

Hvad kan MDS-patienter forvente af fremtiden?

[Hvad kan MDS-patienter forvente af fremtiden?](#)

[Synspunkter fra en patient, der deltog i ASH 2020 Virtual](#)

[Største MDS nyhed](#)

[Den største nyhed fra AHS 2020 virtual](#)

[MDS: Hvad vi har, og hvad vi ønsker](#)

[Patient opdeling i MDS sygdomsgruppen](#)

[Behandling af lav risiko MDS](#)

[Eksisterende lægemidler, nye lægemidler eller transplantation ved høj risiko MDS sygdom](#)

[MDS lægemidler i kliniske forsøg](#)

[Sabatolimab - måske en kommende stjerne til høj risiko MDS](#)

[Gensekventering - hvad skal man gøre, og hvornår?](#)

[Forbedringer af sygdomsdiagnose og -behandling](#)

[Bedre forståelse af MDS sygdomsudvikling](#)

[Genetiske mutationer i MDS, der udvikler sig til sAML](#)

[Genomisk landskab i AA / PNH-progression til MDS / AML](#)

[Årsag til dannelse af ringsideroblast i SF3B1-mutant MDS](#)

[ASH plenarsession - årets vigtigste nyheder](#)

[Et bud på fremtiden for MDS](#)

[Tillæg 1](#)

Synspunkter fra en patient, der deltog i ASH 2020 Virtual

ASH, er American Society of Hematology, og denne forening har et årligt møde med samme navn, der tiltrækker mere end 25.000 hæmatologer fra hele verden til noget jeg vil betegne som en markedsplads for hæmatologi. Arrangementet involverer normalt 2 dage med undervisningssessioner for yngre hæmatologer og såkaldte satellit symposier arrangeret af store virksomheder og patientorganisationer, såsom MDS Foundation. Det efterfølges af tre dage med de seneste forskningsresultater inden for hæmatologien. Hæmatologi omfatter en meget stor gruppe af sygdomme. En undergruppe er blodkræft, og MDS er en lille undergruppe af denne gruppe.

ASH 2020 var meget anderledes på grund af coronavirus pandemien. ASH blev forvandlet til en virtuel begivenhed, der startede en dag tidligere end normalt og fortsatte i næsten to uger. En komplet rapport om al informations fra AHS 2020 Virtual ville hurtigt blive en bog - og tror jeg, en meget kedelig bog. Så jeg har valgt at fortælle om følgende:

- Den største MDS-relaterede nyhed på ASH 2020 Virtual
- Den største nyhed på ASH 2020 Virtual
- MDS-uddannelses sessionen ved dette års AHS 2020 Virtual
- Nogle udvalgte højdepunkter fra de videnskabelige sessioner relateret til MDS

Bemærk: Synspunkterne kommer fra en MDS patient og ikke en læge. Husk det, mens du læser det. Jeg håber stadig, at alligevel får mere viden om den sygdom, du eller din slægtning har, hvordan den diagnosticeres, og hvilken behandling der er tilgængelig i dag og i fremtiden.

Største MDS nyhed

I mange år har den eneste behandlingsmulighed for MDS-patienter med høj risiko sygdom været azacitidin, et lægemiddel som blev godkendt af både FDA og EMA for mere end 10 år siden, og desværre har dette lægemiddel vist sig pludselig at stoppe med at have effekt hos mange patienter. Vi ved desværre ikke hvorfor. Derfor var det positivt, at Dr. Bart Scott ved lørdagsundervisning om MDS sagde, at MDS-patienter med højere risiko sygdom, som ikke kunne tilbydes hæmatopoietisk stamcelletransplantation, skulle som førstelinjebehandling tilbydes deltagelse i et klinisk MDS-forsøg. Men de allerfleste MDS-kliniske forsøg med nye behandlinger tilbydes desværre ikke i Danmark.

Den største nyhed fra AHS 2020 virtual

Beta-thalassæmi og seglcellesygdom er to blodsygdomme, som man normalt lever med fra fødsel til død, og som kræver regelmæssige blodtransfusioner. På søndagens plenarmøde fortalte Dr. Haydar Frangoul om nogle foreløbige resultater fra to kliniske forsøg THAL-111 og Climb SDC-121 med henholdsvis beta-thalassæmi-patienter og seglcelle sygdoms patienter, der efter behandling med et nyt lægemiddel kaldet CTX001 i meget høj grad blev transfusion uafhængig og vedblev at være det indtil skæringsdatoen for ASH-mødet. Behandlingen med CTX001 bruger en teknologi til at modificere gener kaldet CRISPR-Cas9, hvis opfindere sidste år modtog en [nobelpris inden for medicin](#) (klik på linket for at læse mere om CRISPR-Cas9). CTX001 modificerer et gen i CD34 + -celler, hvilket er ca. 20% af de murine (mus?) Hæmatopoietiske stamceller. Sådanne celler anvendes også til hæmatopoietisk stamcelletransplantation, hvor de mindsker GVHD. På tidspunktet for ASH 2020 virtuelt møde havde de to forsøg involveret henholdsvis 7 og 3 patienter. Men med meget spændende og lovende resultater!

MDS: Hvad vi har, og hvad vi ønsker

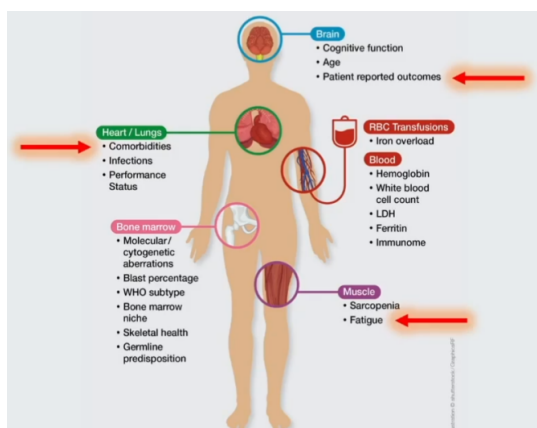
Formålet med en uddannelsessession ved ASH eller EHA, den europæiske ækvivalent til ASH, er at træne yngre læger til at blive bedre indenfor diagnose og behandling af MDS. En typisk MDS-uddannelsessession har tre dele: 1) om diagnose, 2) om behandling af MDS patienter med lav risiko sygdom og 3) om behandling af MDS patienter med høj risiko sygdom. På ASH 2020 Virtual var de tre præsentationer optaget inden mødet. Dr. Uwe Platzbecker fra MDS Dresden Klinikum i Tyskland, som også er en af nøglepersonerne bag lægemidlet Luspatercept, holdt den første tale om diagnose af MDS, der havde titlen "Hvordan et puslespil kan blive et kort". Han blev efterfulgt af Dr. Hetty Carraway fra Cleveland Clinic i USA som fortalte om behandling af MDS-patienter med lav risiko sygdom. Endelig talte Dr. Bart L. Scott fra Fred Hutchinson Cancer Center i Seattle, USA om behandling eller mangel på behandling til MDS-patienter med høj risiko sygdom. Når du læser det følgende, skal du huske på, at det er læger som taler til læger om MDS.

Patient opdeling i MDS sygdomsgruppen

Dr. Platzbecker startede med at vise os et kort over Tyskland med deres 10 MDS-centre. Tyskland har en befolkning på 80 millioner mennesker, så det er omkring 8 millioner mennesker pr. MDS-center. Danmark har kun 6 millioner indbyggere. Indtil november 2020 havde vi 6 MDS-centre: København, Herlev, Roskilde, Odense, Aarhus og Aalborg. Dette er omkring 1 million mennesker pr. MDS-center. Det betyder, at MDS centrene i Danmark har en mindre chance for, at en patienten opfylder kriterierne for et bestemt klinisk forsøg, og det er måske årsagen til at de fleste MDS-kliniske forsøg ikke tilbydes i Danmark. Der er min mening det ville det være mere sandsynligt, at finde MDS-patienter interesseret i deltagelse i et forsøg, hvis vi kun havde to

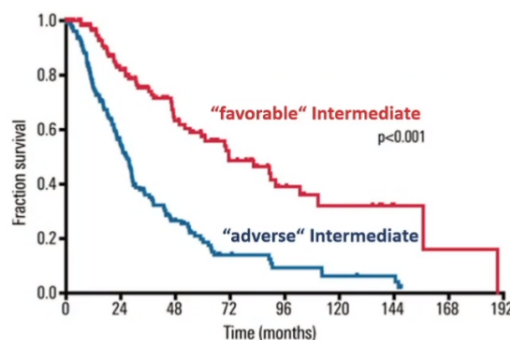
MDS-centre. Kliniske forsøg er afgørende for i det mindste MDS-patienter med højere risiko sygdom, som Dr. Scott fortalte.

Ifølge Dr. Platzbecker er MDS en mangfoldighed af sygdomme, som gør diagnose udfordrende. De fleste MDS-patienter har heldigvis lavere risiko sygdom. Diagnosen er baseret på morfologi og cytogenetik. I henhold til [den seneste WHO MDS-klassifikation](#) (klik på linket til gratis reference med definition af MDS-undertyper) er subtyperne af MDS hos voksne patienter: MDS-SLD, MDS-RS, MDS-MLD, MDS-EB, MDS-U og MDS del (5q); plus i den seneste klassificering yderligere en gruppe for børn: ubehandlet cytopeni hos børn (RCC). Selv om den seneste klassifikation er mere end fem år gammel, bruges den i øjeblikket ikke i alle kliniske forsøg, der for tiden rekrutterer patienter. Desværre går det langsomt med at bruge nye WHO-klassifikationer, særligt for læger, der ikke er MDS-specialister.

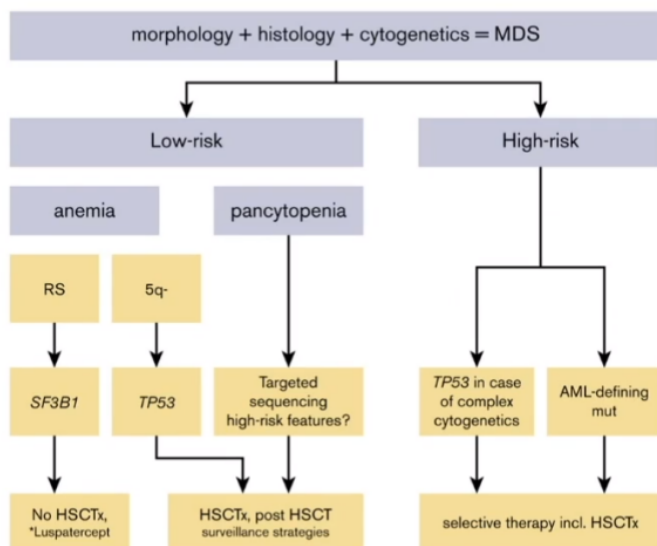


Efter en MDS-patient's sygdom er blevet identificeret ved undertype, skal det besluttet hvordan sygdommen eventuelt skal behandles under hensyntagen til hele patienten som vist i illustrationen her (Kilde: ASH Educational Book 2020). I denne beslutningsproces kunne [Della Portas MDS-specifikke komorbiditetsindeks](#) (klik på link for gratis artikel om indekset) (MDS-CI) bruges. MDS-CI viser tydeligt øget risiko for død - især med mere end én komorbiditet (samtidig sygdom). I øjeblikket opdeles MDS-patienter i 5 grupper ved brug af det reviderede International Prognostic Scoring System (IPSS-R): Meget lav risiko, lav risiko, mellem risiko, høj risiko og meget høj risiko.

[IPSS-R](#) blev offentliggjort i 2012 (klik link til artikel). For at kvantificere andre oplysninger om hele patienten kunne man med fordel også bruge [FACIT-træthedsskala](#) og den [MDS-specifikke svaghedsskala](#), der for nylig er blevet offentliggjort. I øjeblikket er [IPSS-R](#) imidlertid standarden for opdeling af MDS-patienter i undergrupper med henblik på valg af behandling. Data, der blev offentliggjort for to år siden, viser imidlertid tydeligt, at den [mellem risiko gruppen](#) kan opdeles i patienter med gunstig og mindre gunstig prognose, som det ses i figuren her. Andre undersøgelser foretaget af [Greenberg et al](#) viser, at alder på diagnosetidspunktet også har betydning for prognosen. Så en revision af IPSS-R synes berettiget. Men hvad med mutationer? Har de nogen betydning? Mutationer er ændringer i specifikke gener i MDS-cellerne hos en patient. En undersøgelse har vist, at en SF3B1-mutation er en god nyhed for patienter med undertypen MDS-RS. Men de mutationer der betyder mest for [MDS-patienter med lav og mellem risiko sygdom efter IPSS](#) - som mig, ser ud til at være mutationer i



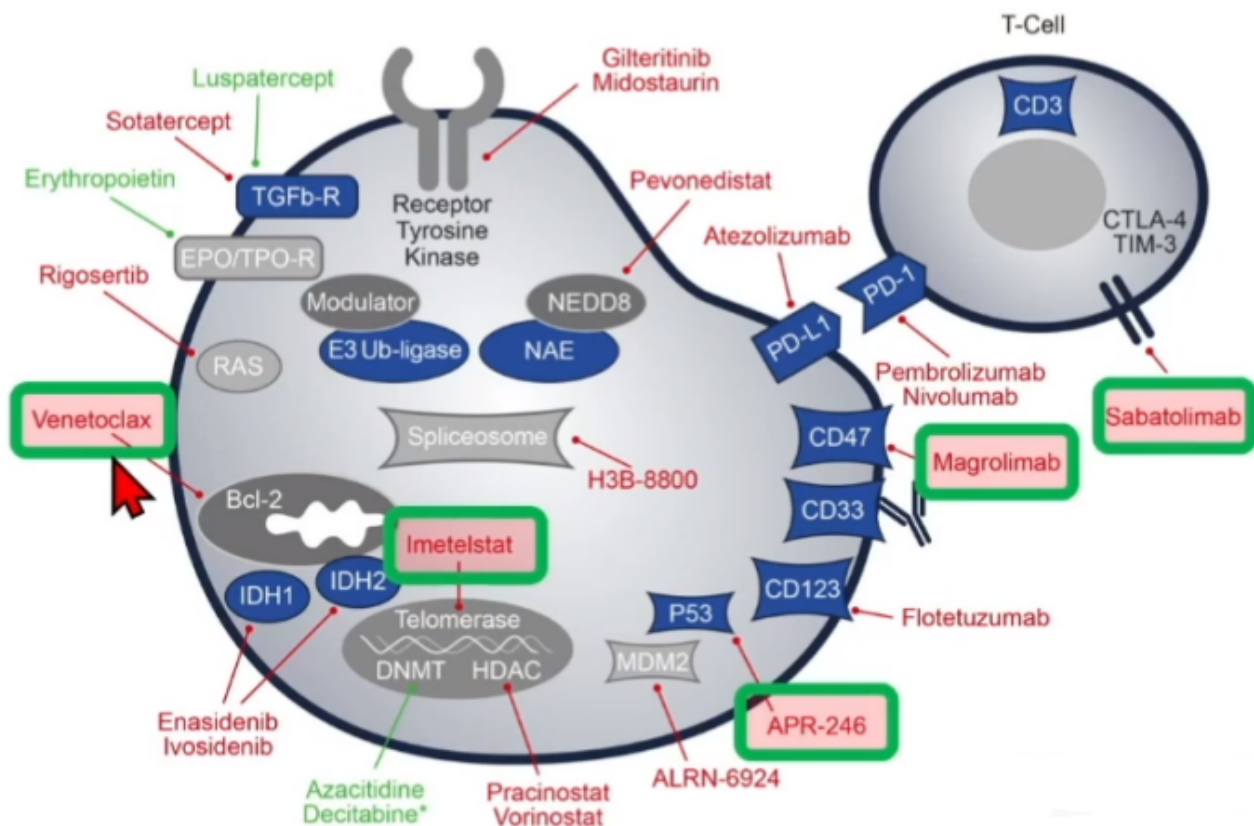
TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 eller ASXL1, som alle har en negativ indflydelse på overlevelse (heldigvis har jeg ingen af disse mutationer), og det ser også ud til at have betydning, hvor [mange mutationer](#) en patient har. Endelig har [mængden](#) af en given mutation, dvs. hvilken procentdel af MDS-celler, der indeholder mutationen, også betydning. Derfor kræves hurtigst muligt en revision af IPSS-R med henblik på at indbygge information om alder, mutationer og komorbiditet. En gruppe førende MDS-eksperter arbejder på dette, og måske vil resultatet blive præsenteret på International Symposium MDS 2021 i Toronto.



