS-AML) 18-60 years of age. Lukker for inclusion 5-1-2009. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager.

AML16: UK NCRI trial for treatment of advanced MDS and AML (including MDS-AML) for patients above the age of 60 years. Divided in an intensive and a non-intensive part including nonmyeloablative SCT for patients with a matching donor. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager.

AML17: UK NCRI Working Parties on leukaemia in adults (age < 60 years) and children. Trial in acute myeloid leukaemia and advanced MDS. Forventes at åbne for protokol n i foråret 2009. Hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospitaler i Ålborg og Århus, Odense Universitetshospital,



Herlev Universitetshospital og Rigshospitalet deltager.

Firmasponsoreret protokol

EPIC study (initieret af Novartis Healthcare AB). Efficacy and safety of deferasirox in transfusion induced iron overload. Lukket for inklusion, flere danske centre deltog med inklusion af flere patienter, herunder en del med MDS.

Publikationer

Følgende MDS relatede artikler er publiceret siden 2004 med danske medlemmer af DSKMS som medforfattere;

1. Aggerholm A, Holm MS, Guldberg P, Olesen LH, Hokland P. Promoter hypermethylation of p15INK4B, HIC1, CDH1, and ER is frequent in myelodysplastic syndrome and predicts poor prognosis in early-stage patients. Eur. J. Haematol. 2006 Jan; 76:23-32.
2. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, Johansson B, Juvonen E, Kjeldsen L, Porwit-MacDonald A, Sjöo M, Tangen JM, Ugglä B, Oberg G, Hellström-Lindberg E. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. Haematologica 2006; 91:667-70.
3. Grövdal M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, Bernell P, Engström LM, Kjeldsen L, Linder O, Nilsson L, Olsson A, Wallvik J, Tangen JM, Oberg G, Jacobsen SE, Hokland P, Porwit A, Hellström-Lindberg E. Negative effect of DNA hypermethylation on the outcome of intensive chemotherapy in older patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia following myelodysplastic syndrome. Clin Cancer Res. 2007 (Nordisk MDS)
4. Hasselbalch HC, Birgens H, Dufva IH, Dalseg AM, Brown Pde N, Jensen MK, Vangsted A. [Novel medical treatment modalities in hematology] Ugeskr Laeger. 2008 Jun 9;170(24):2115-9.

Eur J Haematol 2006; 76: 23–32.
doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00559.x
All rights reserved

Copyright © Blackwell Munksgaard 2005
EUROPEAN
JOURNAL OF HAEMATOLOGY

Promoter hypermethylation of *p15^{INK4B}*, *HIC1*, *CDH1*, and *ER* is frequent in myelodysplastic syndrome and predicts poor prognosis in early-stage patients

Aggerholm A, Holm MS, Guldberg P, Olesen LH, Hokland P. Promoter hypermethylation of *p15^{INK4B}*, *HIC1*, *CDH1*, and *ER* is frequent in myelodysplastic syndrome and predicts poor prognosis in early-stage patients.

Eur J Haematol 2006; 76: 23–32. © Blackwell Munksgaard 2005.

Abstract: The propensity of myelodysplastic syndrome (MDS) to transform into acute myeloid leukemia (AML) suggests the existence of common pathogenic components for these malignancies. Here, four genes implicated in the development of AML were examined for promoter CpG island hypermethylation in cells from 37 patients with different stages of MDS. Aberrant methylation was detected by polymerase chain reaction amplification of bisulfite-treated DNA followed by denaturing gradient gel electrophoresis. The highest rate of methylation was found for *p15^{INK4B}* (51%), followed by *HIC1* (32%), *CDH1* (27%), and *ER* (19%). Concurrent hypermethylation of ≥ 3 genes was more frequent in advanced compared with early-stage MDS ($P \leq 0.05$), and hypermethylation of *p15^{INK4B}* was associated with leukemic transformation in early MDS ($P \leq 0.05$). The median overall survival was 17 months for cases showing hypermethylation of ≥ 1 genes vs. 67 months for cases without hypermethylation ($P = 0.002$). Specifically, promoter hypermethylation identified a subgroup of early MDS with a particularly poor prognosis (median overall survival 20 months vs. 102 months; $P = 0.004$). In multivariate analysis including stage and thrombocyte count, hypermethylation of ≥ 1 genes was an independent negative prognostic factor ($P < 0.05$). These data suggest that hypermethylation of *p15^{INK4B}*, *HIC1*, *CDH1*, and *ER* contribute to the development and outcome of MDS.

Anni Aggerholm^{1,2}, Mette S. Holm¹,
Per Guldberg³, Lene H. Olesen¹,
Peter Hokland¹

¹Department of Hematology, Aarhus University Hospital, Aarhus; ²Department of Clinical Genetics, Vejle Hospital, Vejle; ³Institute of Cancer Biology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

Key words: myelodysplastic syndrome; prognosis; DNA methylation; bisulfite-denaturing gradient gel electrophoresis

Correspondence: Anni Aggerholm, Department of Hematology, Aarhus University Hospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Aarhus C, Denmark
Tel: +45 89497536
Fax: +45 89497598
e-mail: bioarni@biology.au.dk

Accepted for publication 11 August 2005

Kommentar:

Vores forståelse af molekulære forandringer ved blodsygdomme er i hastig udvikling. Mange sygdomme er karakteriseret ved at have forskellige genetiske forandringer, dvs at der er ændringer i DNA'ets basesekvens. Der kan imidlertid også være andre forandringer, som medfører, at gener "tændes eller slukkes". Disse kaldes epigenetiske forandringer. Dette studie undersøger forekomst og prognostisk betydning af hypermethylering ("slukning") af gener hos patienter med MDS. Aggerholm A et al. European Journal of Haematology 2006;76:23-32



Myelodysplastic Syndromes • Brief Report

Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes

Per Anders Broliden
Inger-Marie Dahl
Robert Hast
Bertil Johansson
Eeva Juvonen
Lars Kjeldsen
Anna Porwit-MacDonald
Malvin Sjöo
Jon-Magnus Tangen
Bertil Uggla
Gunnar Öberg
Eva Hellström-Lindberg

The present study evaluated the combination of antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine A (CsA) in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Twenty patients (17 with refractory anemia and 3 with refractory anemia with excess blasts) received treatment with rabbit-ATG plus CsA. The overall response rate was 30% (6/20); three of the six responders had a complete response. The responses lasted 2-58 months, with two patients still being in complete remission at 42 and 58 months. Short-lasting cytogenetic remissions were achieved in two patients. ATG was poorly tolerated in patients over 70 years of age. Four out of 20 patients progressed to acute myeloid leukemia within a year. We conclude that immunosuppressive treatment may be a therapeutic option for selected patients with myelodysplastic syndrome.

Key words: MDS, ATG, cyclosporine A, treatment.

Haematologica 2006; 91:667-670

©2006 Ferrata Storti Foundation

From the Karolinska Institutet, Department of Medicine, Karolinska University Hospital Huddinge (PAB, EHL), and Solna (RH), Stockholm, Sweden; Department of Hematology, Tromsø Hospital, Tromsø, Norway (I-MJ); Department of Clinical Genetics, Lund University Hospital, Lund, Sweden (BJ); Department of Hematology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland (EJ); Department of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark (LK); Department of Pathology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden (APMD); Department of Hematology, Haukeland Hospital, Bergen, Norway (MS); Department of Hematology, Ullevål Hospital, Oslo, Norway (J-MT); Department of Medicine, Örebro University Hospital, Sweden (BU); Department of Hematology, Uppsala Academic Hospital, Uppsala, Sweden (GO).

Correspondence:
Eva Hellström-Lindberg MD, PhD
Karolinska Institutet, Department

One marrow apoptosis and ineffective hematopoiesis are key features of low-risk myelodysplastic syndromes (MDS), although the underlying pathogenetic mechanisms vary between different subgroups.^{1,2} The chain of stimuli leading to apoptosis can basically be divided into an intrinsic pathway involving mitochondria-mediated cell death, and an extrinsic pathway including death-receptor-mediated apoptosis as well as autoimmune mechanisms with T-cell-mediated cell death.^{3,4} Treatment with antithymocyte globulin (ATG) has been evaluated for low-risk MDS in a series of phase II trials.⁵⁻¹² While studies encompassing relatively young and selected patients have shown responses rates of up to 64% in patients with refractory anemia (RA),¹² other studies have shown only modest efficacy,⁹⁻¹¹ and the response rate in sideroblastic anemia (RARS) is dismal. According to multivariate analysis, duration of transfusion need, age, and HLA DR15 phenotype predict for a response to treatment.¹⁴ Major responses to ATG seem to be sustained, as is observed in patients with aplastic anemia. Other studies have reported that

CsA, and to assess long-term outcome. Eligibility criteria were a diagnosis of French-American-British (FAB)¹⁵ classified RA or RAEB with less than 10% myeloblasts and no ringed sideroblasts, low or intermediate-1 International Prognostic Scoring System (IPSS) score,¹⁶ and significant anemia (hemoglobin <100 g/L or transfusion dependency), and/or thrombocytopenia (platelet counts <30×10⁹/L). An upper age limit of 70 was introduced after the first ten treated patients, due to the occurrence of severe adverse events in two patients >70 years of age. The study followed the guidelines of the Regional Ethical Committees. Only a few patients underwent HLA typing, since the report about the predictive value of a HLA DR15 phenotype was published after the onset of this trial.

