

Cancer præcisionsmedicin er kompliceret

Hvordan gør vi det bedre?

- Tidlig indsats? – Hvem skal vi forbygge ”præcist”?
- Hvad med præcisionsmedicin til børn?
- Kan vi komme videre med artificial intelligence?
- Er det bedre at se på hele genomet, transkripter, proteomics, funktion?

Legend:
Cases w
Cases fo
Cases w
Patients
a treatm
Patients

s
alized medi-
se who fund
on address,
that he had
U.S. budget
0 million is
stitute (NCI)
s of person-
the Cancer
69 NCI-sup-
that empha-

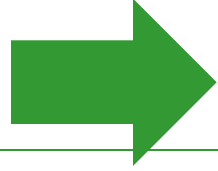
Kan vi forebygge eller udskyde udviklingen af leukæmi?



DCCC 30.08.2019

*Kirsten Grønbæk, MD, Dept of Hematology Rigshospitalet/
BRIC, University of Copenhagen, Denmark
kirsten.groenbaek@bric.ku.dk*

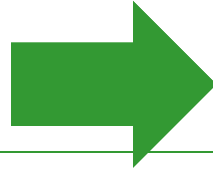
Fra mild trombocytopeni



Akut Myeloid Leukæmi

- 2008: 58 årig mand, isoleret trombocytopeni
- Hb 9.0 mmol/l **Trc=80 x 10⁹ /l** Neutrofile 2.6 x 10⁹ /l
- Knoglemarv: "Reaktiv hyperplasi"
- Normal cytogenetik
- What to do?

Fra mild trombocytopeni



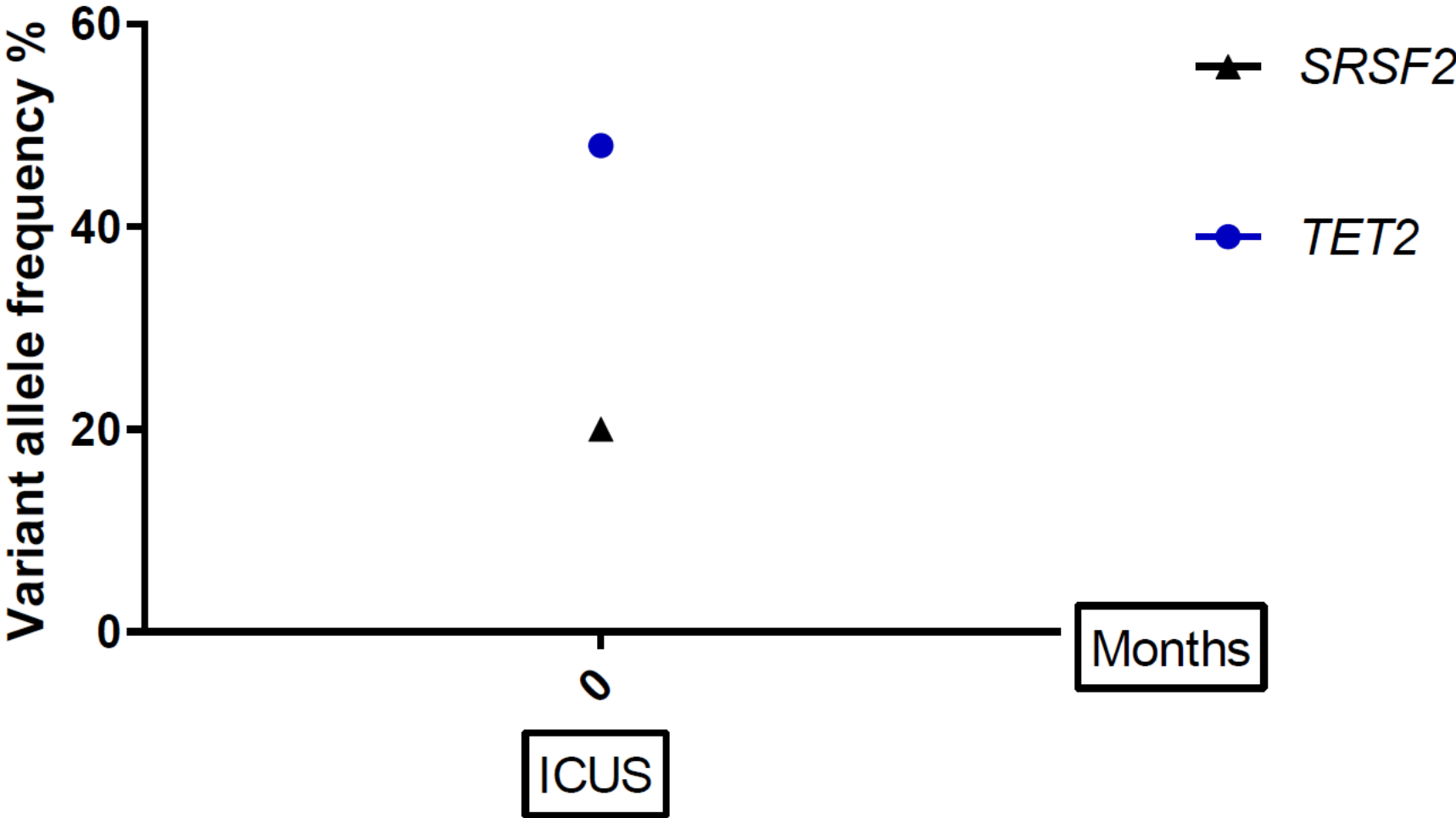
Akut Myeloid Leukæmi



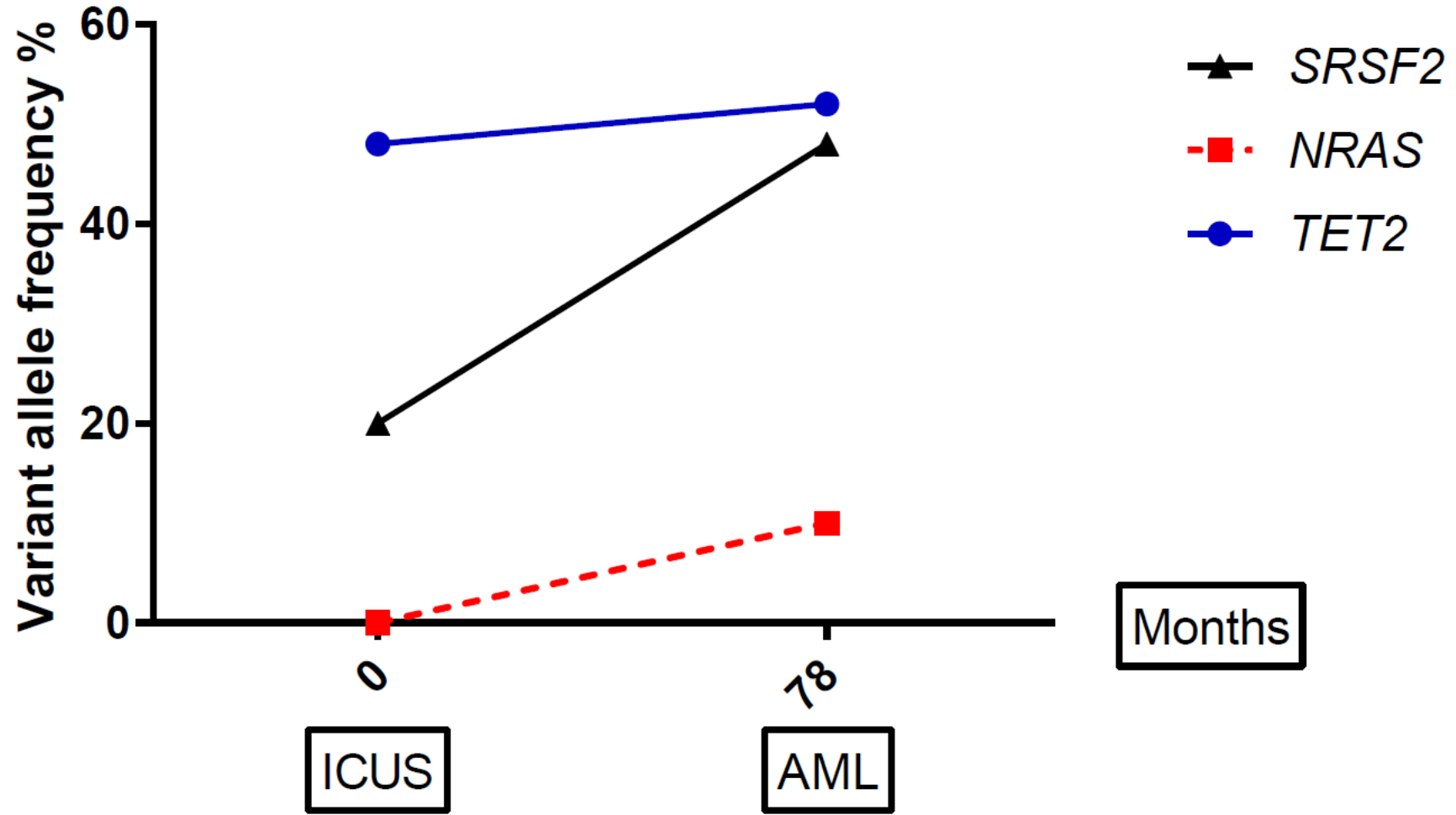
2015:66 år

- Hb 8.1 mmol/l Trc=88 x 10⁹ /l, Leu= 20.9 x 10⁹ /l, neutrophils 7.72 x 10⁹ /l, monocytes 7.5 x 10⁹ /l
- Knoglemarv: AML
- Normal cytogenetik

