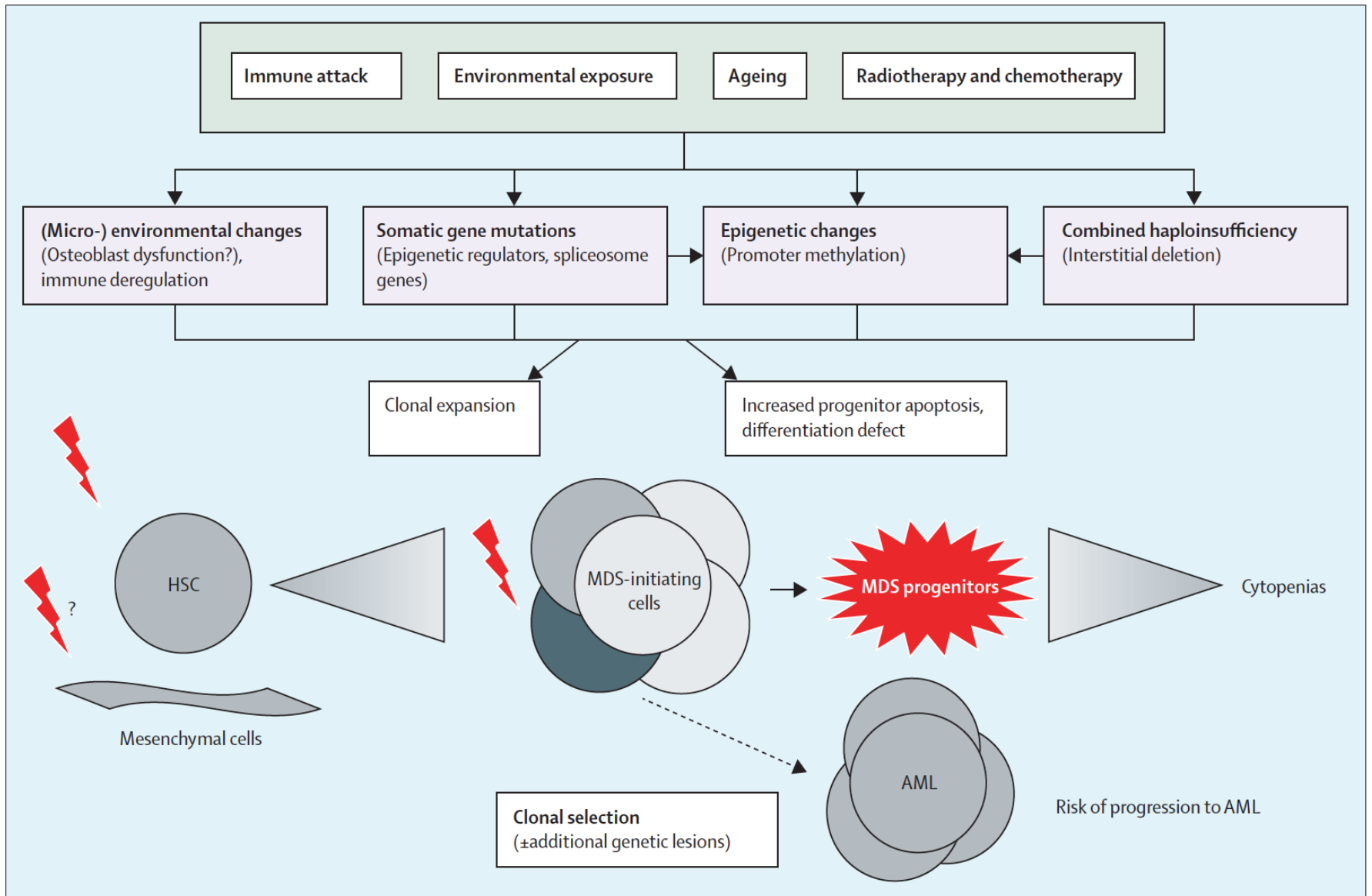


# Myelodysplastisk syndrom

## Behandling av høy-risiko sykdom

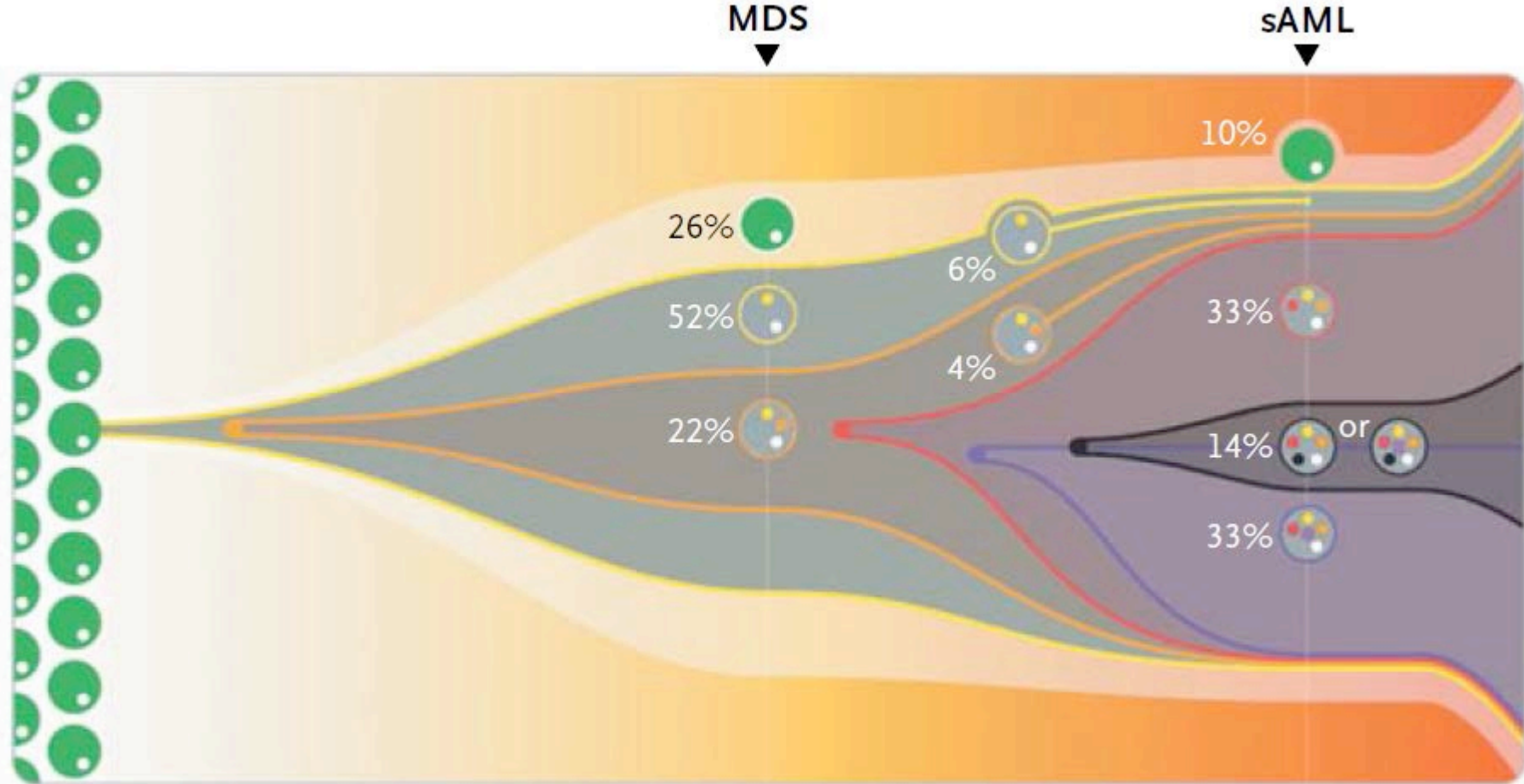
Synne Torkildsen, 10. september 2019

Hematolog, Oslo universitetssykehus



Ades et al. Lancet 2014

# A Clonal Evolution from MDS to sAML



Walter et al. NEJM 2012.

