

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Temadag om MDS

Ingunn Dybedal, MD, PhD
Avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

10. sept. 2019

MDS

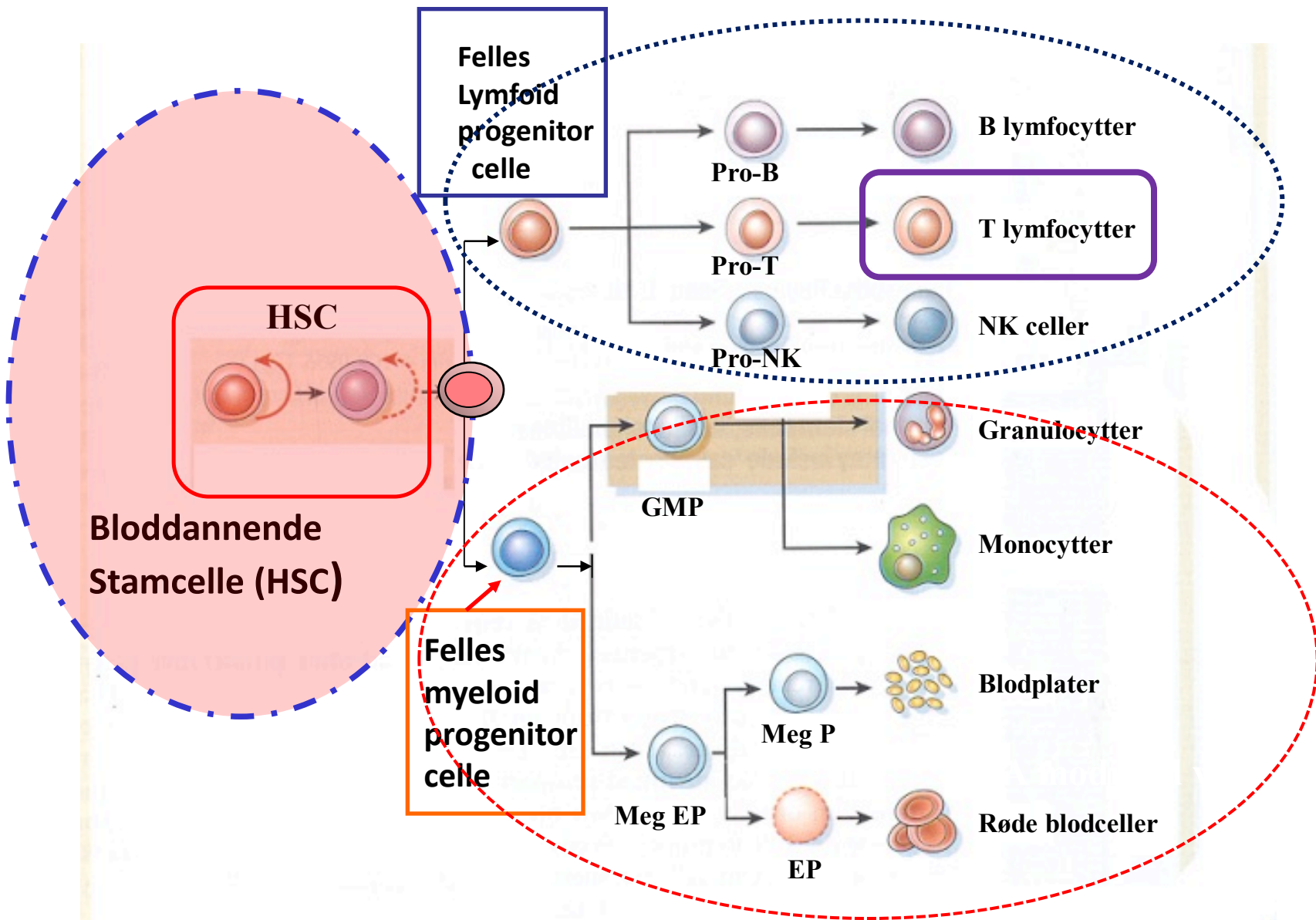
Sammensatt gruppe sykdommer med utgangspunkt i en bloddannende stamcelle

karakterisert ved

▶ **ineffektiv, dysplastisk dannelse av blodceller**

- Lav Hb (blodprosent) og/eller
- Lave antall hvite blodceller og/eller
- Lavt antall blodplater

▶ **økt risiko for utvikling til akutt myeloid leukemi (30%)**



Det bloddannende systemet

Hvor hyppig er MDS?

