

3. Rabbitt P, Abson V. »Lost and Found«: Some logical and methodological limitations of self-report questionnaires as tools to study cognitive ageing. *Br J Psychol* 1990;81:1-16.
4. Newman S, Klinger L, Venn G et al. Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res* 1989;33:227-33.
5. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:275-89.
6. Ancelin ML, Roquefeuil GD, Ledéret B et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology. *Br J Psychiatry* 2001;178:360-6.
7. Perks A, Chakravarti S, Manninen P. Preoperative anxiety in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;21:127-30.
8. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
9. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857-61.
10. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.

Lenalidomid til behandling af transfusionskrævende myelodysplastisk syndrom

Læge Malene Risum & overlæge Inge Høgh Dufva

STATUSARTIKEL

Herlev Hospital,
Hæmatologisk
Afdeling L

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er en stamcellesygdom, som karakteriseres af en defekt knoglemarvsv funktion, der medfører cytopeni i en eller flere cellelinjer i blodet, trods en oftest hypercellulær knoglemarv og en genetisk instabilitet, der medfører øget risiko for udvikling til akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommen har en incidens på 4,9/100.000 pr. år, hvilket svarer til 270 nye tilfælde pr. år i Danmark. Incidensen stiger med alderen, og den aldersspecifikke incidens er på henholdsvis 8,7, 24,5 og 31,3/100.000 pr. år for aldersgrupperne 60-70 år, 71-80 år og 81-90 år [1].

PATOGENESE

I de tidlige faser af sygdommen er billedet domineret af apoptose, der medfører ineffektiv hæmatopoiese og dermed cytopeni, blandt andet via opregulering af tumornekrosefaktor alfa (TNF- α). TNF- α produceres af monocytter og medfører apoptose formentlig via en caspasedieret dødsreceptor-signalvej (Figur 1A) [2]. Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er ligeledes opreguleret, hvilket medfører en øget angiogenese (Figur 1B) [3]. Knoglemarvens vaskularitet er direkte korreleret med andelen af myeloblaste, og VEGF er dermed forbundet med sygdomsprogression [4, 5].

PROGNOSESCORE

Prognosen i form af overlevelse og risiko for transformation til AML kan bedømmes ved hjælp af *International Prognostic Scoring System* (IPSS), i hvilket man inddeler patienterne i fire risikogrupper (*lav*, *intermediær-1* (*int-1*), *intermediær-2* (*int-2*) og *høj*) ud fra antal linjer med cytopeni i blodet, cytogenetiske afvigelser og blastandel i knoglemarven (Tabel 1) [6].

MELODYSPLASTISK SYNDROM OG GENETIK

Ved primær MDS har 40-60% af patienterne kromosomforandringer i knoglemarvscellerne, mens frekvensen ved terapirelateret MDS er helt oppe på 90%. Den hyppigste kromosomforandring ved MDS er del(5q), som ses hos 10-15% af patienterne [7]. Nogle af disse patienter har det såkaldte 5q-syndrom, defineret som de novo-MDS med en isoleret del(5q) omfattende 5q31-32, der kaldes *commonly deleted region* (CDR) og under 5% blaster i knoglemarv og blod. Syndromet kendetegnes klinisk af refraktær makrocytær anæmi, normalt eller øget trombocytal, eventuelt let leukopeni og typiske hypoloberede megakaryocytter i knoglemarven [7, 8]. Disse patienter har en gunstig prognose med en medianoverlevelse på 107 måneder, hvilket dog er signifikant kortere end for en matchet kontrolpopulation [9]. Patienter med MDS med isoleret del(5q) og > 5% blaster i marven har en signifikant kortere medianoverlevelse på 24 måneder og ved forekomst af yderligere > 2 kromosomforandringer falder den til 7,4 måneder. 80% af disse patienter progredierer til AML [9]. Del(5q) medfører ved AML dårlig prognose og ses oftest sammen med andre kromosomforandringer [10]. Ved molekylære analyser af 5q31-32 er det vist, at CDR ved 5q-syndromet er beliggende mere distalt i området, mens CDR ved avanceret MDS eller AML med del(5q) ligger mere proksimalt [9, 10].