Fluorescence in situ hybridization analyses

Interphase fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analyses of -Y (males only), -5/del(5q), -7/del(7q), and trisomy 8 were performed on bone marrow aspirates obtained before the start of

Kommentar:

Et Nordisk MDS gruppe studie, der demonstrerer effekt af immunsuppressiv behandling med antithymocytglobulin i kombination med cyklosporin A ved ikke fremskreden MDS uden ringsideroblaster. Der sås hæmatologisk respons hos omkring 30% (6 af 20 behandlede patienter). Der var betydelig toxicitet blandt ældre patienter over 70 år, til hvem behandlingen ikke bør gives.
Broliden PA et al. Haematologica 2006; 91:667-70.

Patients were included in a prospective, open-label multicenter phase II study between July 1999 and April 2002. The aim was to evaluate the efficacy of treatment with ATG plus

Presentius AG, Germany) was administered as intravenous infusion. The initial ATG dose was 10 mg/kg/day of ATG for 4 days, but after a lower than expected response rate in ten patients, the dose was increased to 20

Cancer Therapy: Clinical

Negative Effect of DNA Hypermethylation on the Outcome of Intensive Chemotherapy in Older Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia following Myelodysplastic Syndrome

Michael Grövdal,¹ Rasheed Khan,¹ Anni Aggerholm,⁴ Petar Antunovic,⁵ Jan Astermark,⁶ Per Bernell,² Lena-Maria Engström,⁷ Lars Kjeldsen,⁸ Olle Lindet,⁹ Lars Nilsson,¹⁰ Anna Olsson,¹¹ Jonas Wallvik,¹² Jon Magnus Tangen,¹³ Gunnar Öberg,¹⁴ Sten Eirik Jacobsen,¹⁰ Peter Hokland,⁴ Anna Porwit,³ and Eva Hellström-Lindberg¹

Abstract Purpose: Promoter hypermethylation of, for example, tumor-suppressor genes, is considered to be an important step in cancerogenesis and a negative risk factor for survival in patients with myelodysplastic syndromes (MDS); however, its role for response to therapy has not been determined. This study was designed to assess the effect of methylation status on the outcome of conventional induction chemotherapy.

Experimental Design: Sixty patients with high-risk MDS or acute myeloid leukemia following MDS were treated with standard doses of daunorubicin and 1- β -D-arabinofuranosylcytosine. Standard prognostic variables and methylation status of the *P15^{ink4b}* (*P15*), *E-cadherin* (*CDH1*), and *hypermethylated in cancer 1* (*HIC*) genes were analyzed before treatment.

Results: Forty percent of the patients achieved complete remission (CR). CR rate was lower in patients with high WBC counts ($P = 0.03$) and high CD34 expression on bone marrow cells ($P = 0.02$). Whereas *P15* status alone was not significantly associated with CR rate ($P = 0.25$), no patient with hypermethylation of all three genes achieved CR ($P = 0.03$). Moreover, patients with *CDH1* methylation showed a significantly lower CR rate ($P = 0.008$), and *CDH1* methylation retained its prognostic value also in the multivariate analysis. Hypermethylation was associated with increased CD34 expression, but not with other known predictive factors for response, such as cytogenetic profile.

Conclusions: We show for the first time a significant effect of methylation status on the outcome of conventional chemotherapy in high-risk MDS and acute myelogenous leukemia following MDS. Provided confirmed in an independent study, our results should be used as a basis for therapeutic decision-making in this patient group.

Epigenetic modification of DNA is an important biological function regulating gene expression in normal and tumor cells. Promoter hypermethylation, and hence silencing of tumor suppressor and cell cycle control genes, is considered to be an important step in tumor development and has been shown in several hematologic malignancies, including myelodysplastic syndromes (MDS; refs. 1–6). In MDS, hypermethylation of the

cell cycle control gene *P15^{ink4b}* (*P15*) has been reported to be associated with high-risk disease and to predict leukemic transformation and survival (5, 7).¹⁵ Examples of other frequently hypermethylated genes in MDS include *E-cadherin* (*CDH1*), which is involved in cell adhesion, and the tumor-suppressor gene *HIC* (*hypermethylated in cancer 1*). Given these findings, therapeutic agents with the potential to reverse

Kommentar:

Nordisk MDS gruppe har publiceret resultaterne af studie NMDSG02B vedrørende induktion-skemoterapi og azacytidinvedligeholdelse ved fremskreden MDS og MDS/AML. Studiet viste, at methyleringsmønsteret for udvalgte gener er prædiktivt for opnåelse af CR, hvilket er en ny observation.

Grövdal M et al. Clinical Cancer Research 2007;13: 7107-12

From the ¹Department of Hematology, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ²Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ³Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ⁴Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ⁵Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ⁶Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ⁷Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ⁸Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ⁹Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ¹⁰Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ¹¹Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ¹²Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ¹³Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden; ¹⁴Department of Hematology, Department of Medicine, Sundsvall Hospital, Sundsvall, Sweden.

© 2007 American Association for Cancer Research.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1193

VIDENSAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL
Kommentar:

En kort oversigtsmæssig gennemgang af nyere behandlinger indenfor hæmatologien, herunder lenalidomid og azacitidin-behandling ved MDS
 Hasselbalch HC et al. Ugeskrift for Læger 2008;170:2115-9.

14. Soepeda M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol 2005;23:683-747.

actions of endothelial cells in inflammation

21. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996;17:138-46.

22.

20. Von Herrath M, Sands S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? Nat Rev Immunol 2007;7:988-94.

autoimmunity. Immunol Rev 2006;212:217-37.

27. Steinman RM. Dendritic cells: versatile controllers of the immune system. Nat Med 2007;13:1155-9.

Nye medicinske behandlingsprincipper inden for hæmatologien

Overlæge Hans Carl Hasselbalch, overlæge Henrik Birgens, overlæge Inge Hagh Dufva, overlæge Anne-Marie Dalseg, overlæge Peter de Nully Brown, overlæge Morten Krogh Jensen & overlæge Anette Vangsted

Hørlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling L

Resume

Monoklonal antistofterapi herunder brug af bl.a. anti-CD20-antistof (rituximab), anti-CD52-antistof (alemtuzumab) og anti-CD33-antistof (gemtuzumab og ozogamacin) er i dag integreret i behandlingen af patienter med malignt lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi og akut myeloid leukæmi. Herudover anvendes rituximab i behandlingen af refraktær autoimmun hæmolytisk anæmi, idiosyncrasisk trombocytopenisk purpura og ved relaps af trombocytopenisk purpura. Nye signaltransduktionshæmmere, dasatinib og nilotinib, anvendes i behandlingen af patienter, der har kronisk myeloid leukæmi og udvikler resistens over for imatinib. Thalidomid, lenalidomid og bortezomib har alle vist sig at være effektive ved myelomatose, og Janus kinase 2 (JAK2)-inhibitorer afprøves p.t. i fase II-studier med patienter med JAK2-positiv primær myelofibrose og beslægtede sygdomme.

Det hæmatologiske speciale er inden for de seneste ti år blevet beriget med betydelige terapeutiske landvindinger. Mange af disse fremskridt er baseret på introduktionen af såkaldte targeterede behandlingsprincipper, hvor behandlingen specifikt er rettet mod overfladeantigener på de celler, som er årsag til sygdommens udvikling (monoklonal antistofterapi) eller rettet mod signaltransduktionsveje i cellen, som er unormalt aktiverede (signaltransduktionshæmmere). I det følgende be-

skrives nogle af disse vigtige nye medicinske behandlingsformer inden for de hæmatologiske sygdomme.