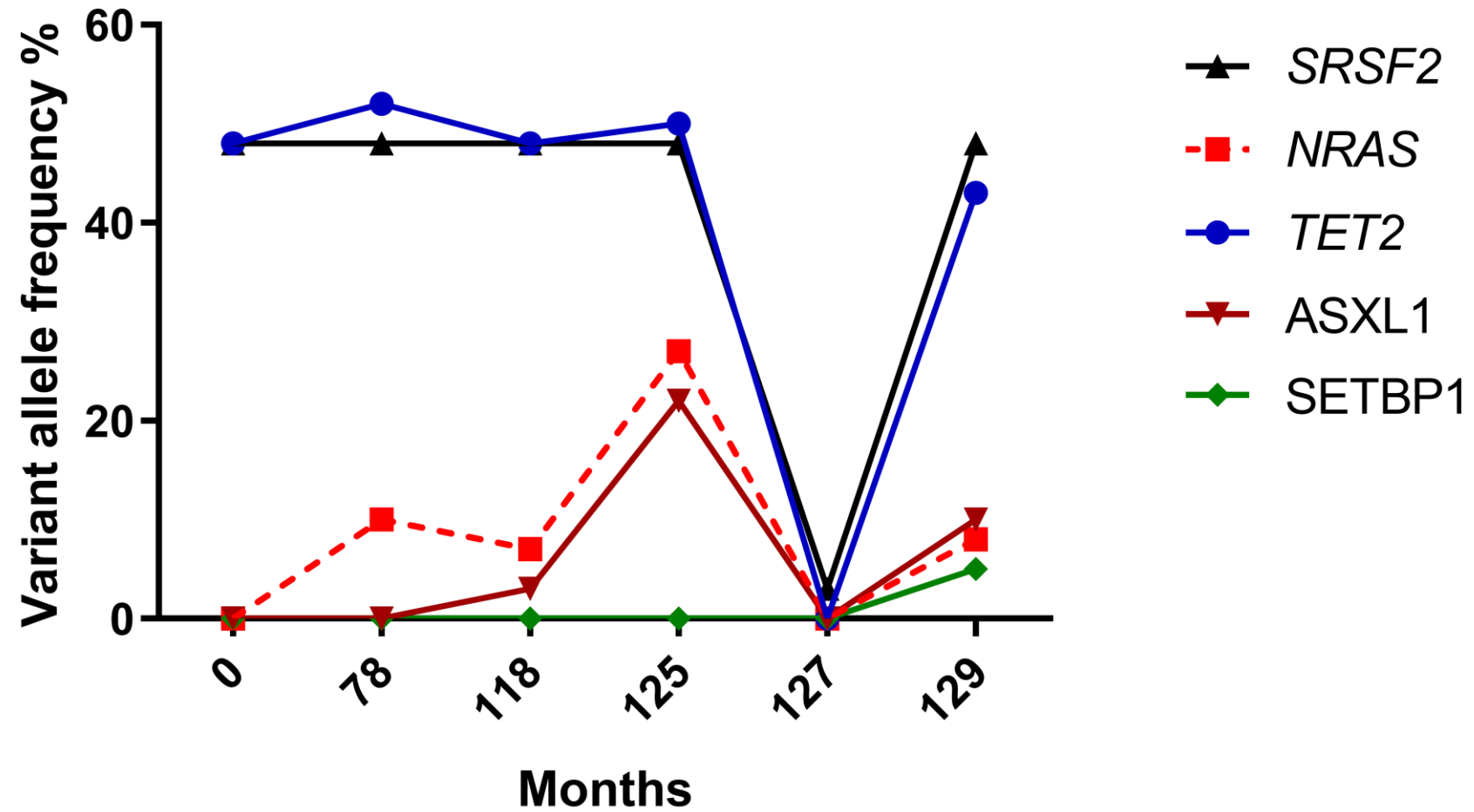
UPN 24, ICUS/CCUS

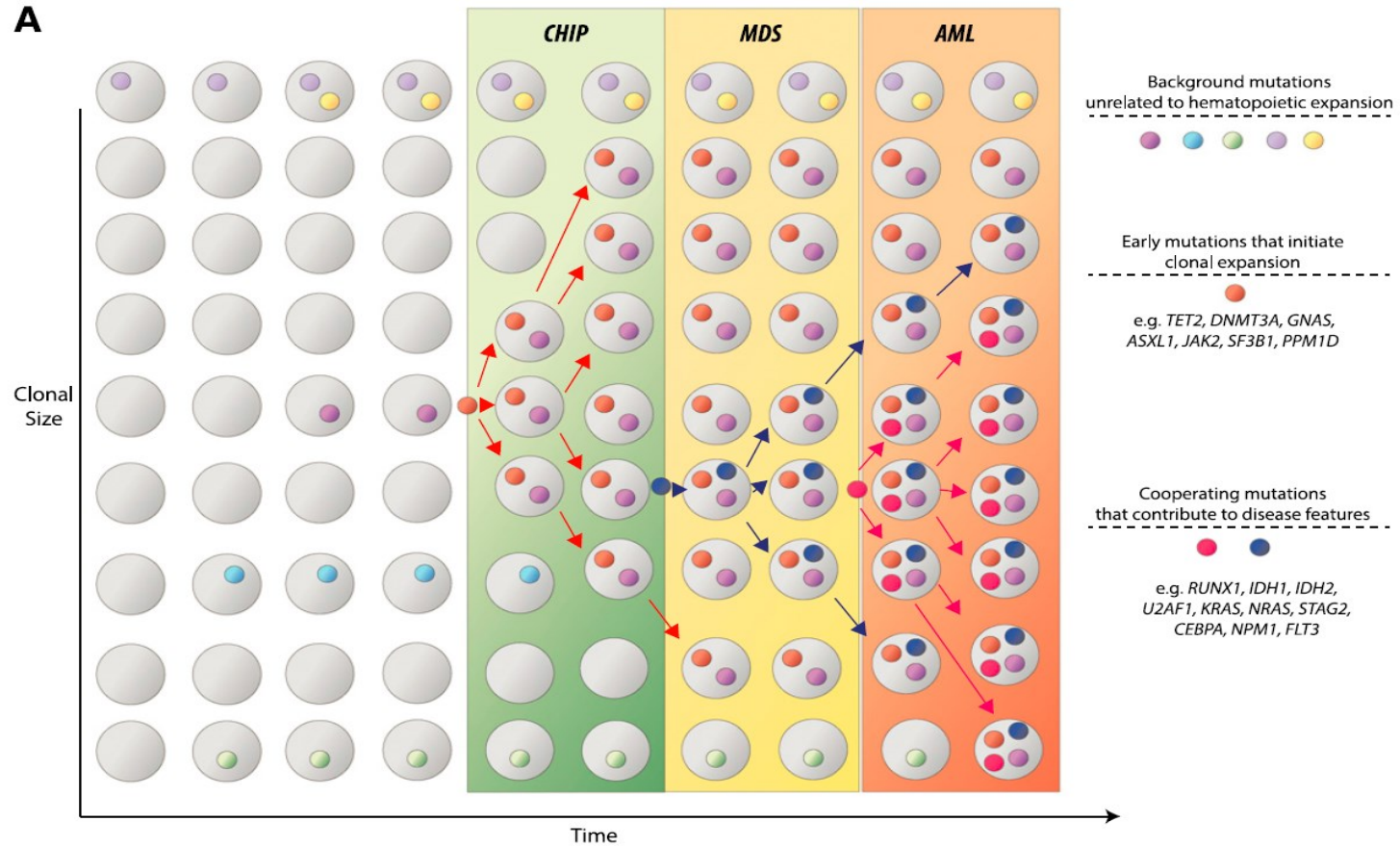


UPN 24, AML



Complete NGS





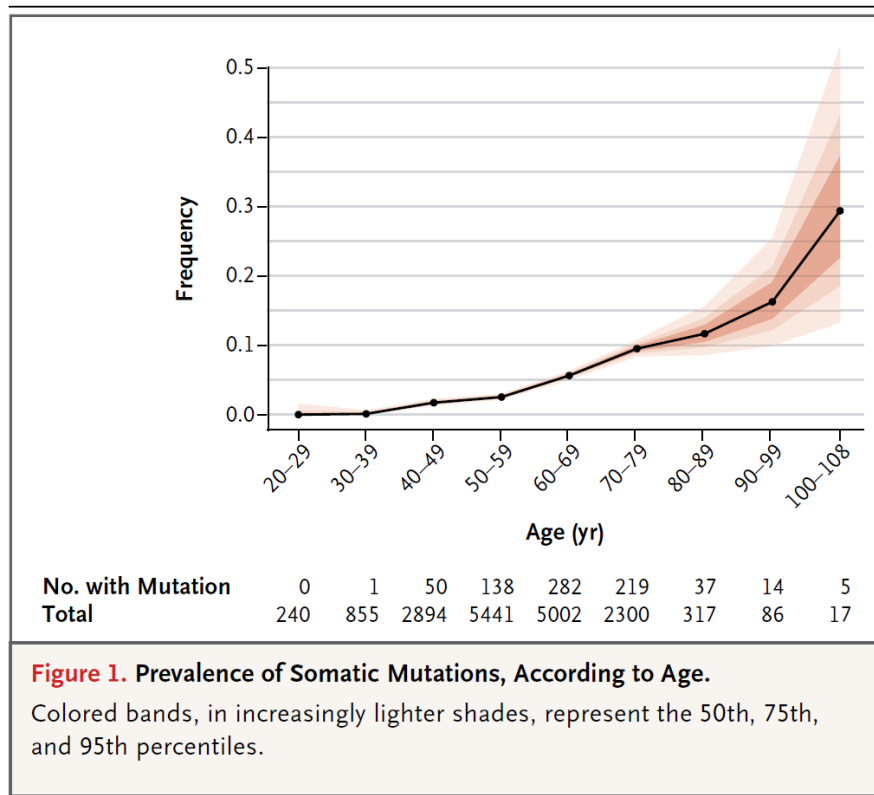
CHIP: Klonal Hæmatopoiese med Ukendt Potentiale
CCUS: Klonal Cytopenia af Ukendt Signifikans

Steensma et al. Blood 2015
Hansen JW et al AJH 2016

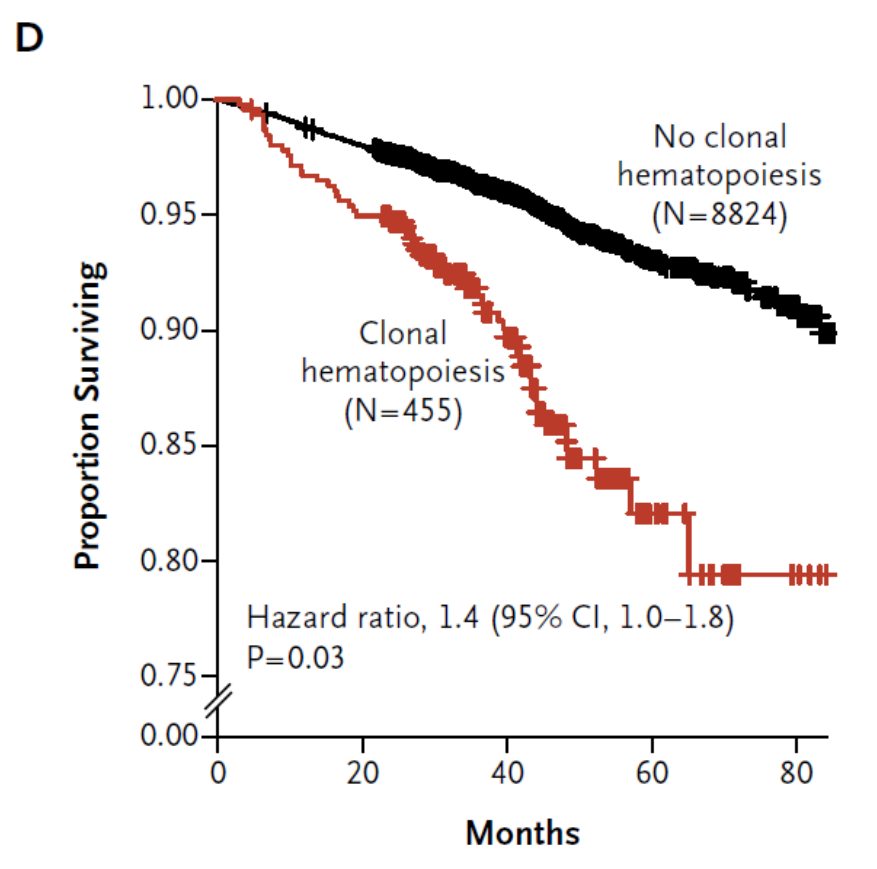
**Er klonal hæmatopoiese en risikofaktor
for raske ældre?**



Klonal hæmatopoiese uden cytopeni (CHIP)



CHIP og overlevelse...



CHIP-ambulatorier....