Nye tilfeller pr 100 000/ år: 4-5 (i Norge: 200-250)

>20/100 000 >70 år (>1000 år)

Hvor gamle er pasienter med MDS?

Gjennomsnittsalder: 73-75 år

Årsaker til MDS

- **Primær MDS (85-90%):**
ukjent. Aldersrelatert stamcelleskade
- **Sekundær MDS (10-15%):**
DNA skade etter:
 - cellegift (Cyklofosamid, Alkeran, etoposide)
 - strålebehandling
 - radioaktiv stråling
 - stoffer som benzene

MDS hos barn ofte assosiert med arvelige sykdommer

MDS svært sjelden arvelig

Klinikk:

- Tretthet, slapphet, tungpusten ved anstrengelser, hjertebank, frossen, mindre overskudd, konsentrasjonsvansker, redusert hukommelse
 - Ev. økt infeksjonstendens
 - Ev. økt blødningstendens
 - Feber, skjelett- muskelsmerter (av og til invalidiserende)
leddsmerter
- } Immunologiske fenomener (20-30%)

Funn:

- Ofte ingen spesielle funn
- Stor milt

Diagnosen MDS:

Kan være vanskelig å stille diagnosen MDS

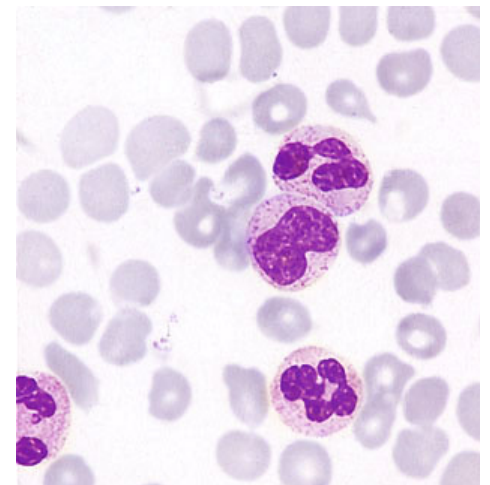
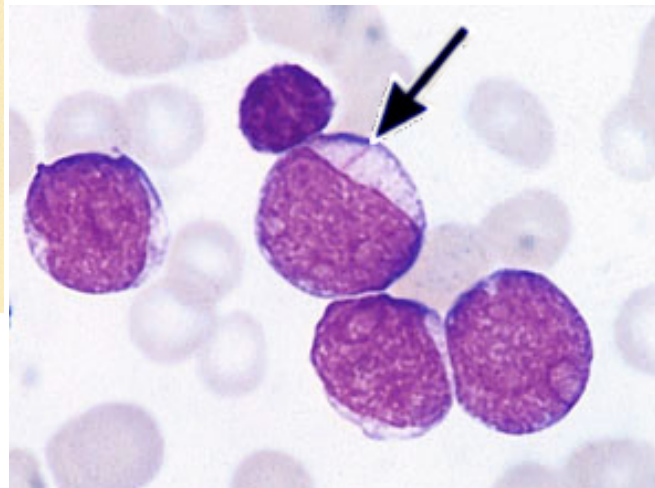
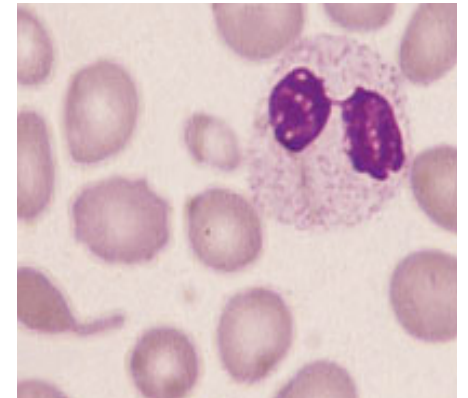
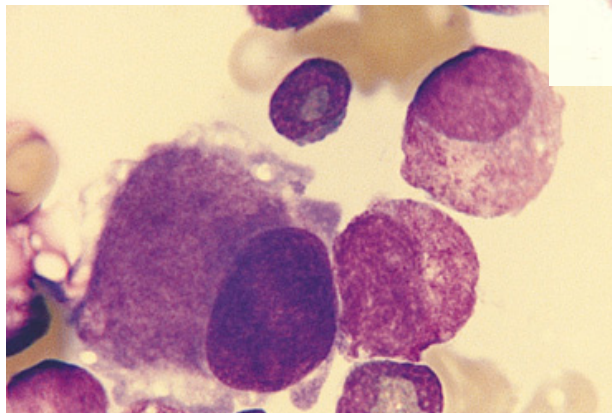
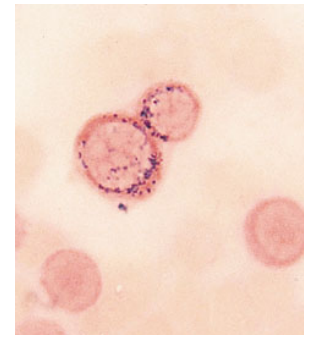
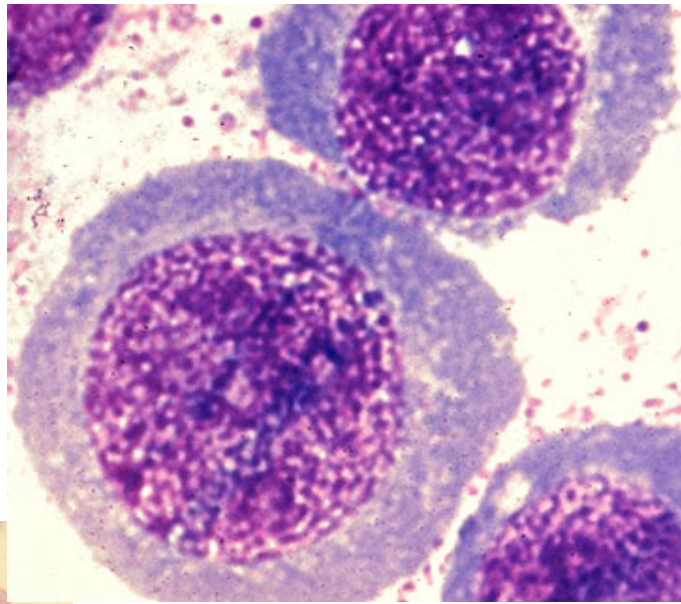
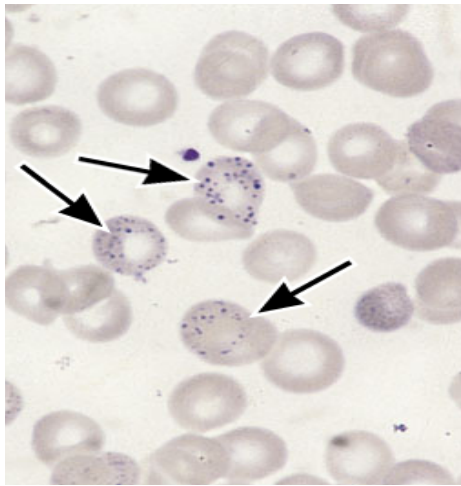
- Ingen spesielle kliniske karakteristika
 - Lav Hb (blodprosent) (90%)
 - Lave antall hvite blodceller (økt tendens til infeksjoner)
 - Lavt antall blodplater (blødningstendens)

Diagnose:

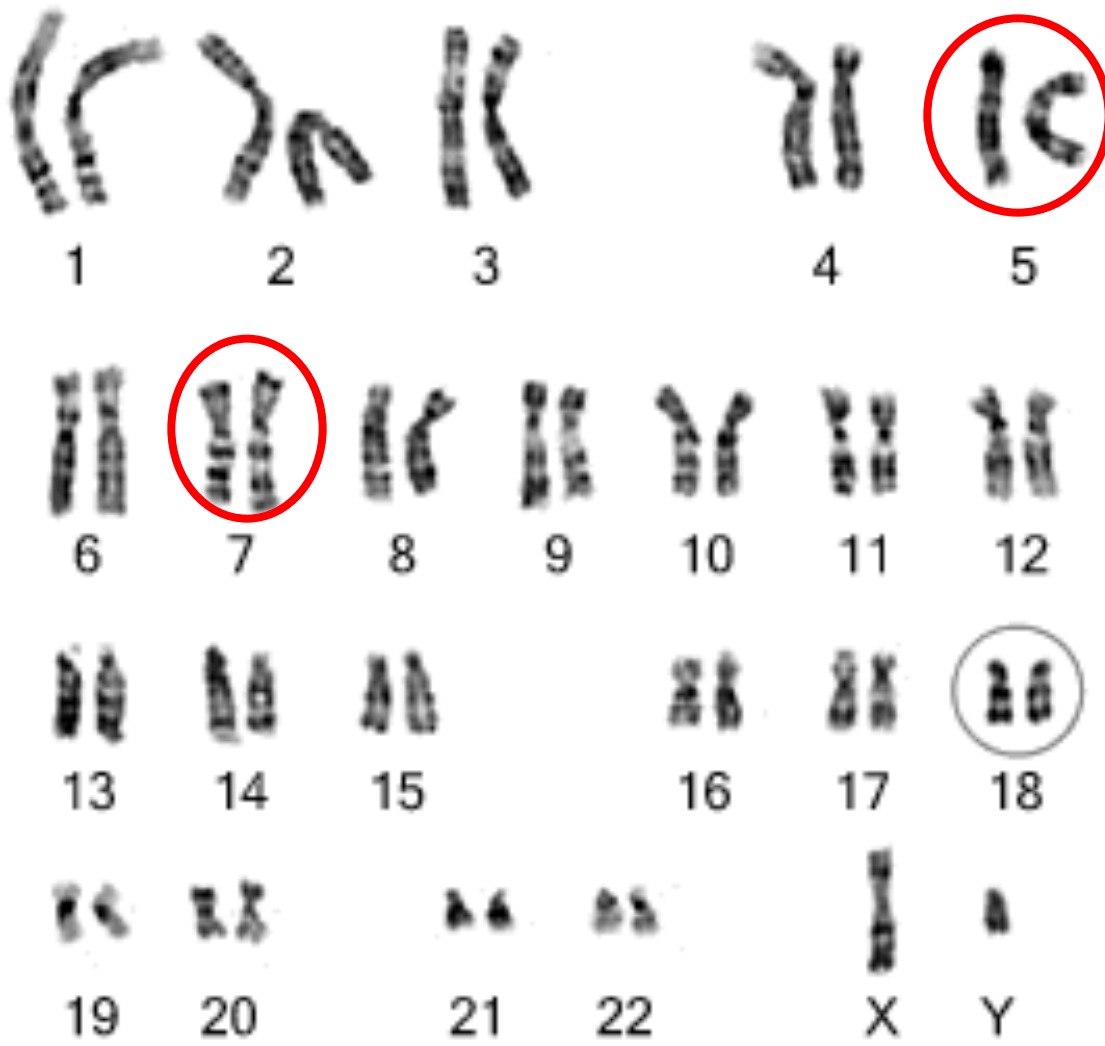
Blodutstryk + benmarg

Benmargsaspirat og benmargsbiopsi

Benmarg til cytogenetisk undersøkelse (kromosom- us.)



