

Om MDS på Blodcancerdagen

Hege Garelius

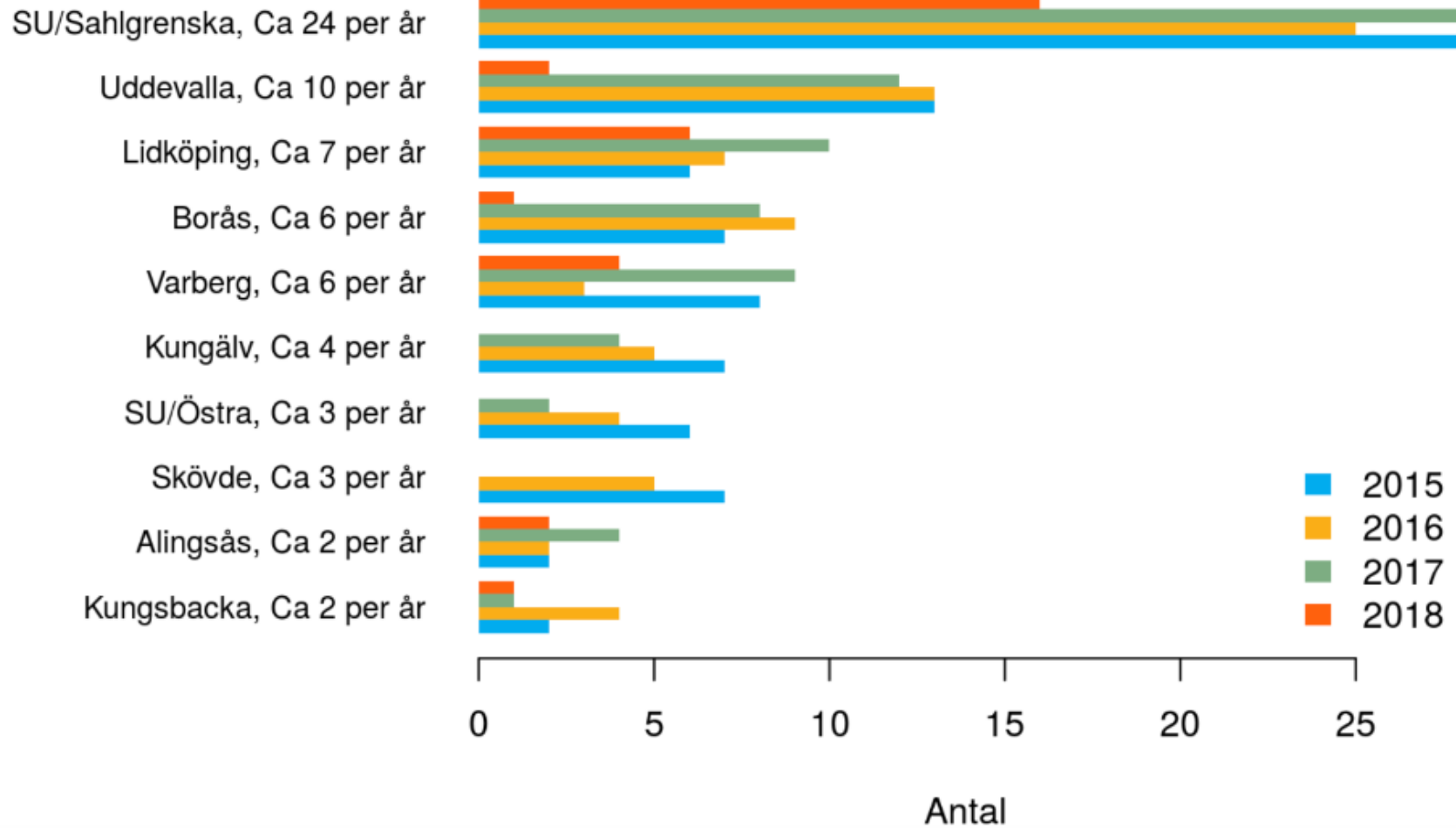
2019-09-07

Vad är Myelodysplasi (MDS)?

- Myelo – benmärg
- Dys – dålig/svårighet/trubbel
- Plasi - utveckling/bildning

- ➔ fel i produktionen i benmärgen

Nya fall MDS-registret, Region Väst 2015 - 2018




INCA-registret 2019

Hur dyker dessa patienter upp?

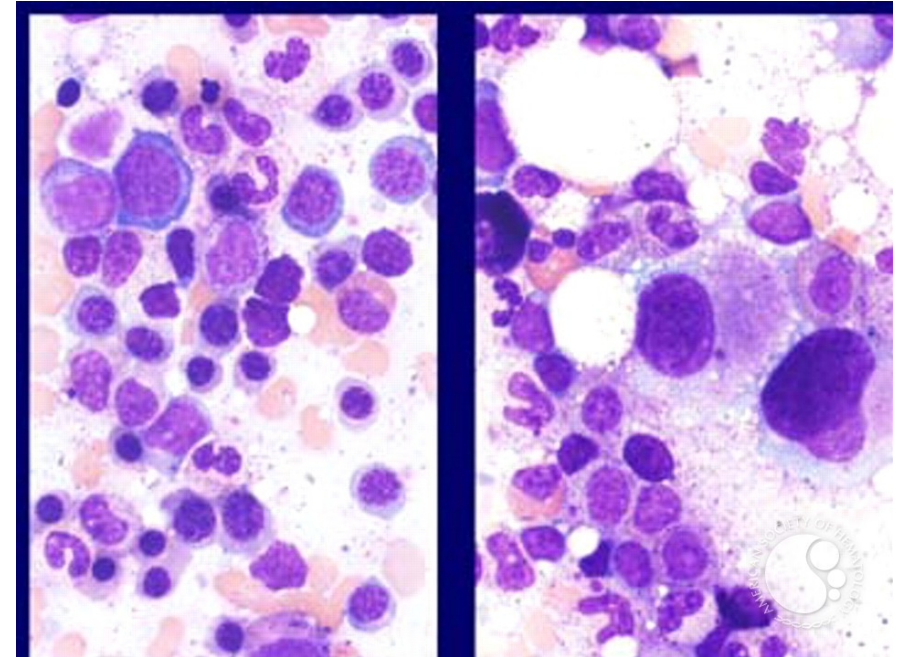
- Anemi, ofta tillfälligt upptäckt
 - Ingen järnbrist, ingen B12 eller folatbrist
 - Högt - normalt MCV
- Kanske lite låga TPK eller LPK
 - ▶ Remiss till hematologen

Patientfall 1- Jerker 79 år

- Söker VC för trötthet. Tid frisk
- Hb 98, LPK 3,4, trombocyter 128, MCV 103
- Normal B12/folat
- Inga tecken till hemolys
- Normal Fritt T4, TSH
- Inga tecken till järnbrist
-  Remiss till hematologen

Hur ställer man diagnosen?