Hæmolytiske anæmier
Anti-D20-antistof (rituximab) ved autoimmun hæmolytisk anæmi

Rituximab (R) er et klonært humant immunoglobulin G (IgG)1, κ -monoklonalt antistof, der er specifikt for CD 20-antigenet på humane B-lymfocytter. Stoffet medfører en selektiv in vivo-destruktion af B-lymfocytter og dermed en reduceret antistofsyntese. R kan være effektivt ved varmeantistofbetaget autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA), som er refraktær over for behandling med prednisolon, splenektomi og anden immunsuppressiv behandling [1, 2]. Patienter med kronisk kuldeantistofmedieret AIHA (kuldeagglutinin syndrom) reagerer ikke særlig godt på glukokortikoid og cytostatisk behandling. Effekten af splenektomi er skuffende. R synes at være et relevant førstelinjeparaparat med en klinisk betydende responsrate på ca. 50% [3]. Relaps ses hyppigt, men responderer ofte på fornyet behandling.

Ecilizumabbehandling af paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri er en sjælden erhvervet klonal stamcellesygdom, hvor erythrocytterne mangler et vigtigt glykosylfosfatidylinositolanker for forskellige overfladeproteiner, herunder komplementinhiberende faktorer, først og fremmest CD59. Mangel på dette protein gør erythrocyterne abnormt følsomme for komplementmedieret hæmolyse. Sygdommen er karakteriseret ved kronisk intravaskulær hæmolyse og en øget trombosetendens. Ecilizumab er et hu-

Abstracts

(kun MDS relaterede abstracts, der ikke endnu er efterfulgt af en publikation vises, DSKMS medlem medforfatter);

1. K RAASCHOU-JENSEN, MK ANDERSEN, B NIELSEN, E KJELDTSEN, L KJELDTSEN. Familial Myelodysplastic Syndromes with Centromere Instability of Chromosome 1 Origin. ASH American Society of Hematology 50th Annual Meeting. Abstract # 4855.
2. M GRÖVDAL, R KHAN, A AGGERHOLM, P ANTUNOVIC, J ASTERMARK, P BERNELL, LM ENGSTRÖM, L KJELDTSEN, O LINDER, L NILSSON, A OLSSON, J WALLVIK, JM TANGEN, G ÖBERG, SE JACOBSEN, A PORWIT, P HOKLAND AND E HELLSTRÖM-LINDBERG. Maintenance Treatment with 5-Azacitidine for Patients with High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia Following MDS (MDS-AML) in Complete Remission (CR) after Induction Chemotherapy. ASH American Society of Hematology 50th Annual Meeting Abstract/Oral præsentation #223

Kurser

I regi af Nordisk MDS gruppe har der været afholdt to kurser:

1. "Advanced course in MDS" Stockholm (september 2006, Eva Hellström-Lindberg hovedarrangør)
2. "Advanced course in MDS" København (4.-5. februar 2008, Lars Kjeldsen hovedarrangør). Sidstnævnte kursus havde 79 deltagere, herunder 12 danske og flere danske undervisere.

Uddannelsesdag

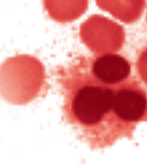
Uddannelsesdag for læger i hæmatologien, januar 2008. Undervisning i azacitidin-behandling ved Mette Holm, Ålborg Sygehus.

MDS foundation (www.mds-foundation.org/)

Er en ikke-kommerciel amerikansk interesseorganisation for MDS, såvel for patienter som for sundhedsprofessionelle. De hæmatologiske afdelinger på Århus Universitetshospital og på Rigshospitalet er såkaldte "Centers of Excellence". MDS foundation har afholdt talrige såkaldte "patient forums" i hele verden, herunder et i København i foråret 2008, med deltagelse af 15 danske MDS patienter fra hovedstadsområdet. Formålet med disse møder er at give MDS patienter mulighed for at mødes og udveksle erfaringer under vejledning og ledelse af MDS foundation. Endvidere giver en inviteret lokal hæmatolog en oversigt over sygdommen og dens mulige behandlinger. Efterfølgende kan patienterne få svar på spørgsmål, der ofte tager udgangspunkt i deres eget sygdomstilfælde.

Patientforening

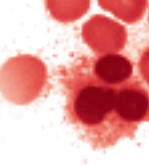
Der er ingen MDS patientforening i Danmark.



Referencer

1. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 1982; 51:189-199.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6):2079-2088.
3. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C.
New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110:4385-95.
4. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: A basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23:7594-7603.
5. Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Leuk Res.* 2007; 31 Suppl 3:S10-5.
[No authors listed] NCCN practice guidelines for the myelodysplastic syndromes. National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Huntingt). Clinical practice guidelines in oncology – v.2.2008. Myelodysplastic syndromes.
6. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg J, Pérez WS, Anasetti C, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, Liesveld JL, McCarthy PL, Milone GA, Rizzo JD, Schultz KR, Trigg ME, Keating A, Weisdorf DJ, Antin JH, Horowitz MM. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104:579-85.
7. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Reiffers J, Devergie A, Alessandrino E, Mufti GJ, Barge R, Sierra J, Ruutu T, 8. Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, de Witte T. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108:836-846
9. Scott BL, Sandmaier BM, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, Chauncey TR, Storb R, Deeg HJ. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006; 20:128-135
10. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:4246-54.
11. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br. J. Haematol.* 2003; 120:1037-46.

12. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, Damaj G, Giraudier S, Guerci A, Laurent G, Dombret H, Chomienne C, Ribrag V, Stamatoullas A, Marie JP, Vekhoff A, Maloisel F, Navarro R, Dreyfus F, Fenaux P. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104:321-7.
13. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26:3607-13.
14. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, Simonis T, Molldrem J, Young NS, Barrett AJ. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570-1574.
15. Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schrezenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C, Ganser A. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004; 18(3):460-5.
16. Fenaux P, et al. Azacitidine treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study. *Blood* 2007; 110: 250a. Abstract 817.
17. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, Powell BL, DeCastro C, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JC. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* 200; 20:2441-52.
18. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-40.
19. Hast R, Hellstrom-Lindberg E, Ohm L, Bjorkholm M, Celsing F, Dahl IM, Dybedal I, Gahrton G, Lindberg G, Lerner R, Linder O, Lofvenberg E, Nilsson-Ehle H, Paul C, Samuelsson J, Tangen JM, Tidefelt U, Turesson I, Wahlin A, Wallvik J, Winquist I, Oberg G, Bernell P. No benefit from adding GM-CSF to induction chemotherapy in transforming myelodysplastic syndromes: better outcome in patients with less proliferative disease. *Leukemia.* 2003;17(9):1827-33.
20. Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *B Br J Haematol.* 2000; 108(1):93-95.



4.6. Status- og årsrapport for Patologigruppen

Medlemmer

Overlæge Michael Boe Møller, Patologiafdelingen Odense Universitetshospital.
Overlæge Trine Plesner, Patologiafdelingen Vejle Sygehus.
Overlæge Henrik Mertz, Patologiafdelingen Aalborg Sygehus.
Overlæge Nina Hastup, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Overlæge Birgitte Ravn Juul, Patologiafdelingen Rigshospitalet.
Overlæge Anne Falensteen Lauritzen, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
Overlæge Helle Knudsen, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
Overlæge Peter Nørgaard, Patologiafdelingen Herlev Hospital.

"Kommisiorium"

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

Møder i 2008

5. maj '08, Patologiafdelingen Herlev Hospital.
27. oktober '08, Patologiafdelingen Herlev Hospital.

Emner i 2008

- Gennemgang ved ti-armet mikroskop af cirkulerede cases indenfor diagnosegrupperne myeloproliferative sygdomme samt myelodysplasi.
- Ny WHO tumorklassifikation (1), - hvilke ændringer er der indenfor KMS og MDS. Gennemgang ved DSKMS møde i Odense v/ Michael Boe Møller
- Artikelgennemgang af interobservatør studie fra Blood (2), ved DSKMS møde i Odense, v/ Peter Nørgaard.

Fokusområder 2009:

- Gennemføre studie af reproducerbarhed af morfologiske parametre i diagnostik af myeloproliferative neoplasier, med henblik på publicering i internationalt tidsskrift.
- Cirkulering og gennemgang af cases indenfor diagnosegruppen myelodysplasi.
- Tilpasning af SNOMED koder i forbindelse med ny WHO tumorklassifikation (1), i relation til Pato-bank registrering og -søgning.
- Biobank. Indlevere og registrere materiale til Dansk Cancerbiobank.

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.

2) Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, Buck G, Wheatley K, East CL, Paul B, Harrison CN, Green AR, Campbell PJ. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. Blood. 2008 Jan 1;111(1):60-70.

APPENDIX A.

VEDTÆGTER FOR DANSK STUDIEGRUPPE FOR KRONISKE MYELOIDE SYGDOMME

Dansk Hæmatologisk Selskab 2006

1. Oprettelse, navn og hjemsted

Dansk Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) er oprettet under Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS) og har hjemsted som DHS. DSKMS er en selvstændig dansk multidisciplinær cancergruppe (DMCG) under paraplyorganisationen Hæmatologisk Fælles DMCG (Hæm-DMCG) under DHS.