Ingunn Dybedal, MD, PhD



WHO klassifikasjonen av MDS (2016)

Sykdom	Dysplasi linje	Cytopeni	RS %, røde i BM	PB og BM blaster
MDS med singel linje dysplasi (MDS-SLD)	1	1-2	<15%/<5%*	PB<1%, BM<5%,
MDS med multilinje dysplasi (MDS-MLD)	2 eller 3	1-3	<15%/<5%*	PB<1%, BM<5%,
MDS med RS (MDS-RS-SLD/ MDS-RS-MLD)			≥15%/≥5%*	Ikke del(5q)
MDS med isolert del(5q)	1-3	1-2	None	PB<1%, BM<5%, del(5q)+/- 1 tilleggsavvik
<u>MDS med økt blasttall</u>				
MDS-EB -I	0-3	1-3	+/-	PB 2-4%, BM 5-9% blasts
MDS-EB-2	0-3	1-3	+/-	PB 5-19%, BM 10-19%

Diagnosen MDS:

Kan være vanskelig å stille diagnosen MDS

- Ingen spesielle kliniske karakteristika
 - Lav Hb (blodprosent) (90%)
 - Lave antall hvite blodceller (økt tendens til infeksjoner)
 - Lavt antall blodplater (blødningstendens)

Diagnose:

Blodutstryk + benmarg

Benmargsaspirat og benmargsbiopsi

Benmarg til cytogenetisk undersøkelse (kromosom- us.)

- Hos 50 % av pasientene, "utelukkelses-diagnose"
- Observasjonstid
- Gjentatte benmargsvurderinger ev. nødvendig

Revidert IPSS (IPSS-R) prognostisk scorings verdier

Prognostiske variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good -Y, del(11q)	-	Good Normal, del (5q), del (12p), del(20q), Double including del(5q)	-	Inter-Mediate Del(7q),+8,+19, i(17q), any other single or double Independent clones	Poor -7,inv3)/t(3q) del(3q), double includ. -7/del(7q), complex: 3	Very poor Complex >3 abnormal .
BM blasts (%)	≤ 2	-	> 2 - < 5	-	-5 - 10	>10	-
Hb (g/dl)	≥ 10	-	8- <10	< 8	-	-	-
Platelets (x10 ⁹ /l)	≥ 100	50- <100	<50	-	-	-	-
Neutrophils (x10 ⁹ /l)	≥ 0.8	<0.8	-	-	-	-	-