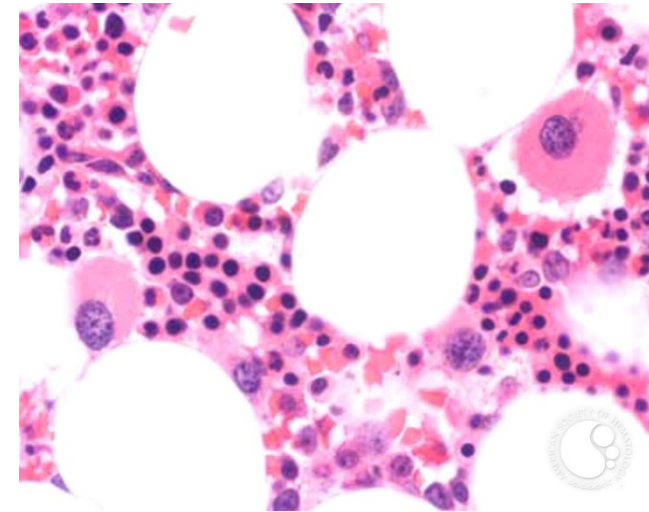
- **Benmärgsutstryk**
- Benmärgsbiopsi
- (immunfenotyping)
- Kromosomundersökning (cytogenetik)
- Next generation sequencing (NGS)



MDS image bank

Hur ställer man diagnosen?

- Benmärgsutstryk
- **Benmärgsbiopsi**
- (immunfenotyping)
- Kromosomundersökning (cytogenetik)
- Next generation sequencing (NGS)



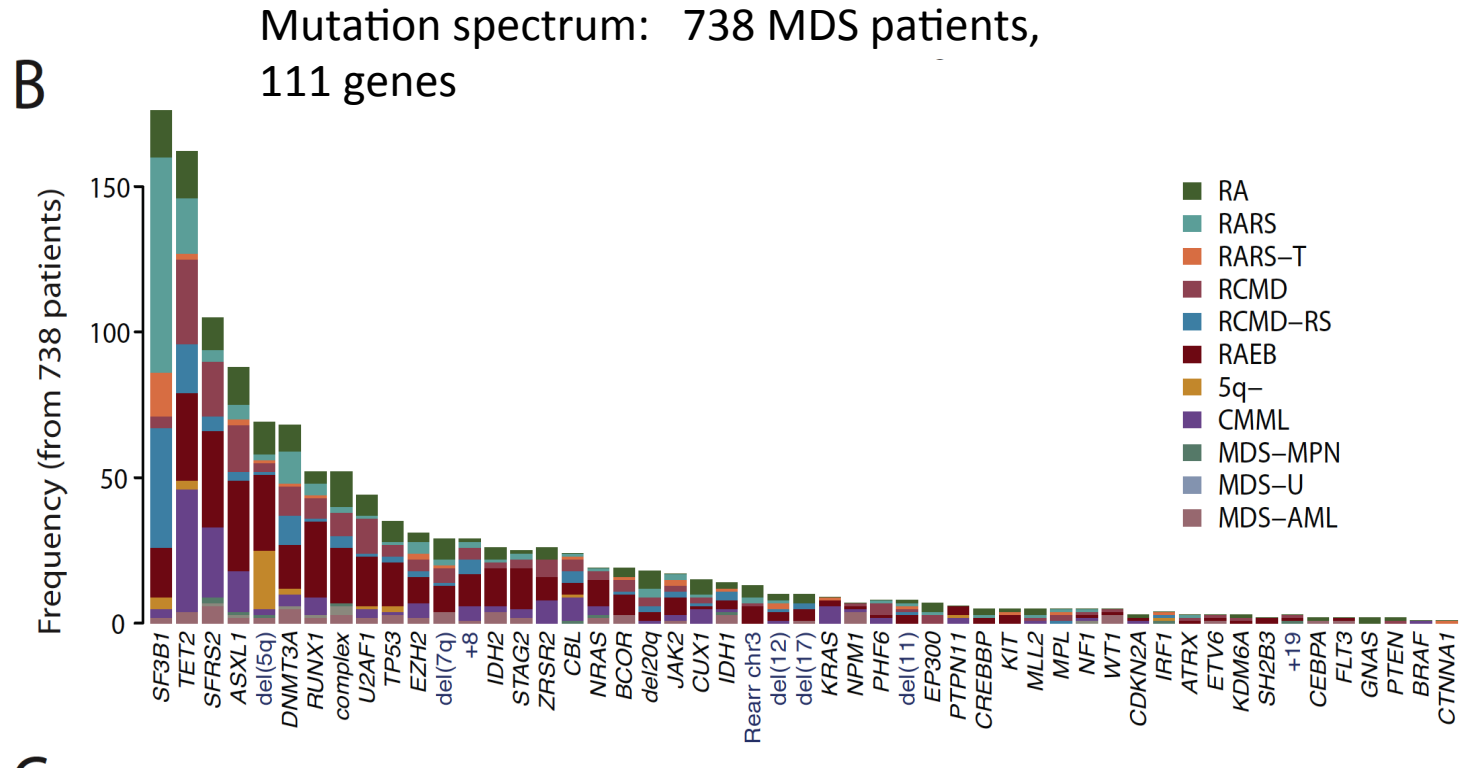
Imagebank.hematology.org

Hur ställer man diagnosen?

- Benmärgsutstryk
- Benmärgsbiopsi
- (immunfenotyping)
- **Kromosomundersökning (cytogenetik)**
- Next generation sequencing (NGS)

Hur ställer man diagnosen?

- Benmärgsutstryk
- Benmärgsbiopsi
- (immunfenotyping)
- Kromosomundersökning
 - (cytogenetik)
- **Next generation sequencing (NGS)**



Papaemmanuil, Blood. 2013 Nov 21; 122(22): 3616–3627.

När skall vi bestämma oss för att patienten har en MDS?