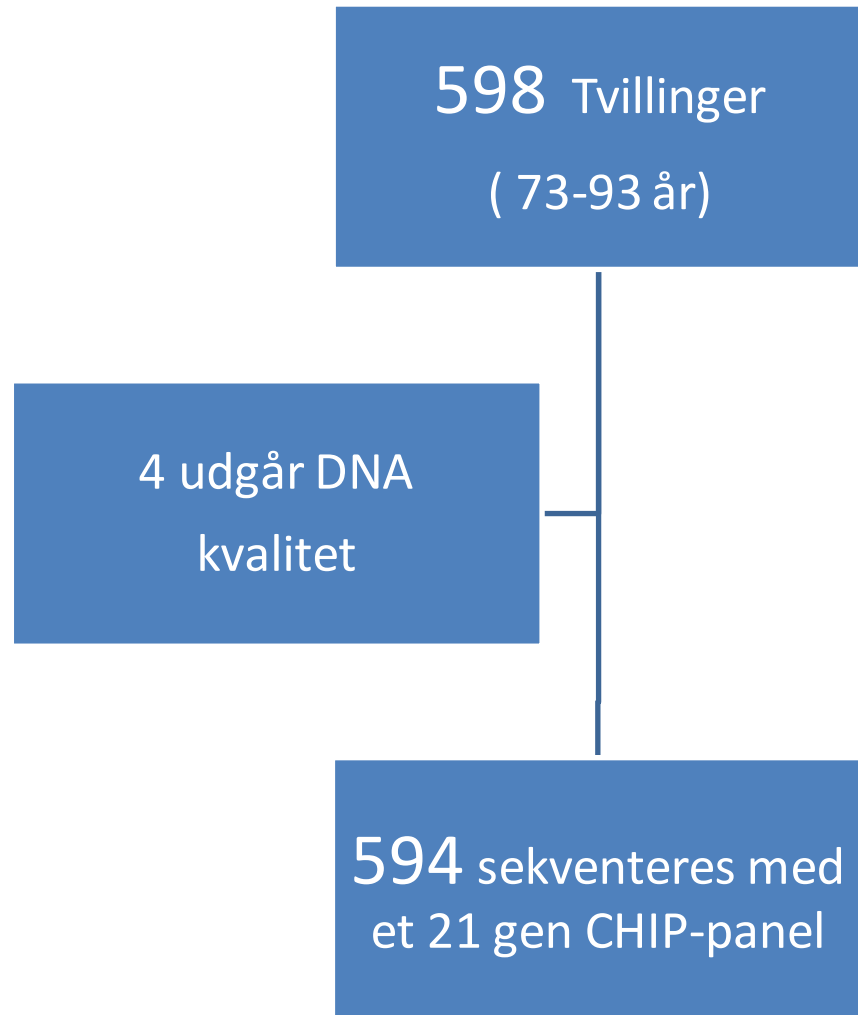
Genovese et al NEJM 2014

**Er CHIP forbundet med kortere overlevelse?
Er der en genetisk prædisposition?**

Et tvillingestudie



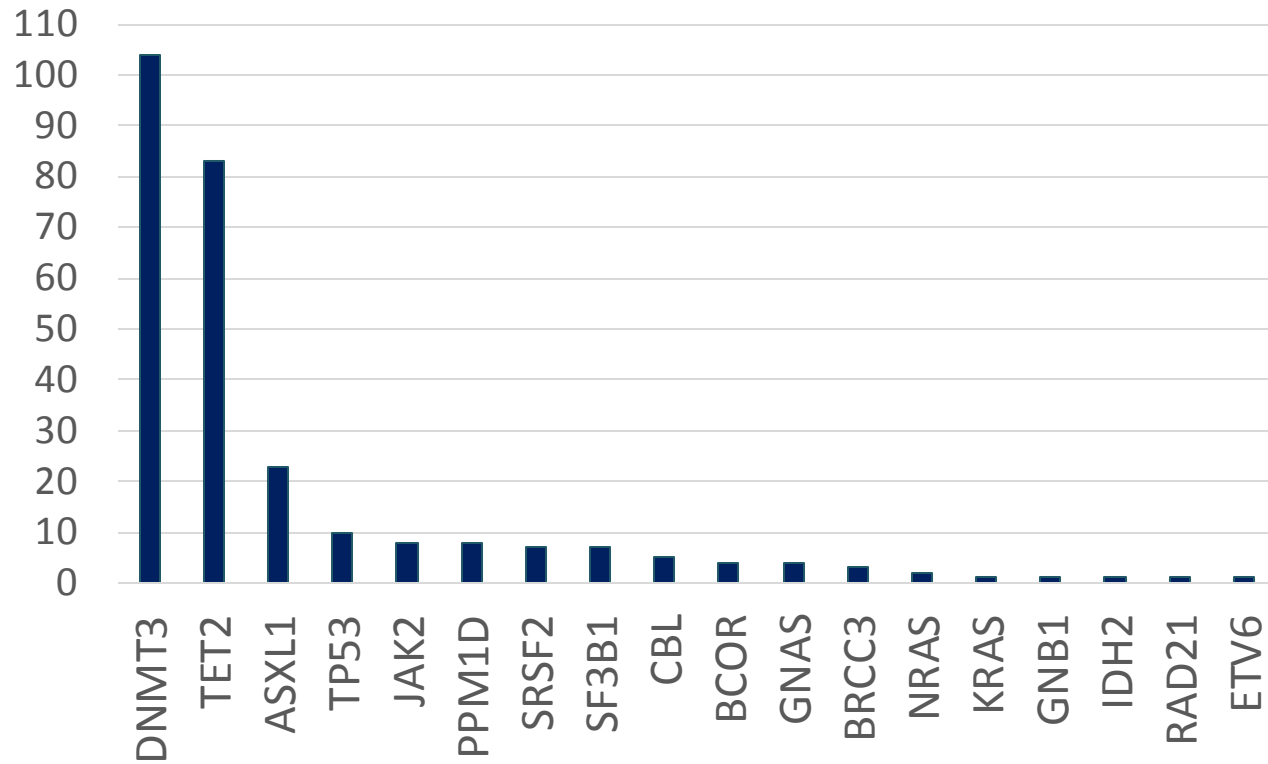
Hvem og hvad ?



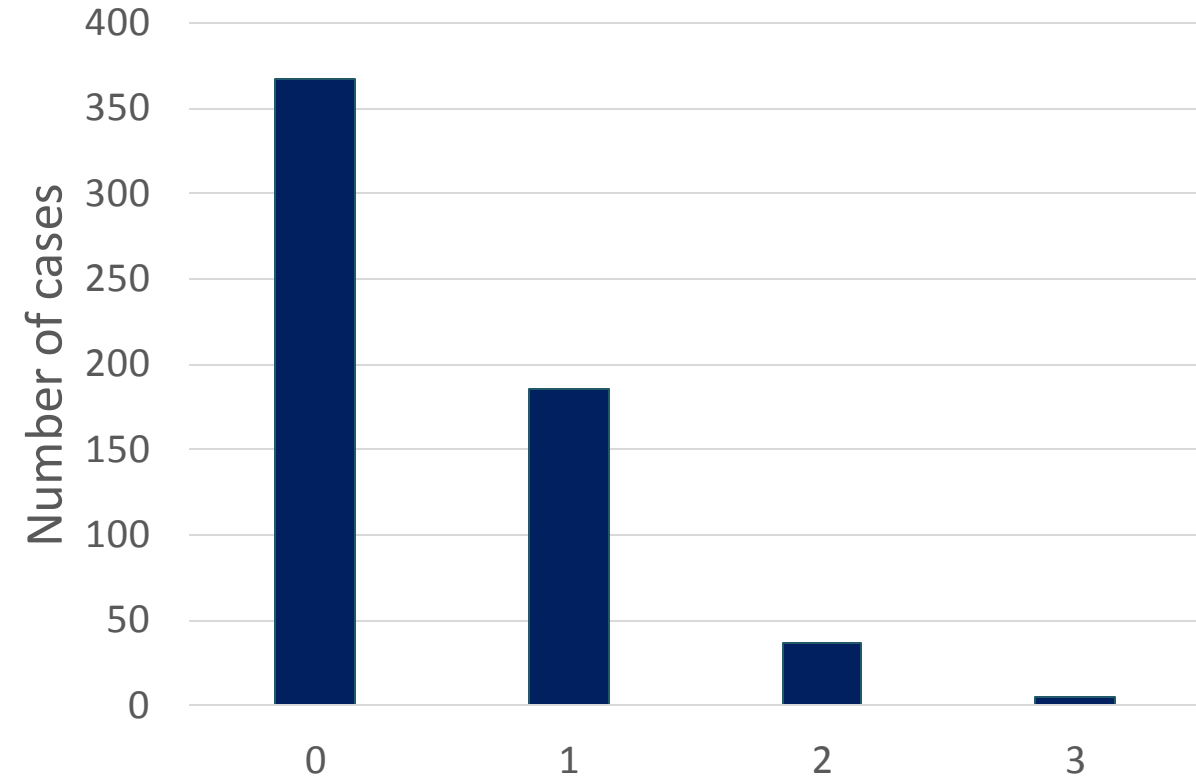
Gener	
DNMT3A	TET2
ASXL1	ASXL2
IDH1	IDH2
PPM1D	RAD21
SF3B1	SRSF2
TP53	JAK2
GNB1	GNAS
ETV6	

Fordeling af mutationer

Fordeling

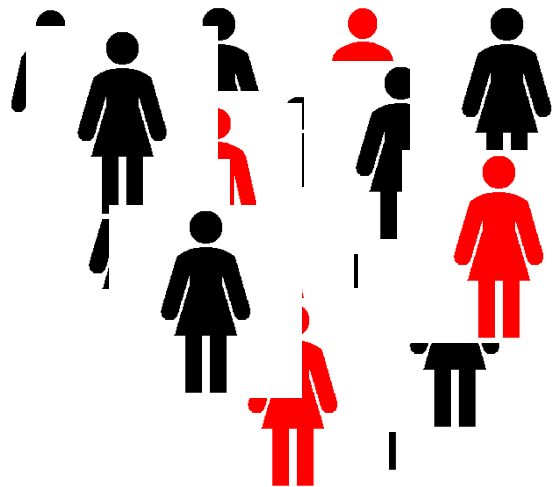


Antal muterede gener pr tvilling

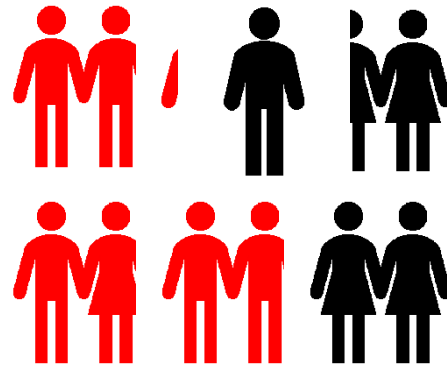


Klonal hæmatopoiese hos ældre tvillinger

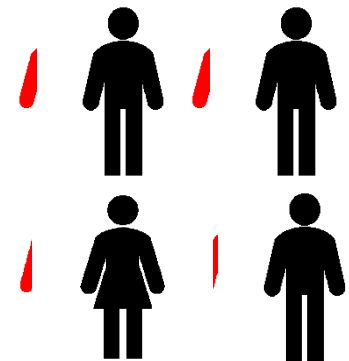
Lever ældre med mutationer kortere tid?