2. Formål

DSKMS har til formål

- At fremme forskning indenfor epidemiologi, biologi, diagnostik og behandling af kroniske myeloide sygdomme (KMS) (Polycythemia Vera (PV), Essential thrombocythetose (ET), Idiopatisk Myelofibrose (IMF), Kronisk Myeloid Leukæmi (KML), Hypereosinofilt Syndrom (HS), Systemisk mastocytose (SM), Kronisk Myelomonocytær Leukæmi (CMML) og Myelodysplastisk Syndrom (MDS).
- At danne basis for klinisk kontrollerede undersøgelser – nationalt og internationalt.
- At få overblik over epidemiologiske og demografiske forhold gældende KMS på basis af populationsbaseret registrering af alle nydiagnosticerede patienter i Danmark i klinisk database, egnet til forskning.
- At oprette biobank med henblik på forskning
- At udarbejde guidelines for diagnostik og behandling af KMS.
- At kvalitetssikre diagnostik og behandling af KMS
- At sikre løbende revision af guidelines, således at de til hver en tid lever op til den gældende internationale standard.
- At overvåge sygdomsområdet og afgive "tidlig varsling"
- At sikre vidensspredning i det faglige miljø

3. Ejerforhold

DSKMS er en privat organisation, som er forankret i DHS.

4. Organisation og ledelse

DSKMS består af en bestyrelse, der refererer til DHSs bestyrelse og et plenum.

4.1 Bestyrelsen

Bestyrelsen vælges af DHSs generalforsamling, efter indstilling fra plenum, og består af i alt 6 medlemmer. Der vælges følgende blandt medlemmerne af DHS:

- 2 medlemmer fra hæmatologiske afdelinger med centerfunktion
- 2 medlemmer fra amtshæmatologiske afdelinger

- 1 patolog (vælges af patologpanelet)

- 1 molekylærbiolog

Alle medlemmer af bestyrelsen skal til dagligt beskæftige sig med diagnostik og/eller behandling af patienter med KMS.

Bestyrelsen er beslutningsdygtig, når mindst 4 medlemmer er tilstede. Beslutninger træffes ved simpelt flertal. Ved stemmelighed er formandens stemme afgørende.

Halvdelen af bestyrelsens medlemmer er på valg hvert 2. år og kan genvælges.

Bestyrelsen holder mindst et møde hvert halve år. Mindst en gang årligt skal mødet indeholde en status over hvert af punkterne nævnt under formålsparagraffen.

Bestyrelsen indkalder til halvårlige plenummøder.

Ved DSKMS repræsentation i andre nationale eller internationale grupper udpeger bestyrelsen gruppens repræsentanter indenfor eller udenfor bestyrelsens medlemskreds.

4.2 Formandsskabet

Bestyrelsen vælger i sin kreds en formand og en sekretær.

Formanden er valgt for en periode på 4 år og kan genvælges for yderligere 4 år. Sekretæren er valgt for en periode på 2 år og kan genvælges for yderligere 2 år.

Formanden er daglig leder af DSKMS. Formanden er kontaktperson til nationale og internationale grupper, men kan ikke indgå bindende aftaler uden bestyrelsens godkendelse. Formanden er desuden mødeleder ved møderne i bestyrelsen såvel som i plenum.

Sekretæren bistår formanden med den daglige ledelse og udarbejder referat af bestyrelsesmøderne.

Bestyrelsen aflægger hvert år skriftlig- og mundtlig beretning for DSKMS's aktiviteter til generalforsamlingen for DHS.

4.3 Plenum

Plenum udgør selve KMS-studiegruppen.

Plenum er åbne faglige møder, hvor alle med interesse for KMS kan deltage.

Plenum er tænkt dels som et forum for nye ideer/opgaver for DSKMS dels som dels

Et arbejdsforum for igangværende projekter og aktiviteter.

Plenum skal som minimum have følgende punkter på dagsordenen: status for

DSKMS siden sidst (igangværende nationale og internationale projekter og aktiviteter, ad-hoc udvalg, referat fra bestyrelsesmøder), nye initiativer (nationale og internationale projekter og aktiviteter, ad-hoc udvalg, mm).

Dagsorden udsendes via E-mail senest 30 dage før plenum.

Dagsorden og referat udsendes som E-mail til alle interesserede afdelinger og til alle interesserede på DSKMS's E-mail liste.

Dagsorden og referat kan desuden findes på DSKMS's hjemmeside.

Sekretæren udarbejder referat af møder i plenum.

4.4 Udvalg

Bestyrelsen kan løbende eller efter indstilling fra plenum nedsætte ad-hoc udvalg til løsning af konkrete opgaver. Bestyrelsen udpeger udvalgets formand og dets medlemmer, definerer udvalgets kommissorium og bestyrelsen fastlægger en tidsfrist for afslutning af udvalgets arbejde.

Bestyrelsen kan vælge medlemmer til et udvalg, som ikke er medlem af bestyrelsen eller ikke er medlem af DHS.

5. Finansiering

Omkostninger i forbindelse med møder i bestyrelsen, herunder rejseudgifter dækkes af DHS. Omkostninger i forbindelse med møder i plenum dækkes ligeledes af DHS fraset rejseudgifter for plenummedlemmer. DSKMS indhenter dog økonomisk støtte udenfor DHS i det omfang dette er muligt.

DHS dækker udgiften for drift og etablering af DSKMS's hjemmeside.

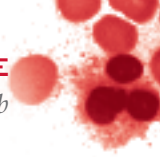
DSKMS ansøger i fællesskab med de øvrige hæmatologiske sygdomsspecifikke grupper om offentlige kræftpuljemidler indenfor rammerne af den Hæmatologiske Fælles DMCG (Hæm-DMCG), som koordinerer fælles ansøgning.

DSKMS aflægger årligt regnskab på DHS's generalforsamling. Regnskabet revideres af DHS's revisorer.

6. Vedtægtsændringer

Forslag til ændringer i vedtægterne kan indstilles af DSKMS's bestyrelse til DHS. Vedtægtsændringer skal godkendes af DHSs generalforsamling i henhold til gældende regelsæt i DHS.

Vedtaget på DHS's generalforsamling den 17.marts 2006.



APPENDIX B.

Årsrapporter 2006 og 2007.

Årsrapport 2006

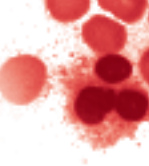
Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme DHS-Årsmøde Hindsgavl 16. marts 2007

Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme (DSKMS) har siden sidste DHS-Årsmøde holdt 2 heldagsmøder i Odense (2. oktober 2006, 26. februar 2007) med deltagelse af ca. 25-30 personer ved hvert møde. Ved møderne har de respektive grupper præsenteret deres arbejde og mål, idet hovedvægten har været på udarbejdelse af "Retningslinjer for Diagnostik, Undersøgelser, Behandling og Behandlingsmonitorering" indenfor sygdomsgrupperne. Status er, at disse retningslinjer er udarbejdet og vil fremover i grupperne blive løbende revideret. Et andet vigtigt område har været mødeaktivitet og udarbejdelse af rapport om DSKMS i forbindelse med fremsendelse til Indenrigs- og Sundhedsministeriet af ansøgning fra DSKMS om midler fra "Pulje til styrkelse af infrastruktur for klinisk kræftforskning" som led i en fælles hæmatologisk DMCG-ansøgning samt ansøgning om lokale RIKK-midler. Vedr. biobank er samlet ansøgning fremsendt fra de patologiske og klinisk-biokemiske afdelinger. Bedømmelsen af ansøgningerne vil foreligge indenfor de næste måneder. Sammenfattende er DSKMS således velkonsolideret med en betydelig aktivitet i et velfungerende nationalt, nordisk og internationalt netværkssamarbejde. Det er meget glædeligt og værdifuldt, at et enestående samarbejde i DSKMS er etableret og konsolideret mellem hæmatologer, hæmatopatologer og molekylærbiologer med særlig interesse for de kroniske myeloide sygdomme. Der henvises i øvrigt til nedenstående.