Dr. Platzbecker har offentliggjort et forsøg på at tage mutationer i betragtning ved MDS-behandlingsbeslutninger i [Blood Advances 2020](#). Det synes klart, at en patient kan have lav risiko sygdom i henhold til IPSS eller IPSS-R, men fraværet eller tilstedeværelsen af mutationer såsom SF3B1 med ringsideroblast eller TP53 bør føre til tidlig overvejelse af HSCT. (Bemærk, at diagrammet ikke er komplet. Jeg har lav risiko MDS og anæmi, men ikke ringsideroblast (RS) eller 5q-mutationen. Ingen behandling for mig!).

Siden det første lægemiddel rettet mod behandling af MDS blev godkendt af FDA i

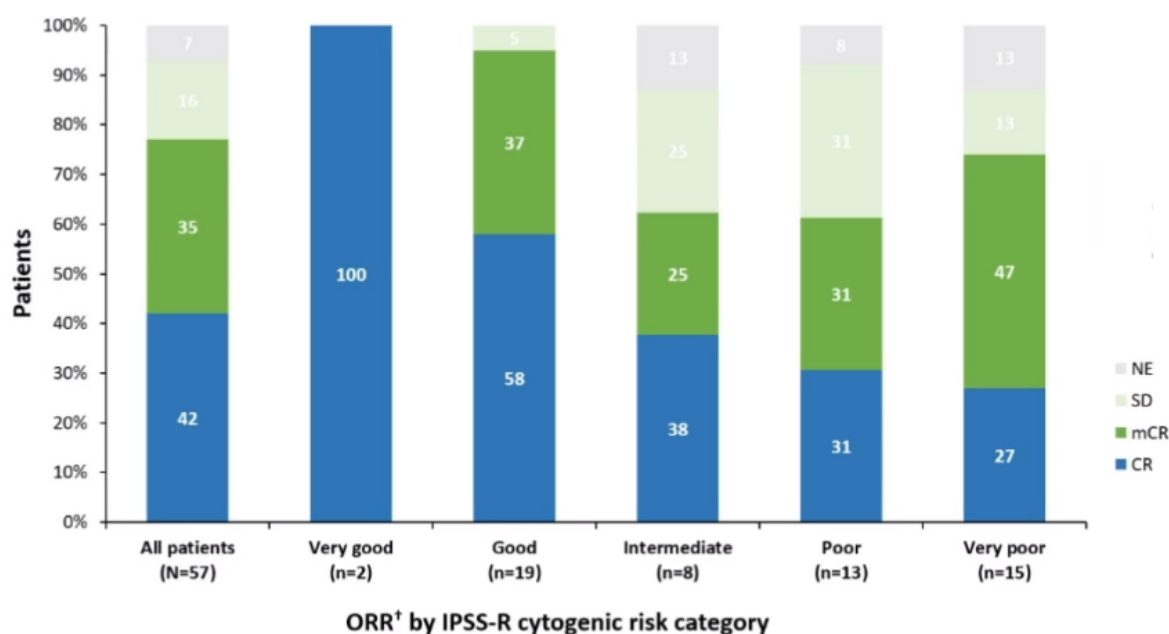
2007 er der sket meget, og paletten af behandlinger ændrer sig i øjeblikket, om ikke hver måned, så det mindste hvert år med rapporter om mange lægemidler i kliniske forsøg ved begge de store hæmatologiske kongresser EHA og ASH - de årlige kongresser for henholdsvis den europæiske hæmatologi forening og American Society af hæmatologi. I slutningen af 2020 så diagrammet for godkendte lægemidler og lægemidler, der for tiden undersøges, samt hvordan de angriber de syge MDS-celler, er vist i nedenstående figur, hvor godkendte lægemidler er vist med en grøn kant omkring navnet på lægemiddel, og lægemidler, der undersøges i kliniske forsøg, er vist med en rød kant. Figuren viser også, hvilke gener de forskellige lægemidler angriber mod.



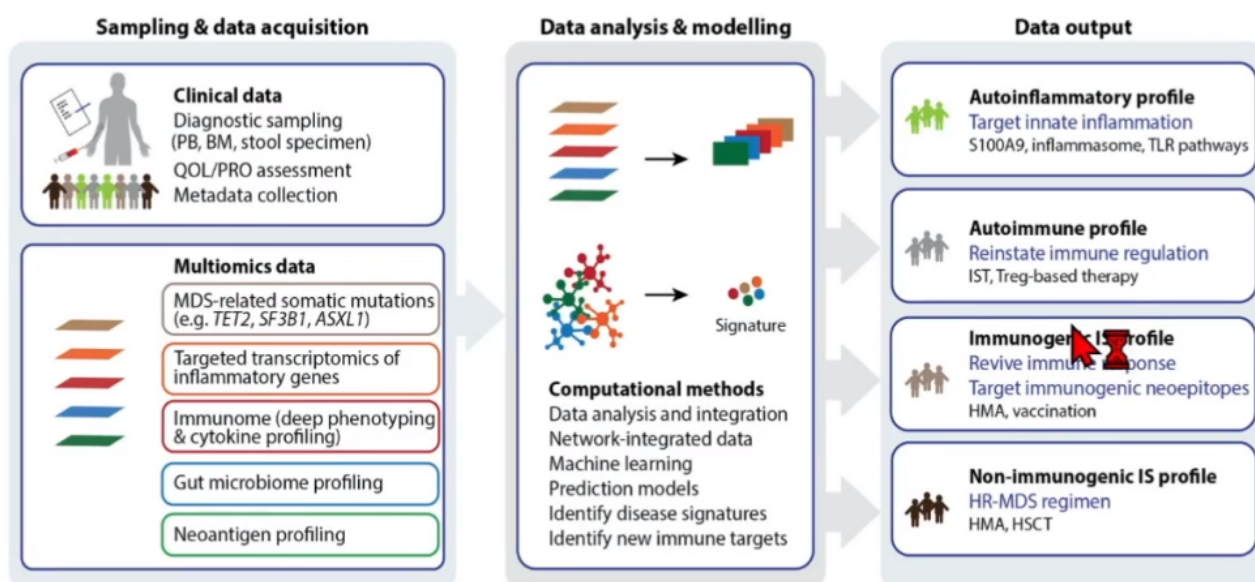
Et meget opmuntrende resultat ved kombination af venetoclax og azacitidin blev præsenteret på EHA i 2020 med god effekt i alle grupper af IPSS-R MDS-patienter, komplet respons (CR, blå), der spænder fra 27% i meget dårlig IPSS-R cytogenetisk kategori til 100% i meget god, og marv

komplet remission (mCR, grøn) mellem 25% (mellemliggende) og 47% (meget dårlig) - se figur Venetoclax plus azacitidin: effekt og karyotype.

Venetoclax + azacitidine: Efficacy and karyotype



Henimod slutningen af præsentationen fortalte Dr. Platzbecker om brugen af kunstig intelligens (AI) i forbindelse med stratificering af MDS-patienter og udvælgelse af personlig behandling og præsenterede følgende tekniske oversigt over input data (kliniske data om patienten og multiomics næste generations sekventerings data), beregningsmetoder nødvendige til modellering og dataanalyse, og AI output af behandlingsforslag. Dette er måske fremtidens MDS-diagnose.

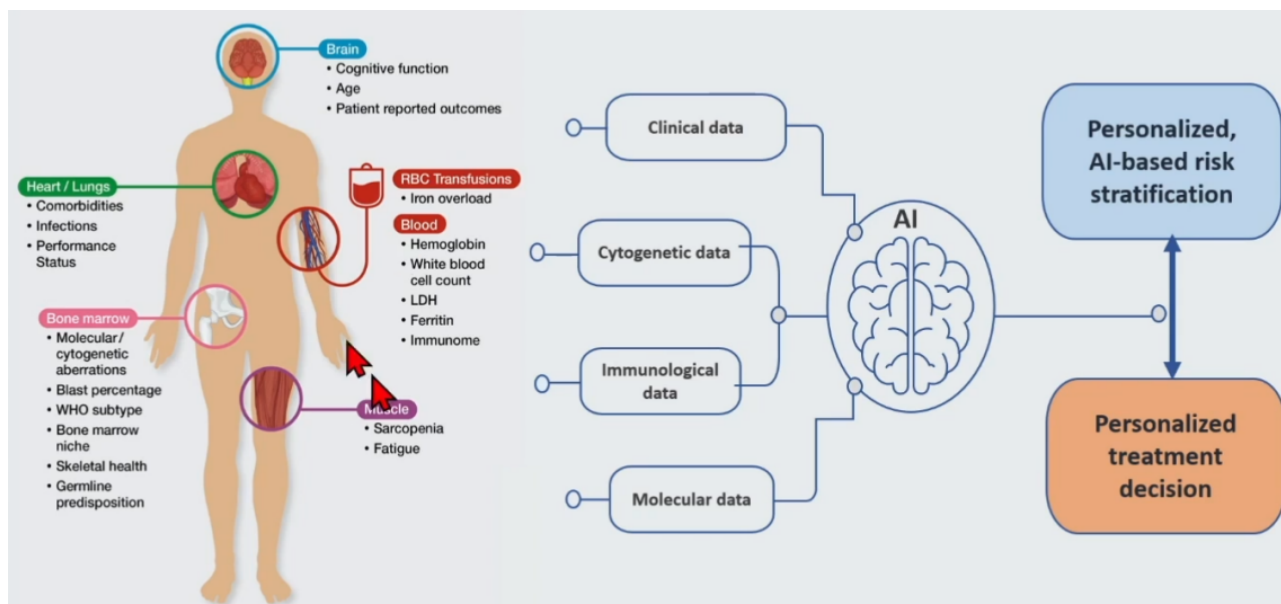


Dr. Platzbecker konkluderede at

- nuværende MDS-prognostiske systemer kun er en tilnærmelse til personlig risikostratificering.
- samlet informationen vil kræve forståelse af komplekse molekylære og immunologiske interaktioner med kliniske data.

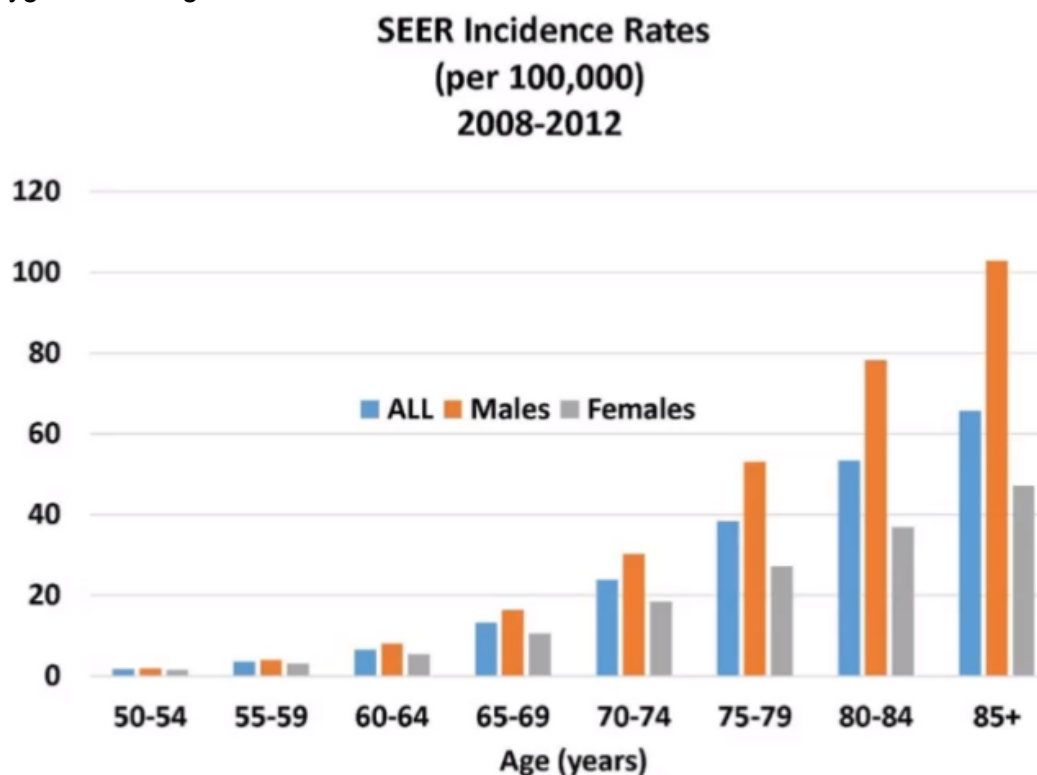
- AI-baseret næste generations klassifikations- og prognosesystem for MDS-patienter med integration af omfattende immunologiske, genomiske og kliniske oplysninger vil skubbe patient stratificering til et højere niveau.

og præsenterede følgende skema for et sådant system:



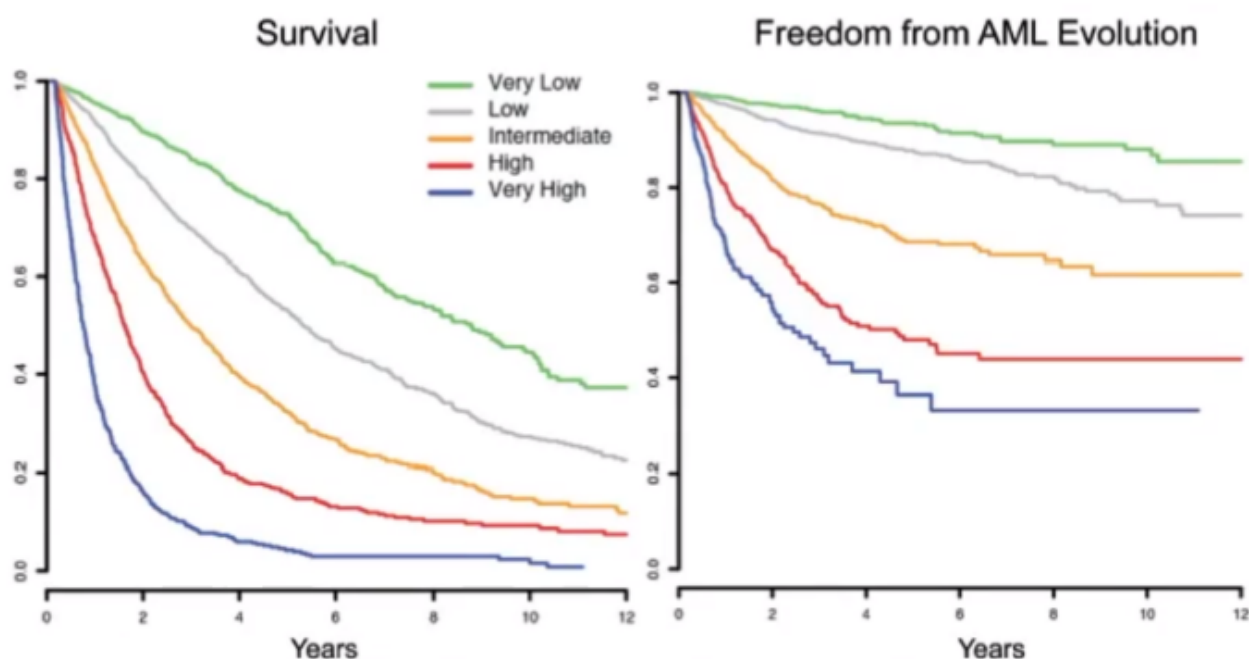
Behandling af lav risiko MDS

Dr. Hetty Carraway fra Cleveland Clinic fortalte om behandling af MDS-patienter med lav risiko sygdom. Hun startede med at konstatere, at MDS er en sygdom hovedsagelig hos ældre, og da vi lever længere, bliver sygdommen mere udbredt. Den er også mere almindelig hos mænd end hos kvinder i det mindste baseret på nedenstående SEER-data. Kun hos en ud af tre MDS-patienter udvikler sygdommen sig til AML.