- Alla svar måste vägas tillsammans.
 - En eller flera cytopenier (lågt Hb eller låga vita eller låga trc)
 - Benmärgsundersökning
 - Cytogenetik
 - NGS
- Förändringarna kan vara diskreta
- En benmärgsus. bör upprepas efter 3 månader
- Det kan ta tid att bestämma sig för en diagnos ...
- - Och vi har uteslutet andra orsaker

MDS är en grupp av sjukdomar

- Högrisk:
 - Ökad andel omogna celler
 - Allvarliga kromosomförändringar
 - Låga vita, Hb, trombocyter
- Mellanrisk:
- Lågrisk:
 - Ingen ökning av omogna celler
 - ”snällare ” kromosomförändringar
 - Oftast endast en eller två cell-linjer som är påverkade

MDS/MPN

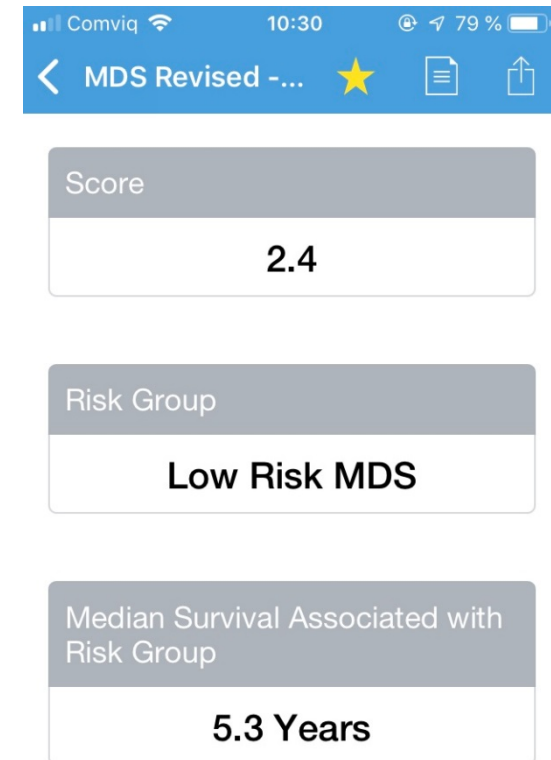
- Sjukdomar där det både finns dysplasi och en ökad produktion av celler
- Kronisk myelomonocytleukemi vanligst

Vad med Jerker?

- 1a benmärg: Normalt cellrik benmärg. Lätta dysplasier, särskild i erytropoiesen, kan vara MDS
 - Normal cytogenetik , 46 XY
 - NGS: Inga mutationer
- 2a benmärg 3 mån senare: Fortfarande dysplasier, nu mer än 10% av cellerna, passar med MDS med en linjes dysplasi , **MDS SLD**
- S-epo 35: Start med erytropoietin
- R-IPSS: 2,4, lågrisk

Vad med Jerker?

- 1a benmärg: Normal cellrik benmärg. Lätta dysplasier, särskild i erytropoiesen, kan vara MDS
 - Normal cytogenetik , 46 XY
 - NGS: Inga mutationer
- 2a benmärg 3 mån senare: Fortfarande dysplasier, nu mer än 10% av cellerna, passar med MDS med en linjes dysplasi , **MDS SLD**
- S-epo 35: Start med erytropoietin
- R-IPSS: 2,4, lågrisk



In this subgroup of patients, 1/4 will undergo evolution to acute myeloid leukemia by 10.8 years.

Varför får man MDS?

- 6% av alla patienter i MDS-reg har fått strålning tidigare
- 11% av alla patienter i MDS-reg har fått cytostatikabehandling tidigare, totalt 14%

Rapport MDS-reg 2018

- *Det är nog en viss ärftlig komponent i detta, speciellt hos patienter <50 år*
- Benzen
- Rökning
- Hårfärgningsmedel

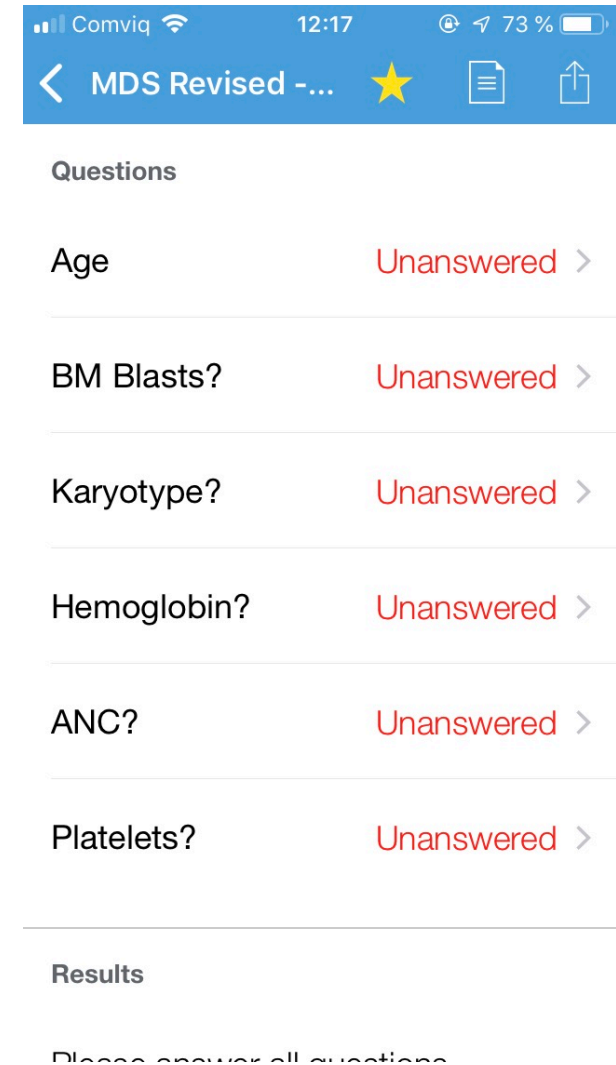
- Risker för att utveckla MDS minskar om man dricker rött vin...

Lite epidemiologi

- M/K: 59/41
- Ålder: median 76 år
- 19% av fallen är MDS/MPN, 81% MDS

Riskbedömning IPSS-R

- Riskbedömning utifrån
 - Ålder
 - Hb
 - Lpk
 - TPK
 - Cytogenetik
 - Blastandel



The screenshot shows a mobile application interface for a risk assessment tool. The top status bar indicates the carrier is Comviq, the time is 12:17, and the battery is at 73%. The app title is "MDS Revised - ..." with a yellow star icon. Below the title is a list of questions, each followed by the word "Unanswered" and a right-pointing chevron. The questions are: Age, BM Blasts?, Karyotype?, Hemoglobin?, ANC?, and Platelets?. Below the questions is a section labeled "Results" with the text "Please answer all questions" below it.