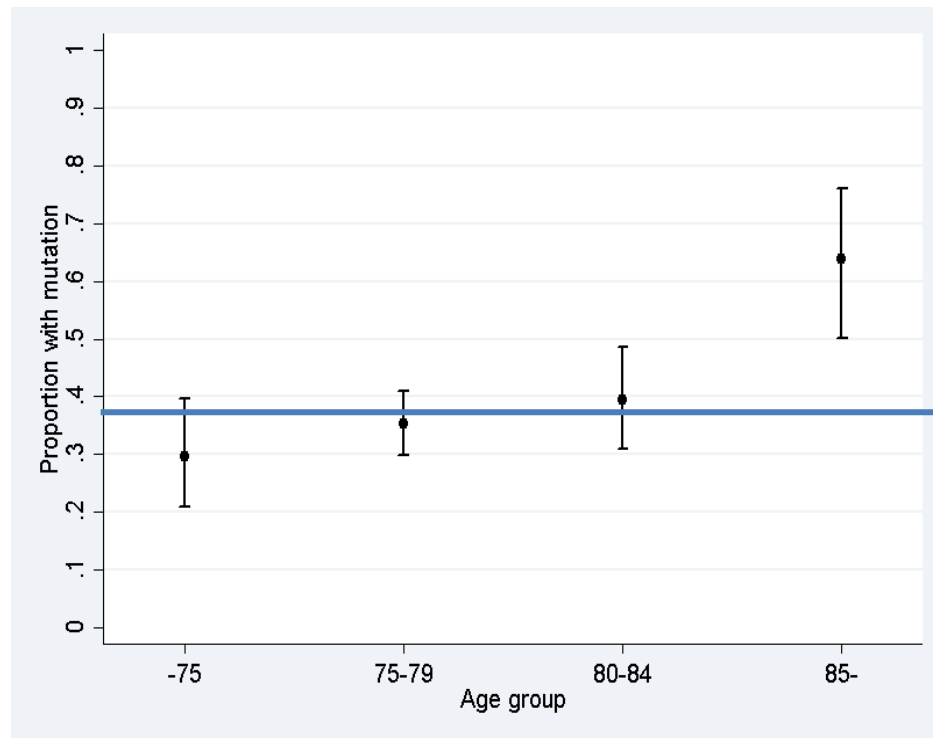
Er der en genetisk prædisposition til CHIP (forskel på en- og tveæggede tvillinger)



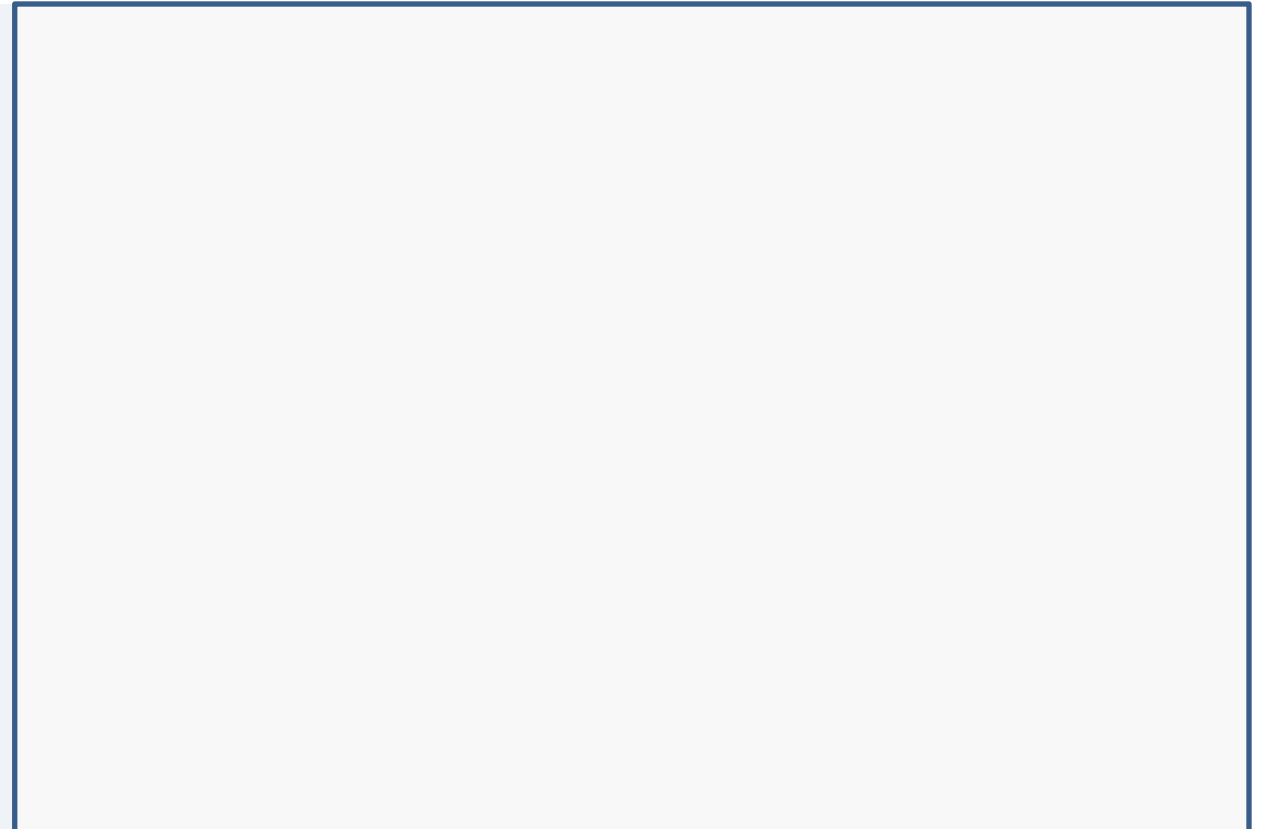
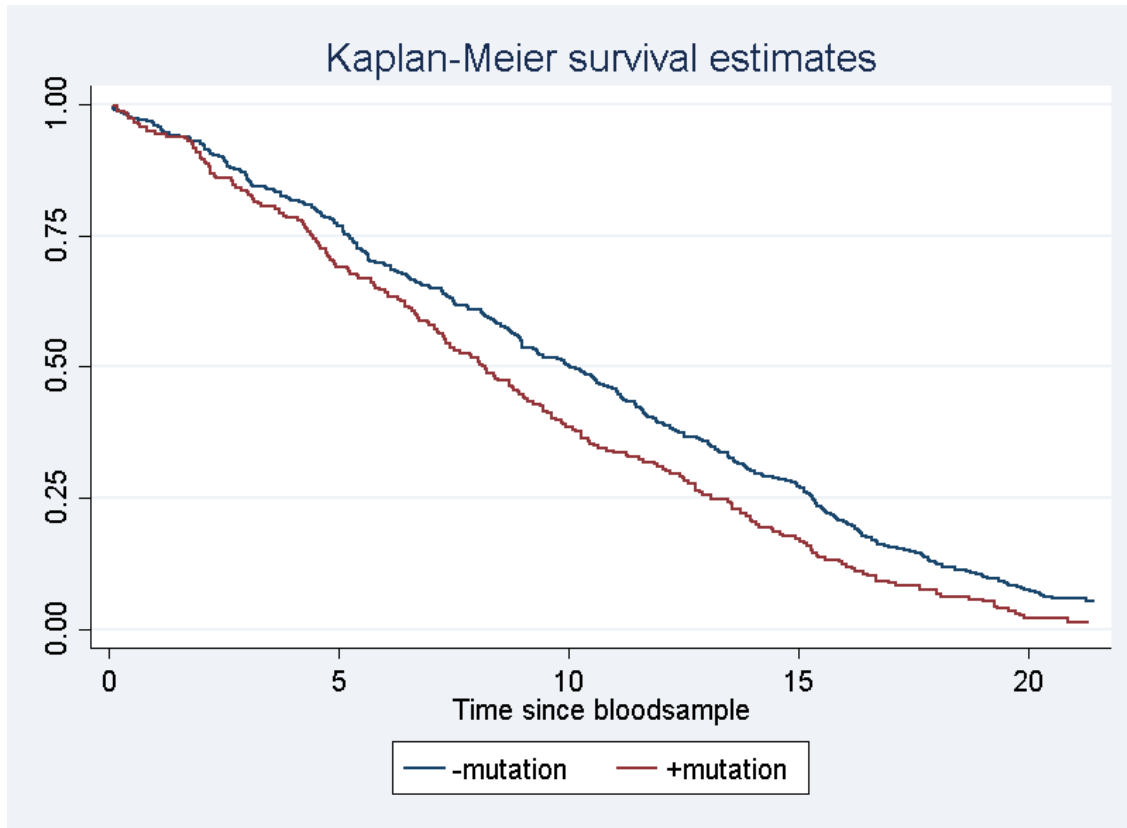
Diskordante
Lever den tvilling der har mut kortere ?



CHIP stiger med alderen

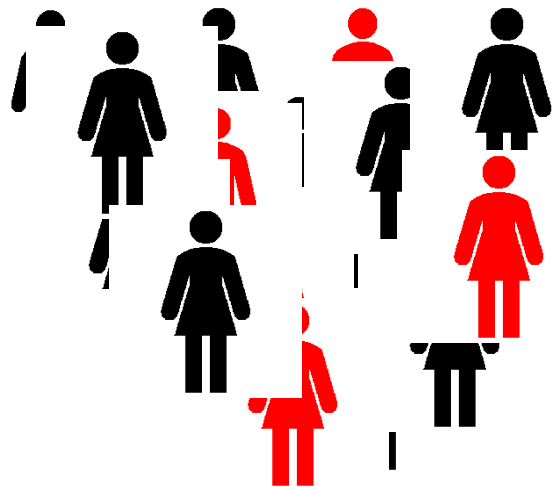


Dårlig overlevelse skyldes alder



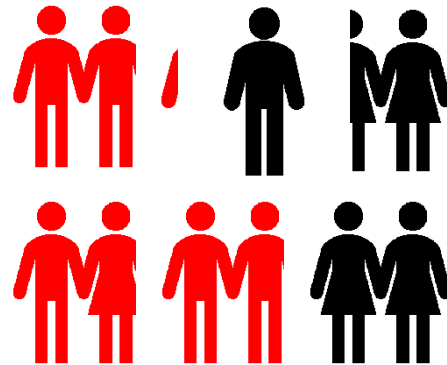
Klonal hæmatopoiese hos ældre tvillinger

Lever ældre tvillinger med mutationer kortere?



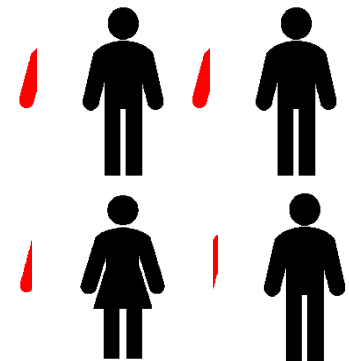
NEJ

Er der en genetisk prædisposition til CHIP (forskel på en- og tveæggede tvillinger)



NEJ

Diskordante
Lever den tvilling der har mut kortere ?