MDS med lavere risiko er kendetegnet ved dysplasi i en eller flere af de tre hoved cellelinjer i blodet - røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader, lav marv blast procent , moderate cytopenier i en eller flere blod cellelinjer og - ifølge til Dr. Carraway - relativt god risiko karyotype og molekulære abnormiteter. Jeg har en tendens til at være uenig med sidstnævnte, da flere undersøgelser - nogle citeret af Dr. Platzbecker - har vist, at nogle molekulære abnormiteter (mutationer) får en patient med lav risiko sygdom til at ligne en med intermediær sygdom (IPSS-R) eller intermediær-2 sygdom (IPSS).

Dr. Carraway klassificerer patienter med IPSS-score mindre end eller lig med 1 eller IPSS-R-score mindre end eller lig med 3,5 som lav risiko patienter og siger, at IPSS- eller IPSS-R-score skal suppleres med næste generations sekventering af MDS-specifikke mutationer før en beslutning om behandling. Dr. Carraway siger endvidere, at alle MDS-patienter får understøttende behandling og de bør overveje deltagelse i kliniske forsøg. Dette betyder efter min opfattelse et enormt behov for grænseoverskridende adgang til kliniske forsøg, da mange MDS-patienter bor i lande eller områder i lande uden, eller med meget begrænset / meget vanskelig (rejse) adgang til kliniske forsøg. For overlevelse og frihed fra progression til AML citerede Dr.Carraway [Greenberg et.al \(2012\)](#) og [Hellström-Lindbeg et.al \(2020\)](#) med i følgende figur:



Jeg sætter stor pris på de positive ord i titlerne på disse to grafer: overlevelse og frihed for AML. Husk dog, at disse figurer viser statistiske gennemsnit for mange patienter gennem mange år. Din eller din pårørendes sygdom behøver ikke at følge disse kurver. Eksempelvis er min MDS efter IPSS-R meget lav risiko sygdom, og jeg er blandt de 40%, som stadig er i live efter 12 år med min MDS sygdom.

Dr. Carraway erklærede, at for patienter med lav risiko MDS er målet med behandling:

- Støttende pleje ved at mindske symptomer, der forbedrer livskvaliteten, som
 - 🟡 Blod transfusioner (rød blodceller, hvide blodceller eller blodplader)
 - 🟡 Behandling af jernophobning med kelerende lægemidler for at undgå udvikling af organsvigt
- Forbedre blodcelle produktionen (hematopoiesis) og cellernes funktion
 - 🟡 Behandling med vækstfaktor fx Aranesp med / uden Neupogen)

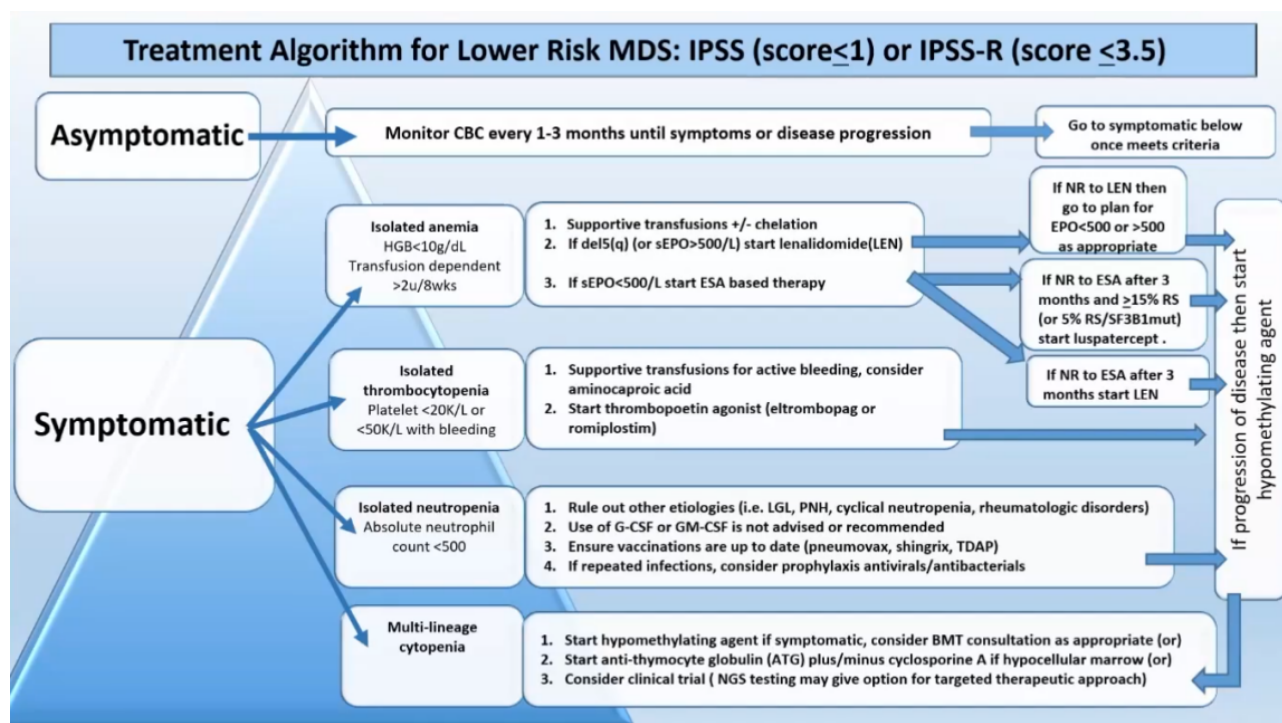
● Mindske hyppighed af infektioner ved at behandle neutropeni

● Mindske antallet af blodtransfusioner (transfusionsbyrden)

- Mindske risiko for udvikling af AML
- Kur

En kur er efter min mening i øjeblikket utopi, da den eneste potentielle kur er en stamcelletransplantation (HSCT), som har flere ubehagelige elementer, såsom død før de nye stamceller har overtaget blodproduktionen (engraftment), død fra GVHD efter engraftment, langvarig GVHD og livslang medicin efter HSCT. GVHD er betegnelse hvor de nye stamceller og eventuelt tilbageværende gamle stamceller bekæmper hinanden. Den medicinske litteratur viser overlevelse historisk under 50%, men nyere data om HSCT til MDS-patienter ved Rigshospitalet antyder, at tre års overlevelse kan være så høj som +75%, selv i en gruppe patienter som omfatter mænd over 70 år og med komorbiditeter.

Dr. Carraway præsenterer følgende beslutningstræ for valg af behandling til MDS-patienter med lav risiko sygdom:



Efter at have beskrevet behandling med Erythropoiesis-stimulerende midler (ESA'er) diskuterede Dr. Carraway resultater fra en undersøgelse af Lenalidomide - et produkt, der ligner thalidomid, kendt for forårsager alvorlige fosterskader i slutningen af halvtredserne og begyndelsen af tresserne - til MDS-patienter med mutationen del(5q) med eller uden ringsideroblast. Undersøgelsen viste klart bedre effekt af behandlingen i gruppen med ringsideroblaster. I begyndelsen af 2021 blev et nyt lægemiddel Luspatercept godkendt af både FDA og EMA til MDS-patienter med ringsideroblaster. Kliniske forsøg er i gang med at afprøve luspatercept på lav risiko MDS patienter uden del(5q) mutationen.

Så vidt jeg ved, er der endnu ikke udført en sammenligning af lenalidomid og luspatercept set fra et patientperspektiv, dvs. med fokus på patientrapporteret livskvalitet. Det kunne hjælpe læger med at beslutte, hvilke af disse to lægemidler der skulle give MDS del(5q) patienter med ringsideroblaster.

Andre behandlingsmuligheder for nogle MDS-patienter med lavere risiko er Anti-Thymocyte Globulin (ATG). Kliniske forsøg er i gang med anvendelse af lavdosis azacitidin på MDS-patienter med lav risiko sygdom, som reagerer på ESA'er, som er vækstfaktorer, der stimulerer produktionen af røde blodceller. Tabellen nedenfor viser nye lægemidler, som afprøves i kliniske forsøg med MDS-patienter med lav risiko sygdom. Både Roxadustat og Imetelstat er i fase 3-forsøg med MDS-patienter med lavere risiko uden del(5q) og har rapporteret gode foreløbige resultater.

Flere andre lægemiddelforsøg rapporterer også opmuntrende resultater, skønt de er rettet mod MDS-patienter med højere risiko sygdom, såsom APR-246 for patienter med en TP53-mutation eller Ivosidenib til patienter med en IDH2-mutation.

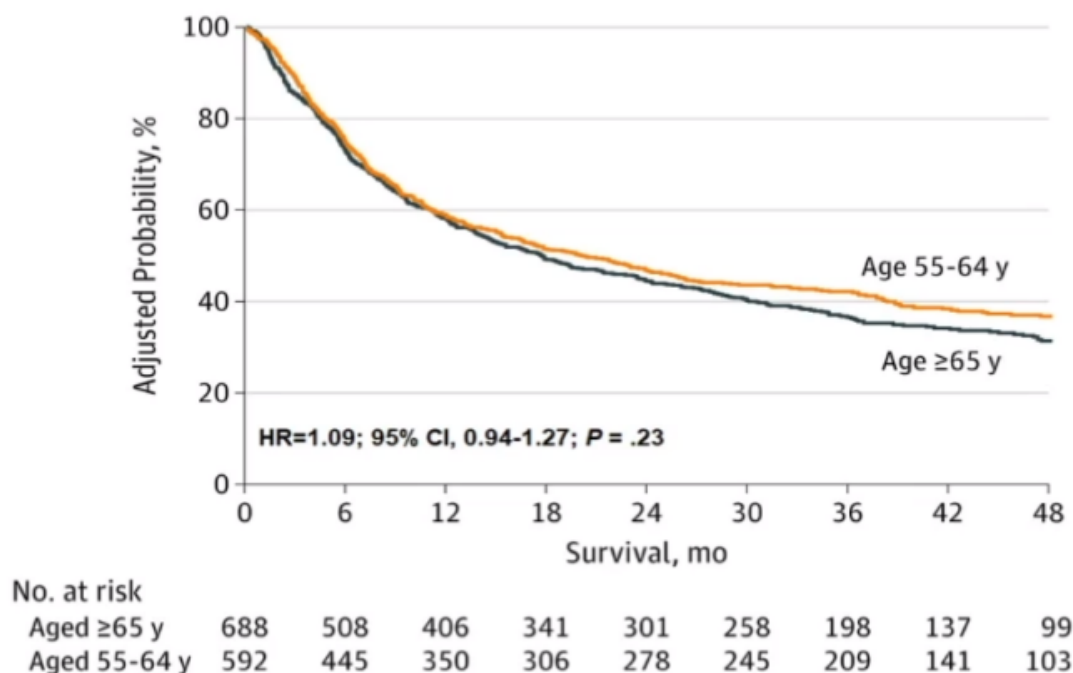
Jeg spekulerer på, om den korte varighed af respons på 18-24 måneder til ESA'er, citeret af Dr. Carraway, skyldes forkert klassificering af nogle IPSS-R intermediær risiko patienter, som refereret af Dr. Platzbecker? Her i Danmark har jeg mødt MDS-patienter med en meget længere respons på ESA'er.