Questions	
Age	Unanswered >
BM Blasts?	Unanswered >
Karyotype?	Unanswered >
Hemoglobin?	Unanswered >
ANC?	Unanswered >
Platelets?	Unanswered >

Results

Please answer all questions

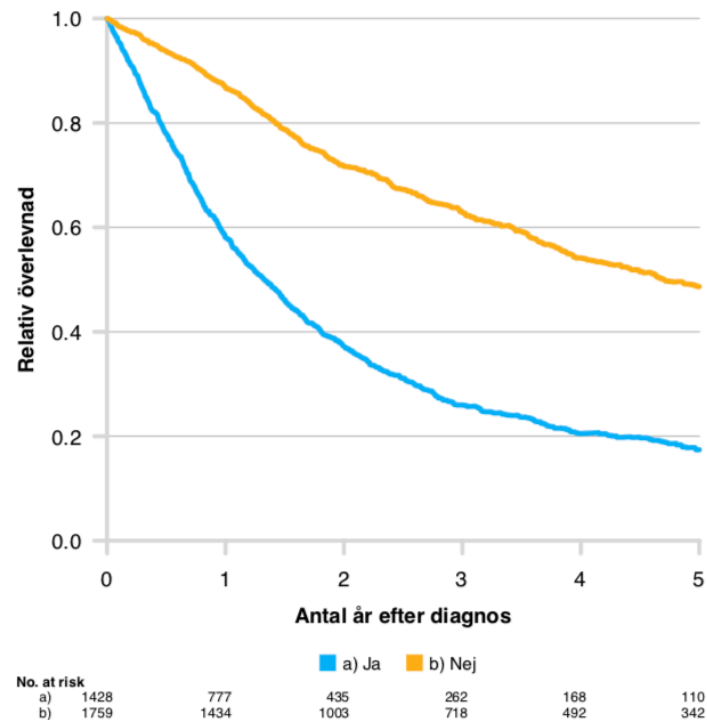
Behandling lågrisk MDS

Målet med behandlingen är att patienten lever längre, så bra som möjligt

- Vänta och se
- Erythropoietin-stimulerande medel (ESA) höjer blodvärdet på patienter – särskild de som inte är transfusionskrävande
- Medel som stimulerar granulocyter för att höja de vita (G-CSF; Zarzio[®], Nivestim[®], Neupogen[®]). Kan ha en synergistisk effekt tillsammans med ESA
- Luspatercept – nytt läkemedel som kan ha effekt på blodvärdet – inte godkänt än

- Allo HSCT

Blodtransfusioner

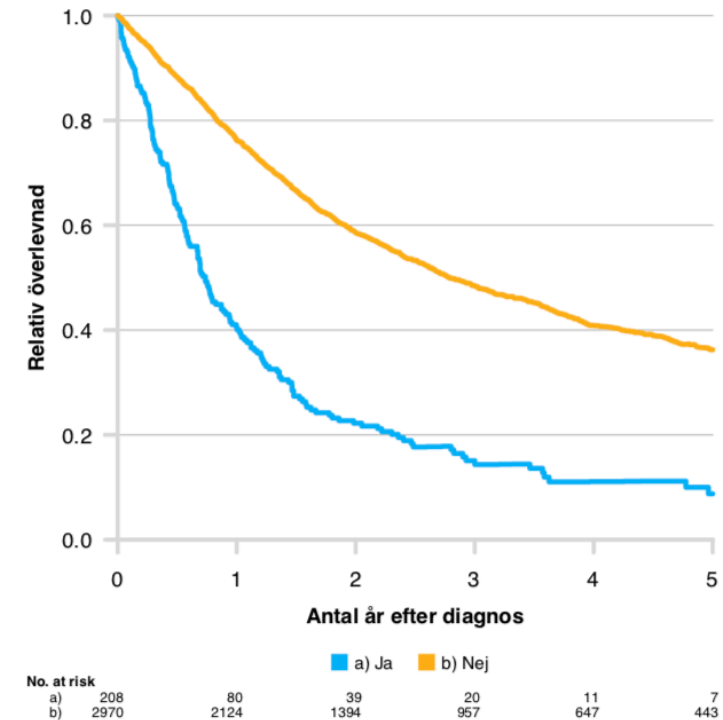


Figur 42. Relativ överlevnad för MDS och MDS/MPN, uppdelat på om transfusionsbehov av erythrocyter fanns vid diagnos eller ej 2009-2017.

- Individuella transf.gränser - mellan 80-100
- Transfusioner –
 - Röda (45% av alla MDS behöver rbc-transf vid diagnos)
- Kelering – vid ferritin > 1000 kan det vara klokt att ge läkemedel som ta bort järnöverskott:
 - Desferal®
 - Exjade®
 - Ferriprox®

Trombocyttransfusioner

- TPK<10 eller vid blödning
- Trombocyter (5 % behöver trc.transf vid diagnos)
- Större risk att reagera allergiskt
- Större risk att bli trc.refraktär



Figur 44. Relativ överlevnad för MDS och MDS/MPN, uppdelat på om transfusionsbehov av trombocyter fanns vid diagnos eller ej 2009-2017.

Lågrisk R-IPSS (VLR eller LR)

Asymptomatisk cytopeni

Symptomatisk anemi

Vänta och se

MDS -RS+ SF3B1, efter ESA

Luspatercept

S-epo < 200 (500?)

ESA +/- GSC-F

MDS del5q

S-epo > 500 (200?) och / eller > 2EBlod/mån

Lenaliodmide

Blodtransfusioner och kelatbehandling

S-epo < 200 (500?)