PUBLIKATIONER

De Ph-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme (Polycythaemia Vera, Essentiel Trombocytose, Idiopatisk Myelofibrose)

1. LARSEN TS, PALLISGAARD N, CHRISTENSEN JH, GRAM HANSEN P, MØLLER MB, KERNDRUP G, HASSELBALCH HC. Nye Molekylære Markører ved De Kroniske Myeloproliferative Sygdomme. I. PRV1-Genet. Ugeskrift for Læger 2006; 168(39):3295-9.
2. LARSEN TS, PALLISGAARD N, CHRISTENSEN JH, GRAM HANSEN P, MØLLER MB, KERNDRUP G, HASSELBALCH HC. Nye Molekylære Markører ved De Kroniske Myeloproliferative Sygdomme. II. JAK2-Mutationen. Ugeskrift for Læger 2006; 168 (39): 3299—303.
3. BJERRUM OW. Not just another kinase. New knowledge about myeloproliferative disease Ugeskr Laeger. 2006 Sep 25;168(39):3293.
4. SAMUELSSON J, HASSELBALCH HC, BRUSERUD O, TEMERINAC S, BRANDBERG Y, MERUP Y, LINDER O, BJORKHOLM M, PAHL HL, BIRGE GARD G; Nordic Study Group for Myeloprolifera-



- tive Disorders. A phase II trial of pegylated interferon -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia : feasibility, clinical and biological effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006; 106(11): 2397-405.
5. SAMUELSSON J, MUTTSCHLER M, BIRGEGARD G, GRAM-HANSEN P, BJORKHOLM M, PAHL HL. Limited effects on JAK2 mutational status after pegylated interferon alpha-2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2006; 91(9):1281-2.
6. HASSELBALCH HC & RILEY CH. Statins in the treatment of polycythaemia vera and related diseases. An antithrombotic and cytoreductive potential? *Leukemia Research* 2006; 10:1217-25.
7. CAMPBELL PJ, GRIESSHAMMER M, DOHNER H, KUSEC R, HASSELBALCH HC, LARSEN TS, PALLISGAARD N, GIRAUDIER S, LE BOUSSE-KERDILES MC, DETERKE C, GUERTON B, , DUPRIEZ B, BORDESSOULE D, FENAUX P, KILADJIAN JJ, VIALARD JF, BRIERE J, HARRISON CN, GREEN AR, REILLY JT. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006; 107(5): 2098-100.
8. CAMPBELL PJ, BAXTER EJ, BEER PA, SCOTT LM, BENCH AJ, HUNTLY BJ, ERBER WN, KUSEC R, LARSEN TS, GIRAUDIER S, LE BOUSSE-KERDILES MC, GRIESSHAMMER M, REILLY JT, CHEUNG BY, HARRISON CN, GREEN AR.
Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3548-55.
9. PENNINGA EI, BJERRUM OW. Polycythaemia vera and essential thrombocythaemia: current treatment strategies. *Drugs* 2006; 66(17):2173-87.
10. LARSEN TS, CHRISTENSEN JH, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N. The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol*. 2007 Mar; 136(5):745-51.
11. SERVE H, HASSELBALCH HC. Highlights on important signaling pathways as drug targets in haematological malignancies. *Curr Drug Targets* 2007 Feb; 8(2):203.
12. HASSELBALCH HC, RILEY CH. The mevalonate pathway as a therapeutic target in the Ph-negative chronic myeloproliferative disorders. *Curr Drug Targets* 2007 Feb; 8(2):247-56.
13. BAROSI G, BESE C, BIRGEGAARD G, BRIERE J, CERVANTES F, FINAZZI F, GISSLINGER H, GRIESSHAMMER M, GUGLIOTTA L, HARRISON C, HASSELBALCH HC, LENGFELDER E, REILLY JT, MICHIELS JJ, BARBUI T. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007 Feb; 21(2):277-80. Epub 2006 Nov 16.
14. LARSEN TS, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N, KERNDROP G. A der(18)t(9;18)(p13;p11) and a der(9;18)(p10;q10) in polycythemia vera associated with a hyperproliferative phenotype in transformation to postpolycythemic myelofibrosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2007 Jan 15; 172(2):107-12.
15. ZETTERBERG E, VANNUCHI AM, MIGLIACCIO AR, VAINCHENKER W, TULLIEZ MT, DICKIE R, HASSELBALCH HC, ROGERS R, PALMBLAD J.
Pericyte coverage of abnormal blood vessels in myelofibrosis bone marrows. *Haematologica*, in Press 2007.

16. KUMLER T, HAST R, HASLUND D, HASSELBALCH HC. Behandling af aquagen pruritus ved polycytæmia vera med paroxetin - en selektiv serotonin re-uptake inhibitor. Ugeskrift for Læger, i trykken 2007.

ABSTRACTS

1. LARSEN TS, CHRISTENSEN JH, HASSELBALCH HC, PALLISGAARD N. Quantitative Assessment of the JAK2 Mutational Status in Philadelphia-Chromosome Negative Chronic Myeloproliferative Disorders - The JAK2 V617F is an event in an Early Stem Cell and the Clonal Involvement of Different Haematopoietic Cells Varies between Individual Patients. Blood 108(11) 2006; Abstract# 3602.

PUBLIKATIONER

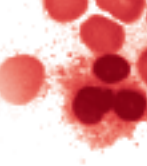
Det Myelodysplastiske Syndrom;

1. BROLIDEN PA, DAHL IM, HAST R, JOHANSSON B, JUVONEN E, KJELDSEN L, PORWIT-MACDONALD A, SIOO M, TANGEN JM, UGGLA B, OBERG G, HELLSTROM -LINDBERG E. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2006 May;91(5):667-70.

PUBLIKATIONER

Kronisk Myeloid Leukæmi;

1. DRUKER BJ, GUILHOT F, O'BRIEN SG, GATHMANN I, KANTARJIAN H, GATTERMANN N, DEININGER MW, SILVER RT, GOLDMAN JM, STONE RM, CERVANTES F, HOCHHAUS A, POWELL BL, GABRILOVE JL, ROUSSELOT P, REIFFERS J, CORNELISSEN JJ, NIELSEN JL, RADICH JP, SIMONSEN B, TAYLOR K, BACCARANI M, SO C, LETVAK L, LARSON RA; IRIS INVESTIGATORS. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2006 Dec 7; 355(23):2408-17.



De Ph-negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme

Møder/Kongresser/Undervisningsaktiviteter

Dato	Sted
17.marts 2006	DHS-årsmøde DSKMS – møde. Statusrapport vedr. Retningslinjer for Diagnostik og Behandling
29. marts 2006	Nordic MPD-meeting, Arlanda
31.marts – 2.april 2006	Third European MPD Workshop on Clinical, Pathological and Molecular Features of Ph-1 Myeloproliferative Disorders. Rotterdam European Working Group on Myeloproliferative Disorders
8-9 juni 2006	CML-meeting – New Guidelines. Venedig
28-30 august 2006	Specialespecifikt kursus, OUH
15-17.september 2006	ESH Portugal, Madeira
2. oktober 2006	DSKMS-møde, Odense
25. oktober 2006	Formøde Nordic MPD-meeting – Guidelines - Arlanda
26. oktober 2006	Nordic MPD-meeting, Arlanda
26. februar 2007	DSKMS-møde, Odense
30-31. januar 2007	EuLeuNet-møde, Heidelberg
9-10 marts 2007	New Horizons in Hematology, Rome
14. marts 2007	Nordic MPD-meeting, Arlanda

Andre Aktiviteter

Guidelines for Diagnostik og Behandling

DSKMS- Arbejdsgruppen PV/ET/IMF

En arbejdsgruppe under NMP- Study Group (Bjørn Andreasson, Havar Knutson, Jan Samuelsson, Hans Carl Hasselbalch) har udarbejdet "Guidelines for Diagnosis, Investigations and Treatment" med løbende inputs fra medlemmer af den nordiske og danske MPD-gruppe. Planen er årlig redigering.

DSKMS - Arbejdsgruppen for eosinofili

Siden marts 2006 har arbejdsgruppen udarbejdet et færdigt forslag til retningslinier for udredning, diagnostik og behandling af tilstande med eosinofili. Dette materiale var en del af grundlaget for undervisning på DHS' specialespecifikke kursus om myeloproliferative tilstande i august 2006 for læger

i hoveduddannelsesforløb. Der har ikke været publikationer, men forberedes på dette grundlag en oversigtsartikel til Ugeskrift for Læger. Ved Nordisk MPD-møde den 14.marts vil ved Ole Weiss Bjerum blive præsenteret et oplæg til nordisk samarbejde, herunder bl.a. fælles guidelines for diagnostik og behandling samt diagnoseregister.