# Gjentakende og prognostiske genmutasjoner

Funksjon	Gen
Epigenetic/chromatin modifiers	<b>TET2</b> , <b>DNMT3A#</b> , <b>ASXL1</b> , <b>EZH2</b>
Splicing	<b>SF3B1</b> , <b>SRSF2</b> , <b>U2AF1#</b> , <b>ZRSR2</b>
Differentiation	<b>RUNX1</b>
DNA Damage Response/Apoptosis	<b>TP53*</b> , <b>BCOR</b>
Cohesin Complex	<b>STAG2</b>
Signaling	<b>CBL</b>

Gjentakende hos >5% av MDS pasienter på tvers av mange studier

**Favorabel** prognostisk innvirkning

**Negativ** prognostisk innvirkning

**Nøytral** prognostisk innvirkning

\*Sterk negativ prognostisk innvirkning ved behandlings- relatert MDS

#Sterk negativ prognostisk innvirkning ved KMML

Tabell adaptert fra: Haferlach et al, Leukemia 2014; Bejar et al, NEJM 2011; Papaemmanuil et al, Blood 2013; Walter et al, Leukemia 2013; and Thol et al; Blood 2012.

# Behandling

## Pasienter med høy-risiko MDS;

- IPSS skår  $> 1,5$  (int -2 og HR)
- IPSS-R skår  $> 4,5$
- MDS-AML med 20 -30% blaster
  
- IPSS –R score mellom 3-4,5 (intermediær) kan behandles både som høyrisk og lavrisk.