Agent	Mechanism of Action	Route	Patient Population	Single or Combination	Response Rate
Roxadustat	Hypoxia inducible factor (HIF) inhibitor	PO	LR-MDS (non-del 5q) with low Transfusion burden (TB), sEPO <400 U/L	Phase 3 Study ongoing Roxa versus Placebo	Dose finding Cohort results: N=24 HI-E=54%, TI=38% Higher dose TI=78%
Imetelstat	Telomerase inhibitor	IV	LR-MDS (non-del 5q) with high TB and ESA failure	Phase 2/3 IMERGE Study	HI-E=68%, TI for 8wks=42% CR=13%, CRi=10%; myelosupprsn
H3B-8800	Spliceosomal inhibitor	PO	LR-MDS with spliceosomal mutations	Phase 1	HI=14%, no CR/PR PD studies/dose dept splice modltn
APR-246	TP53 modifier	IV	Treatment naïve HR-MDS/AML with TP53m	Phase 2: Combined w/ HMT	RR+75-87%, CR=55% in P2 w/ HMT
Ivosidenib	IDH1 inhibitor	PO	R/R MDS with IDH1m (N=12)	Phase 1 single agent	CR=5/12 and RR=11/12
FT-2102	IDH1 inhibitor	PO	MDS and AML (N=36)	Phase 1 and 2 Single agent +/- HMT	CR/CRi=38% single (N=16) CR=27% combo w/ HMT
Enasidenib	IDH2 inhibitor	PO	R/R MDS with IDH2m (N=17)	Single or combined	1/17=CR and 10/17=RR

Eksisterende lægemidler, nye lægemidler eller transplantation vedl høj risiko MDS sygdom

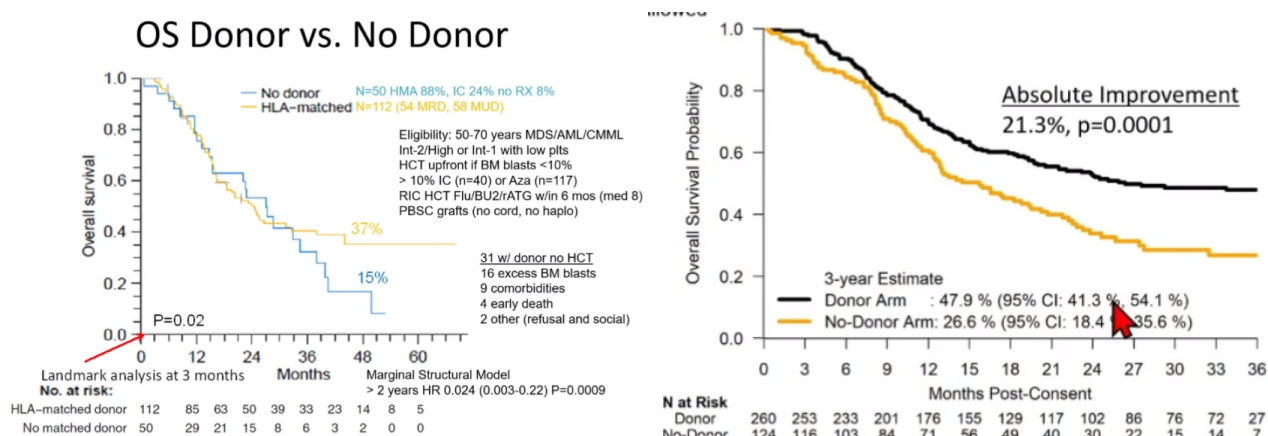
Dr. Bart Scott fra Fred Hutchinson Cancer Research Center startede spørgetimen med at sige, at førstelinjebehandling for MDS-patienter med høj risiko sygdom burde være tilmelding til et klinisk forsøg. Efter en pause tilføjede han at denne udmelding nok betød, at han aldrig igen ville blive inviteret til at holde et oplæg ved en ASH Education Session, hvortil Dr. Platzbecker svarede, at han altid ville være velkommen i Tyskland.

Dr. Scott startede sit oplæg med at vise diagrammet herunder, som sammenligner overlevelse for patienter transplanteret i en alder over 65 med patienter transplanteret med en alder mellem 55 og 64 år: Der ingen overlevelsesh forskel mellem de to aldersgrupper. Så alderen alene bør afgøre, om en MDS patient kan tilbydes stamcelle transplantation (HSCT) eller ej.



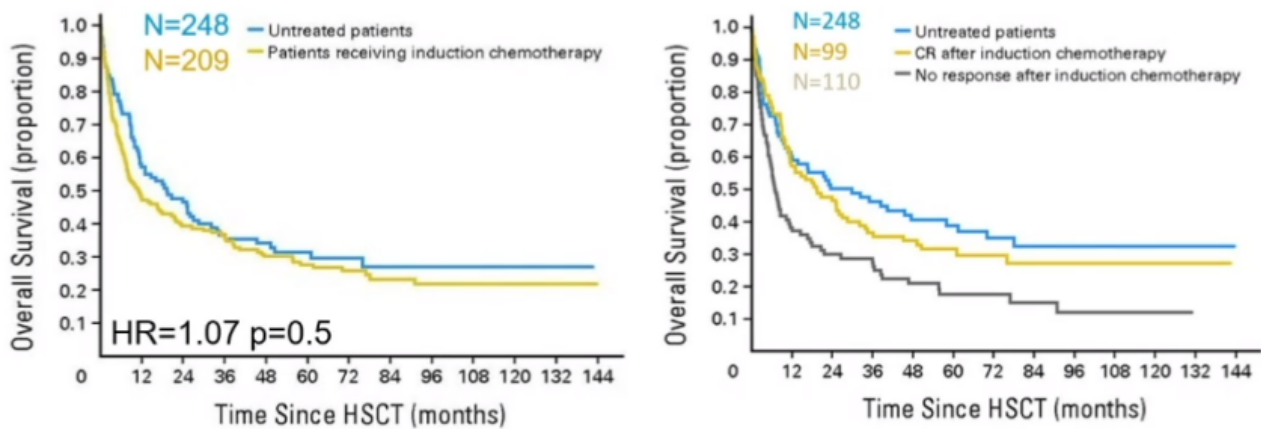
Det er Dr. Ehab Atallah fra Froedtert Hospital og Medical College i Wisconsin, USA, som lavede denne analyse af overlevelse baseret på historiske data. Jeg kan tilføje, at erfaringen fra stamcelletransplantation af MDS patienter på Rigshospitalet efter indførelse af et nyt konditionerings (forbehandling) regime til MDS-patienter i 2017 var, at alder baseret på fødselsdato ikke var relevant for HSCT-resultatet, og meget foreløbige data viser et års overlevelse over 90% og 3-års overlevelse over 75% (information formidlet af førende MDS og transplantation læger på lokale danske møder for MDS-patienter).

Det andet spørgsmål rejst af Dr. Scott var, om HSCT forbedrer overlevelsen. Den venstre graf af [Robin et.al \(2015\)](#) viser, at hvis patienten kommer igennem de første 2-3 år efter en HSCT, så er der en fordel. Den højre graf er en nyere analyse af [Nakamura et.al](#) præsenteret på ASH 2020 hvor nøgle spørgsmålet var om en passende donor kunne findes. I øjeblikket er det lettere for europæere og hvide amerikanere at finde en donor end for alle andre.

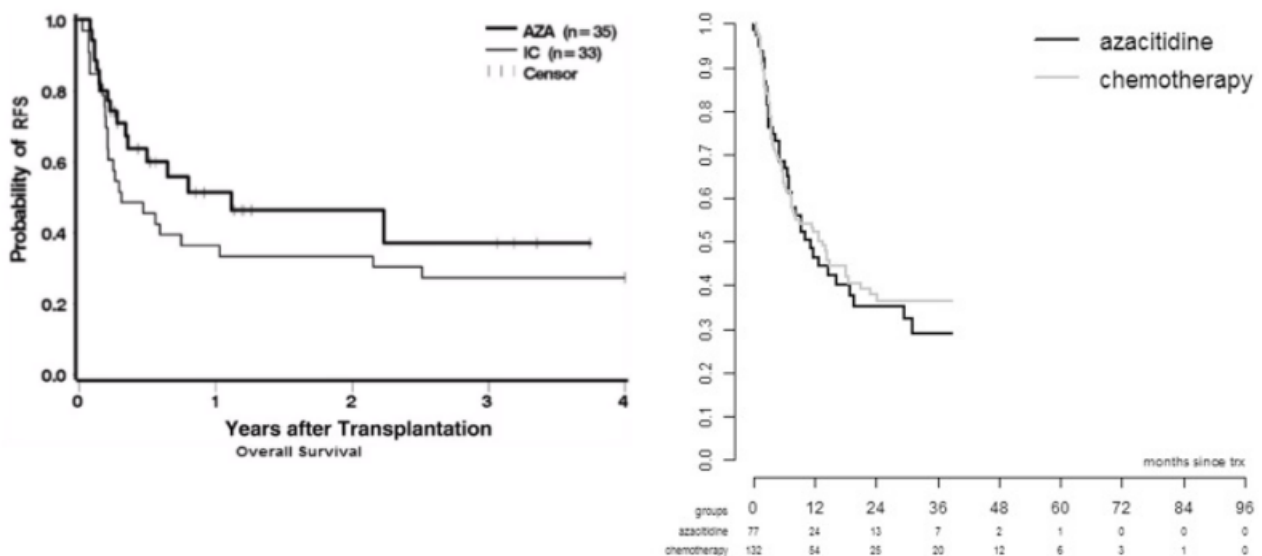


Jeg tror imidlertid, at de første år efter en transplantation kan være meget en hård tur, og derfor er der behov for flere data især om de nordiske erfaringer om transplantation af MDS-patienter i de sidste 4-5 år for at kunne rådgive MDS-patienter om fordelene ved stamcelletransplantation (HSCT). Forhåbentlig vil vi snart se sådanne data.

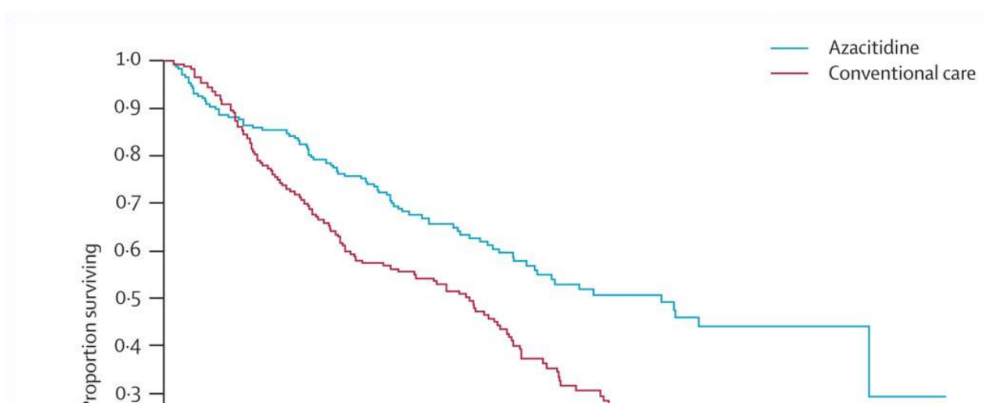
Dr. Scott fortsatte med at vise data om indflydelsen af forbehandling inden transplantation med enten hypometylerende lægemidler (HMA'er) eller induktionskemoterapi (IC). Data fra [Alessandrino et.al \(2013\)](#) indikerer ingen overlevelseshed for patienter, der har fået induktionskemoterapi inden transplantation sammenlignet med de patienter, som ikke modtog denne forbehandling (venstre graf).



Yderligere analyse af dataene indikerer imidlertid (højre graf), at patienter med en fuldstændig effekt (CR) på induktions kemoterapi havde bedre overlevelse efter stamcelletransplantation. Med hensyn til forskellen mellem forbehandling med HMA versus IC viser data fra [Gerds et.al \(2012\)](#), at patienter forbehandlet med HMA har lidt bedre tilbagefaldsfri overlevelse (RFS) end dem, der blev forbehandlet IC, men senere data fra [Potter et.al \(2016\)](#) viser ingen forskel. Så spørgsmålet er reelt ikke afklaret.



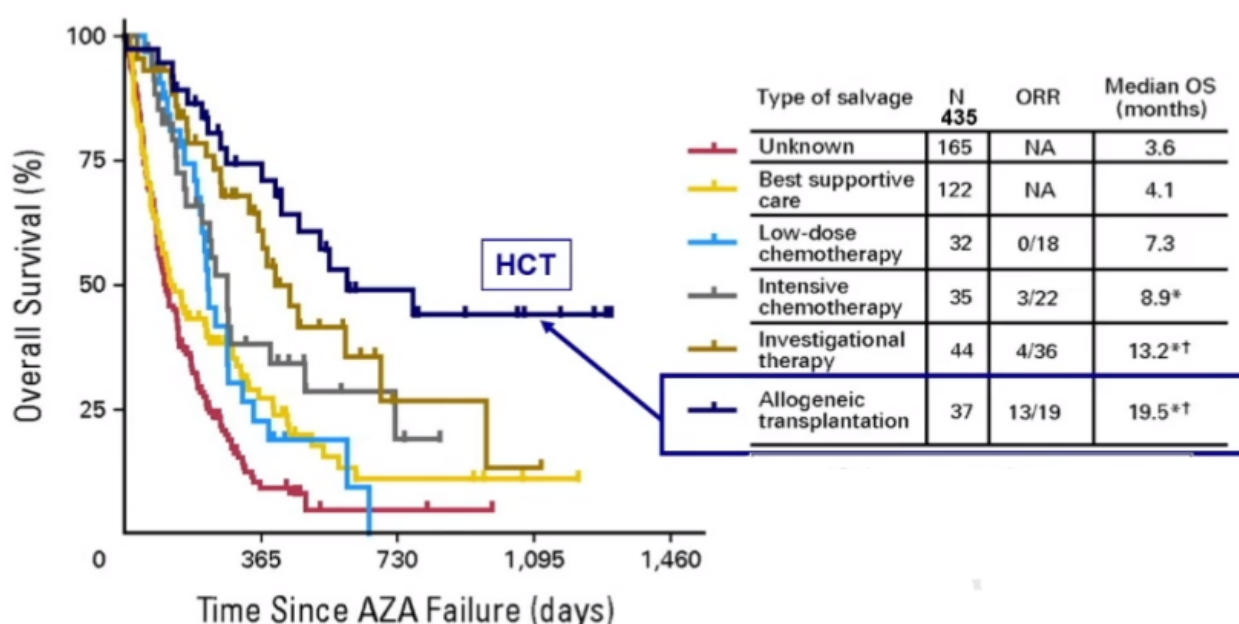
Resultater fra et fase 3 forsøg med behandling af høj risiko MDS patienter med azacytidin offentliggjort af Fenaux et.al (2009) viste imponerende effekt, som det fremgår af nedenstående graf. I praksis oplevede lægerne midlertid at se effekten af AZA forsvinde efter en temmelig kort periode sammenlignet med resultaterne fra fase-3 forsøget.



Dr. Scott sammenlignede andre lægemidler godkendt til behandling af MDS af enten FDA og / eller EMA. Decitabine er godkendt af FDA til brug i MDS, men blev ikke godkendt af EMA til behandling af MDS - se fx undersøgelse af [Lübbert et.al \(2011\)](#), som ikke viste nogen effekt på OS og begrænset effekt på overlevelse uden sygdom udvikling (PFS). En oral formulering af decitabin, som også indeholder lægemidlet cedazuridin, har vist sig at være ækvivalent med injektion af decitabin i ASCERTAIN-forsøget - se [Garcia-Manero et.al \(2020\)](#).

Resultater af en række kombinationsbehandlinger rapporterede foreløbige resultater ved ASH 2020 blev nævnt af Dr. Scott: Venetoclax og Azacitidine, Magrolimab og Azacitidine, APR-246 og Azacitidine, Pevonedistat og Azacitidine.

Det store spørgsmål i øjeblikket for MDS-patienter med høj risiko sygdom er, hvad man skal gøre efter effekten af behandling med HMA forsvinder. Der er som følgende graf viser ingen gode muligheder. Tabellen viser, at der er to muligheder for denne gruppe patienter: HSCT eller deltagelse i et klinisk forsøg. Selv med disse muligheder er median overlevelsen mellem 1 og 2 år.