DSKMS – Arbejdsgruppen Myelodysplastisk syndrom

Den danske MDS-gruppe under DSKMS er forankret i Nordisk MDS gruppe. Fire danske afdelinger er repræsenteret i Nordisk MDS gruppe ved Mette Holm, Ålborg Sygehus, Jan Nørgaard, Århus Sygehus, Hanne Vestergaard, Vejle Sygehus og Lars Kjeldsen, Rigshospitalet. Disse har deltaget i de to møder, der har været afholdt i Nordisk MDS gruppe i 2006. Lars Kjeldsen er hovedansvarlig for "Guidelines for diagnosis and treatment of MDS" i Nordisk MDS gruppe. Guidelines er opdateret i november 2006 og er tilgængelig på Nordisk MDS gruppes hjemmeside <http://www.nordicmds.org/>. De Nordiske guidelines fungerer som referenceprogram for udredning og behandling af MDS i Danmark og ved DSKMS møder har danske medlemmer af gruppen givet input til opdateringen af de nordiske guidelines.

Nordisk MDS gruppe har publiceret resultaterne af immunosuppressiv behandling ved lavrisiko MDS (se referenceliste). Danske centre har bidraget med patienter til et fase 2 studie, hvor patienter med fremskreden MDS og MDS/AML er behandlet med AML-lignende kemoterapi og efterfølgende azacytidinvedligeholdelse i tilfælde af opnået CR. Foreløbige resultater af studiet er fremlagt ved seneste møde i DSKMS og vil forventeligt blive præsenteret i abstractform ved det kommende møde i EHA.

Lars Kjeldsen har været inviteret foredragsholder ved Vårmodet 2006 i Gøteborg med et foredrag om karakterisering af MDS patienter, et foredrag der var en del af et symposium omhandlende lenalidomidbehandling af MDS-patienter med 5q- forandringer.

Jan Nørgaard er med i writing committee for en kommende protokol omhandlende lenalidomidbehandling af patienter med fremskreden MDS og 5q- forandringer, en protokol der forventes initieret i sensommeren 2007.

DSKMS – Arbejdsgruppen for Kronisk Myeloid Leukæmi

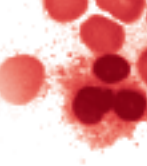
Arbejdsgruppen har ved Jesper Steentoft udarbejdet danske guidelines for diagnostik, behandling og monitorering. Medlemmer af arbejdsgruppen har været aktive i Nordisk studiegruppe for CML, hvor Johan Lannig Nielsen er medlem af styregruppen. Gruppen deltager i den nordiske gruppes aktuelle studier og har ved møder og telefon-konferencer indgået i overvejelserne om PCR standardisering og kommende studier. Desuden er afholdt regional undervisning (bl.a. i uddannelsesregion Nord og Syd) om CML generelt og om de nye guidelines. Medlemmer af gruppen har deltaget i European LeukemiaNets guidelines symposium i maj 2006, internationalt CML-møde i Rom 2-3 marts 2007 og deltager ligeledes i to af LeukemiaNets work packages om standardisering af molekylærbiologiske analyser, herunder BCR-ABL.

DSKMS – Arbejdsgruppen for Mastocytose

Arbejdsgruppen har udarbejdet forslag til Guidelines som blev præsenteret ved sidste møde i DSKMS, Odense, 16. januar 2007. Der planlægges publikation i Ugeskrift for Læger i 2007.

DSKMS – Arbejdsgruppen for Patologi , Molekylærbiologi og Biobank

Arbejdsgruppen har holdt flere møder i gennem året og bl.a. i et pilotstudie vurderet Cologne-kriteriernes anvendelighed i daglig praksis. På den baggrund er udarbejdet modificerede skemaer, som vurderes at være langt mere anvendelige. Der blev ved sidste møde i DSKMS aftalt en konsensuskonference i patologigruppen og herefter vil formentlig blive planlagt en prospektiv undersøgelse af de



modificerede danske kriterier. Man har bl.a. diskuteret muligheden for på knoglemarvsbiopsimateriale fra en selekteret patientgruppe - behandlet med alpha-interferon gennem flere år - at foretage JAK2-mutationsanalyser. Dette vil nærmere blive drøftet og planlagt i gruppen. Forudsætningen for undersøgelsens gennemførelse er bl.a. at der ansøges om midler hertil.

Ledende molekylærbiolog Niels Pallisgaard, OUH, har på ét af møderne i DSKMS og senest ved Eu-LeuNet mødet i Heidelberg i februar præsenteret resultaterne af kvantitativ JAK2-mutationsanalyse på patienter med kroniske Ph-negative myeloproliferative sygdomme. En opdatering af kvantitativ JAK2-mutationsanalyse data blev præsenteret af Thomas Stauffer Larsen på DSKMS-mødet i februar 2007 i Odense. Disse studier er forankret i Ph.d-projekt ved hæmatologisk afd. X og afd. for klinisk patologi, OUH (Thomas Stauffer Larsen) (se venligst publikationer/abstracts). Vedr. biobank afventes bedømmelse af ansøgning fremsendt fra de patologiske og klinisk-biokemiske biokemiske afdelinger.

*På vegne af DSKMS
Hans Hasselbalch*

Årsrapport 2007

Den Danske Studiegruppe for Kroniske Myeloide Sygdomme DHS-Årsmøde Hindsgavl Marts 2008

DSKMS' Bestyrelse

Hans Carl Hasselbalch (formand), Thomas Stauffer Larsen (sekretær), Johan Lanng Nielsen, Ole Weis Bjerrum, Torben Mourits-Andersen, Dorthe Rønnov Jessen, Henrik Mertz, Niels Pallisgaard.

Suppleanter :

Lars Kjeldsen, Morten Krogh Jensen .

PUBLIKATIONER

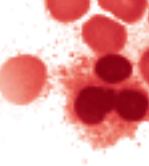
De Ph-Negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme (Polycythaemia Vera, Essentiel Trombocytose, Primær Myelofibrose)

ABSTRACTS

1. Larsen TS , Pallisgaard N , Hasselbalch HC. Quantitative assessment of the JAK2 V617F mutation – significant differences in mutant allele-burden between essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis. EHA 12th Annual Meeting 2007. Abstract no. 1003.
2. Desterke C, Hasselbalch HC, Bordessoule D, Gisslinger H, Vannuchi A, Pierre-Louis O, Toenitt C, Dessen P, Lazar V, Guerton B, Clay D, Vainchenker W, Giraudier S, Le Bousse-Kerdiles MC. FLT3 mediated MAPK activation participates in the control of megakaryopoiesis in primary myelofibrosis. Blood 2007; 110(11); Abstract no. 1532.
3. Hannestad H, Stauffer Larsen T, Mourits Andersen T, Toeffner Clausen NAA, Boye Hansen P, Jensen BA, Birgens HS, Hasselbalch HC. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM). Results from a Danish Multicenter Study. Blood 2007; 110(11): Abstract no. 4641.

ARTIKLER

1. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. Quantitative assessment of the JAK2 V617F allele burden: equivalent levels in peripheral blood and bone marrow. Leukemia 2008; 22(1):194-5.
2. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype. Eur J Haematol 2007; 79(6): 508-15.
3. Larsen TS, Hasselbalch HC, Pallisgaard N, Møller MB, Bone marrow histomorphology and JAK2 mutation status in essential thrombocythemia. APMIS 2007; 115(11): 1267-73.



4. Larsen TS, Christensen JH, Hasselbalch HC, Pallisgaard N. The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia- chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2007;136:745-51.
5. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. High prevalence of arterial thrombosis in JAK2-mutated essential thrombocythemia: Independence of the JAK2 V617F allele burden. *Hematology* (in Press).
6. Engsig FN, Møller MB, Hasselbalch HC, Mahdi B, Obel N. Extreme neutrophil granulocytosis in a patient with anaplastic large cell lymphoma of T-cell lineage. *APMIS* 2007; 115(6): 778-83.
7. Niemann CU, Kjeldsen L, Ralfkier E, Jensen MK, Borregaard N. Serglycin proteoglycan in hematological malignancies: a marker of acute leukemia. *Leukemia* 2007; 21(12): 2406-10.
8. Larsen TS, Hasselbalch HC. JAK2V617F-inhibitors in the treatment of polycythemia vera and related diseases. *Ugeskrift for Læger* (accepted)
9. Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N, Andersen MT, Møller MB, Hasselbalch HC. Sustained major molecular response in polycythemia vera treated with interferon alpha-2b (submitted).
10. Zetterberg E, Popat U, Hasselbalch HC, Prchal J, Palmblad J. Angiogenesis in pulmonary hypertension with myelofibrosis. *Haematologica* (submitted).
11. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Hasselbalch HC, Bowman R, Wheatley K, Buck G, Harrison C, Green AR. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood* (submitted).

AFHANDLING

1. Larsen TS. "The JAK2 V617F mutation in the Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. Impact on clinical Phenotype". Ph.d-afhandling indleveret til Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet. Vejledere: Hans Carl Hasselbalch og Niels Pallisgaard.