# 1. Støttebehandling (transfusjoner, antibiotika)

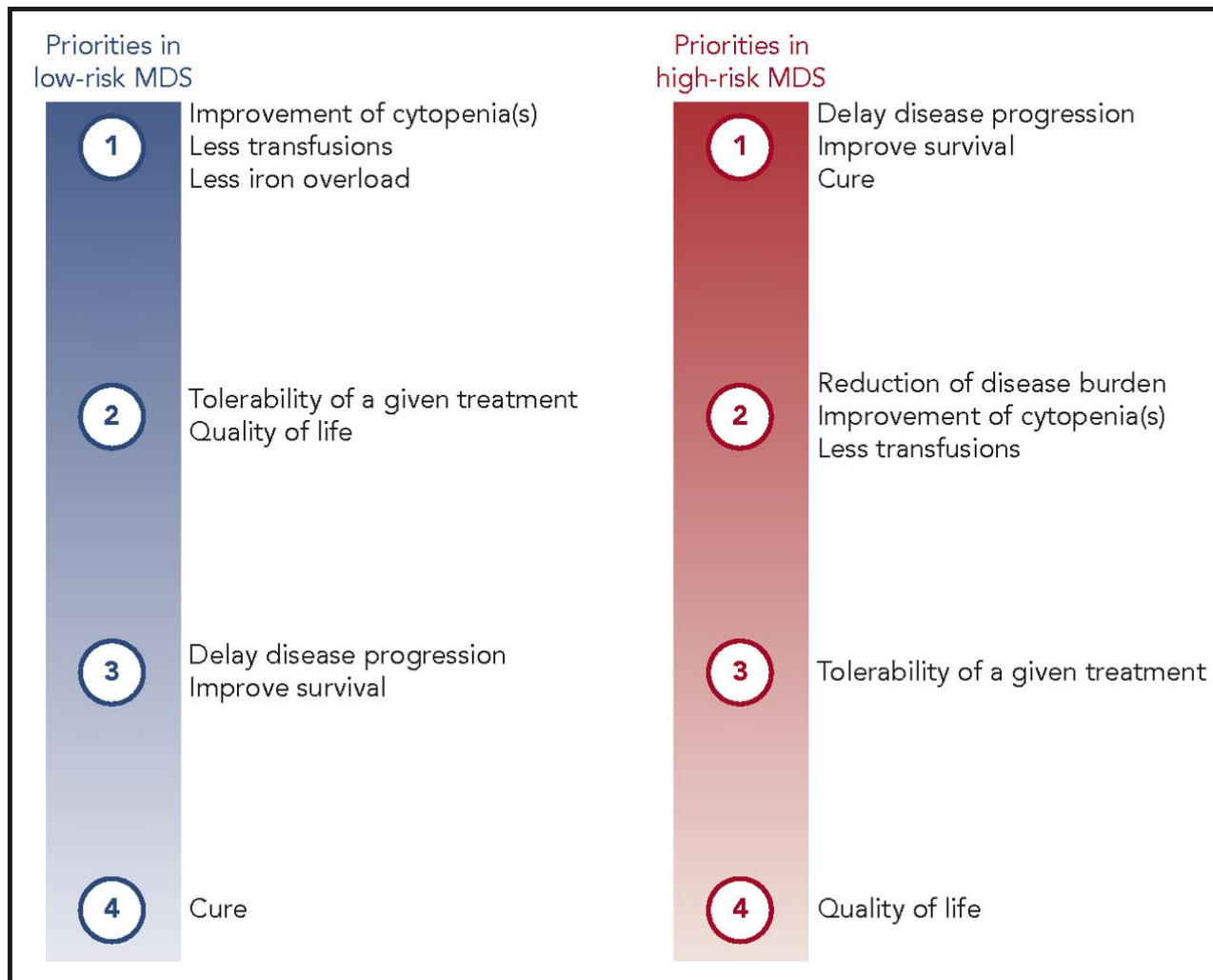
## 2. Lav intensitets-behandling

- Azacitidine (Vidaza)
- Decitabine (Dacogen)
- Kliniske studier