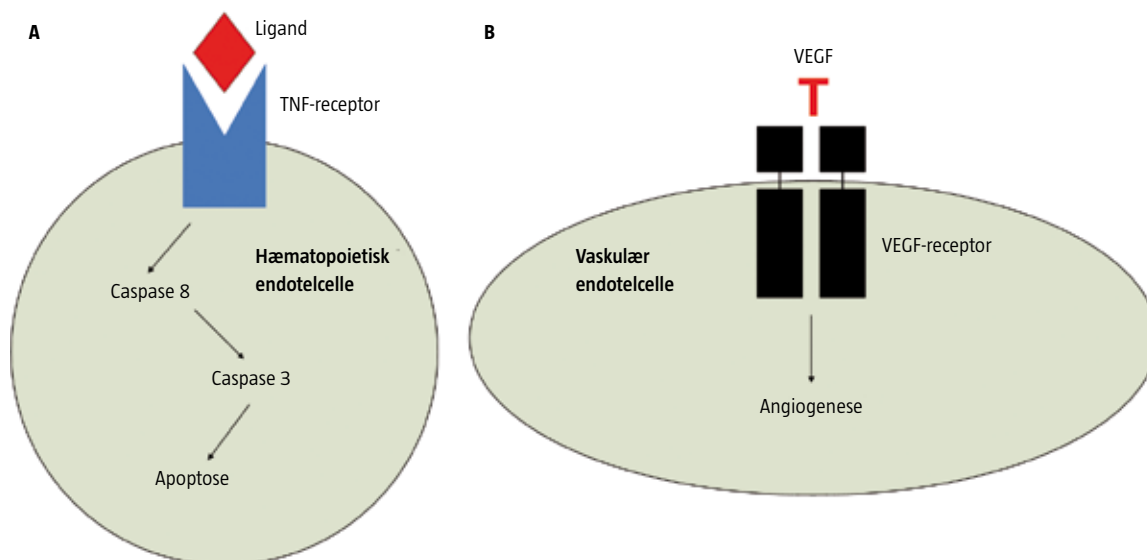
KLINIK

MDS dækker over en bred vifte af kliniske præsentationer lige fra refraktær anæmi til transformation til AML og forekommer hyppigst hos ældre. Fælles for patienter med MDS er, at de ofte er anæmiske. Ved

FIGUR 1

A. Tumornekrosefaktor alfa produceres af monocytter og er opreguleret ved myelodysplastisk syndrom, hvilket medfører apoptose formentlig via en caspase-medieret dødsreceptor-signalvej.

B. Vaskulær endotelial vækstfaktor binder sig til vaskulær endotelial vækstfaktor-receptoren, som er en tyrosinkinase-receptor. Aktivering af receptoren på endotelceller leder til øget angiogenese.



TNF = tumornekrosefaktor; VEGF = vaskulær endotelial vækstfaktor.

MDS, der tilhører risikogruppen *lav* eller *int-1*, kan anæmien i nogle tilfælde behandles effektivt med erythropoietin evt. suppleret med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Patienter med MDS med del(5q) har imidlertid ofte en høj endogen produktion af erythropoietin, hvilket er associeret med et dårligt behandlingsrespons. De fleste patienter bliver derfor afhængige af blodtransfusioner, hvilket medfører risiko for jernophobning med deraf følgende negativ effekt på morbiditet og mortalitet samt behov for jernkelerende behandling [9]. Lenalidomid er det første middel, der effektivt har ledt til både transfusionsuafhængighed og cytogenetisk remission hos patienter med MDS, der tilhører risikogrupperne *lav* og *int-1* med del(5q). Lægemedlet har ligeledes effekt på transfusionsbehovet hos patienter med MDS, der tilhører samme risikogruppe, men som ikke har del(5q) [11, 12]. Desværre er der for nylig opstået tvivl om, hvorvidt behandling med lenalidomid kan øge risikoen for transformation til AML.