Dr. Scott sluttede sin præsentation med at tale om STOP MDS Trial, som indeholder disse enkle inklusions- og eksklusionskriterier:

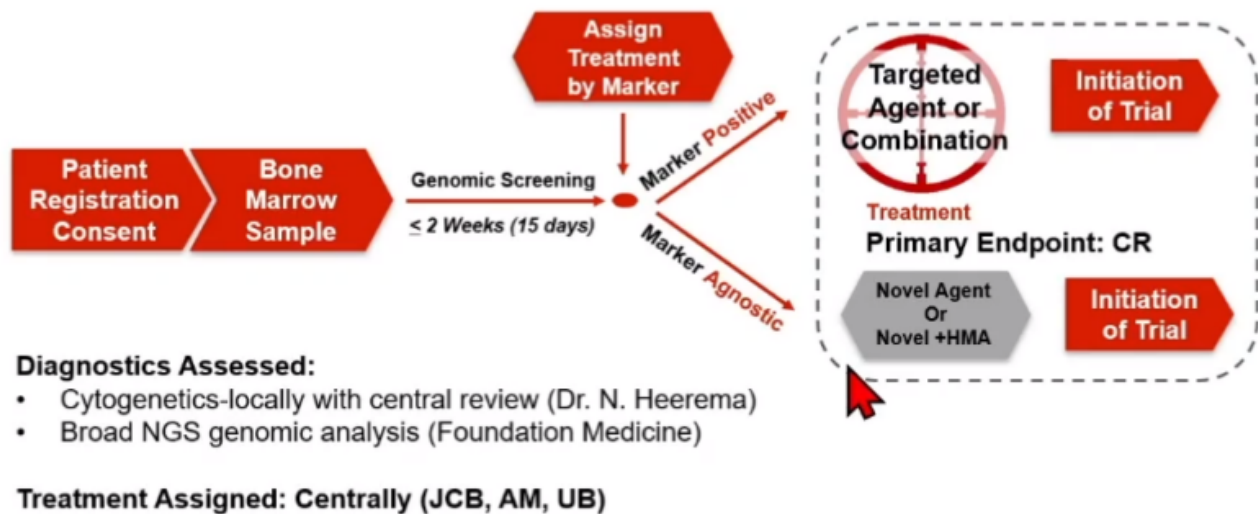
Inclusion Criteria

- Age 18 years or > at time of diagnosis
- Ability to give informed consent
- Group A: untreated intermediate, high, or very high risk MDS (IPSS-R)
- Group B: R/R MDS of any IPSS-R classification after a HMA treatment

Exclusion Criteria

- Group A: very low or low-risk MDS (IPSS-R)
- Group A: known sole 5q deletion karyotypes
- DIC with active bleeding or signs of thrombosis
- Features that impair compliance with study treatment and follow-up
- Pregnant or lactating females

og følgende forsøgsdesign med cytogenetik evalueret lokalt ved deltagende institutioner, men central opfølgning af [Dr. N. Heerema](#), Institut for Patologi, Ohio State University og med en bred Next Generation Sequencing (NGS) genomisk analyse af [Foundation Medicine](#):



og med behandling valgt efter dette skema;

Assignment based on:

- **Best option for patient (curability) – top to bottom**
- Dominant clone at VAF > .3
- If no dominant clone at VAF > .3, go to .2
- If no dominant clone at VAF > 0.2, then top to bottom for assignment



Den 6. november 2020 blev der indsendt en ansøgning om medicinsk afprøvning (IND) baseret på en hovedprotokol og 3 underprotokoller, og den første patient i (FPI) forventedes indskrevet i forsøget i februar 2021. Yderligere forsøg tilføjes i 2. kvartal 2021. VAF er en forkortelse for Variant Allele Frequency - et mål for hvor ofte en mutation ses i et gen. Jeg ser bestemt frem til at høre mere om dette forsøg med fokus på høj risiko og meget høj risiko MDS på fremtidige kongresser.

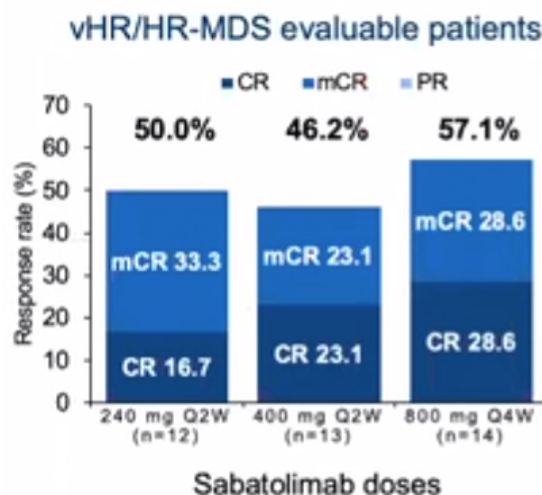
MDS lægemidler i kliniske forsøg

ASH 2020 Virtual havde to typer af videnskabelige præsentation på årets virtuelle conference. Den ene type er mundtlige præsentationer af omkring 15 minutters varighed, og den anden er plakater, (poster) som ved året kongres var erstattet af en videopræsentation af omkring 3 minutters varighed. Alle videopræsentationer var optaget måneden før kongressen. I det følgende omtales enkelte af plakat præsentationerne relateret til MDS.

Sabatolimab - måske en kommende stjerne til høj risiko MDS

[Sabatolimab](#) (klik på linket til Novartis-video, der viser, hvordan dette lægemiddel virker. Webstedet har også en tegneserie med mere detaljerede oplysninger), som tidligere var kendt som [MBG453](#), er et eksperimentelt TIM-3 monoklonalt antistof. TIM-3 er en forkortelse for T-celle immunoglobulin og mucindomæne 3, en receptor som af en lang række immunceller såvel som leukæmiske stamceller har. Et monoklonalt antistof er et antistof fremstillet ved kloning af en unik hvid blodcelle. TIM-3 er et [lovende behandlingsmål inden for cancer kemoterapi](#) (klik på link for publikation om dette).

Dr. Andrew H. Wei fra Monash University i Australien præsenterede en [plakat](#) (klik på link for at læse abstrakt) om sikkerhed og klinisk effekt af sabatolimab i forskellige patientgrupper. I figuren her vises fuldstændig effekt (CR) og fuldstændig effekt i knoglemarven (mCR) hos MDS patienter med enten meget høj risiko eller høj risiko sygdom ifølge IPSS-R for forskellige doseringer af lægemidlet, dvs. 240 mg hver anden uge, 400 mg hver to uger eller 800 mg hver fjerde uge. Forsøget har været i gang i under et år og med ganske opmuntrende resultater hos disse patienter, som er meget vanskelige at behandle. Baseret på resultaterne af denne fase 1-undersøgelse er der igangsat en fase 2 undersøgelse kaldet [STIMULUS](#) (klik på link til clinicaltrials.gov) i gang med tre grene MDS1 (fase 2, under evaluering), MDS2 (fase 3, rekruttering) og AML1 (rekruttering) hvor patienterne enten får 400 mg hver anden uge eller 800 mg hver fjerde uge af sabatolimab. Læs Dr. Amer M. Zeidan beskrivelse af STIMULUS [her](#).



Normalt ved en fysisk kongress har man som deltager kun et par timer ved slutningen af en travl konferencedag til at udforske mange hundrede plakater. På dette ASH Virtual 2020 blev den fysiske plakat normalt med en enorm mængde information erstattet med en forud optaget mundtlig præsentation med højst 10 billeder, og man havde adgang til disse i flere uger. Så jeg ser bestemt fordele ved det virtuelle conference format.

Gensekventering - hvad skal man gøre, og hvornår?

Gensekventering er en teknologi, der har potentialet til at give lægerne mere information om din eller din pårørendes MDS-sygdom. Imidlertid kan denne teknologi muligvis også afsløre information, som mange af os hellere ville være foruden, såsom om vi bærer mutationer, der er forbundet med en genetisk sygdom, dvs. en arvelig sygdom, som ingen i familien har talt om. Så hvis du siger ja til at få udført en gensekventering på en blod- eller knoglemarvsprøve, så kan resultaterne have konsekvenser for andre i den familie end dig selv. Jeg accepterede en gensekventerings analyse, og resultatet viste, at mine MDS-celler manglede et Y-kromosom. Det var heldigt, da det er en god mutation at have som MDS-patient. I modsætning til fx en TP53-mutation.

Med de for nylig identificerede sygdomme idiopatisk cytopeni af ubestemt betydning (ICUS), clonal cytopeni af ubestemt betydning (CCUS) og clonal hematopoiesis af ubestemt potentiale (CHIP), som alle kan udvikle sig til MDS og videre, bruger mange MDS centre i stigende grad næste generations sekventering for at finde ud af, hvor sandsynligt det er, at din ICUS, CCUS eller CHIP

udvikler sig til MDS og AML. På [Rigshospitalet er](#) næste generations sekventering allerede standard i forbindelse med diagnose af MDS.

Denne øgede interesse for næste generations sekventering på klinikken fører også til et øget antal præsentationer om brugen af næste generations sekventering på hæmatologiske konferencer, såsom ASH. Og sidste års virtuelle ASH var ingen undtagelse. Fra et patientperspektiv er forbedringer i MDS-sygdomsbehandling og forståelse dog vigtigere, så lad os først se nærmere på de dele af ASH 2020-programmet.

Forbedringer af sygdomsdiagnose og -behandling

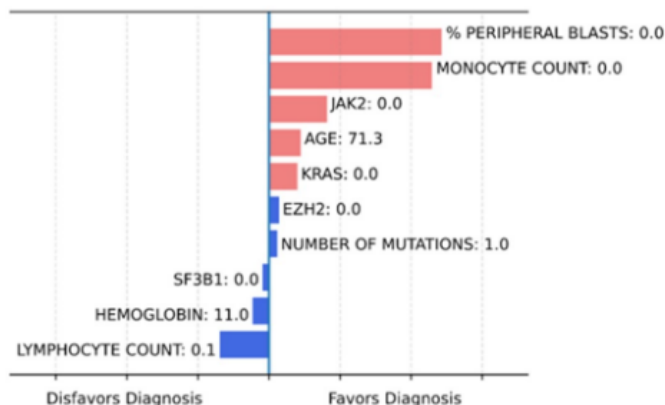
De relevante dele af programmet er sessioner kaldet "Myelodysplastiske syndromer - Grundlæggende og translationelle studier" om forståelse af sygdommen og to sessioner kaldet "Myelodysplastiske syndromer - Kliniske studier". Den første af disse med undertitlen "[Personaliserede kliniske beslutningsværktøjer og behandling af MDS med lavere risiko](#)" og den anden med undertitlen "[Behandling af myelodysplastiske syndromer med højere risiko](#)" (links til programmet for hver af disse sessioner).

Præsentationer relateret til personaliserede kliniske beslutningsværktøjer og behandling af lav risiko MDS (med links til forfatteren twitter-konto og abstrakt):

- BEHANDLING [Maria Diez-Campelo](#) "[Fase 3-undersøgelse af lenalidomid \(LEN\) mod placebo i ikke-transfusionsafhængig \(TD\) Lavrisiko del\(5q\) MDS-patienter - Midlertidig analyse af det europæiske Sintra-REV-forsøg](#)". En foreløbig analyse bekræftede, at lavdosis LEN (5 mg) i anæmiske ikke-transfusionsafhængige (ikke-TD) MDS del(5q) lavrisiko patienter forlænger perioden til transfusionsafhængighed, forbedrer hæmoglobinniveauer og inducerer en kloneffekt (70% komplet cytogenetisk effekt), men længere opfølgning kræves for at vurdere fordelene ved tidlig behandling med [lenalidomid](#).
- BEHANDLING [Soo Park](#) "[DNA-methyleringsanalyse før og under behandling med Azacitidine Plus Pevonedistat eller Azacitidine alene hos patienter med MDS, CMML og AML, der tidligere var ubehandlet med hypomethylerende midler](#)". DNA-methylering mønstre tidligt i forløbet af behandling med hypomethyleringsmiddel (HMA) korrelerer med mulig effekt og med komplet effekt med den højeste grad af demethylering. Igangværende forsøg med DNA-methylering markører, der kan forudsige respons på HMA.
- DIAGNOSE [Constance Baer](#) "[Potentialet i molekylær genetisk analyse til diagnostisk og prognostisk beslutningstagning i klonal cytopeni af ubestemt betydning \(CCUS\) og MDS - en undersøgelse af 576 patienter](#)". Resultaterne antyder, at molekylære genetiske markører skal anerkendes som indikator for MDS sygdom og medføre, at diagnoserne baseres på tre ting: morfologi, cytogenetik og molekylær genetik. Endvidere kan mutationer i to tredjedele af MDS-patienterne og en tredjedel af CCUS-patienter være identificeres, som muliggør personlig behandling baseret på molekylær genetik.
- [Lin-Pierre Zhao](#) "[MDS / CMML med TET2- eller IDH- mutation er forbundet med systemiske inflammatoriske og autoimmune sygdomme \(SIAD\) og T-celle dysregulering](#)". Dette forsøg finder en sammenhæng mellem mutationer i generne *TET2* og *IDH*, T-lymfocyt ubalance og associering med systemiske inflammatoriske og autoimmune sygdomme (SIAD) i MDS og CMML, men T-lymfocytens funktionelle rolle er ikke klar, og efter min mening er der behov for yderligere arbejde nødvendig før vi ser dette i klinikken.
- DIAGNOSE [Johannes B Goll](#) "[Måltrettet sekventering af 7 gener kan hjælpe med at reducere patologisk fejlklassificering af MDS](#)". I et forsøg med både lokal og central patologisk gennemgang af MDS-diagnose blev det undersøgt om mængden af mutation

(VAF - variabel allelfrekvens) i de 7 gener *TP53*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ASXL1*, *TET2*, *STAG2* og *SRSF2* medføre ændring af diagnosen. Det hævdes, at komplementering af patologisk gennemgang med målrettet gensekventering forbedrer diagnosen. Jeg tror dog ikke, at dataene er overbevisende nok til at berettige implementering af denne tilgang i klinikken.

- DIAGNOSE [Nathan Radakovich](#) "[Personaliseret klinisk beslutningsværktøj til forbedring af den diagnostiske nøjagtighed af myelodysplastiske syndromer](#)". En maskinlæringsmodel til



diagnose af ICUS, CCUS, MDS, MDS / MPN, MPN og CMML blev udviklet ved hjælp af data fra et amerikansk og et italiensk hospital baseret på data om mutationer og fra blodprøver: perifer blast procent, absolut monocyt tal (AMC), *JAK2* status, hæmoglobin, basofil niveau, personens alder, eosinofiltal, absolut lymfocytaltal (ALC), hvide blodlegemer (WBC), *EZH2* status, absolut neutrofiltal (ANC), *KRAS* og

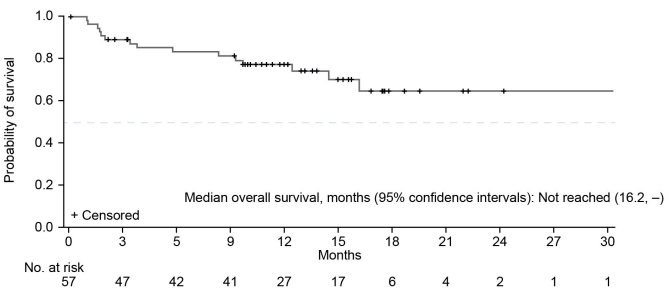
SF3B1 status, blodplader og *køn*. For hver patient tilvejebragte softwaren et diagram, som viser hvilke faktorer der favoriserede eller ikke-favoriserede en given diagnose. I diagrammet er vist data for en MDS-patient hvor nul procent perifer blast, monocytaltal nul, ingen *JAK2*-mutation, alder i 70'erne, og ingen *KRAS*-mutation favoriserer en MDS-diagnose, mens lymfocytaltal på 0,1, hæmoglobin på 11,0 og ingen *SF3B1*-mutation ikke favoriserer en MDS diagnose. Modellen opnåede en nøjagtighed på 93% på et tysk datasæt, som ikke var brugt i modelarbejdet. Se ikke denne ML-model som en erstatning for din læge, men snarere som en potentiel assistent for lægen, så han / hun kan træffe bedre beslutninger om diagnose af hæmatologiske maligniteter. Selvom du er den første MDS-patient, lægen møder!