## 3. Høy intensitets-behandling

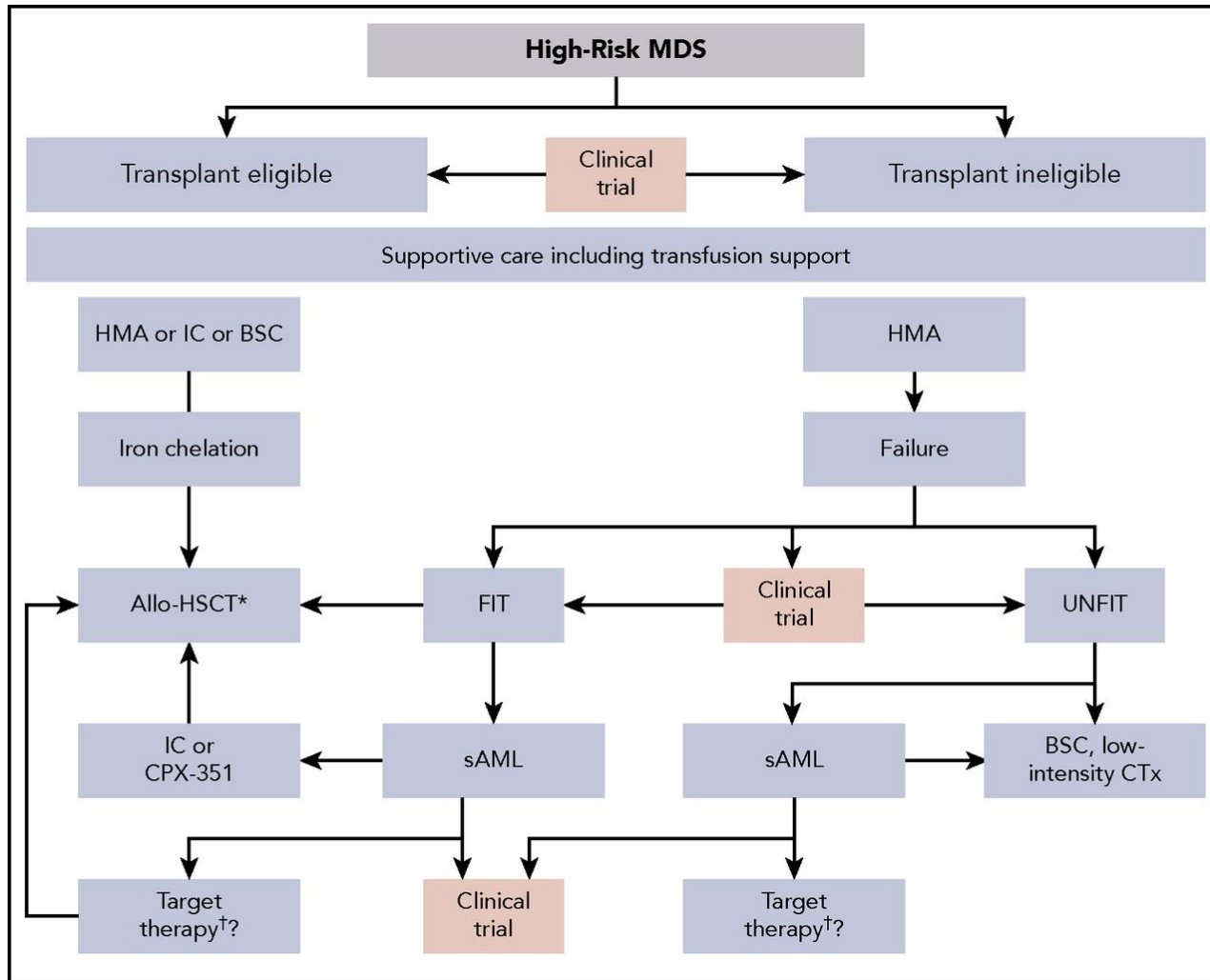
- Intensiv kjemoterapi (standard eller klinisk studie)
- Stamcelletransplantasjon (myeloablattiv/red. intensitet)
  - donor tilgjengelig, funksjonsstatus, alder