NEJ

Konklusion

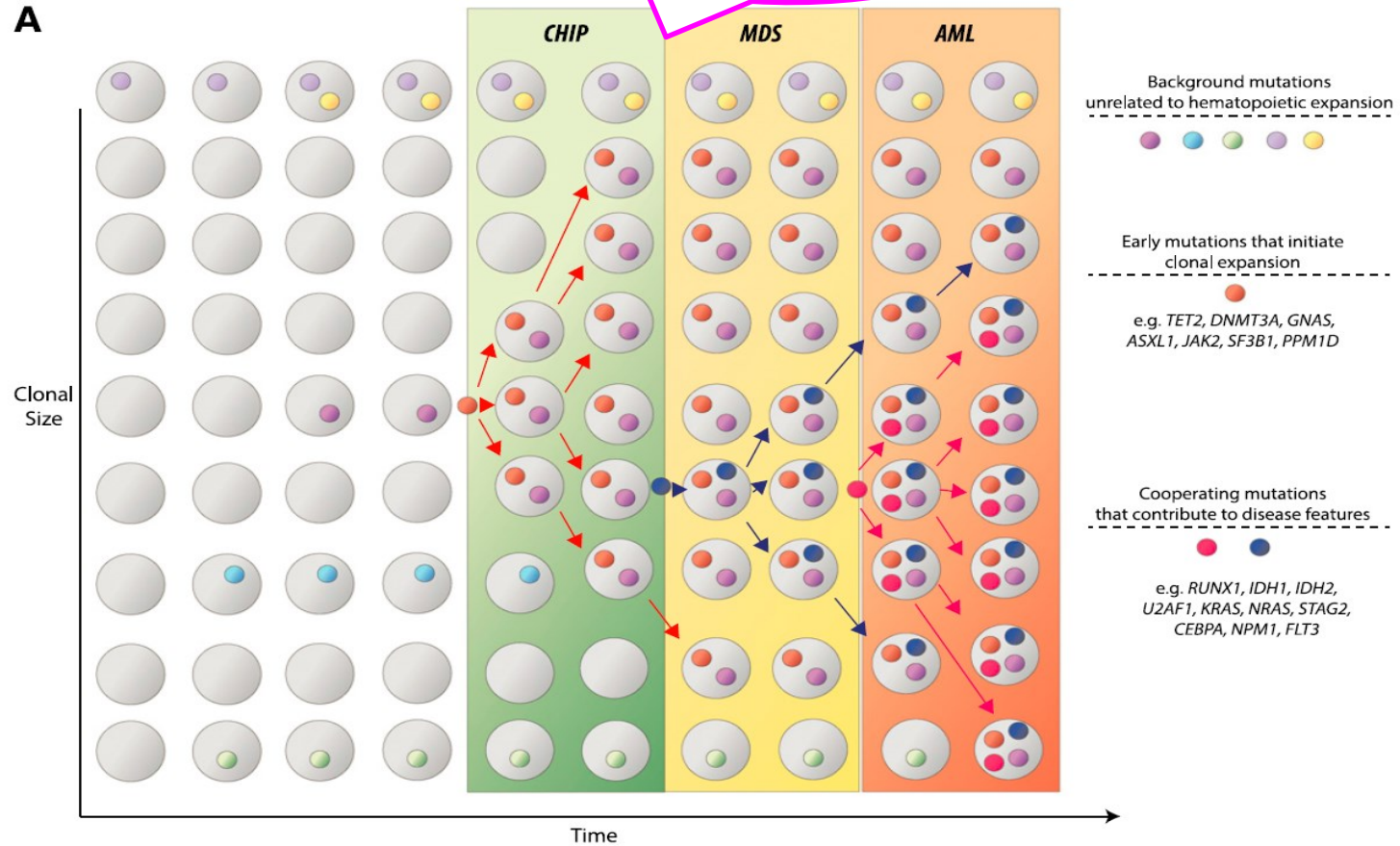
- **Ingen genetisk prædisposition til CHIP**
- **Øget mortalitet ved CHIP skyldes alder - og måske miljø**



Er klonal cytopeni en risikofaktor for leukæmi hos ældre?



CCUS:
Et vindue på 1-10 år
Før MDS/AML



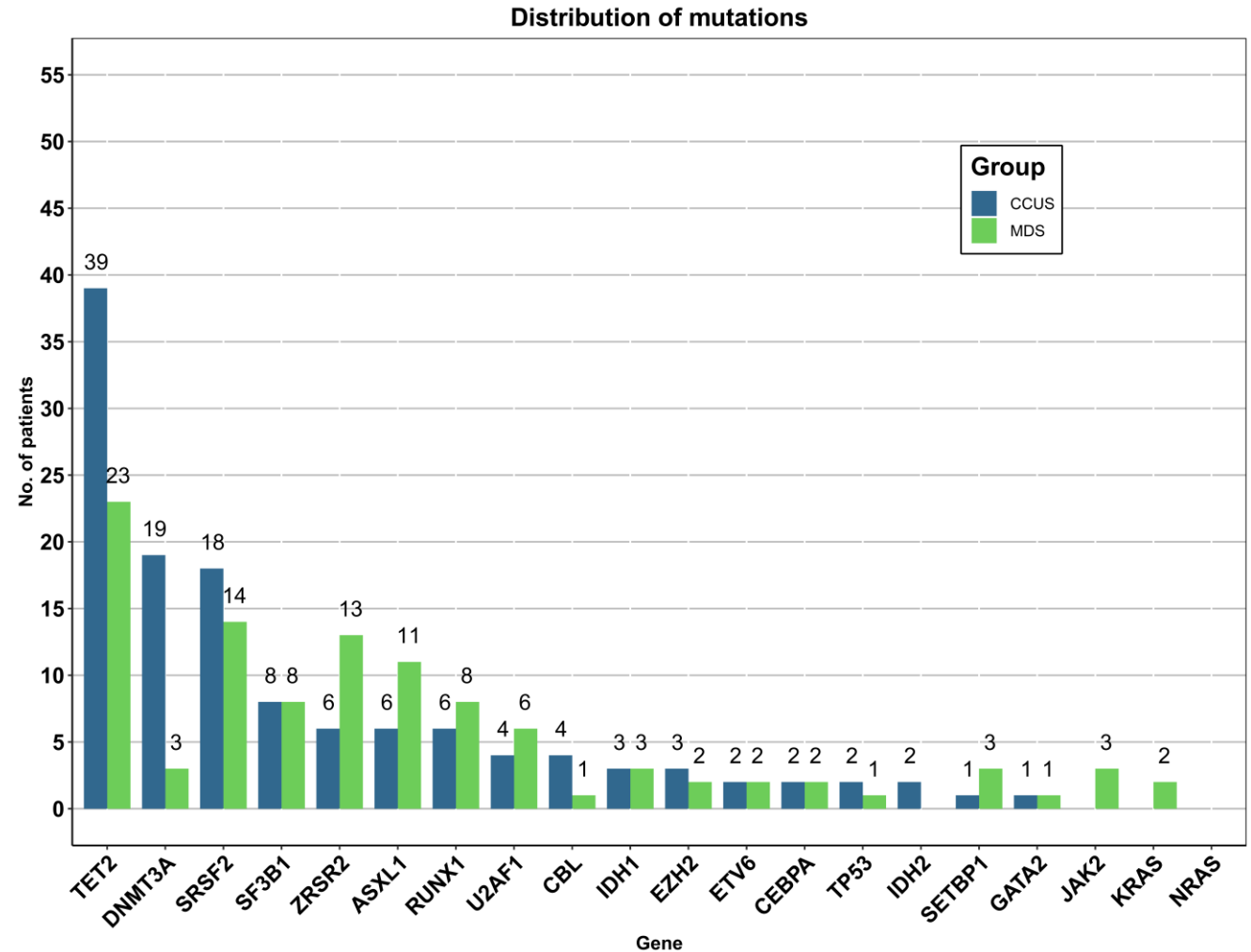
CHIP: Klonal hæmatopoiese med Ukendt Potentiale
CCUS: Klonal Cytopenia af Ukendt Signifikans

Steensma et al. Blood 2015
Hansen JW et al AJH 2016

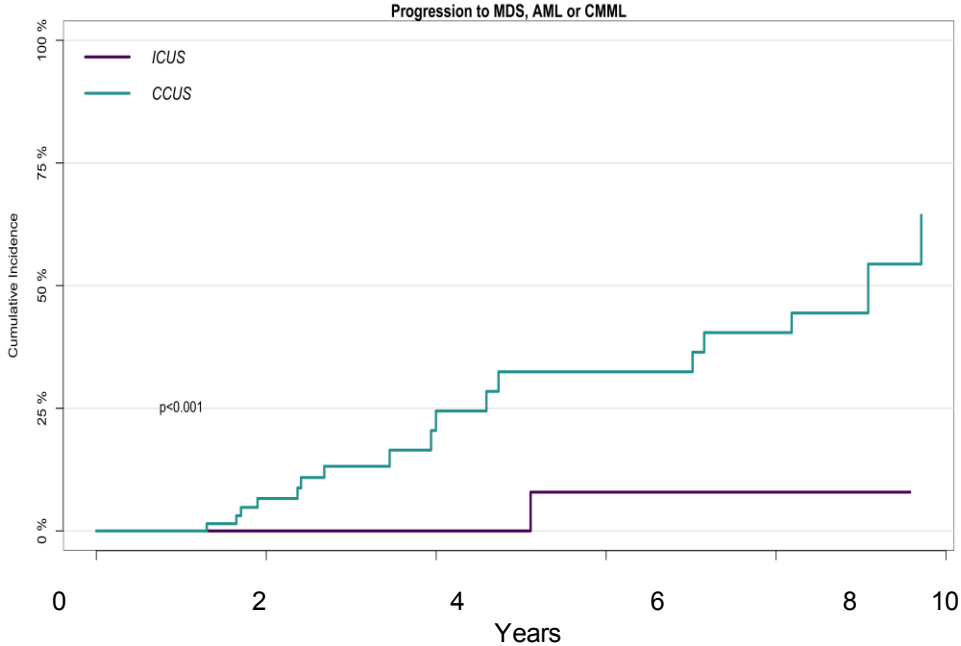
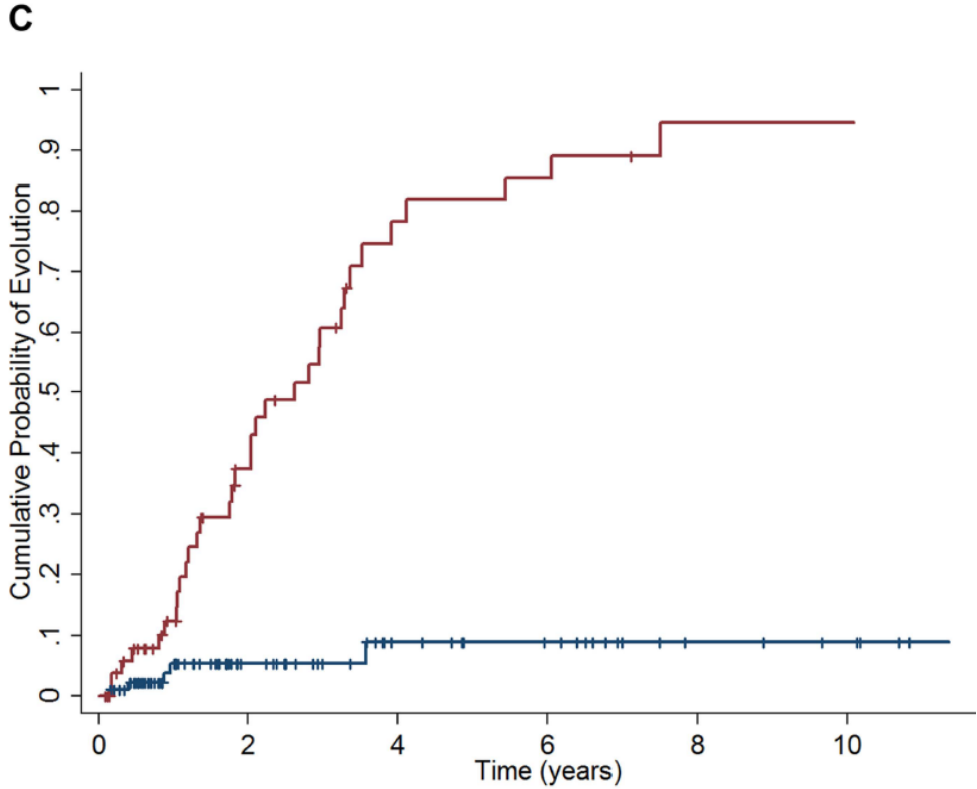
Fordeling af mutationer i CCUS og MDS