Mine to yndlings præsentationer blandt ovennævnte er Constance Baers idé om at identificere personlig behandling for MDS, men her er der også brug for mere arbejde, før det kan implementeres i klinikken, og Nathan Radakovichs maskin læringsmodel, der forsøger at inkludere mange typer data, som foreslået af Dr. Platzbecker i under hans sidste bemærkninger i MDS Uddannelsessession.

Præsentationer relateret til behandling af MDS patienter med højere risiko sygdom er (links til forfattere twitter-konto og abstrakt):

- [Mikael A. Sekeres](#) "[Effektivitet og sikkerhed af Pevonedistat Plus Azacitidine vs Azacitidine alene i højere risiko myelodysplastiske syndromer \(MDS\) fra undersøgelse P-2001](#)" ([NCT 02610777](#)). I fase 2 forsøg med MDS patienter med højere risiko sygdom gav kombinationsbehandlingen længere overlevelse og hændelsesfri sygdom (EFS) og en højere grad af fuldstændig effekt end azacytidin alene samt en længere varighed af effekten samt senere progression til AML. Et fase 3-forsøg [NCT 03268954](#) er startet.
- [Raphael Itzykson](#) "[Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative CMML: Results of the Emsco Randomized Phase 3 Dakota Trial](#)". Ingen MDS-patienter deltog i dette fase 2 forsøg, men kun CMML-patienter. De blev behandlet med Decitabine, men havde ikke en overlevelse (OS) eller hændelsesfri (EFS) fordel i forhold til Hydroxyurea. Imidlertid modtog en tredjedel af Hydroxyurea behandlede patienter efterfølgende

behandling med hypometyleringsmidler (HMA), og flere Decitabine-behandlede patienter opnåede en effekt, som gjorde at de blev kandidater til stamcelletransplantation (HSCT). Konklusionen er, at behandling af avanceret proliferativ CMML fortsat er et udækket medicinsk behov.

- [Nathan Radakovich](#) “[Multicentervalidering af en personlig model til forudsigelse af hypometyleringsmiddelrespons i myelodysplastiske syndromer \(MDS\)](#)”. En anden eksternt valideret personlig forudsigelsesmodel, der bruger ændringer i blodtal i løbet af de første 3 behandlingsperioder med hypometyleringsmidter og kan forudsige respons eller resistens over for behandling med høj nøjagtighed er blevet udviklet. Vigtige variable til forudsigelse af respons var forbedringer i hæmoglobin fra baseline mellem dag 21-30 i behandlingen, forbedring i blodplader mellem dag 51 og 60, ændringer i monocyt% mellem dag 41 og 50 og ændringer i gennemsnitsstørrelse af røde blodlegemer (MCV) og forholdet mellem volumen og størrelse af røde blodlegemer (RDW) mellem dag 31 og 60. Dette resultat er en god nyhed for MDS-patienter med høj risiko sygdom, som med denne model efter kun 3 måneder kan vide, om behandlingen har effekt eller ej, dvs. en reduceret behandlingsbyrde. Vi ved dog stadig ikke, hvor lang tid effekten holder sig.
- [Jacqueline S. Garcia](#) “[Sikkerhed, effektivitet og patientrapporterede resultater af venetoclax i kombination med azacitidin til behandling af patienter med myelodysplastisk syndrom med høj risiko sygdom: En fase 1b-undersøgelse](#)”. Kombinationsbehandlingen udviste lovende effekt, inklusive varighed af effekten, og en acceptabel sikkerhedsprofil for patienter med høj risiko MDS sygdom og god fysisk funktion, og viste klinisk meningsfuld forbedring af dyspnø og træthed i løbet af de første 48 uger. Denne kombinations- behandling har vist god respons hos ældre (> 70 år) AML-patienter, og forhåbentlig kan disse resultater gentages i MDS-patientgruppen med høj risiko sygdom. Grafen viser signifikant forbedring i overlevelse selv efter 2½ års behandling sammenlignet med andre muligheder for disse MDS-patienter med høj risiko sygdom.
 
- [Andrew M. Brunner](#) “[Effektivitet og sikkerhed for Sabatolimab \(MBG453\) i kombination med hypometyleringsmidler \(HMA'er\) hos patienter med akut myeloid leukæmi \(AML\) og højrisiko-myelodysplastisk syndrom \(HR-MDS\): Opdaterede resultater fra en fase 1b-undersøgelse](#)”. Sabatolimab i kombination med HMA tolereres godt (efter min mening er det læge jargon, som betyder at ingen døde) hos patienter med HR-MDS og viser fortsat lovende antileukæmisk aktivitet og holdbar effekt. Vi skal desværre vente på resultater fra igangværende og kommende fase 2 og 3 forsøg for at se, om dette lægemiddel generelt vil blive godkendt af lægemiddelmyndighederne FDA og EMA.
- [Uwe Platzbecker](#) “[Behandling med imetelstat giver varig uafhængighed af transfusion \(TI\) i stærkt transfunderet ikke-del \(5q\) MDS med lavere risiko \(LR-MDS\) recidiverende / ildfast \(R / R\) til erythropoiesis stimulerende midler \(ESA'er\)](#)”. Denne præsentation skulle korrekt have været i den anden kliniske session, da den er fokuseret på MDS-patienter med lav risiko sygdom og en stor transfusionsbyrde, fx patienter, der ikke har effekt af ESA'er, som [Aranesp](#). Imetelstat-behandling gav 42% af disse patienter transfusionsuafhængighed (TI) efter kun 8 uger med en median varighed på 20 måneder og TI hos 29% af patienterne, som varede mere end et år. Endvidere viste 68% af patientens hæmatologiske forbedringer med en medianvarighed på 21 måneder. Evalueringen af Imetelstat fortsætter i det igangværende [fase 3 IMerge forsøg](#). En stor fordel ved transfusionsuafhængighed er at

man som MDS patient undgår jernkelerende behandling mod ophobning af jern i kroppen. Opbygning af ekstra jern i kroppen kan medføre organsvigt.

Mine to favoritter her er Nathan Radakovichs model til forudsigelse af respons på HMA'er og Jacqueline S. Garcias kombination af venetoclax og azacitidin. Jeg ser frem til, at flere HMA-respons forudsigelsesmodeller udvikles, muligvis også omfatter varigheden af effekten. For så vidt som langvarig overlevelse af MDS-patienter med høj risiko sygdom synes kombinationen af venetoclax og azacitidin at være den mest lovende løsning her ved midten af 2021.

Bedre forståelse af MDS sygdomsudvikling

Præsentationer om nye forskningsresultater vedrørende forståelse udvikling af MDS findes i sessioner med titlen "Myelodysplastiske syndromer - Grundlæggende og translationelle studier" - både mundtlige og plakat sessioner samt sessioner om epigenetik eller ny terapi. De fleste af disse resultater har ikke øjeblikkelige konsekvenser for sygdomsdiagnose og behandling.

- Thomas Laframboise "[Karakterisering af blod- og knoglemarv mikrobiomet hos MDS-patienter og forbindelse med kliniske elementer](#)". Efterhånden som næste generations sekventering bliver billigere, finder forskeren flere ting at gensekvensere for bedre at forstå en bestemt sygdom. Denne undersøgelse er et skridt i den retning, der udvider analysen til det miljø, MDS-cellerne lever i inden for knoglemarven. Epigenetiker har længe haft mistanke om, at miljøet omkring stamcellerne er vigtigt, så når de forsøger at dyrke en patients MDS-celler i mus, overfører de også en del af dette miljø til musene. Tanken er at føler cellerne sig mere hjemme og vokser bedre. Dette kan potentielt føre til personlig medicin til en bestemt MDS patient.
- Yang Mei "[Mangel reverserer leukæmisk transformation i en MDS-musemodel](#)". Dette er et eksempel på en museforsøg for at finde nye angrebsmål for lægemidler i specifikke MDS-patientgrupper. Forskerne demonstrerede reduktion af interleukin-6 (IL-6), som er et proinflammatorisk cytokin, i mus kunne vende tilbage til en MDS-leukæmisk transformation. Dette indikerer, at IL-6 kan være et lægemiddelmål i MDS sygdom med høj risiko. Når et mål er identificeret, skal et lægemiddel designes eller opdages for at målrette og binde til målet. Derefter skal effekten demonstreres i dyreforsøg, og hvis disse resultater er positive i en række kliniske forsøg. Dette er faktisk meget futuristisk.
- David B. Beck "[Somatiske mutationer i en enkelt rest UBA1 forårsager Vexas, en alvorlig reumatisk sygdom hos voksne, der er forbundet med myeloid dysplasi](#)". En ny sygdom kaldet VEXAS (vakuoler, E1-enzym, X-bundet, autoinflammatorisk, somatisk), der forbinder tilsyneladende ikke-relaterede inflammatoriske og hæmatologiske sygdomme hos voksne, er blevet defineret, og UBA1-mutationer blev identificeret som årsag til sygdommen. Denne opdagelse kan potentielt have konsekvenser for klassificering, prognose og behandling af patienter. Det er relevant, fordi mange af de undersøgte patienter udviklede MDS.
- Monika M Kutyna "[Terapirelateret myeloid neoplasmer har et tydeligt proinflammatorisk knoglemarvs mikromiljø og forsinket reparation af DNA-skader](#)". Dette arbejde vedrører terapi forårsaget myeloid malignitet, såsom sekundær MDS eller terapirelateret MDS, og forståelse af den skade, der er forårsaget af tidligere behandling på knoglemarvs mikromiljøet, og hvordan denne skade kan påvirke ondartet eller normal hematopoiesis. Konklusionen er, at tidligere kemoterapi eller strålebehandling fører til langvarig irreversibel skade på knoglemarvsmikromiljøet.
- Hideki Makishima "[Kliniske virkninger af germline DDX41- mutationer på myeloide svulster](#)". Denne forskning anvendte næste generations sekventering til at undersøge arvelige mutationer i MDS med fokus på DDX41 somatiske og kimlinjemutationer. Somatiske mutationer forekommer i en enkelt celle og kan ikke arves, men kan replikeres i

individet. Kimlinjemutationer findes i alle individets celler og kan overføres til børn, dvs. arvet. Kimlinjemutationerne i DDX41 viste iøjnefaldende etnisk mangfoldighed fra land til land og fra kontinent til kontinent. DDX41 er blevet identificeret som et gen ansvarlig for udvikling af familiær MDS sent i livet.

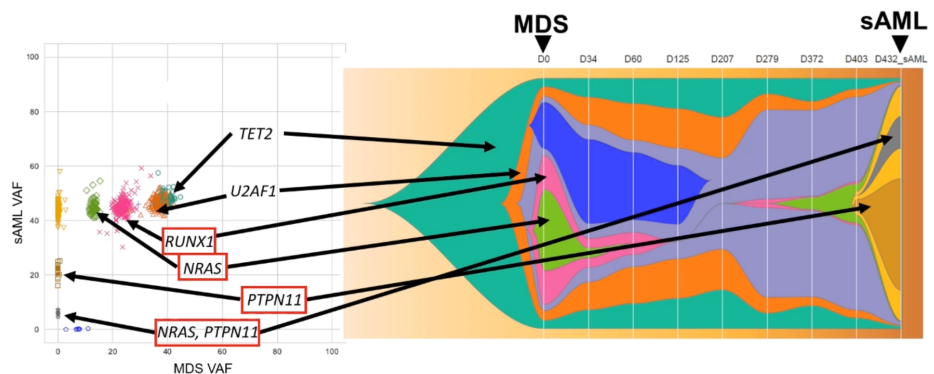
- [Timothy M Chlon](#) "[Det arvelige MDS-gen DDX41 er essentiel for ribosomal RNA-behandling gennem regulering af Snorna-biogenese](#)". Dette arbejde er baseret på det faktum, at kimlinjemutationer i genet DDX41 forårsager arvelig modtagelighed for Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML), men sygdomsudbrud i gennemsnit 10 år tidligere end ikke-familiær sygdom. For at undersøge mutationernes rolle i udvikling af sygdommen blev der lavet en såkaldt musemodel, og denne opdagede man at DDX41 er essentiel for levedygtigheden og funktionen af hæmatopoietiske stamceller og at nogle mutationer gør DDX41 inaktiv. Resultaterne giver mekanistisk indsigt i protein oversættelses defekten observeret i DDX41-mangelfulde celler og antyder på basis af ineffektiv hematopoiesis hos MDS-patienter med DDX41-mutationer - almindelig i arvelig MDS.
- [Rashmi Kanagal-Shamanna](#) "[SF3B1-mutant myelodysplastisk syndrom med ringsideroblaster \(MDS-RS\) på enkeltcelleniveau](#)". De biologiske mekanismer til unormal erythroid-differentiering i MDS med ringsideroblaster (MDS-RS) og SF3B1 andenlinjebehandlinger mutationer er stort set ukendte, hvilket forsinker udvikling af lægemidler til patienter, der har oplevet manglende effekt af HMA-behandling. Dette arbejde viser ved hjælp af avanceret næste generation gensekventering teknologi, hvordan SF3B1-mutationer molekylært påvirker forskellige stadier af erythropoiesis og har implikationer for at udvikle behandlingsmål, der giver varig hæmatologisk remission hos patienter med MDS-RS.
- [Tanzir Ahmed](#) "[Mutant TRP53-R172H har gevinst af funktion eller dominerende-negative virkninger som reaktion på forskellige hæmatopoietiske stressfaktorer hos mus](#)". Dette arbejde er baseret på, at TP53m mutationer er ret almindelige (~ 18%) hos patienter med myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML). Imidlertid er vores forståelse af de hæmatopoietiske konsekvenser af mutationem TP53-R175H, en af de mest almindelige mutationer i MDS, ufuldstændig. Inklusive hvordan den reagerer på kemoterapi. Forsøg med at udsætte mus for stråling eller kemoterapi viser, at mutationen TRP53-R172H kan inducere en funktion gevinst eller en dominerende negativ effekt afhængigt af hvilke hæmatopoietiske stressfaktorer den udsættes for. Efter min mening kan disse resultater have konsekvenser for patienter med sekundær MDS og deres tidligere eksponering til behandling for anden kræft.
- [Carmelo Gurnari](#) "[Det genomiske landskab af myeloide tumorer udviklet fra AA / PNH](#)". Se diskussion nedenfor.
- [Andrew J Menssen](#) "[Signaler af genmutationer er karakteriseret ved forskellige mønstre af ekspansion og sammentrækning under progression fra MDS til sekundær AML](#)". Se diskussion nedenfor.
- [Giulia Biancon](#) "[Bindende atlas med høj opløsning af U2AF1-mutanter afslører ny kompleksitet i splejsning af ændringer og kinetik i myeloid maligniteter](#)". Dette arbejde brugte avanceret næste generations sekventering til at lede efter nye molekylære mekanismer for patogene U2AF1-mutationer i sammenhæng med myeloid maligniteter, som kan give et grundlag for udvikling af effektive U2AF1-styrede terapier i en fjern fremtid.
- [Courtnee Clough](#) "[Dårligt koordineret-splejsning af flere mitokondrielle jern metabolisme gener forårsager ringsideroblast dannelse i SF3B1-muteret MDS](#)". Se diskussion nedenfor.