LENALIDOMID

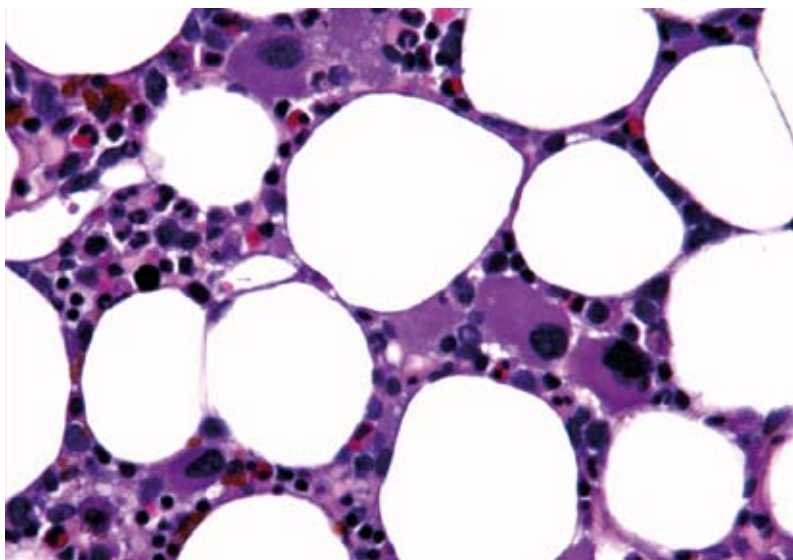
Lenalidomid er et immunmodulerende middel, som har flere biologiske virkningsmekanismer. Det er en potent hæmmer af proinflammatoriske cytokiner herunder TNF- α , det er med til at øge aktiviteten af T-celler og *natural killer* (NK)-celler, hæmmer angiogenese og har desuden en cytotoxisk effekt på celler med del(5q), hvilket fører til apoptose af den muterede klon og giver mulighed for regeneration af en normal hæmatopoiese [4, 5].

In vitro-studier af erytroide celler fra patienter med 5q-syndrom og raske normalpersoner har vist hæmmet vækst af differentierende erytroblaste med del(5q) ved tilsætning af lenalidomid, mens man ikke så effekt på cytogenetisk normale erytroblaste. Undersøgelse af genekspression viste, at lenalidomid medførte et signifikant ændret udtryk af flere gener i celler med del(5q), inklusive opregulering af tumorsuppressorgenet SPARC, som er beliggende i CDR og har antiproliferativ, antiadhæsiv og antiangiogen virkning [7]. Man så ligeledes opregulering af activin A i erytroide celler med del(5q) i forhold til normale erytroide celler. Activin A kan medføre hæmmet proliferation af cancerceller. Opreguleringen af SPARC og activin A kan være baggrunden for lenalidomids potente kliniske effekt [7]. Den forbigående myelosuppression og dermed

TABEL 1

Forventet overlevelse og risiko for transformation til akut myeloid leukæmi ved myelodysplastisk syndrom vurderet ud fra *International Prognostic Scoring System*.

Risikogruppe	Median-overlevelse (år)	Tid til transformation til akut myeloid leukæmi for 25% (år)
Lav	5,7	9,4
Intermediær-1	3,5	3,3
Intermediær-2	1,2	1,1
Høj	0,4	0,2



Knoglemarv med dysplastiske megakaryocytter ved myelodysplastisk syndrom med del(5q).

perifere cytopeni, som ses i starten af behandlingen, kan forklares ved, at lenalidomid effektivt inhiberer celler med del(5q), mens reetablering af en normal, effektiv hæmatopoiese tager tid, idet antallet af tilbageværende normale hæmatopoietiske stamceller er begrænset [7, 11].

LENALIDOMID VED LAVRISIKOMYELODYSPLASTISK SYNDROM MED DEL(5Q)

I et studie, der omfattede 148 transfusionskrævende patienter med primært MDS med del(5q), enten isoleret eller sammen med yderligere cytogenetiske forandringer, der tilhørte risikogrupperne *lav* eller *int-1*, så man en signifikant effekt både hæmatologisk og cytogenetisk under behandling med lenalidomid i doseringen 10 mg daglig eller 10 mg daglig i tre uger fulgt af en uges behandlingspause. Patienter med 5q-syndrom udgjorde 27%. Transfusionsbehovet blev nedsat hos 76% af patienterne, og 67% blev helt uafhængige af blodtransfusion. Responset kom hurtigt (median: 4,6 uger, spændvidde: 1-49 uger), og den mediane varighed af transfusionsuafhængigheden var ikke nået efter 104 ugers opfølgning [11]. Ud af 85 patienter, som kunne evalueres cytogenetisk, så man cytogenetisk bedring hos 73% og komplet cytogenetisk respons hos 45%. Cytogenetisk respons blev set i samme frekvens hos patienter med yderligere kromosomforandringer, inklusive komplekse kromosomforandringer [11].