- 73 pt med CCUS
- 77 pt med MDS

- 97 pt med ICUS
- (cytopeni uden mutationer)



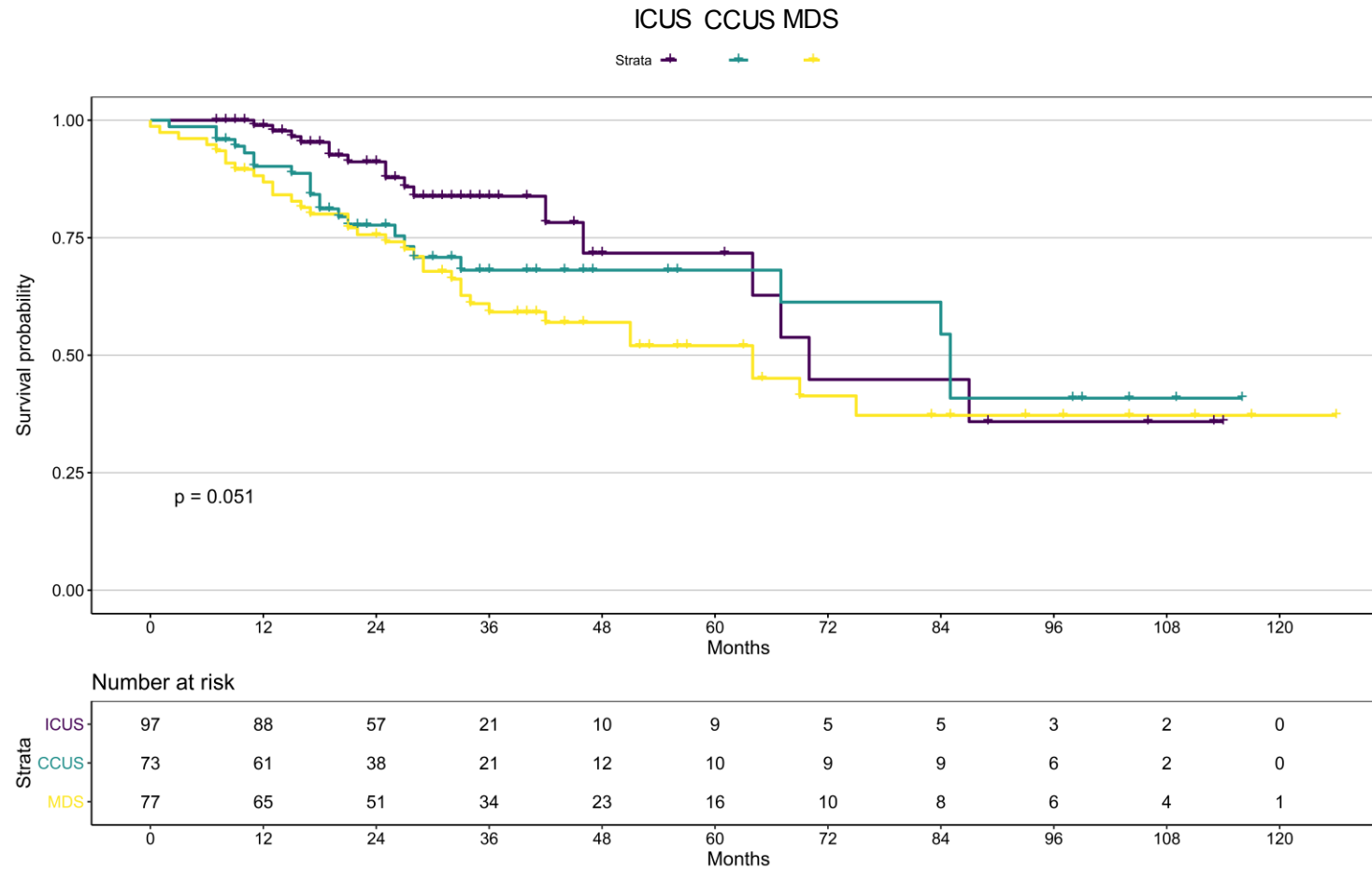
Cytopeni med mutationer prædisponerer til MDS/CMML/AML



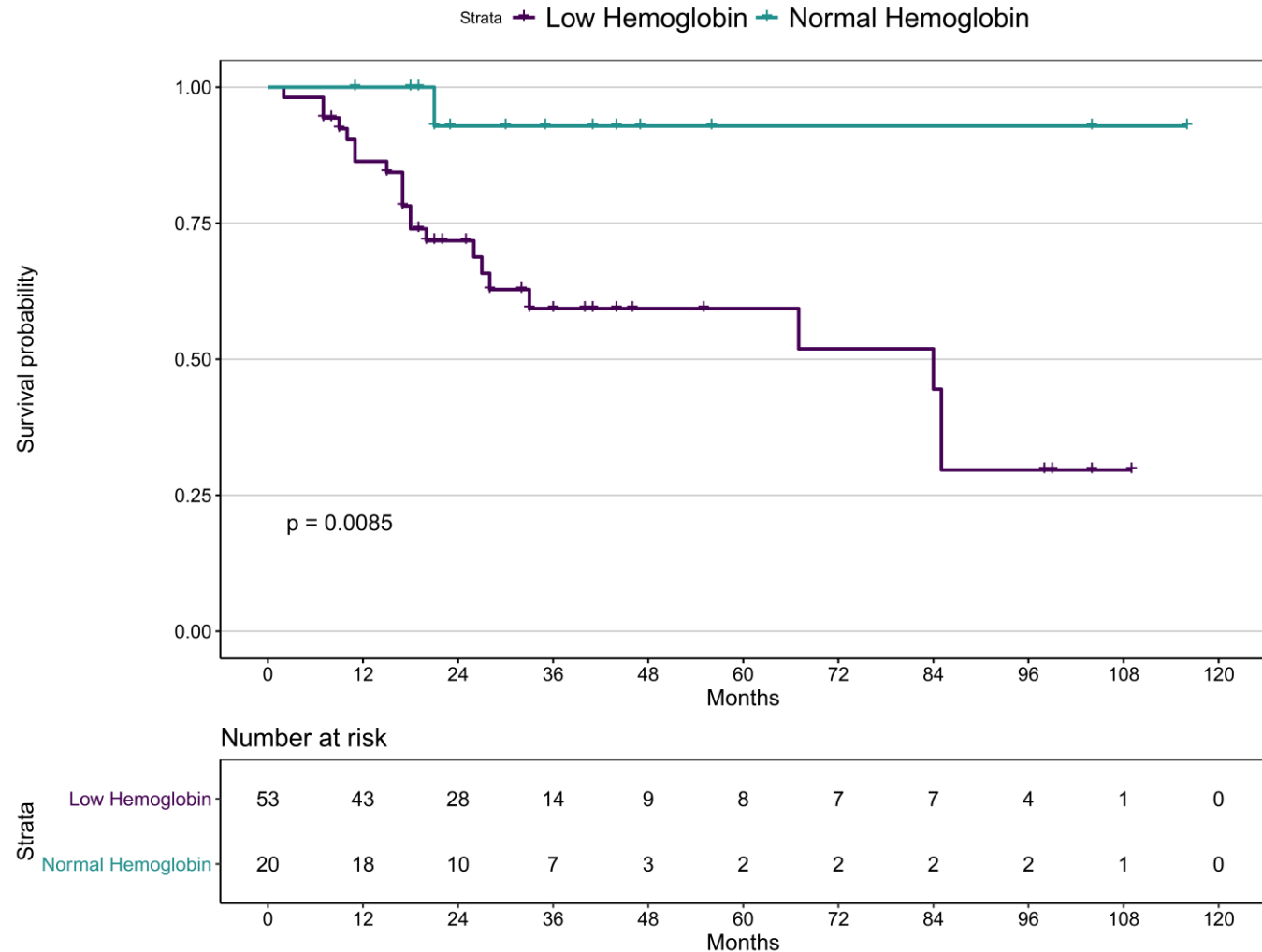
Vores studie

Malcovati et al. Blood 2017

Overall Survival for hele kohorten



Anæmi er en vigtig faktor for overlevelse hos CCUS patienter



Konklusion

- **Mutationsprofilen forudsiger progression men ikke overlevelse hos patienter med uforklaret cytopeni**
- **Anæmi er en vigtig faktor for overlevelse hos patienter med uforklaret cytopeni**

Er CHIP en risikofaktor under og efter kemo?



Simon Husby – PhD forsvar i dag kl 14 i aud 2 Rigshospitalet – Velkommen!



Rigshospitalet



Clinical Impact of Clonal Hematopoiesis after Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: A National Population-Based Study

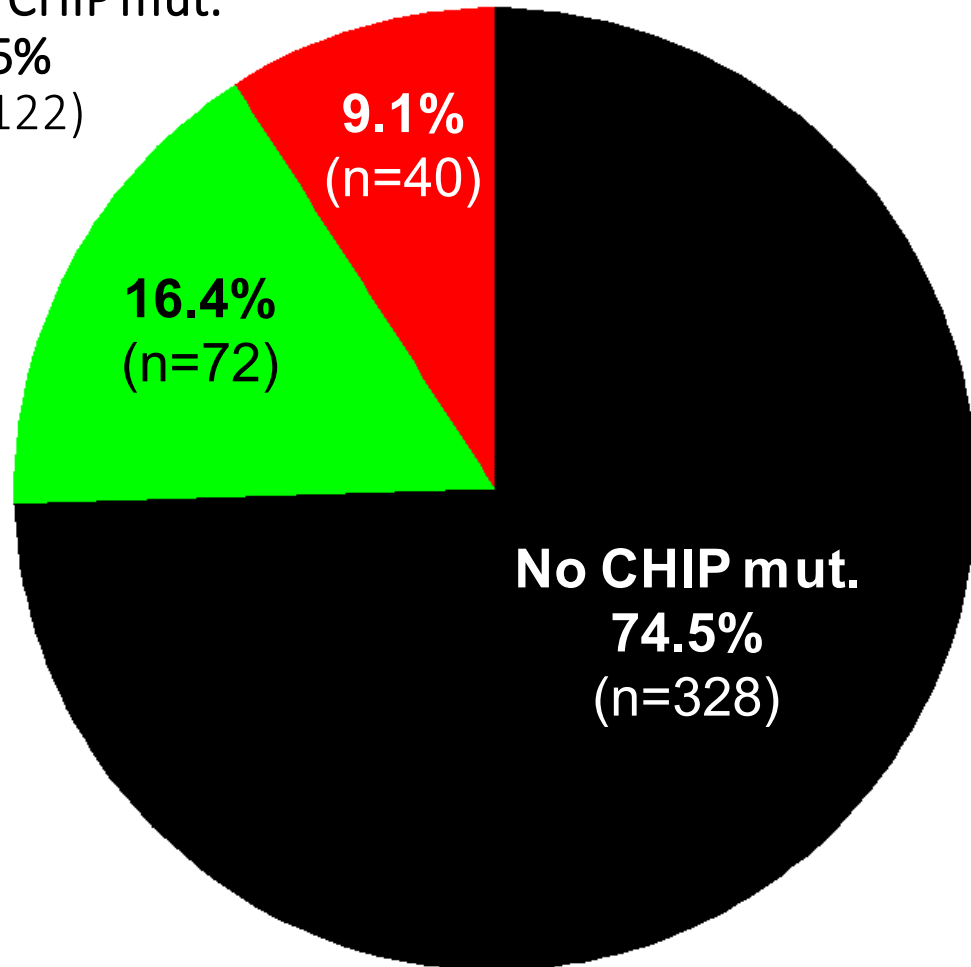
Simon Husby, Francesco Favero, Christian Nielsen, Betina Sørensen, John Bæch, Jakob W. Hansen, German G.R. Gonzalez, Bente Arboe, Lisbeth Pernille Andersen, Eva K. Hastrup, Anne Fischer-Nielsen, Susanne G. Sækmose, Per Boye Hansen, Ilse Christiansen, Erik Clasen-Linde, Lene Meldgaard Knudsen, Kathrine Grell, Erik Kay Segel, Lene Hyldahl Ebbesen, Michael Thorsgaard, Pär Josefsson, Tarec C. El-Galaly, Peter d. N. Brown, Joachim Weischenfeldt, Thomas Stauffer Larsen, and Kirsten Grønbæk