## Priorities of therapeutic interventions in patients with MDS according to disease stage.



Uwe Platzbecker Blood 2019;133:1096-1107

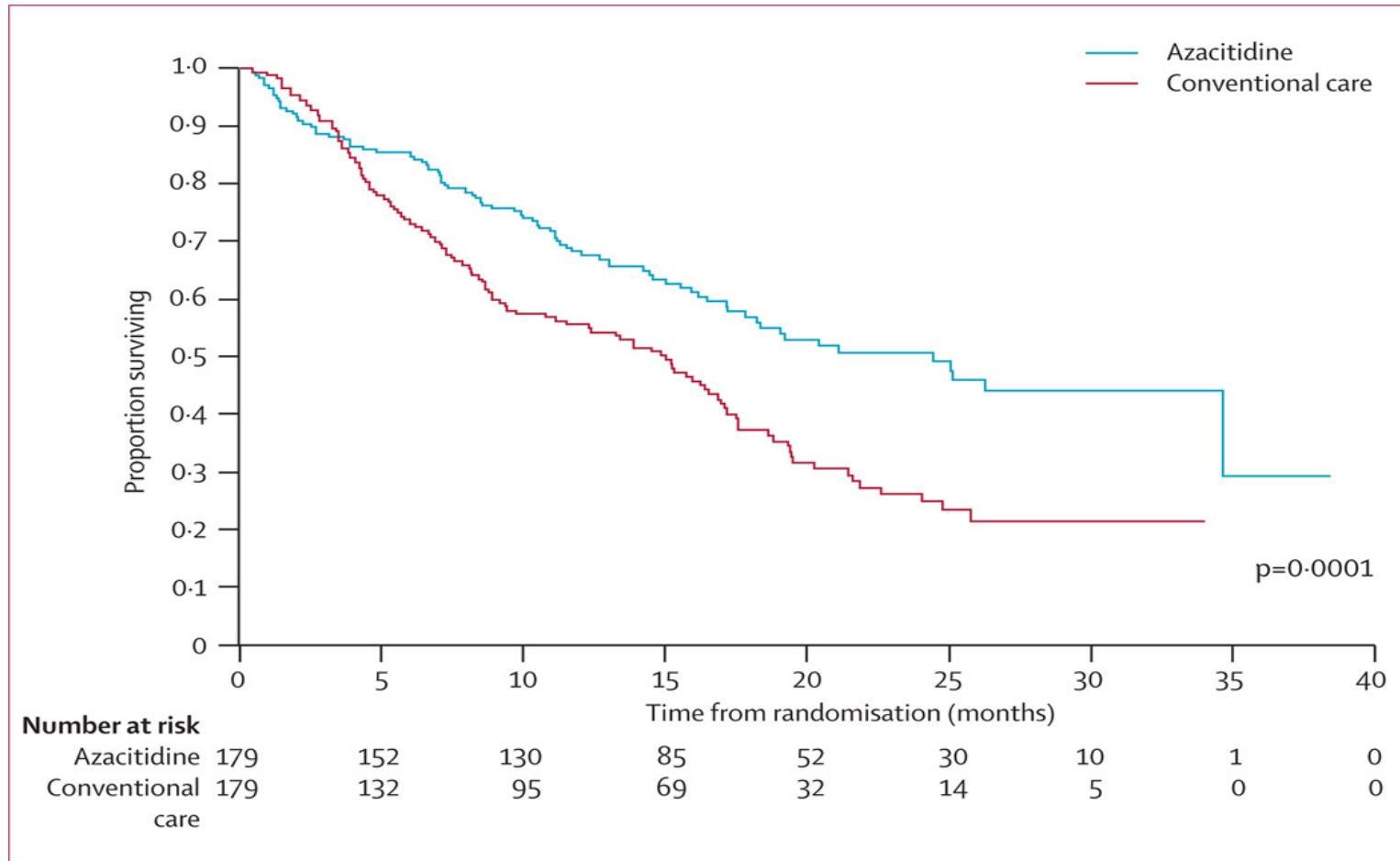
# Therapeutic algorithm in HR-MDS patients.