Seksten patienter progredierede til mere avanceret MDS eller AML [11]. Den hyppigst forekommende bivirkning til behandlingen var myelosuppression, 55% af patienterne udviklede grad 3-4 neutropeni, og 44% fik grad 3-4 trombocytopeni. Myelosuppression forekom hyppigst i de første otte behandlings-

uger. De fleste andre bivirkninger var lette til moderate og omfattede kløe, udslet, diarre og træthed. Dosisjustering var nødvendig hos 84% af patienterne [11]. Opfølgende data fra dette studie har imidlertid vist, at patienter, der ikke opnår komplet eller partielt cytogenetisk respons, har en dårlig prognose med hensyn til transformation til AML og overlevelse [13].

Analyse af en subgruppe af europæiske patienter inkluderet i samme studie viste, at otte ud af 22 patienter (36%) udviklede AML [14]. Seks af disse patienter udviklede komplekse kromosomforandringer inden transformationen. Blandt de transformerede havde to ved inklusionen 5q-syndrom, fire havde MDS med multilinjedysplasi og to havde MDS med blaststigning [14]. Det vides ikke, om transformationen skal ses som udtryk for sygdommens naturhistorie, om lenalidomid øger den genetiske instabilitet ved MDS, eller om præeksisterende kloner med komplekse kromosomforandringer selekteres under behandling med lenalidomid.

LENALIDOMID VED LAVRISIKOMYELODYSPLASTISK SYNDROM UDEN DEL(5Q)

I et studie af 214 patienter med transfusionskrævende MDS uden forekomst af del(5q), der tilhørte risikogrupperne *lav* og *int-1*, så man med samme behandlingsregime nedsat transfusionsbehov hos 43% af patienterne, mens 26% af patienterne blev uafhængige af blodtransfusion. Responset kom også for disse patienter hurtigt (median: 4,8 uger), men var af kortere varighed (median: 41 uger) [12]. Ti patienter progredierede i opfølgingsperioden på tre år til mere avanceret MDS eller AML [12].



FAKTABOKS

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er en tilstand med defekt knoglemarvsfunktion, der fører til cytopeni i en eller flere cellelinjer.

10-15% af patienter med MDS har kromosomforandringen del(5q).

MDS-patienter har ofte refraktær anæmi, og nogle udvikler akut myeloid leukæmi (AML).

Den gængse behandling af anæmi ved MDS med lav risiko er blodtransfusion og jernkelerende behandling samt vækstfaktorer (erythropoietin med eller uden granulocytolonistimulerende faktor).

En nyere behandling til MDS med del(5q) er lenalidomid, som er et thalidomidderivat og en potent tumornekrosefaktor α -hæmmer, som medfører transfusionsuafhængighed hos næsten 70% af patienterne.

Det europæiske lægemiddelagentur, EMEA, har ikke godkendt lenalidomid til behandling af MDS, da en eventuelt øget risiko for udvikling af AML ikke kunne vurderes på baggrund af de gennemførte studier.

ANBEFALINGER FOR BEHANDLING MED LENALIDOMID VED LAVRISIKOMYELODYSPLASTISK SYNDROM MED DEL(5Q)

Den anbefalede startdosis ved MDS er 10 mg daglig peroralt, enten kontinuerligt eller i form af gentagne cykler med 10 mg daglig i 21 dage efterfulgt af syv dages pause. Ved let neutropeni suppleres med G-CSF. Ved svær neutropeni og/eller svær trombocytopeni pauseres behandlingen midlertidigt og genstartes i lavere dosering. Hypothyroidisme er rapporteret hos 7% af patienter i behandling med lenalidomid, og thyroideafunktionen bør kontrolleres regelmæssigt under behandlingen [15].