ESA +/- GSC-F

< 60 år, Pancytopeni, hypocellulär BM

Immunosuppressiv behandling med ATG and CSA

Upp till 70år, högrisk cytogenetik, transfusions behov

Tillgänglig Stamcellsdonator


Allo HSCT

Modifierat efter Malcovati et al, Blood 2013

Patientfall 2 Karin, 64 år

- Fick bröstcancer i 2006, behandlad med cytostatika och strålning. Inget recidiv efter detta.
- Nu på VC med trötthet, lite blåmärken
- Hb 86, LPK 2,1, TPK 30

Patientfall 2: Karin, 64 år

- Fick bröstcancer i 2006, behandlad med cytostatika och strålning. Inget recidiv efter detta. Har arbetat på kontor fram till detta.
- Nu på VC med trötthet, lite blåmärken
- Hb 86, LPK 2,1, TPK 30, MCV 100
-  Remiss till hematologen

SVF misstänkt AML:

Benmärgsundersökning: 11% blaster, myeloida, dysplastiska förändringar i >10% av alla cellinjer,

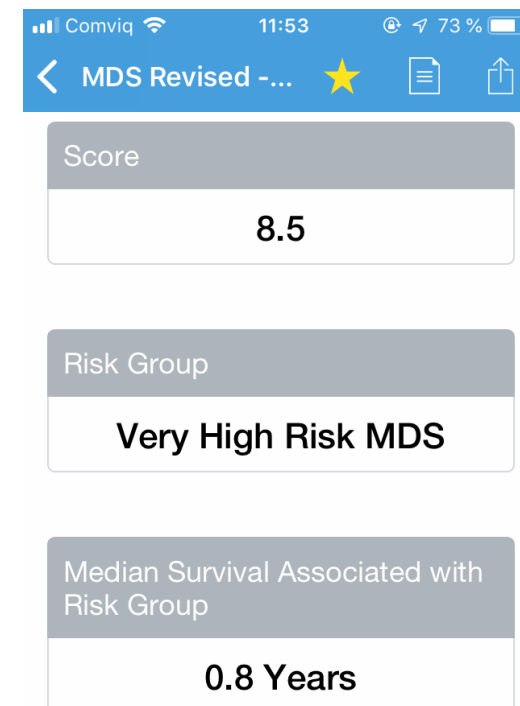
Diagnos: MDS EB-2

Patientfall 2: Karin, 64 år

- Cytogenetik: 45, XX, -7
- NGS: Mutation i ASXL1- dålig prognosmarkör
- IPSS-R: Very high risk MDS

Patientfall 2: Karin, 64 år

- Cytogenetik: 45, XX, -7
- NGS: Mutation i ASXL1- dålig prognosmarkör
- IPSS-R: Very high risk MDS



In this subgroup of patients, 1/4 will undergo evolution to acute myeloid leukemia by 0.7 years.

Patientfall 2: Karin, 64 år

- Behandlingsförslag?
- Azacytidine först
- Allo HSCT

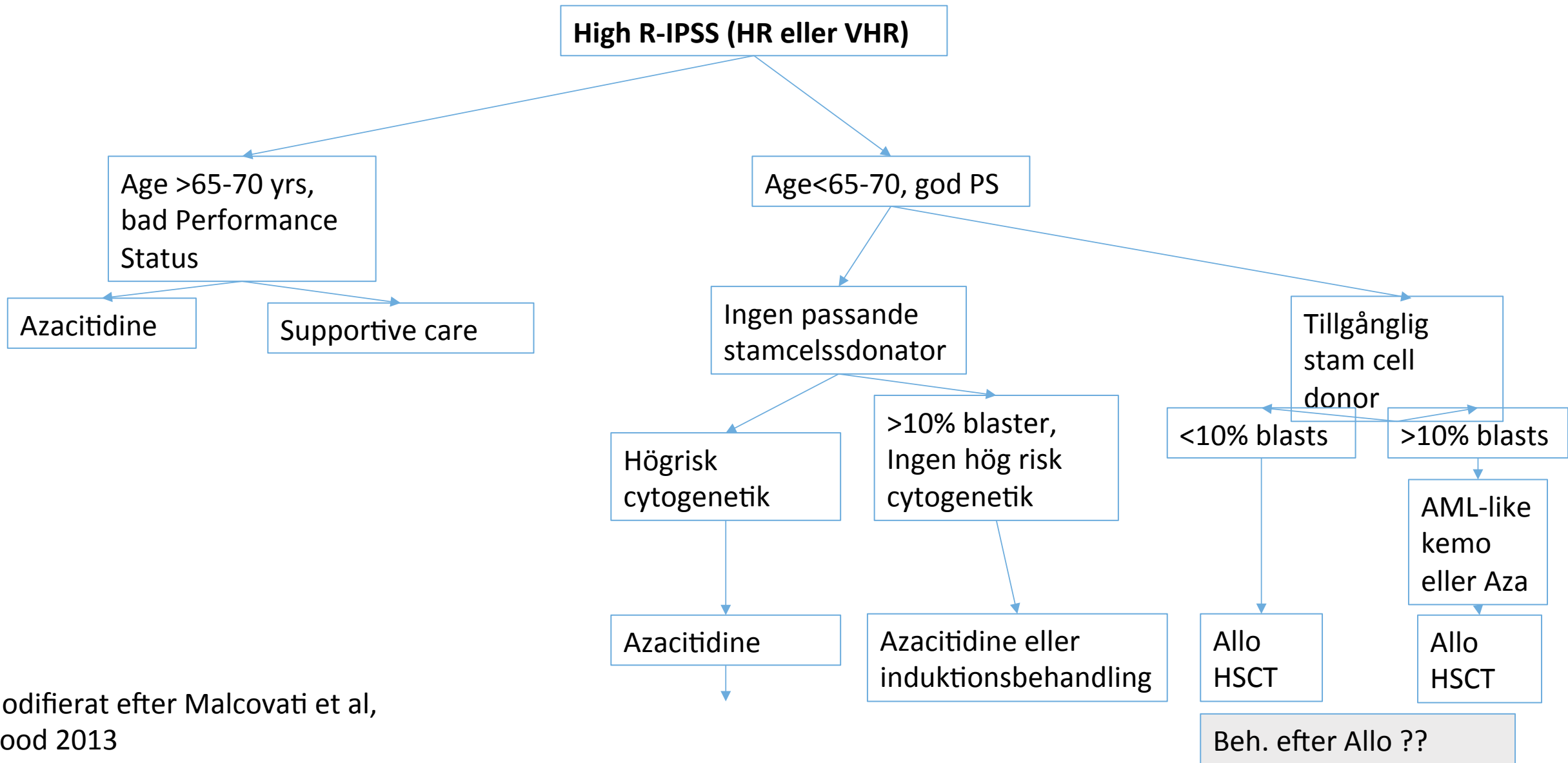
- Kommentar: Här hinner man inte vänta 3 månader på nästa BM-us, men kanske 1-2 veckor, för att vara säker på att patienten inte går över i en AML

Behandling Högrisk MDS

Målet med behandlingen är att patienten lever längre, så bra som möjligt. För en liten del av patienterna är målet att bota.