7012 patients

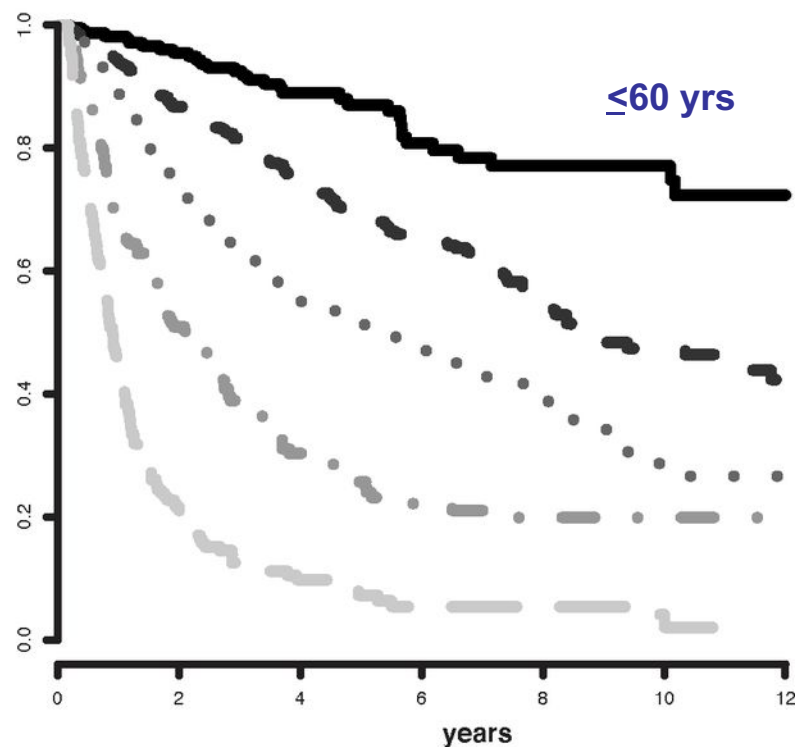
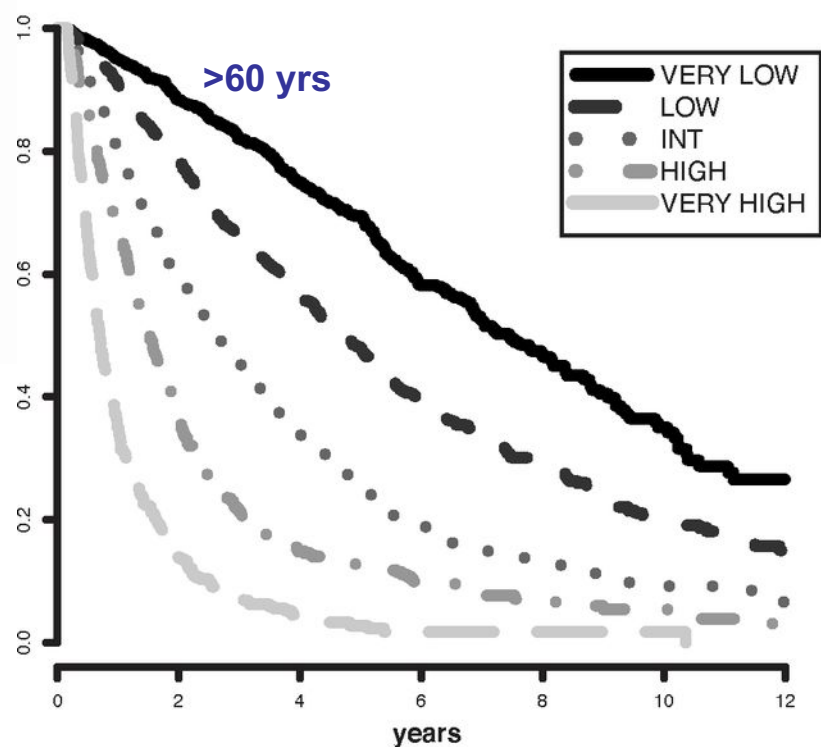
Risk kategori	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediær	> 3 - 4.5
High	>4,5-6
Very high	> 6

Survival Based on patient ages > 60 years vs ≤ 60 years related to their IPSS-R prognostic risk-based categories (Kaplan-Meier curves).

blood

JOURNAL OF
THE AMERICAN
SOCIETY OF
HEMATOLOGY

Overlevelse



Risk gruppe	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Risk score	≤1.5	>1.5-3	>3-4.5	>4.5- 6	>6
Pas (%)	19	38	20	13	10
Overlevelse (median), år	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
AML trans	NR (14.5-NR)	10.8 (9.2-NR)	3.2 (2.8-4.4)	1.4 (1.1-1.7)	0.73 (0.7-0.9)

IPSS-R prognostic risk category: clinical outcomes of Medical University of Vienna patients (n = 200)
FORDELING

	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Patients (%)	21	38	18	14	8

GENER HVOR SOMATISKE MUTASJONER OFTE FOREKOMMER VED MDS (NCCN MDS v2 2019)