Revlimid er godkendt af den amerikanske *Food and Drug Administration* (FDA) til behandling af patienter med transfusionskrævende anæmi på baggrund af MDS i risikogrupperne *lav* og *int-1* med del(5q) med eller uden yderligere cytogenetiske forandringer. Det europæiske lægemiddelagentur, EMEA, har imidlertid valgt ikke at godkende lægemidlet på denne indikation, fordi det studie, der lå til grund for ansøgningen, ikke tillod vurdering af en eventuelt øget risiko for udvikling af AML. *Nordic MDS Group* anbefaler, at man ikke giver lenalidomid til patienter, der kan blive kandidater til allogen transplantation. Da der aktuelt ikke er mulighed for protokolleret behandling med lenalidomid i Norden, anbefales det, at patienter med svær transfusionskrævende anæmi på baggrund af MDS med del(5q) i risikogrupperne *lav* og *int-1* drøftes med et af gruppens medlemmer før behandling påbegyndes, og at behandlingsresultaterne registreres. Der er et stort behov for at gennemføre et placebokontrolleret studie med lang opfølgningstid for at bedømme langtidseffekt og sikkerhed ved behandling med lenalidomid i denne patientgruppe.

KORRESPONDANCE: Inge Høgh Dufva, Hæmatologisk Afdeling L, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: inhd@heh.regionh.dk

ANTAGET: 25. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Overlæge Peter Henrik Nørgaard, Patologjafdelingen, Herlev Hospital, takkes for fotografering af dysplastiske knoglemarvsceller.

LITTERATUR

- Germing U, Strupp C, Kundgen A et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004;89:905-10.
- Corey SJ, Minden MD, Barber DL et al. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer* 2007;7:118-29.
- Chandrasekaran V, Ambati J, Ambati BK et al. Molecular docking and analysis of interactions between vascular endothelial growth factor (VEGF) and SPARC protein. *J Mol Graph Model* 2007;26:775-82.
- List AF. Emerging data on IMiDs in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). *Semin Oncol* 2005;32:S31-5.
- Ortega J, List A. Immunomodulatory drugs in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2007;19:656-9.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
- Pellagatti A, Jadersten M, Forsblom AM et al. Lenalidomid inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11406-11.
- Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes, chronic myeloproliferative diseases, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Semin Diagn Pathol* 2003;20:154-79.
- Kelaidi C, Eclache V, Fenaux P. The role of lenalidomide in the management of myelodysplasia with del 5q. *Br J Haematol* 2008;140:267-78.
- Boulwood J, Pellagatti A, Cattani H et al. Gene expression profiling of CD34+ cells in patients with the 5q- syndrome. *Br J Haematol* 2007;139:578-89.
- List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
- Raza A, Reeves JA, Feldman EJ et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
- List A. Immunomodulatory drugs in myelodysplastic syndromes: longterm outcome. *Hematology Education* 2008;2:90-4.
- Göhring G, Giagounidis A, Aul C et al. Long-term cytogenetic follow-up of MDS patients with 5q- treated within the MDS-003 (CC-5013-MDS-003) study: Evolution to complex clones and progression to AML. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:Abstract 1647.
- Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ et al. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87:345-52.



DANISH MEDICAL BULLETIN

Det nye nummer af Danish Medical Bulletin er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedbul.dk

Vi modtager gerne manuskripter fra danske forfattere, både originalartikler og oversigtsartikler.

Original article

- Mikkel Rasmussen & Dorte Clemmensen. Folic acid supplementation in pregnant women.
- Camilla Nøjager, Flemming Bendtsen, Peter Matzen & Ulrik Becker. The aetiology of acute and chronic pancreatitis over time in a hospital in Copenhagen.
- Mette Marie W. Christoffersen, Orhan Bulut & Per Jess. The diagnostic value of indeterminate lung lesions on staging chest CT in patients with colorectal cancer.
- Saeed Heydarnejad & Ali Hassanpour Dehkordi. The effect of an exercise program on the health-quality of life (HQL) in older adults.

Danish medical science

- Christian T. Brandt. Experimental studies of pneumococcal meningitis.

Abstracts of dissertations

- Jacob Pontoppidan Thyssen. The prevalence and risk factors of contact allergy in the adult general population.
- Theis Muncholm Thillemann. Use of medications and risk of revision after primary total hip arthroplasty.
- Kirsten Vang Nielsen. Copy number changes of the topoisomerase II gene, TOP2A assay development, biological background and clinical testing.
- Mette Spliid Ludvigsen. Patient life in hospital. A qualitative study of informal relationships between hospitalised patients.
- Kirill Gromov. Osteoclastic bone resorption in chronic osteomyelitis.
- Anne-Mette Hedeager Momsen. Therapies for improving walking distance in claudication.