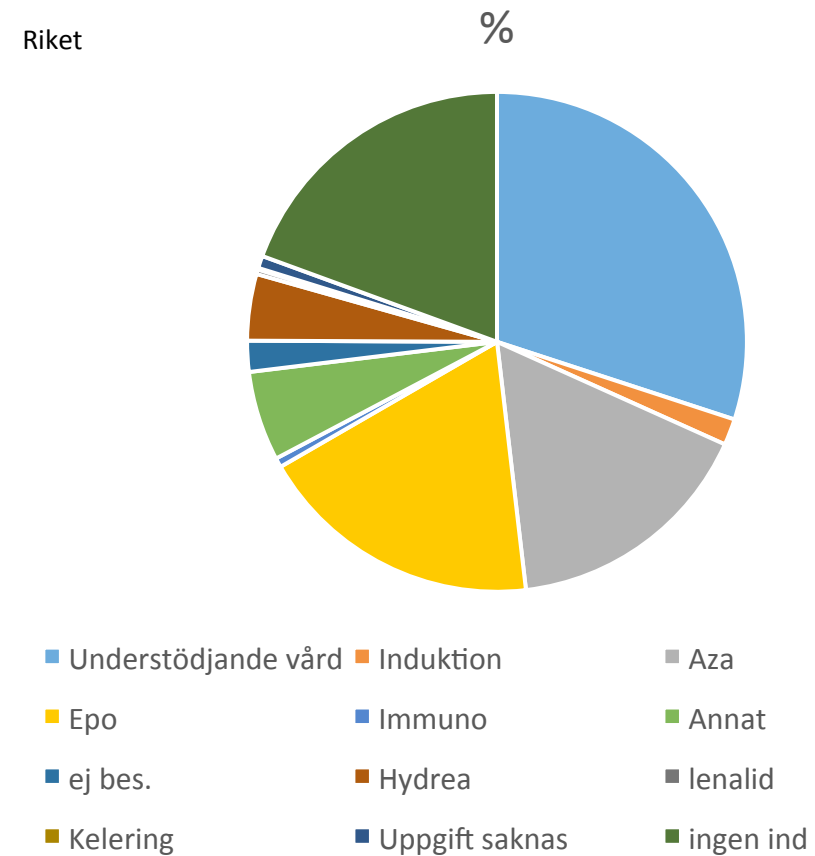
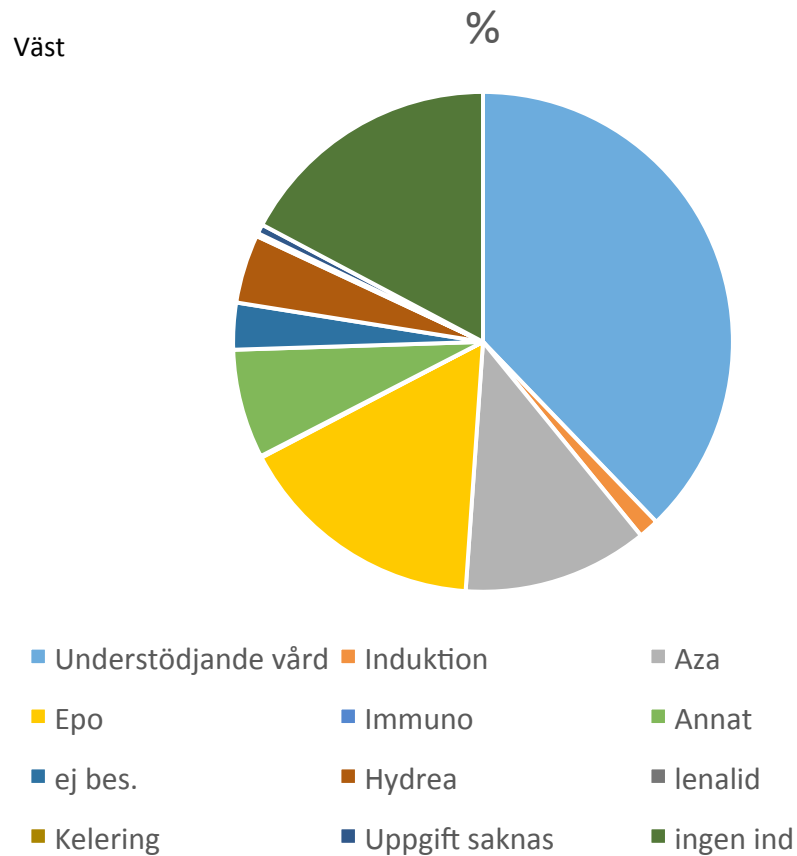
- Hypometylerande behandling, dvs. azacytidine eller decitabin
- Induktionsbehandling på samma sätt som AML
- Studier för de som sviktat på aza

- Ev allo HSCT



Modifierat efter Malcovati et al,
Blood 2013

Behandlingsbeslut *vid diagnos* 2009-17 Väst/ Totalt



Allogen stamcellstransplantation (allo HSCT)

- Allt viktigare att få ned blastandelen innan transplantation
 - aktiv behandling med azacytidin, decitabine eller induktionsbehandling är aktuellt.

MDS: Vem är aktuella för transplantation?

- Högrisk MDS (Int, HR, VHR) <70 år beroende på biologisk ålder
- Lägre risk MDS (VLR,LR, Int) med uttalad transfusionsbehov