PUBLIKATIONER

Kronisk Myeloid Leukæmi

1. Bjerrum OW, Dufva IH, Stentoft J, Hasselbalch HC. Dasatinib- en ny tyrosinkinaseinhibitor til behandling af kronisk myeloid leukæmi. *Ugeskrift for Læger* 2008; 170(5): 331-33.

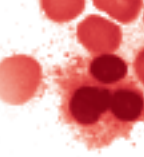
AFHANDLING

1. Stentoft J. "Clinical Applications of RQ-PCR in Leukemia". Ph.d-afhandling forsvaret den 9.maj 2007 ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet.

De Ph-negative Kroniske Myeloproliferative Sygdomme

Møder/Kongresser/Undervisningsaktiviteter

Dato	Sted
23. Marts 2007	Foredrag i PV-foreningen
28. Marts 2007	DMCG-møde, Odense
29. Marts 2007	COSMYD-Telephone Meeting
9. Maj 2007	Ph.d-forsvar, Århus
7-9. Juni 2007	EHA, Vienna, WP-9 meeting; COSMYD-meeting
16. August, 2007	DMCG-meeting, Hotel Hilton
25. September 2007	Advisory Board Meeting, CML, Hotel Hilton, Kastrup.
29. Oktober 2007	Nordic MPD-Meeting, Arlanda
8-10 November 2007	MPD/MDS Conference New York; COSMYD-Meeting
12 November 2007	DSKMS-møde Odense
6-12 December 2007	ASH, Atlanta. EuLeuNet-Meeting WP9
17. Januar 2008	Møde Fælles DMCG Odense
18-19. Januar 2008	Expert Meeting, Prag
24-26. Januar 2008	Anhydret-Meeting. Invited Speaker (HCH)
29-30. Januar 2008	EuLeuNet-meeting, Heidelberg; WP9-meeting/COSMYD-meeting



PUBLIKATIONER

Det Myelodysplastiske Syndrom

ABSTRACTS

1. Michael Grövdal, Rasheed Khan, Anni Aggerholm, Petar Antunovic, Jan Astermark, Per Bernell, Lena-Maria Engström, Lars Kjeldsen, Olle Linder, Lars Nilsson, Anna Olsson, Jonas Wallvik, Jon Magnus Tangen, Gunnar Öberg, Sten Eirik Jacobsen, Peter Hokland, Anna Porwit, Eva Hellström-Lindberg Maintenance Treatment with Azacytidine for Patients with High Risk Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukaemia in Complete Remission after Intensive Chemotherapy. Session Type: Oral Session. Blood 2007; 110(11), Abstract 818.

ARTIKLER

1. Grövdal M, Khan R, Aggerholm A, Antunovic P, Astermark J, Bernell P, Engström LM, Kjeldsen L, Linder O, Nilsson L, Olsson A, Wallvik J, Tangen JM, Öberg G, Jacobsen SE, Hokland P, Porwit A, Hellström-Lindberg E. Negative effect of DNA hypermethylation on the outcome of intensive chemotherapy in older patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia following myelodysplastic syndrome. Clin Cancer Res. 2007; 13(23):7107-12

Andre Aktiviteter

DSKMS- Arbejdsgruppen PV/ET/PMF

En arbejdsgruppe under Nordic MPD- Study Group (Bjørn Andreasson, Havar Knutson, Jan Samuelsson, Hans Carl Hasselbalch) har revideret "Guidelines for Diagnosis, Investigations and Treatment" (den ikke-reviderede version 2007 vedhæftet som Appendix). Bliver forelagt på møde i Nordisk MPD-studiegruppe, Stockholm den 11. marts 2008.

Tre nye protokoller er blevet udarbejdet i regi af DSKMS. Protokollen " Safety and Efficacy of Vorinostat in The Treatment of Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia" er investigatorinitieret – Hans Carl Hasselbalch / Mary McMullin - i et samarbejde med medicinalfirmaet Merck. Det er et multicenterstudie indenfor COSMYD, som omfatter i alt ca. 15 centre i de nordiske lande, Storbritannien og Holland. Protokollen forventes aktiveret juni 2008. Protokollen " Safety and Efficacy of Erlotinib in the Treatment of Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia" er en investigatorinitieret pilotundersøgelse i samarbejde med medicinalfirmaet Roche.

Protokollen " Alfa-Interferon i Behandlingen af Patienter med Polycythaemia Vera og Beslægtede Sygdomme" er et nationalt og nordisk samarbejde, hvor vi ønsker at indsamle kliniske data og foretage qPCR JAK2 mutationsanalyser på arkivmarve og på statusmarve inklusiv blodprøve for qPCR JAK2 V617F mutationen på alle patienter med Ph-negativ kronisk myeloproliferativ sygdom, som er blevet behandlet i over 2 år med alfa-IFN. Vi forventer at kunne indsamle data på ca. 100 patienter og vil derved have mulighed for at publicere den største kohorte af langtidsbehandlede patienter, idet vi forventer, at mindst halvdelen af patienterne vil have været i behandling med alfa-IFN i 3-5 år. Baggrunden for undersøgelsen er de præliminære rapporter, som viser, at såvel alfa-interferon 2a som 2b er i stand til at fremkalde komplette molekyllærbioologiske remissioner (Baxter assay) med samtidig normalisering af knoglemarvsbilledet, ligesom én patient har været fulgt i 17 mdr uden behandling og fremdeles er i komplet molekyllærbioologisk remission. Studiet vil således kunne bidrage til for første gang i disse sygdommes historie at beskrive og definere konceptet "minimal residual disease". HCH holdt foredrag herom ved EuLeuNet-meeting i Heidelberg, hvor følgende blev foreslået som "deliverables" i Workpackage (WP)-9:1). Protokollen "Safety and Efficacy of Erlotinib in the Treatment of Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia 2) Protokollen "Safety and Efficacy of Vori-

nostat in The Treatment of Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia" 3) Registry of alfa-interferon treated patients in Europe. HCH har udarbejdet Management Report til EuLeuNet WP9.

DSKMS - Arbejdsgruppen for eosinofili

Siden marts 2007 har arbejdsgruppen ved Ole Weis Bjerrum taget initiativ til et nordisk samarbejde i regi af Nordic-MPD-Study Group vedr. Guidelines for Diagnosis, Investigations and Treatment". Der forberedes en publikation til Ugeskrift for Læger.

DSKMS – Arbejdsgruppen Myelodysplastisk syndrom

Den danske MDS-gruppe under DSKMS er forankret i Nordisk MDS gruppe. Fire danske afdelinger er fortsat repræsenteret i Nordisk MDS gruppe ved Mette Holm, Ålborg Sygehus, Jan Nørgaard, Århus Sygehus, Hanne Vestergaard, Vejle Sygehus og Lars Kjeldsen, Rigshospitalet. Der har været afholdt 1 møde i november 2007 i Nordisk MDS gruppe i Stockholm. Her var David Bowen inviteret og berettede om en kommende protokol for registrering af lav risiko MDS i udvalgte europæiske lande, herunder de nordiske. Studiet er delvist sponsoreret af Novartis. Ideen er at deltagende centre løbende registrerer kliniske og parakliniske data for patienter med nydiagnosticeret MDS over en 5 årig periode. Det er endnu ikke besluttet, hvilke lande og centre der deltager i studiet og hvornår det påbegyndes. Derudover blev resultater af allerede afsluttede protokoller samt kommende protokoller gennemgået.

Lars Kjeldsen er fortsat hovedansvarlig for "Guidelines for diagnosis and treatment of MDS" i Nordisk MDS gruppe. Næste opdatering forventes færdiggjort foråret 2008, specielt med opdateringer vedrørende hypometylerende kemoterapi og lenalidomidbehandling af lav risiko MDS med forekomst af 5q-. Guidelines er tilgængelig på Nordisk MDS gruppes hjemmeside <http://www.nordicmds.org/>. De Nordiske guidelines fungerer som referenceprogram for udredning og behandling af MDS i Danmark og ved DSKMS seneste møde gav danske medlemmer af gruppen input til den kommende opdatering.

Nordisk MDS gruppe har publiceret resultaterne af studie NMDSG02B vedrørende induktionskemoterapi og azacytidinvedligeholdelse ved fremskreden MDS og MDS/AML. Studiet viste, at methyleringsmønstret for udvalgte gener er prædiktivt for opnåelse af CR, hvilket er en ny observation (for reference se ovenfor).

Data vedrørende azacytidine vedligeholdelsesbehandling er netop præsenteret i abstract- og foredragsform ved årsmøde 2008 i American Society of Hematology (se reference ovenfor).