Materiale



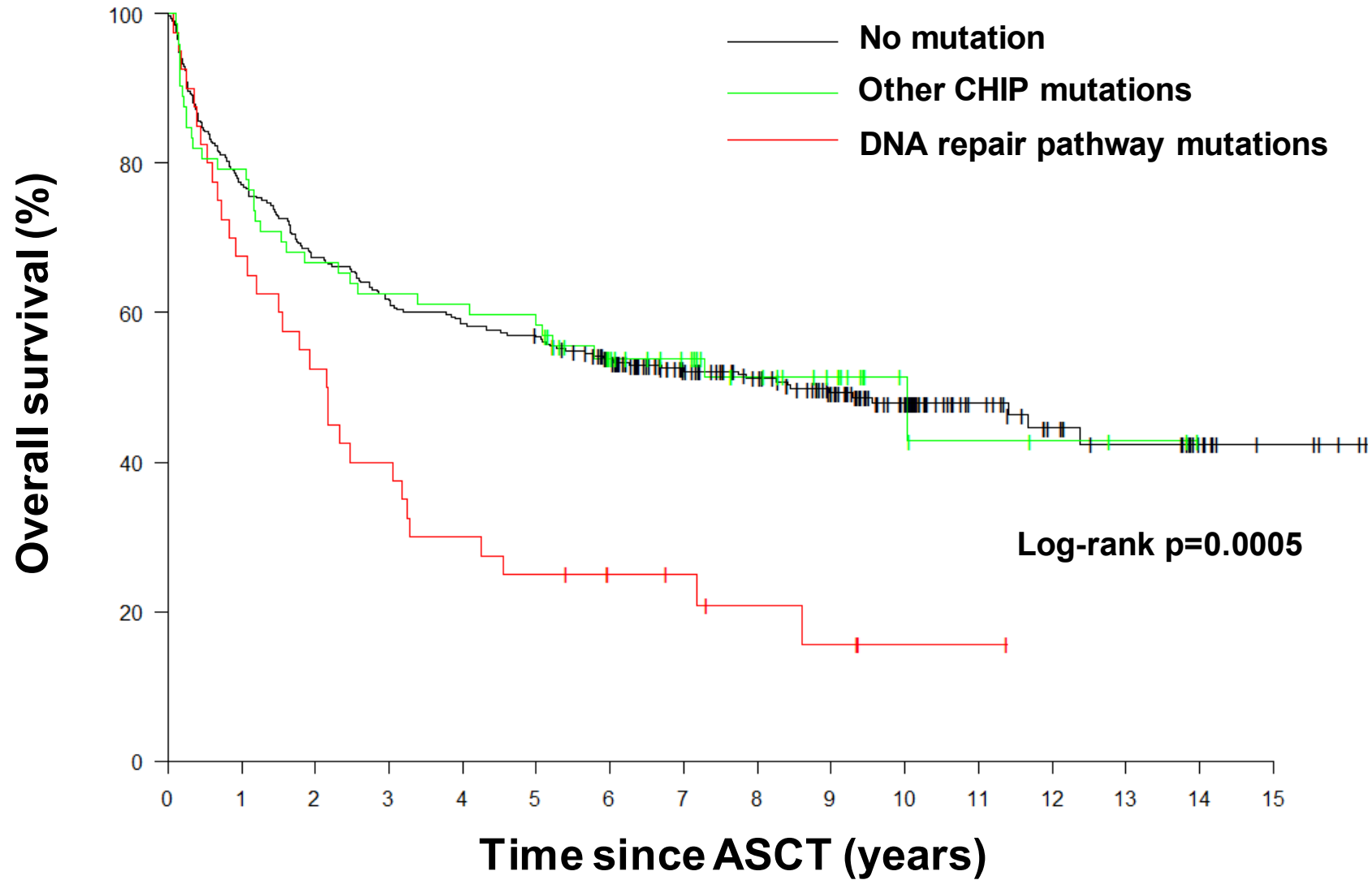
- **Nationalt -alle centre**
- **Population-baseret**
- **Registerbaseret follow-up**
- **Total 440 patienter planlagt autolog stamcelle transplantation**

Any CHIP mut.
25.5%
(n=122)



- Patients with DNA repair mut.
- Patients with other CHIP mut.
- Patients with no CHIP mut.

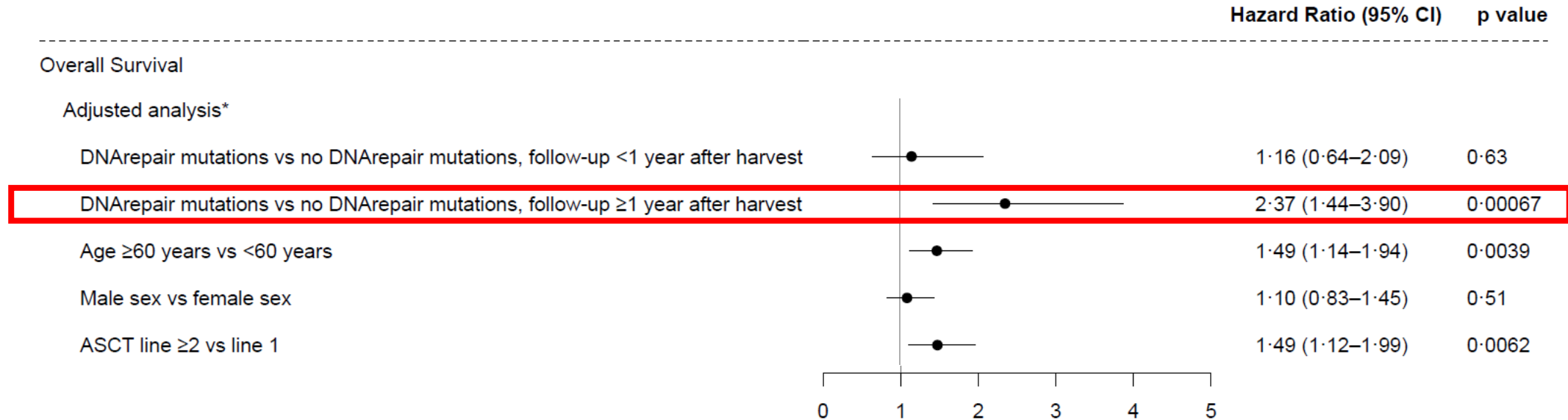
Overall survival



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
No mut.	328	253	221	202	192	185	164	132	112	90	60	34	23	18	12	5
DNA rep. mut.	40	27	21	16	12	10	7	6	4	3	1	1	0	0	0	0
Other CHIP mut.	72	57	48	45	44	42	32	26	19	14	6	4	3	2	0	0

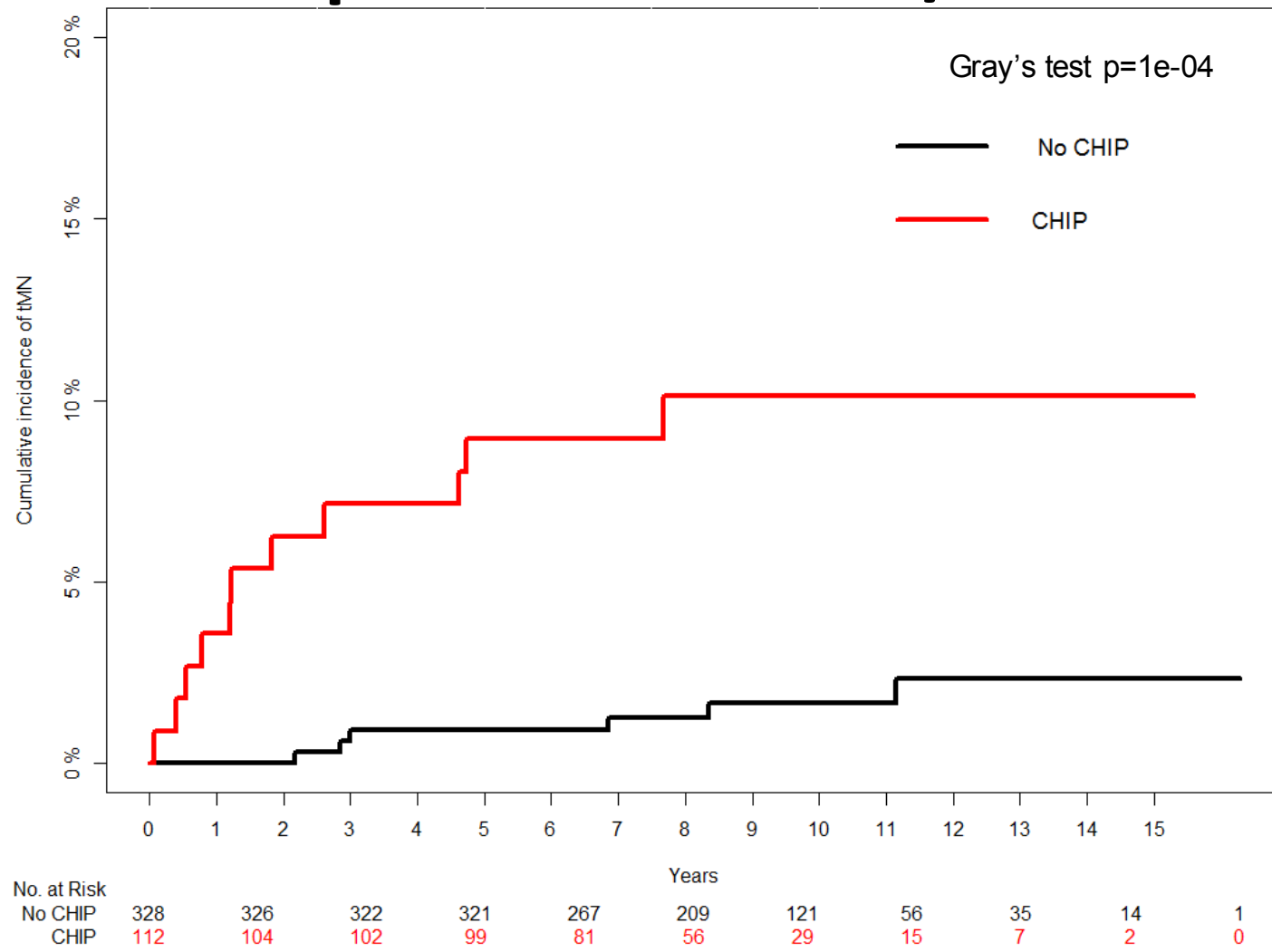
Multivariate analysis

(Cox proportional hazards model)



*stratified by tumour type (aggressive vs. non-aggressive)