Nogle er meget tekniske og kræver betydelig viden om biologi og næste generations sekventering for at forstå. Så her vil jeg begrænse den detaljerede dækning til et par undersøgelser, som jeg fandt særlig interessante.

Genetiske mutationer i MDS, der udvikler sig til sAML

Dette arbejde præsenteret af Dr. Andrew Menssen vedrører udviklingen af MDS til sAML og har titlen "[Genmutation signaleringer karakteriseret ved forskellige mønstre af ekspansion og sammentrækning under progression fra MDS til sekundær AML](#)". Dr. Menssen startede med at forestille sig den klonale udvikling af MDS og dens progression til AML. I dag er forskellen mellem

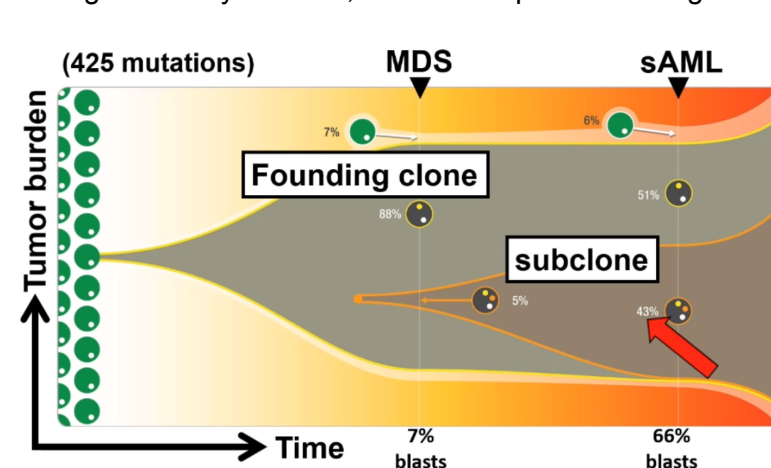
MDS og AML vilkårligt sat til 20% blast i knoglemarven. I ældre dage, dvs. før år 2000, blev den lige så vilkårligt sat til 30% blast. Jeg håber inderligt, at MDS-samfundet snart vil bruge et bedre værktøj til at skelne mellem MDS og AML end blast procent. For



et årti siden kendte jeg en amerikansk MDS-patient, hvis blast procent lejlighedsvis skød op i trediveerne og undertiden med mere end 5% forskel mellem to typer målinger. Læs mere om dette emne i Dr. Michael Heuser's artikel "Højrisiko MDS og AML: En eller to sygdomme?" i [MDS News bind 25 udgave 1](#) (link åbner PDF).

Dr., Menssen forklarede, at mutationer i signalering - fx såkaldte receptor tyrosinkinaser - og transkriptionsfaktor gener er mere almindelige i sekundær AML end MDS, hvilket kunne indikere en rolle i sygdomsudviklingen. For bedre at forstå en mulig rolle er parrede prøver fra den samme patient fra sygdommens MDS-fase og fra sygdommens sAML-fase nødvendige for muligvis at definere markører for MDS-progression. Dr. Menssen analyserede derfor parrede prøver fra 44 MDS-patienter, hos hvem sygdommen havde udviklet sig til sAML. Ovenstående graf for sAML VAF versus MDS VAF indikerer, at nogle mutationer ikke vises før sygdomsprogression, såsom PTPN11 eller NRAS, at begge har 0 MDS VAF. VAF er en forkortelse for Variant Allele Frequency - læs mere om dette i "[Aktuel praksis og retningslinjer for klinisk næste generations onkologi testning af sekventering](#)". Andre som RUNX1 og NRAS ser ud til at være til stede i MDS og forsvinder derefter kun for at komme tilbage, når sygdommen udvikler sig.

Yderligere analyse viste, at transkriptionsfaktor gen mutationer forekommer før signal gen



mutationer, og multiple signal genmutationer sjældent forekom i den samme celle. Dette indikerer ifølge Dr. Menssen at signal genmutationer er overflødige eller skadelige for leukæiceller. Desværre er den klonale udvikling ikke den samme på tværs af patientgruppen analyseret i denne undersøgelse som illustreret i ovenstående graf. Signal genmutationer er mutationer, der fører til ubegrænset cellevækst, og

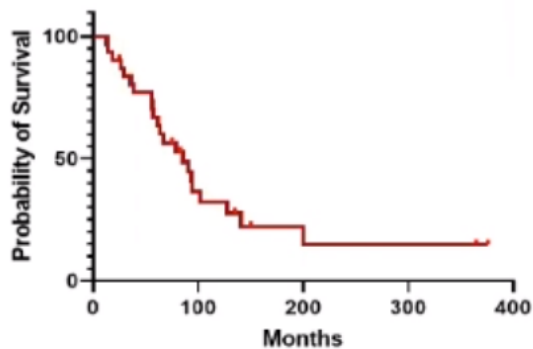
transkriptionsfaktor genmutationer arbejder på at slå visse gener til og fra.

Dr. Menssen konkluderede, at signal genmutationer er til stede i næsten halvdelen af MDS-patienterne, der udvikler sAML, og antyder, at signal gener er en drivkraft for MDS-progression til sAML. Disse signal genmutationer kunne være en mulig biomarkør for progression af MDS til sAML.

% of Patients	MDS	sAML	
20 (45%)	-	- *	Negative
5 (11%)	-	+	Acquired
6 (14%)	+	+	Expand
2 (5%)	+	- *	Collapse
4 (9%)	+	+	Hybrid
7 (16%)	+	+	Switch

Genomisk landskab i AA / PNH-progression til MDS / AML

Dr. Carmelo Gurnari talte om sekundært myelodysplastisk syndrom (MDS) eller akut myeloid leukæmi (AML), der kom fra aplastisk anæmi (AA) eller paroxysmal natlig hæmoglobinuri (PNH) under titlen "[The Genomic Landskab af myeloide svulster udviklet fra AA / PNH](#)". Dr. Cunrari sagde, at 15-20% af patienter med aplastisk anæmi over 10 år udvikler sekundær MDS eller AML med dårlig overlevelse, som det ses her. Selv efter 25 år er sandsynligheden for progression dog kun 25%.

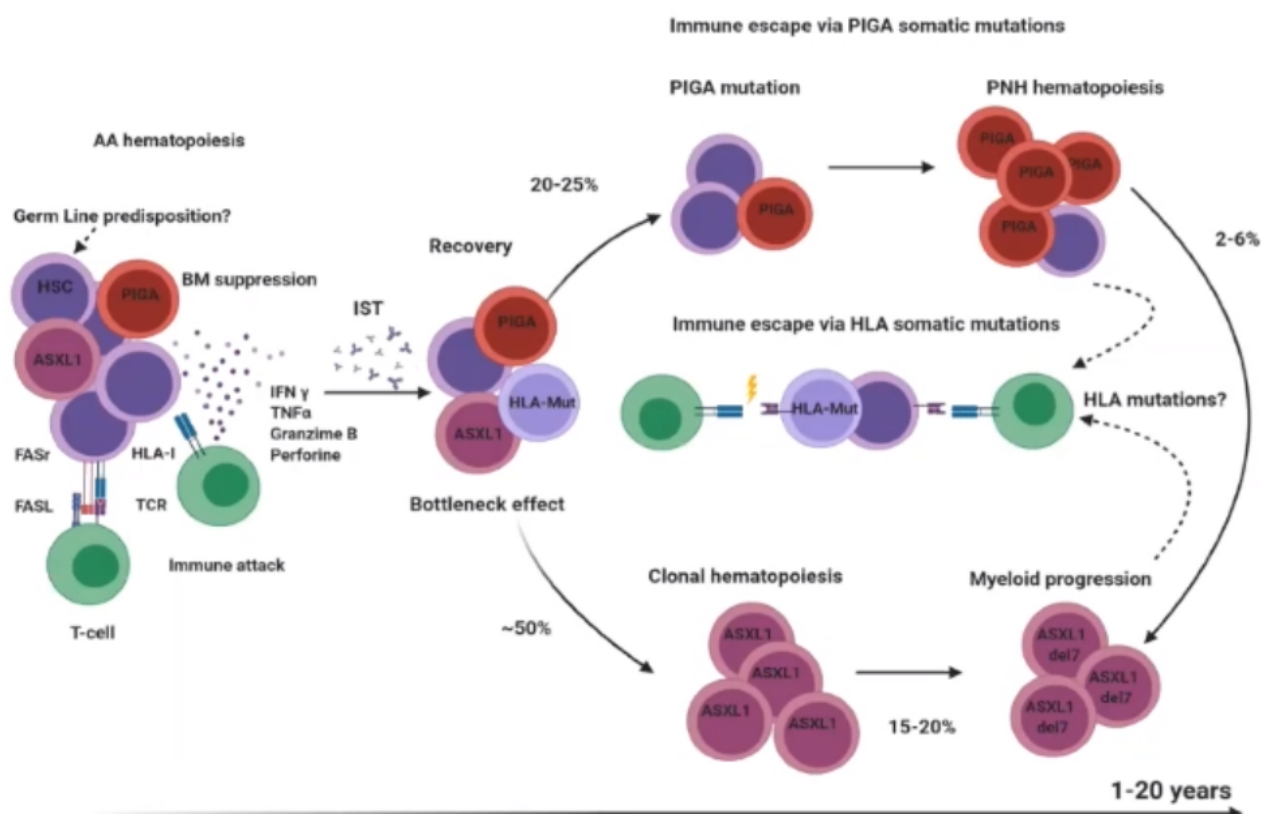


Dr. Gurnari beskrev en undersøgelse, der sammenlignede det genomiske landskab hos en stor gruppe (654) patienter med primær MDS eller AML med en lille gruppe (22) patienter, der var kommet til MDS eller AML fra AA, og fandt store forskelle i kromosom 7 mutationer mellem primær MDS eller AML og sekundær MDS eller AML efter progression fra AA.

MDS-udvikling i arvelige syndromer med knoglemarvssvigt antyder, at kimlinjeændringer kan være disponerende. Dette arbejde studerer det molekylære landskab af MDS eller AML, der stammer fra aplastisk anæmi ved først at se på kimlinje forandringer i *NF1*, *CBL*, *SBDS* og *SAMD9L*, og derefter i *BRCA2*, *FANCI*, *FANCD2*. Efterfulgt af undersøgelse af cytogenetiske abnormiteter. Og endelig blev somatiske mutationer fundet med et gennemsnit på mere end fire mutationer hos hver patient. Mutationer i *ASXL1* og *SETBP1* var mere almindelige hos patienter, der havde haft sygdomsprogression, mens mutationer i *TET2* og *TP53* var mindre almindelige end i de novo MDS (eller AML).

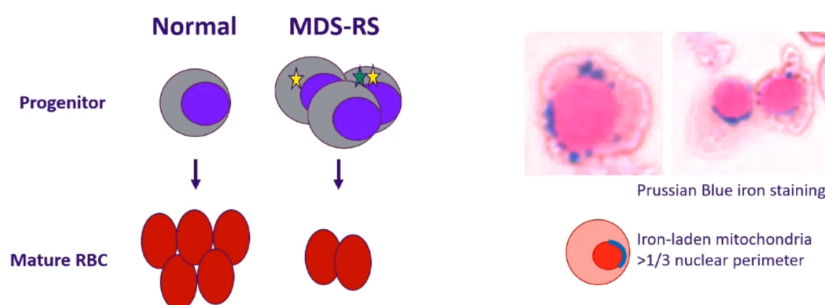
Dr. Gurnari analyserede også udviklingen af mutationerne, som viste en signifikant stigning i Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) -relaterede mutationer. Imidlertid er der behov for mere langsigtede opfølgings data for at identificere risikofaktorer. Ovenstående billede viser

udvikling fra AA til PNH og myeloid maligniteter. Bemærk, at dette er en langsom proces. Tidsskalaen i bunden figuren dækker 20 år.



Årsag til dannelse af ringsideroblast i SF3B1-mutant MDS

Dr. Courtnee Clough talte om ringsideroblastdannelse under titlen “[Koordineret mis-splejsning af flere mitokondrie jern metabolisme gener forårsager ringsideroblastdannelse i SF3B1-mutant MDS](#)”. De grundlæggende begreber er, at splejsning er den proces, hvor introner, de ikke-kodende regioner af gener, skæres ud af den primære messenger-RNA-transkript (mRNA), og alternativ splejsning er en proces, der gør det muligt for mRNA at styre syntese af forskellige protein varianter. Afvigende splejsning genererer nye funktioner, som ikke findes i normale celler. For eksempel er heterozygote gain-of-function-mutationer i spliceosom faktoren SF3B1 til stede i ~25% af patienterne med myelodysplastisk syndrom (MDS), men hos ~80% af MDS-patienter med ringsideroblaster (MDS-RS), og antyder en årsagsforbindelse mellem mutant SF3B1 og ringsideroblaster (RS), erythroide forløbere med jern belastede mitokondrier. Det vil sige i MDS-RS, at SF3B1-mutationen har en høj mutationsfrekvens sammenlignet med andre hæmatologiske kræftformer, såsom kronisk myelomonocytisk leukæmi, MDS (ikke-RS), SAML, akut myeloid leukæmi (AML) og kronisk myelogen leukæmi. Forfattergruppen skabte i en induceret pluripotent stamcelle (en type af pluripotent stamcelle afledt af voksne somatiske celler, der er blevet genetisk omprogrammeret til en embryonal stamcelle (ES) lignende tilstand



gennem tvungen udtryk af gener og faktorer, der er vigtige for at opretholde de definerende egenskaber for ES-celler) -model, der angav, at mutanten SF3B1 er tilstrækkelig til at drive RS-dannelse. Resultaterne bekræfter hypotesen

om, at mis-splejsning af mitokondrie jern metabolisme gener forårsager RS-dannelse, og antyder desuden, at RS-dannelse i MDS er en multi-gen hændelse forårsaget af koordineret, men ufuldstændig forkert-splejsning af flere kritiske jern metabolisme gener (som stadig skal være identificeret). Denne høje tilstedeværelse af SF3B1-mutationer i MDS-RS antyder en årsagsforbindelse mellem SF3B1-mutation og ringsideroblast (RS). Ovenstående figur viser til venstre, at der i MDS-RS genereres færre modne røde blodlegemer, og til højre et mikroskopisk billede af en blodudstrykning fra en MDS-RS patient, der er blevet farvet med preussisk blå til det jernholdige ringsideroblaster synlige.