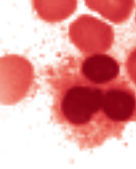
Lars Kjeldsen har været inviteret foredragsholder ved Vårmødet 2007 i Trondhjem med et foredrag om højdosis kemoterapi og allogen stamcelletransplantation ved MDS.

Lars Kjeldsen har i samarbejde med Eva Helström-Lindberg arrangeret et "Advanced course on Myelodysplastic Syndromes" afholdt 4-5 february på Hilton Hotel, Kastrup Lufthavn. Der var 79 deltagere og kurset var CME akkrediteret. Der var 15 danske deltagere.

Jan Nørgaard har opnået dansk godkendelse for protokol omhandlende lenalidomidbehandling af patienter med fremskreden MDS og 5q- forandringer, en protokol der forventes initieret i marts 2008.

DSKMS – Arbejdsgruppen for Kronisk Myeloid Leukæmi

Arbejdsgruppen har ved Jesper Stentoft udarbejdet danske guidelines for diagnostik, behandling og monitorering. Disse blev præsenteret ved sidste møde i DSKMS, Odense, 16. januar 2007. CML gruppens aktiviteter er foregået i den nordiske gruppes regi (NCMLSG). Det drejer sig om telefonmøder om eksisterende og planlagte protokoller samt organisatoriske forhold, planlægningsmøde Kastrup februar 2007 om protokol med Tessa Holyoake, studiegruppe-møde Göteborg maj 07 om protokoller,



RQ-PCR standardisering, kvalitetskontrol m.v., samt studiegruppemøde ved ASH, Atlanta december 2007 opfølgning samt nye strategier

I årets løb er højrisko studiet lukket for inklusion, og lav/intermediær risiko studiet ganske tæt på samme. Næste protokol er stødt på vanskeligheder mht study drug, og derfor vil der i 2008/9 være fokus på firmasponsorerede protokoller.

Ole Weiss Bjerrum er blevet medlem af styregruppen for NCMLSG ([kasserer](#) ([link](#)))

DSKMS – Arbejdsgruppen for Mastocytose

Arbejdsgruppen har udarbejdet forslag til Guidelines for Diagnostik, Undersøgelser og Behandling. Disse blev præsenteret ved mødet i DSKMS, Odense, 16. januar 2007. Efterfølgende ingen nye møder.

DSKMS – Arbejdsgruppen for Patologi og Molekylærbiologi

Patologigruppen har i 2007 afholdt to møder. Der har været deltagere fra patologiafdelingene i Ålborg, Vejle, Odense, Hillerød, Rigshospitalet og Herlev. Emnerne for møderne har været histopatologiske diagnostiske kriterier for kronisk myeloproliferative sygdomme og myelodysplastiks syndrom. Formålet har været med udgangspunkt i WHO-klassifikationen på landsplan at ensrette diagnostikken af MPD og MDS.

Økonomi

DSKMS har intet regnskab. De 2 årlige møder i Odense finansieres af medicinalindustrien. Fra Indenrigsministeriet har Den Fælles Hæmatologiske DMCG fået 2 Mill. Bevillingen fordeles mellem de hæmatologiske sygdomsspecifikke grupper (lymfomer, myelomatose, akut leukæmi, kroniske myeloide sygdomme) efter konsensusretningslinjer vedtaget i styregruppen for den fælleshæmatologiske DMCG.

APPENDIX C.

PV-Foreningen

af Erik Ryberg

WWW.PV-FORENINGEN.DK

PV Foreningen i Danmark

Spurvevej 9, 3550 Slangerup. Tlf. 47333501

E-Mail. pvf@pv-foreningen.dk



Hvad er Polycytæmiforeningen i Danmark?

De første sten til Polycytæmiforeningen blev lagt i 1996 på initiativ af Lis Hellemose og Anne Lise Lund. Med i gruppen, som stiftede foreningen var også Lise Ryberg, som havde polycythæmia vera. Lise Ryberg gjorde tidligt et meget stort arbejde for at udbrede kendskabet til sygdommen i et sprog, som var forståeligt for patienterne. Lise Ryberg blev hurtigt kontaktperson for mange patienter og hermed blev grundlaget lagt for at stifte en patientforening i 1997. Lise Ryberg var formand for foreningen fra 1999 indtil sin død i 2004, hvorefter Erik Ryberg overtog posten.

I den første tid var kredsene lille, kun 6-8 patienter. Ved de første møder viste det sig, at der var mange fælles spørgsmål og et stort behov for at mødes og diskutere med personer, som havde de samme problemer og som måske havde lært at håndtere disse. Man enedes om at holde et møde en gang om måneden, og efterhånden kom der flere personer til. Møderne blev anvendt til at dele erfaringer om det at leve med en sjælden blodsygdom. Der gik et år og det blev foråret 1997. I gruppen, der nu var vokset til 10-12 personer, blev man enige om at lave en patientforening, som kunne udbrede viden om sygdommen samt være et fælles kontaktpunkt.

Lise Ryberg var igen sammen med Anne Lise Lund drivkræfterne og gik således i gang med at finde ud af, hvordan man lavede en landsforening. Et mødested skulle findes, vedtægter skrives og endelig som den sidste forberedelse skulle der indkaldes til stiftende generalforsamling.

På den stiftende generalforsamling den 30. april 1997, som afholdtes på Gladsaxe Hovedbibliotek, var der 17 medlemmer til stede.

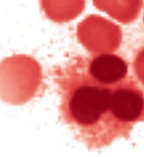
Med få medlemmer i starten har PV-Foreningen ultimo december 2008 et medlemsantal på 268. Foreningen arbejder på at skabe kontakt mellem mennesker, der har fået en diagnose på en myeloproliferativ sygdom som essentiel trombocytose, polycythæmia vera eller primær myelofibrose.

Foreningen samler til stadighed, via internettet og vores gode kontakt til nogle hæmatologiske læger, viden om den seneste forskning og behandling af sygdommene.

Vi afholder flere arrangementer om året med foredrag og medlemsmøder på begge sider af Storebælt, da vi jo er en landsforening.

Foredragene er mest rettet mod forskning og behandlingstilbud. Medlemsmøderne er derimod mere sociale. Her mødes medlemmer uformelt og deler erfaringer om det at leve med en kronisk sygdom. Foreningen har et antal kontaktpersoner fordelt over hele landet, som der kan ringes, til hvis der er spørgsmål eller man bare vil have en snak. I øvrigt kan der altid ringes til foreningens kontor, hvis der er et specielt spørgsmål. Det er efterfølgende muligt at få svar fra en læge.

Fra starten af 2009 har et aktivt medlem i Jylland oprettet en brevklub. Medlemmet vil i samarbejde med formanden skabe kontakt mellem medlemmer via e-mail.



Foreningen har lavet en INFO folder der nu ligger på 19 hæmatologiske og medicinske hospitalsafdelinger.

I starten af 2009 bliver folderen opdateret, da der heldigvis er sket store fremskridt i forskning og behandling af sygdommene i de seneste år.

Foreningen udgiver 2- 4 nyhedsbreve om året, hvor der informeres om det sidste nye vedr. forskning og behandling, referater fra møder og gode råd mellem medlemmer.

Når nye medlemmer melder sig ind i Foreningen, enten via Foreningens hjemmeside PV-FORENINGEN.DK, eller ved at indsende den talon, der sidder på info folderen, bliver de altid kontaktet på telefon, inder der udsendes materiale. Det er vigtigt at have den personlige kontakt til medlemmerne, så man kan få en god snak om hvordan livet nu skal leves. Det at have en kronisk blodsygdom har både fysiske og psykiske omkostninger, og det er ikke alt man kan læse om. Når den personlige kontakt er skabt sender vi vores informationsmappe på ca. 85 sider til medlemmet. Denne mappe indeholder materiale, der er indsamlet gennem årene og som på forskellig måde fortæller om sygdommene, symptomer og behandling. Materialet er både medicinske udgivelser og mere populært materiale fra magasiner, blade, opslagsværker og internettet. Det er jo ikke alle mennesker, der har samme læsefærdigheder.

I starten af 2009 opretter et af Foreningens medlemmer en e-mail brevkлуб p.v.brevklub@pc.dk som man kan skrive til, hvis man gerne vil i kontakt med andre i samme område, som man bor eller det sygehus man går til kontrol på. Det vil også her være muligt at udveksle erfaringer om livet med en kronisk blodsygdom.

Ønsket for Foreningen i fremtiden er, at vi bliver set som en seriøs partner og hjælp til læger og behandlere, således at vi sammen kan give personer med diagnosen på en kronisk blodsygdom den bedste livskvalitet.

Erik Ryberg
Formand