deWitte et al. Blood 2017

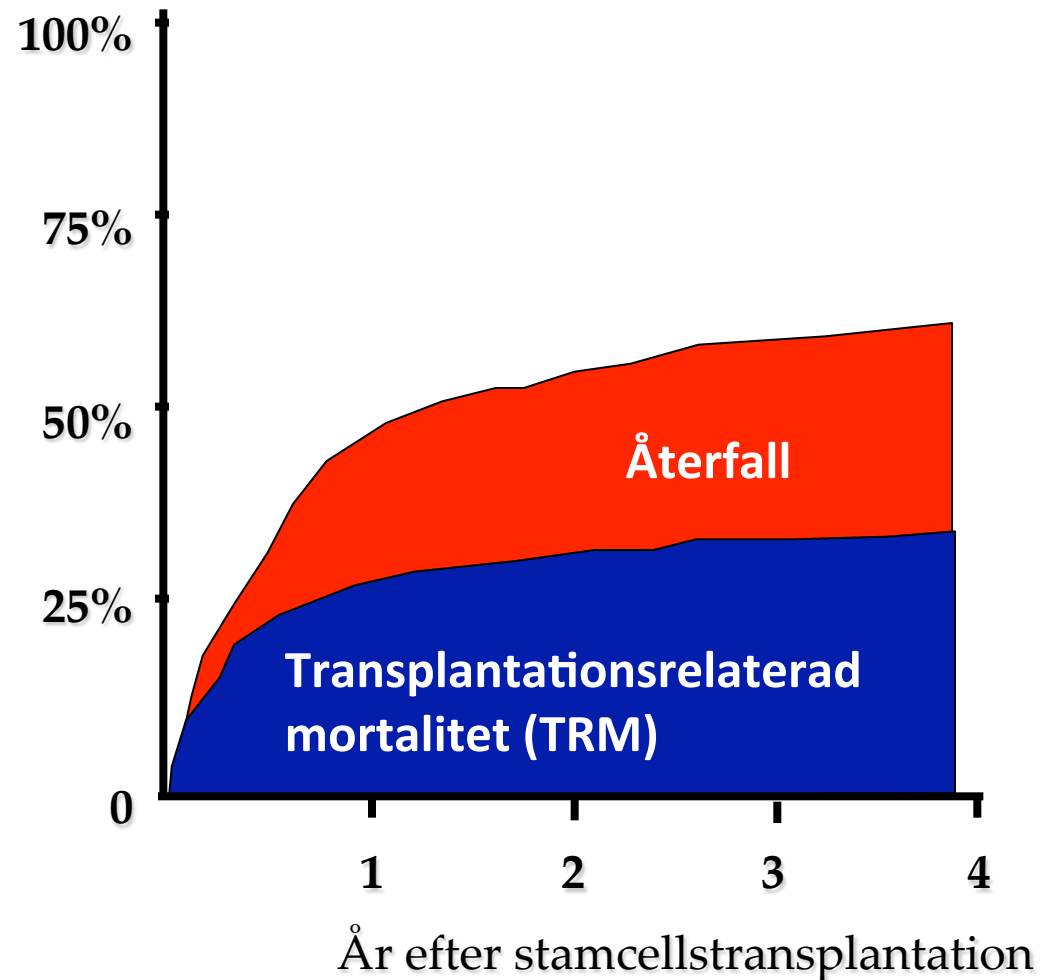
MDS: Vilka patienter bör man *inte* transplantera?

- Patienter med högt MDS transplantations risk score, dvs en kombination av ålder, hög HCT-CI, mycket dålig cytogenetik / mutationer (bl a Tp53) har små möjligheter för bot vid standard HSCT och där kan man värdera behandla dessa patienter inom studier.

deWitte et al. Blood 2017

Allogen stamcellstransplantation - enda möjligheten till bot

- Under 70 år
- Ej multisjuk
- Timing avgörande
 - Lågrisk MDS
avvakta progress
 - 25% mortalitet
- Bot 20-50%
 - Beror på
riskgrupp



Lim z et
al. JCO
2010

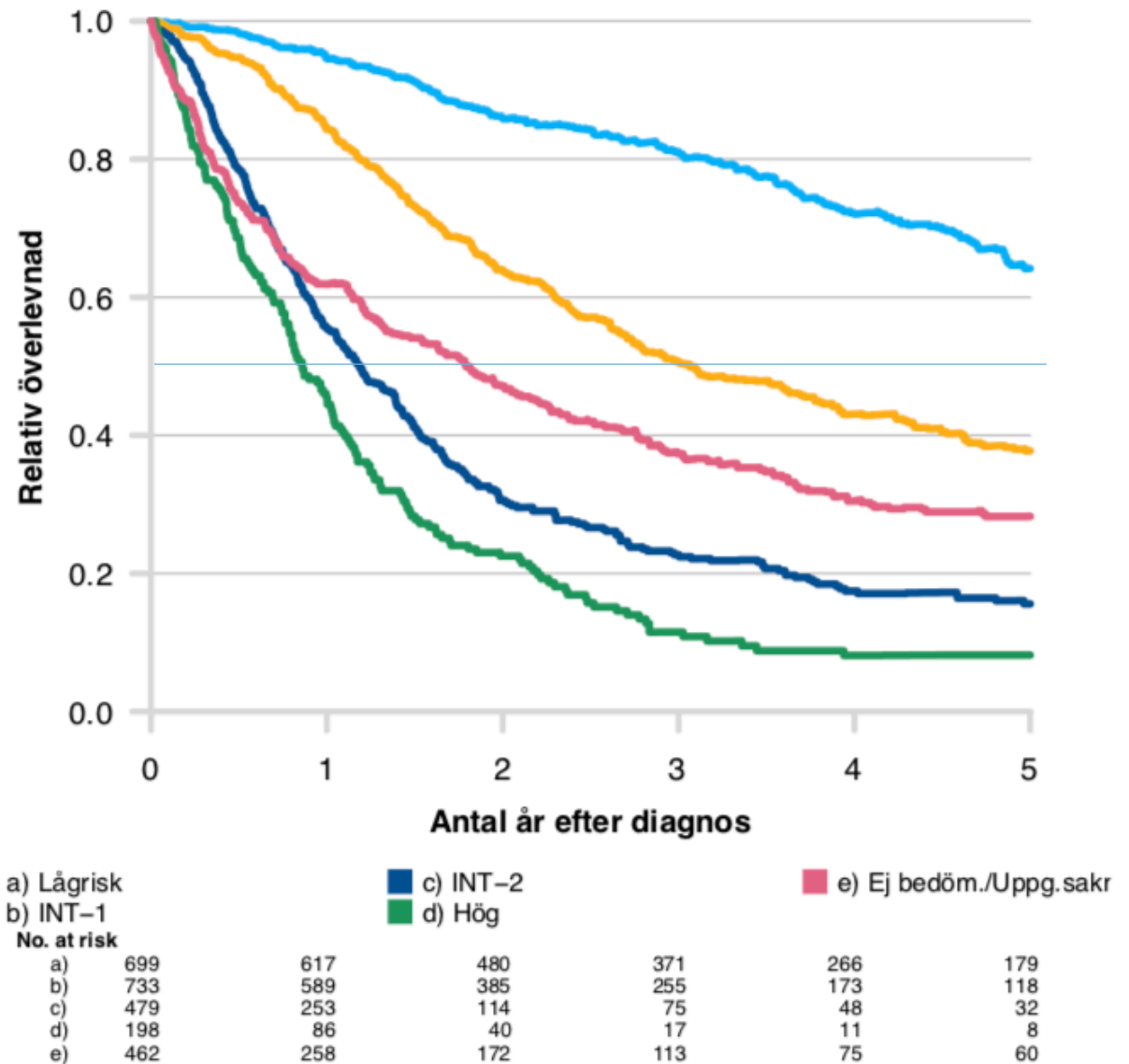
Hur skall vi få återfallsraten ner?