Jeg spekulerer på, om den fremgangsmåde, der er beskrevet her, kunne bruges til at oprette iPSC-modeller af andre MDS undertyper. [Programmet Translationel Hæmatologi](#) etableret som et samarbejde mellem Københavns Universitet og Rigshospitalet i København, Danmark forsøger at skabe personlige behandlinger til MDS og AML-patienter ved at dyrke deres syge celler i musemodeller, og derefter undersøge effekt af et stort panel (> 3000) af lægemidler.

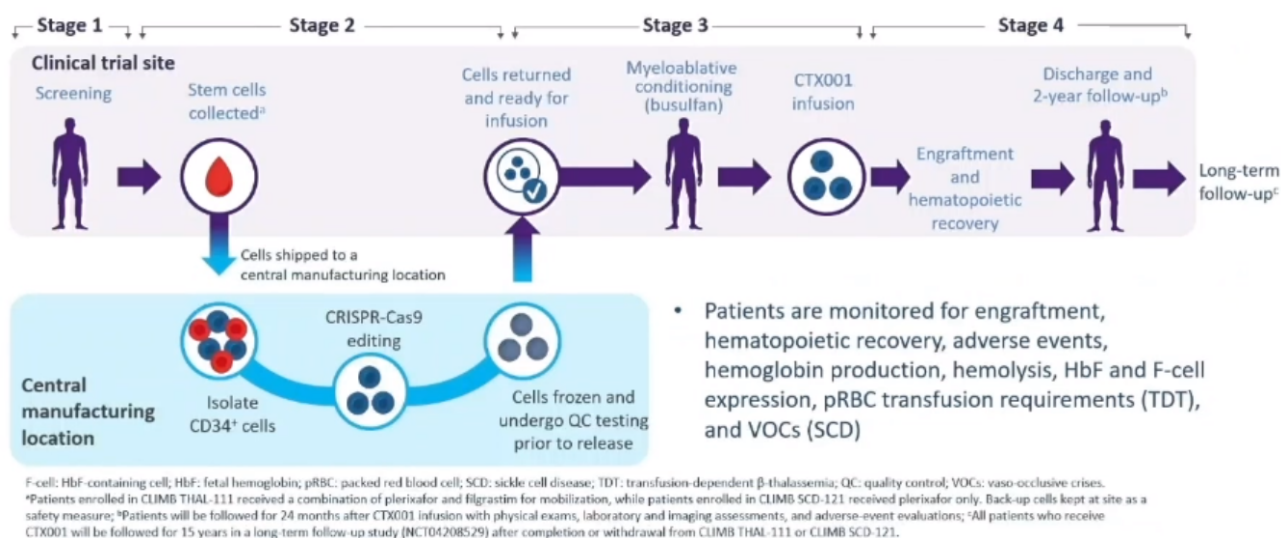
ASH plenarsession - årets vigtigste nyheder

Søndagens plenarsession er den session hvor de resultater, som arrangørerne finder er årets vigtigste udviklinger inden for hæmatologien præsenteres. Denne session bestod af følgende 6 præsentationer:

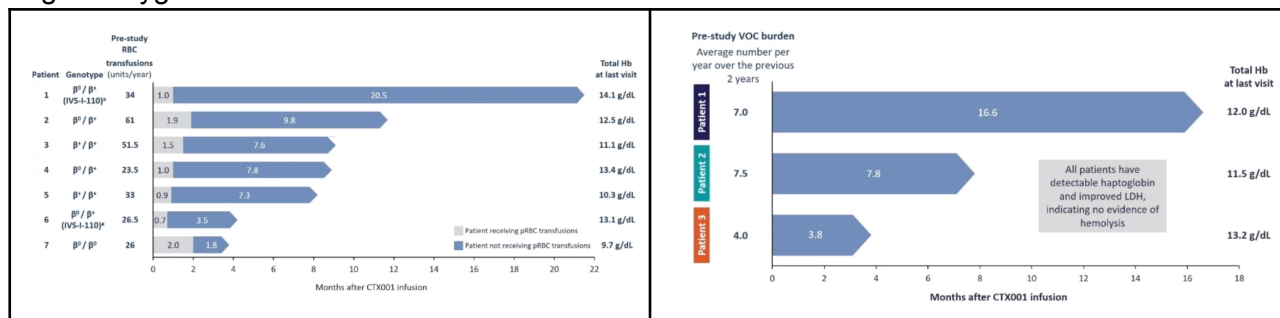
- "[Tab af LBK1 / STK11 gør leukæmisk progression af de myeloproliferative tumorer lettere](#)" var abstrakt titlen, på en præsentation af Dr. Christian Marinacciowas blev omdøbt til "STK11 / LBK1 er tumor undertrykker i leukæmisk progression af myeloproliferative neoplasier", såsom polycytæmia vera (PV), essentiel trombocyttæmi (ET), myelofibrose (MF) eller myelodysplastisk syndrom (MDS), der udvikler sig til akut myeloid leukæmi. Dette var en undersøgelse af hvad der sket ved museforsøg med et forsøg på sammenligning med informationer fra rigtige patienter.
- "[Effekt af tranexamsyre profylakse på blødning i hæmatologiske maligniteter: A-TREAT-forsøget](#)" var abstrakt titlen på præsentationen, som Dr. Terry B. Gernsheimer omdøbte til "The American Trial Using Tranexamic Acid in Thrombocytopenia (A-TREAT) Forebyggelse af blødning hos patienter med hæmatologiske maligniteter og trombocytopeni". Konklusionen var, at tranexamsyre ikke reducerede blødninger.
- "[BCL10 Gain-of-Function Mutation inducerer afvigende kanonisk og ikke-kanonisk NF-KB-aktivering og modstand mod Ibrutinib i ABC-DLBCL](#)" var abstrakt titlen på Dr. Min Xia's præsentation.
- "[Sikkerhed og effektivitet af CTX001 for patienter med transfusion afhængig \$\beta\$ -thalassæmi og seglcellesygdom: Tidlige resultater fra Climb THAL-111 og Climb SCD-121 studier af autolog CRISPR-Cas9-modificeret CD34 + hæmatopoietisk stamceller](#)" præsenteret af Dr. Haydar Frangoul. *Dataene fra de to forsøg var meget foreløbige og baseret på et lille antal patienter. Ikke desto mindre var transfusion uafhængigheden i det mindste spektakulær for mig. CTX001 ser ud til at være en "game changer" for denne gruppe patienter, som hidtil har levet med blodtransfusioner hele livet.* **Jeg kan ikke lade være med at spekulere på, om en lignende potentielt helbredende behandlingsmetode kunne være mulig for andre hæmatologiske maligniteter, der starter med fejl i stamcellerne.**
- "[Divergerende niveauer af CD112 og INKA1 definerer en delmængde af humane hæmatopoietiske stamceller, der modstår regenerativ stress for at bevare stamcelle evner](#)" var abstrakt titlen på Dr. Kirsten B. Kaufmanns præsentation. Stamceller evner henviser en stamcells evne til at replikere sig selv og deres potentiale til at differentiere sig til andre typer celler. Så stamcelle evne ("stamness") er en kombination af 'selvfornyelse' og 'differentiering'. Dette forsøg har endnu ikke egentlige resultater.

- ["Dårlige behandlingsresultater for unge \(<60 år\) afroamerikanske patienter diagnosticeret med akut myeloid leukæmi \(Alliance\)"](#) var abstrakt titlen på Dr. Bhavana Bhatnagars præsentation. Ikke overraskende havde den afroamerikanske gruppe ringere resultater end en sammenlignelig gruppe hvide amerikanere. I Danmark ser vi sådanne forskelle mellem veluddannede (med universitetsgrad) og mennesker uden anden uddannelse end folkeskolen i alle interaktioner med sundhedssystemet.

Jeg vil ikke gå i detaljer om disse planer præsentationer bortset fra CTX001-undersøgelsen, som på skæringsdatoen for ASH 2020 omfattede 7 β -thalassæmi patienter og 3 patienter med seglcellesygdom. Den første af de følgende figurer viser behandlingsproceduren:



og under resultaterne af behandling af 7 β -thalassæmi patienter og 3 patienter med seglcellesygdom:



Ganske imponerende at se CRISPR-Cas9 teknologien finde vej til klinikken i samme år opfinderne af teknologien modtog Nobelprisen i medicin for deres opdagelse. Dette er den ultimative personaliserede behandling inden for hæmatologi.

Et bud på fremtiden for MDS

Denne ASH 2020 Virtual leverede spektakulære nyheder om en CRISPR-Cas9 baseret behandling af β -thalassæmi og seglcellesygdom. Jeg tror, at udviklingen vil finde vej til andre hæmatologiske sygdomme, såsom MDS, PNH og relaterede sygdomme i de næste 5 år.

Inden for MDS er der et igangværende forsøg for at udvide brugen af Luspatercept til flere grupper af MDS-patienter med lav risiko sygdom end den oprindelige godkendelse for RS-gruppen. Der er også mange lovende lægemidler til MDS med højere risiko sygdom i forskellige faser af kliniske

forsøg. Jeg er især spændt på kommende data fra forsøgene APR-246 og TIM-3-hæmmerne samt kombinationen af venetoclax og azacitidin.

Jeg tror også at det virtuelle element bliver en del af mange fremtidige kongresser - ikke blot ASH. Dette virtuelle format gør det muligt at gå tilbage og gense en præsentation. Den udvidede tidsramme og den ikke-nødvendige rejse gør det mindre stressende at deltage.

Niels Jensen

MDS-patient og medlem af LyLe
Slangstrup, 24. maj 2021

PS: I dagene inden den officielle kongress deltog jeg også i både MDS Foundation og AA & MDS International Foundation Satellite Symposia. Hvis du ønsker adgang til slide fra præsentation ved disse så skriv til mig på niels.jensen@mds-and-you.info.

En af fordelene ved det virtuelle kongres format var, at man i nogle uger havde adgang til videopræsentationerne. Man kan også vælge om man vil være oppe hele natten eller se en præsentation næste dag. At supplere plakater (poster) med korte videopræsentationer er en fremragende idé, som også er god forberedelse til et fysisk møde med hovedforfatteren. Endelig gør det virtuelle format det nemt at søge efter ting man er interesseret i uden at rende stresset rundt i et gigantisk kongrescenter. Endnu en fordel er den mængde papir man ikke får samlet sammen og slæbt med hjem.

En stor ulempe ved den virtuelle begivenhed var de manglende portioner af god kaffe og kager i udstillingsområdet, som jeg nød enormt da jeg for snart mange år siden var i San Diego til en ASH kongres. godt på ASHs årsmøde, jeg deltog i for mange år siden i San Diego. Heldigvis fremstiller Philips Senseo fremragende god kaffe. Jeg savnede imidlertid ikke den enorme mængde papir, jeg vendte tilbage fra San Diego med.

Tillæg 1

En søgning i online-programmet for kun MDS-plakater giver 314 hits, så nedenstående tabel indeholder blot et lille udvalg, som skribenten fandt det værd at se nærmere på. Du kan udforske alle 314 MDS-relaterede plakater i online-programmet til ASH 2020 [her](#).

MDS-relateret korte oplæg, som skriveren kiggede på under ASH 2020 Virtual. Abstrakt # indeholder et link til plakat abstrakt, og kopier af de fleste præsentationer er arkiveret. Skriv til niels.jensen@mds-and-you.info såfremt du ønsker adgang til disse. Lægemiddelnavne i denne tabel indeholder links til chemocare.com. Retro betyder retrospektive undersøgelser baseret på historiske data.

MDS - Myelodysplastiske syndromer LR MDS - Lav risiko MDS HR MDS - Højrisiko MDS AML - Akut myeloid leukæmi OS - Samlet overlevelse PFS - Progressionsfri overlevelse IPSS - International Prognostic Scoring System IPSS-R - IPSS revideret	GVHD - Graft Versus Host Disease MRD - Minimal restsygdom HSCT - Hæmatopoietisk stamcelletransplantation WGS - Gensekventering af hele genet PROM - Patientrapporterede resultater Foranstaltninger CR - Komplet remission mCR - Marv Komplet remission
---	--

PROM - Patient Reported Outcome Measure			HMA - Hypometyleringsmiddel NCCN - Nationalt omfattende kræft netværk	
Abstrakt #	Fase	Type	Sygdom	Bemærkninger
1042	1a / b	Dosis eskalerings forsøg med MYC- undertrykkeren APTO-253	Tilbagefald eller ikke behandelig AML eller HR MDS	Ingen PROM data, igangværende forsøg og ingen OS- eller PFS-data.
2203	2	Dobbelt immunhæmmer blokering med Nivolumab og Ipilimumab med eller uden Azacitidine	HR MDS førstelinje behandling eller efter ophør af HMA effekt	CR 67% i førstelinje behandling og 37% efter ophør af HMA effekt. Behov for klinisk forsøg.
2180		WGS versus 12 genpanel anbefalet af NCCN	MDS	Mere læring er nødvendig for at drage fordel af WGS.
2179	Retro	Identificer genetisk definerede undertyper af MDS	LR MDS	Bedre beslutninger om behandling af LR MDS
2438	Retro	Ændring i IPSS-R mellem diagnose og transplantation	MDS	Ingen indflydelse på HSCT-resultatet.
2338	1	Donor baserede t-celler, der er specifikke til forebyggelse af tilbagefald og infektion efter HSCT	AML og HR MDS	7 ud af 20 patienter, der blev tilmeldt, 2 døde, og en havde kronisk GVHD. Løbende retssag.
2197	Retro	Jernmætning versus ferritin som indikator for overbelastning med jern ved blodtransfusion	LR MDS	Svag korrelation mellem ferritin og jernmætning.
1905	2	Genetiske abnormiteter og MRD-negativitet	HR MDS og AML	Genetiske abnormiteter har ingen indflydelse på MRD-negativitet.
2427	Retro	Overlevelse af AML og MDS patienter efter HSCT	AML og HR MDS	Signifikant forbedring siden 2004.
2403	Retro	Forudsige tilbagefald ud fra blodprøver ved hjælp af PCR for patient specifikke biomarkører	MDS patienter efter HSCT	Metode til forudsigelse udviklet. Undersøgelse af forudsigelse starter i 2021.
2193	Retro	Blodtransfusion belastning i i MDS-RS	MDS-RS	Demonstrerer behovet for MDS-RS for luspatercept.
2192	1	Sikker dosis og virkning af sabatolimab	AML og MDS med høj risiko	Sikker dosis etableret til STIMULUS- forsøg.
2374	Retro	Epstein-Barr-Virus (EBV) infektion efter T-celle udtømmning og HSCT	AML og højrisiko MDS	Intet om, hvordan man skal klare dette.
2198	3	Luspatercept vs Epoetin Alfa i behandlings naiv MDS	Meget lav, lav eller mellemliggende MDS efter IPSS-R	Rekruttering COMMANDS- forsøg ..
1948	2	PFS og OS med reduceret	AML efter MDS eller	Dette var kun en

		dosis Azacitidin i 5 dage SC hver 4. ugers cyklus	HR MDS	observationsundersøgelse.
1286	Retro	Forbedret prognose med IPPS-R plus NGS på panel og regelmæssige hæmoglobinmålinger	MDS	God idé, et andet panel kunne give bedre resultater.