Uwe Platzbecker Blood 2019;133:1096-1107



# HMA versus konvensjonell behandling



Fenaux et al., Lancet 2009

# Azacitidine

Førstelinje for høyrisk pasienter

- uegnet for intensive behandlingsalternativer
- som bro til transplantasjon

Kan resultere i:

- Redusert behov for transfusjoner og mindre infeksjoner
- Bedring av total overlevelse
- Forsinke utvikling til mer alvorlig sykdom (akutt leukemi)
  
- Virkningsmekanismen litt uklar, flere mekanismer;  
*bla. hypometylering* av DNA – kan gi normalisering av inaktiverte gener involvert i cellesyklus, differensiering og celledød i kreftceller.
  
- Vanskelig å forutse respondere

# Azacitidine

Gis under huden, på abdomen, armer eller ben, evt. Intravenøst

Medikamentet gis i 5 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) eller 7 dager ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) hver 28 dag.

Kan gå opp til 6 sykler før man ser respons.

Evaluering av respons etter 4 -6 sykler

Behandlingen skal fortsette frem til klare tegn på tap av effekt, eller til progresjon.

# Azacitidine

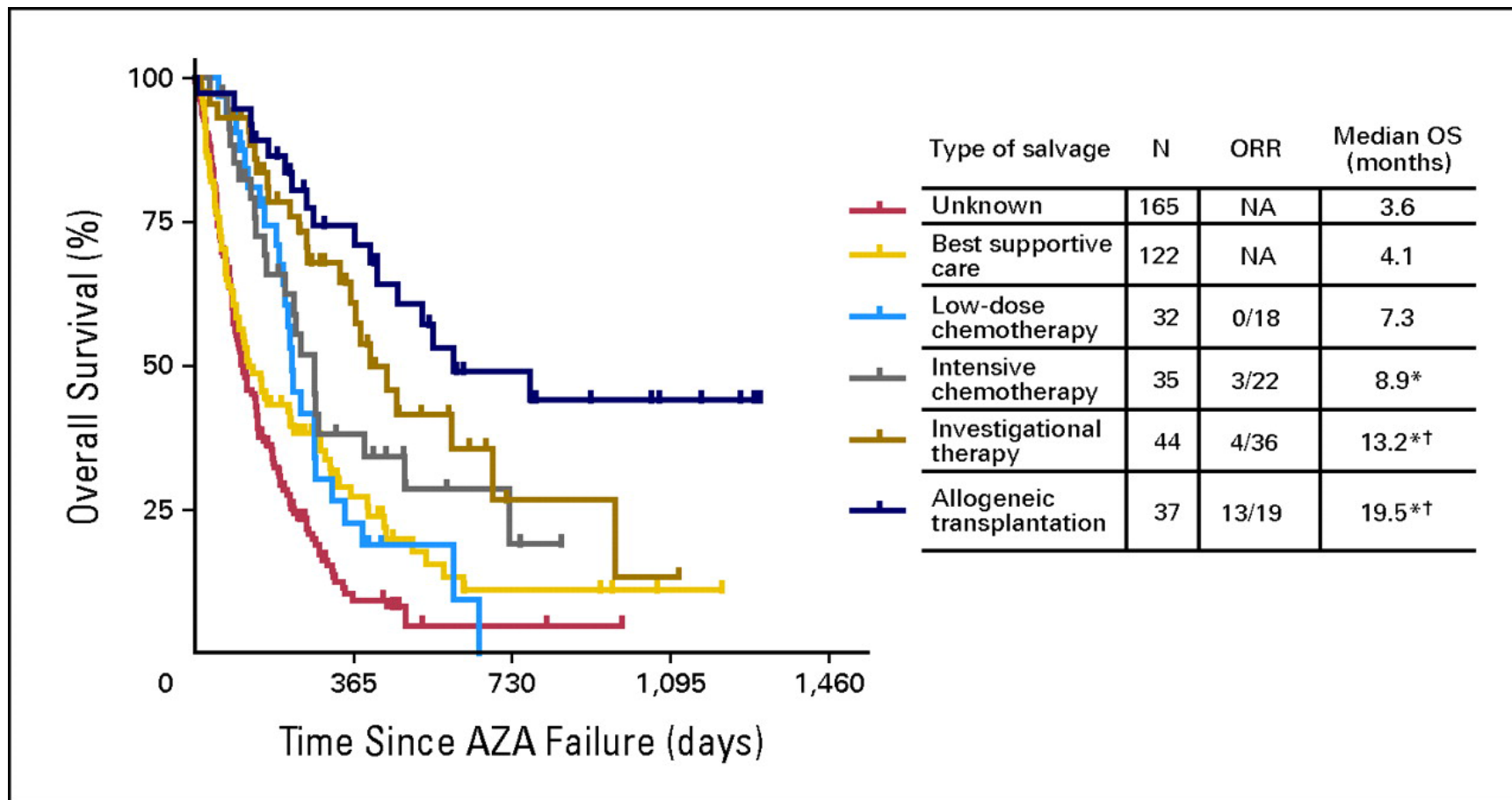
## Vanligste bivirkninger;