- Studie NMDSG14B har som mål att monitorera alla MDS-patienter för och efter allo tx –
- Skall man sätta in behandling tidigare på patienter som stiger i MRD?
- - kommer studie på detta

Resultat efter allo SCT

- I ett historisk material: NRM=33%; återfall 33%¹
- NRM har minskat till 10-20% medan återfallsraten är oförändrad.
(Karolinska patients 2006-2016, unpublished data)
- 84% av återfallen kommer inom 18 månader, men kan komma så sent som 10 år efter allo SCT.²

Överlevnad MDS



MDS-rapport 2018

Figur 46. Relativ överlevnad för MDS, uppdelat på IPSS 2009-2017.

Patientfall 3. Olof 76 år

- Söker pga svullnad i tandköttet. Lättblödande
- Hb 91, LPK 25,4 varav 4,3 är monocyter, TPK 40
- Förtjockad tandkött, mjälten kan såvitt kännas under vä revbensbåge.
- Benmärg: Både i blod och benmärg finns en övervikt av monocyter . I benmärgen också promonocyter. Dysplasier >10 %. Blastandel 3 %
- Diagnos: Kronisk myelomonocytyleukemi (KMML)

MDS/MPN – ca 20 % av alla MDS-fall

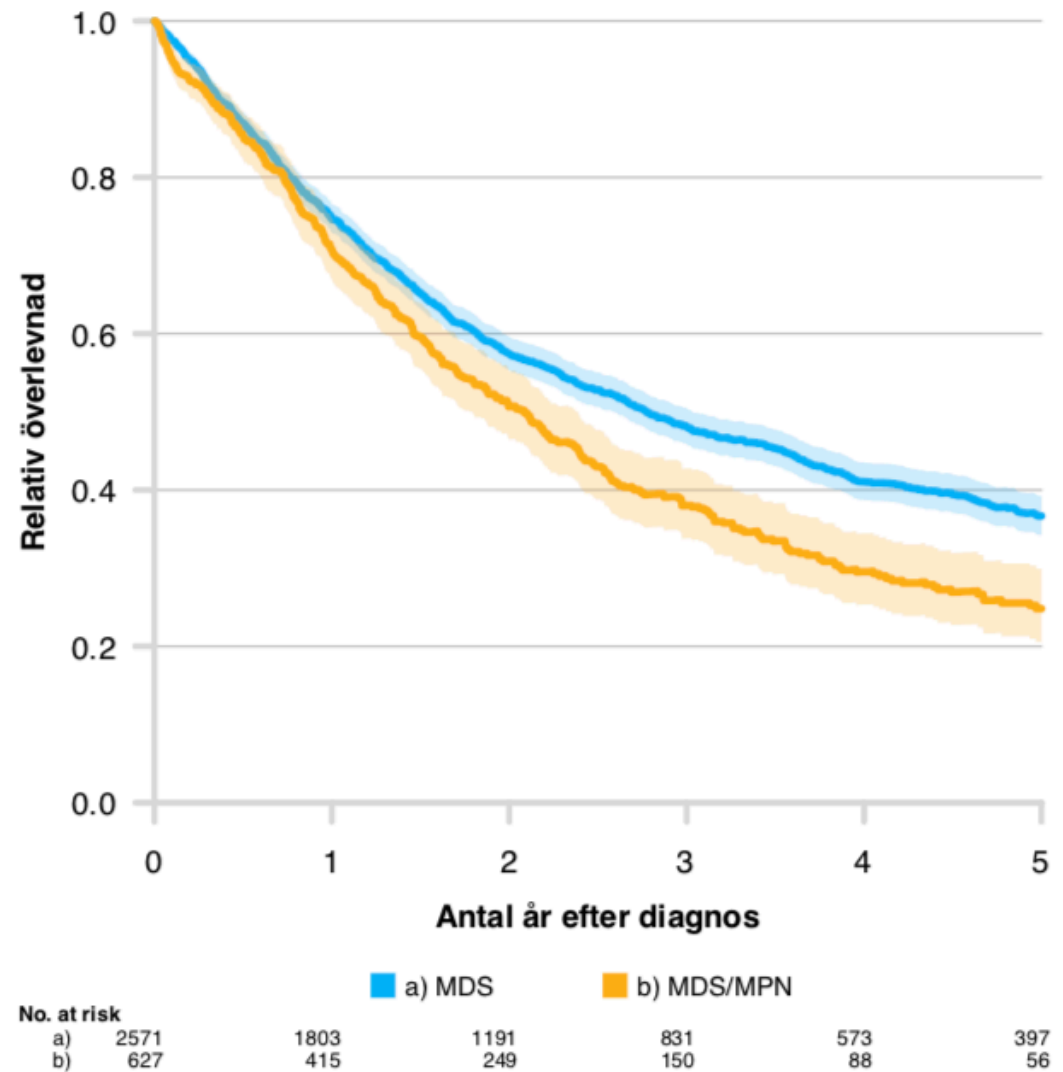
	%
Kronisk myelomonocytleukemi (KMML)	75,8
Atypisk KML	4
JMML	0,3
MDS/MPN-U	16,7
RARS-T	3,2

MDS/MPN behandling:

- Vänta och se
- Hydroxyurea
- Azacytidin
- Ev allo HSCT

- Transfusioner

Överlevnad MDS vs MDS/MPN



MDS-rapport 2018

Figur 40. Relativ överlevnad uppdelat på diagnos, diagnosår 2009-2017.

Hur informerar man om en sjukdom med ett omöjligt namn?

Information är Power!

”Vad kan jag göra?”

- I meningen ”vad kan jag bidra med för att bli frisk?”
- ”Ingenting”
- I meningen ”vad kan jag göra för att min liv skall vara drägligt?”
- ”Klart du skall träna, du måste ju upprätthålla din muskelmassa!”

Informerar vi om vad patienten *kan* göra eller *inte kan* göra?

- Vad kan jag äta?
- Vilken tandläkare skall jag använda?
- Kan jag röra vid människor?
- Kan jag ha sex?

Information

- Mat för de som är neutropena –som gravida
- Inte offentlig kommunikation i rusningstid
- Gå i affärer, men kanske inte på tider med massa folk
- Undvik uppenbart infekterade personer –men undvik INTE rutinmässigt små barn
- Närhet är bra
- Sex är bra

Tack!