Gen	Eksempel på typiske somatiske mutasjoner	Forekoms	Klinisk betydning
TET2	nonsense, rammeskft eller spleisemutasjoner. Missense i kodon 1134-1444 eller 1842-1921	20-25%	assosiert med normal karyotype. Mer frekvent i KMML (40-60%)
DNMT3A	nonsense, rammeskft eller spleisemutasjoner. Missense i kodon R882	12-18%	assosiert med dårlig prognose i pasienter uten SF3B1 mutasjoner
ASXL1	nonsense eller rammeskift	15-25%	uavhengig assosiert med dårlig prognose i MDS og KMML. Vanligere i KMML (40-50%)
EZH2	nonsense eller rammeskift	5-10%	uavhengig assosiert med dårlig prognose i MDS og MDS/MPN. Vanligere i KMML (12%)
SF3B1	missense: E622, Y623, R625, N626, H662, T663, K666, K700E, I704, G740, G742, D781	20-30%	Sterkt assoisert med ringsideroblaster og mer vanlig i MDS-RS (80%). Uavhengig assoisert med bedre prognose
SRSF2	missense: P95	10-15%	assosiert med dårlig prognose
U2AF1	missense: S34, Q157	8-12%	Uavhengig assoisert med dårlig prognose
ZRSR2	nonsense eller rammeskift	5-10%	assosiert med dårlig prognose
RUNX1 ^a	nonsense eller rammeskift	10-15%	uavhengig assosiert med dårlig prognose. Medfødt predisponerende variant i sjeldne tilfeller
TP53 ^a	nonsense, rammeskft eller spleisemutasjoner. Missense i alle kodon utenom P47S og R72R	8-12%	uavhengig assoisert med dårlig pronose. Forekommer oftere ved kompleks karyotype (50%) og del(5q) (15-20%). Kan predikere resistens eller relaps på lenalidomid.
STAG2	nonsense, rammeskift eller spleisesete	5-10%	assosiert med dårlig prognose
NRAS ^a	missense: G12, G13, Q61	5-10%	assosiert med dårlig prognose
CBL ^a	missense: alle i kodon 366-420	<5%	mer frekvent ved KMML (10-20%) og JMML (15%)
NF1 ^a	nonsense, rammeskift eller spleisesete	<5%	mer frekvent ved KMML (5-10%) og JMML (30%) hvor den ofte er medfødt
JAK2	missense: V617	<5%	mer frekvent ved MDS/MPN-RS-T (50%)
CALR	rammeskift etter kodon 352	<5%	obersvert i MDS/MPN-RST hvor den kan forekomme sammen med SF3B1 mutasjoner
MPL	missense: W515L/K	<5%	obersvert i MDS/MPN-RST hvor den kan forekomme sammen med SF3B1 mutasjoner
ETV6 ^a	nonsense eller rammeskift	<5%	uavhengig assosiert med dårlig prognose. Medfødt predisponerende variant i sjeldne tilfeller
GATA2	nonsense, rammeskft eller spleisemutasjoner. Missense i kodon 349-398		assosiert med dårlig prognose
DDX41	nonsense, rammeskft eller spleisemutasjoner. Missense: R252H		medfødt variant kan forekomme
IDH1	missense: R132	<5%	hyppigere ved AML
IDH2	missense: R140Q, R172	<5%	hyppigere ved AML. Assoisert med dårlig prognose

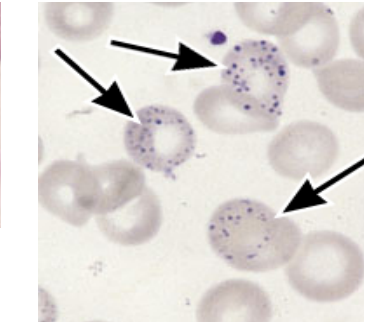
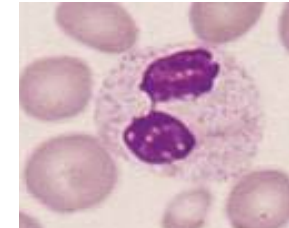
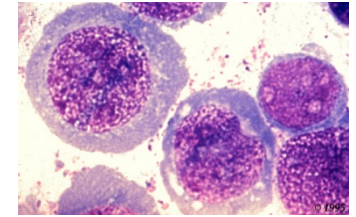
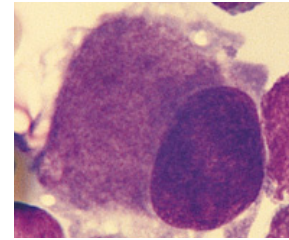
MDS

- Utelukke andre diagnoser
- Diagnose: WHO 2016
- Prognose: Risiko-vurdering:

IPSS-R

Mutasjonsanalyse

Pasientens helsetilstand (komorbiditet)



- **Behandling**