Terapi-relateret MDS/AML



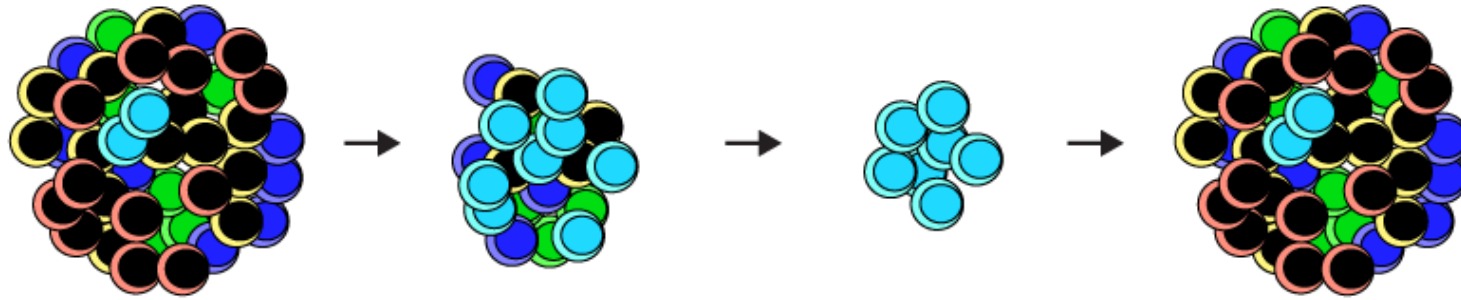
Konklusion

- **CHIP er hyppig hos lymfom patienter som behandles med autolog knoglemarvstransplantation**
- **CHIP (generelt) er ikke forbundet med dårlig overlevelse...**
- **Mutationer i DNA reparationsgener er uafhængige prognostiske faktorer for infektioner, tid i intensivbehandling og dårlig overlevelse**
- **Nye behandlingsformer bør overvejes til disse patienter**

Kliniske trials i CCUS: Kan vi ramme de tidlige, muterede CCUS kloner?



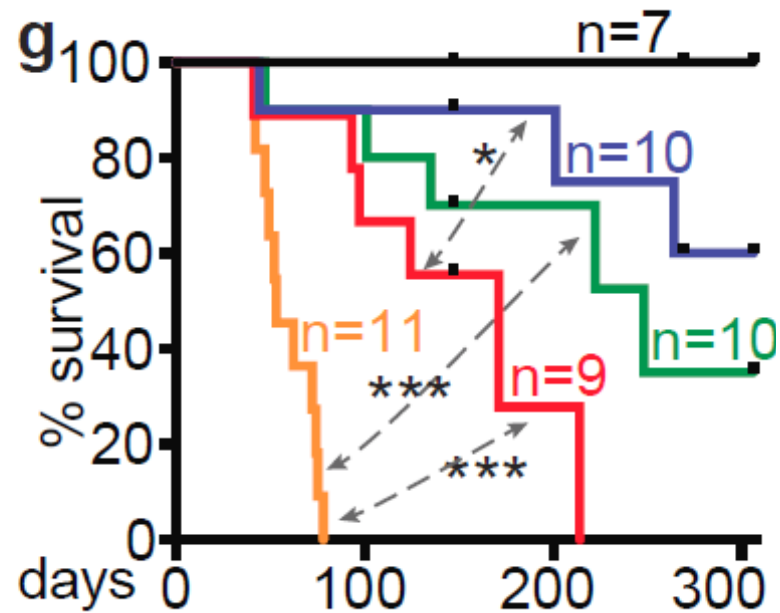
a) Conventional therapy



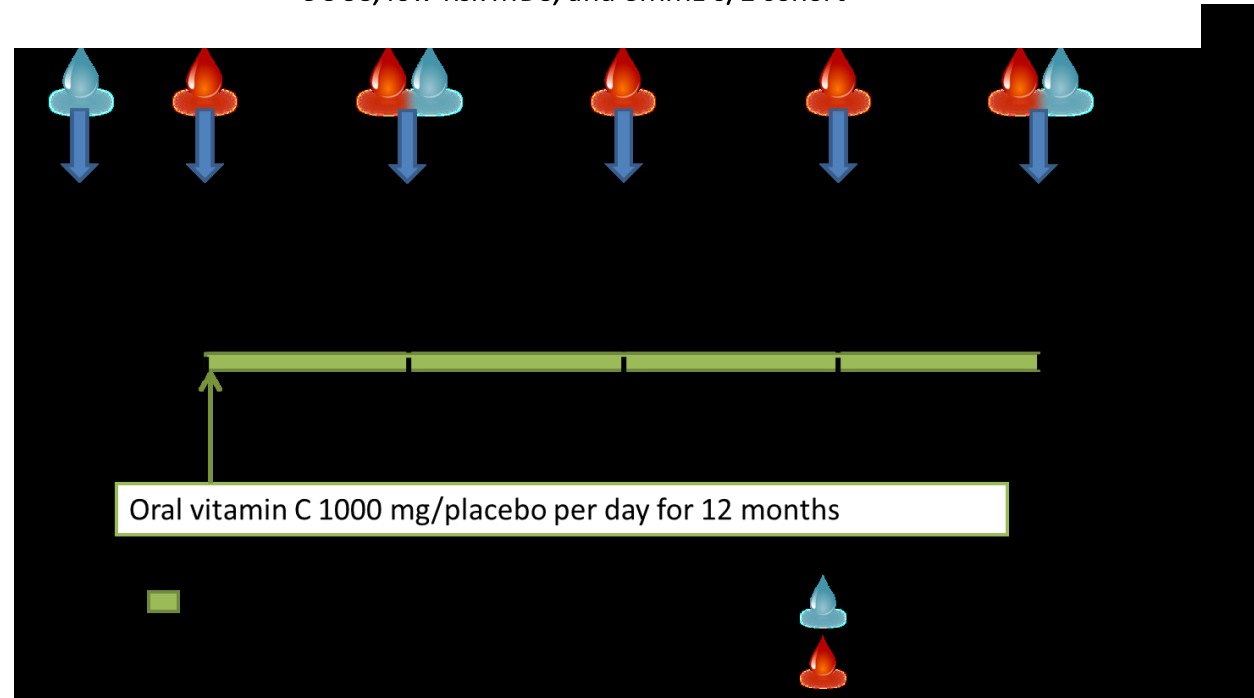


Kliniske trials i CCUS: C-vitamin vs Placebo

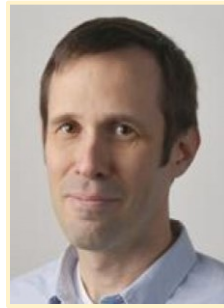
- C-vitamin kan hæmme leukæmi-udvikling i mus med mutationer -
- hvad med mennesker?



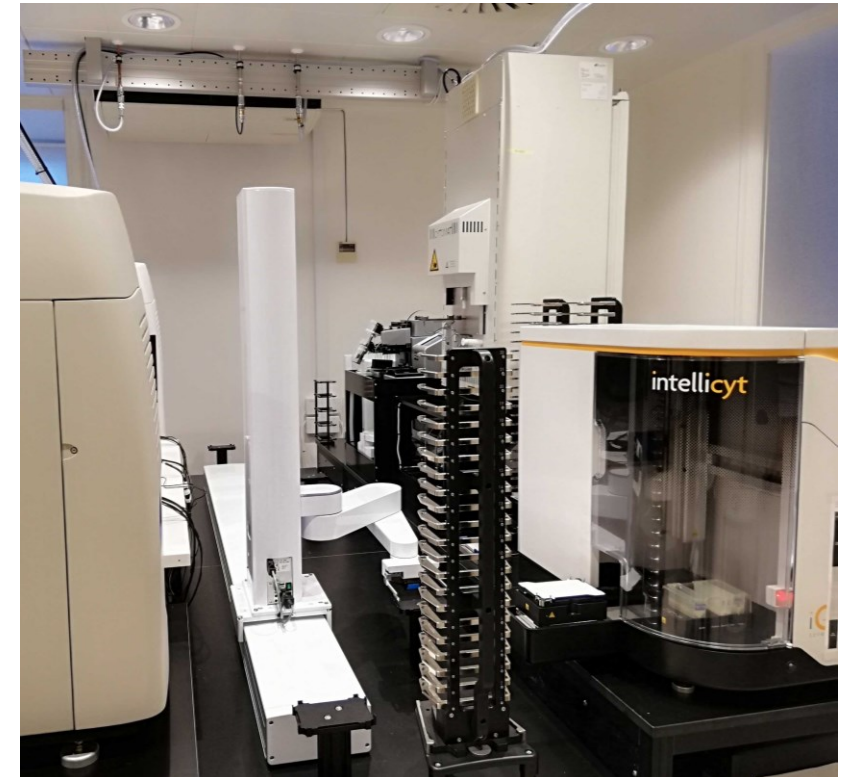
Study outline
CCUS, low-risk MDS, and CMML 0/1 cohort



Kliniske trials i CCUS: Drug screen på de tidlige muterede CCUS kloner



- Kan vi finde "harmløse" lægemidler som rammer de tidlige kloner ?
- Automatiseret high throughput flow cytometri analyse af lægemiddelrespons (2-300) lægemidler direkte på patientprøver



Kliniske trials i CCUS : Kan vi vaccinere mod leukæmi?



- Vacciner som rammer de tidlige, muterede CCUS kloner



Samlet Konklusion

- **CHIP hos ældre raske er ingen eller en minimal risikofaktor**
- **CHIP + cytopeni (CCUS) er en risikofaktor for MDS/Leukæmi...**
- **CHIP efter kemo er KUN en risikofaktor ved DNA reparationsmutationer**
- **Kliniske trials er sat i søen for at afgøre om vi kan forebygge eller udskyde leukæmi**

Acknowledgements

Patienter og Pårørende

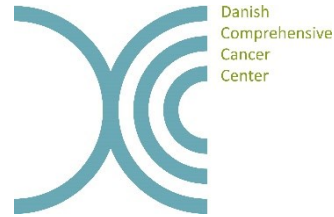
DCP-Hematology

Danske hæmatologer

Krister Wennerberg

Bo Porse

Joachim Weischenfeldt



Danish
Comprehensive
Cancer
Center



COOPERATED BY
AACR
American Association
for Cancer Research
RESEARCH CARES TOGETHER
SCIENTIFIC PARTNER OF STAND UP TO CANCER

Van Andel Research Institute/SU2C

Hitoshi Othani

Min Min Liu

Casey O'Connell

Steve Baylin

Peter A. Jones



Van Andel Research Institute—Stand Up To Cancer
Epigenetics Dream Team

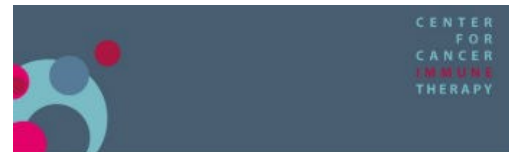


lymphoma.dk
Official hjemmeside for Dansk Lymfom Gruppe (DLG)

CCIT, Herlev

Mads Hald Andersen

Morten Holmstrøm



CENTER
FOR
CANCER
IMMUNE
THERAPY

Tvillingeregisteret

Kaare Christensen



Dansk lymfomgruppe

og de kliniske immunologer

Thomas Stauffer Larsen

Københavns Universitet

Jens Lykkesfeldt



KG lab/BRIC, Københavns

Universitet, Rigshospitalet

Jakob Werner Hansen

Simon Husby

Linn Gillberg

Stine Ulrik Mikkelsen

Amalie Bach Nielsen

Andreas Due Ørskov