- kvalme,
- forstoppelse,
- Fall i hvite blodceller og blodplater
- lokale reaksjoner rundt innstikksted

# Decitabine:

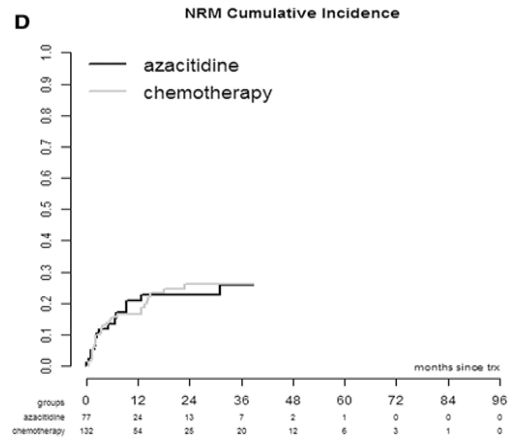
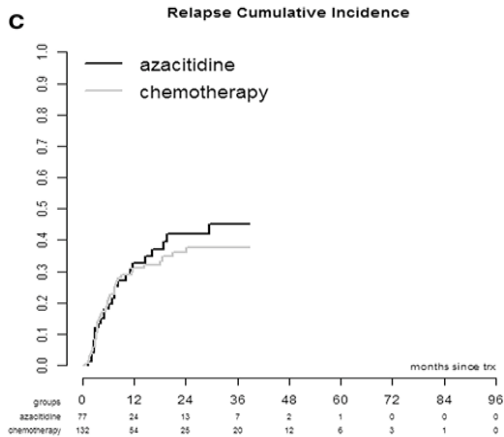
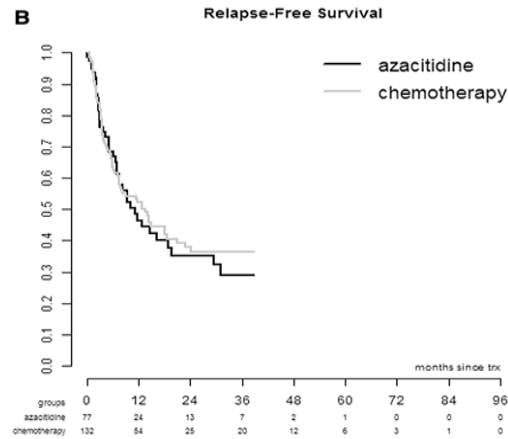
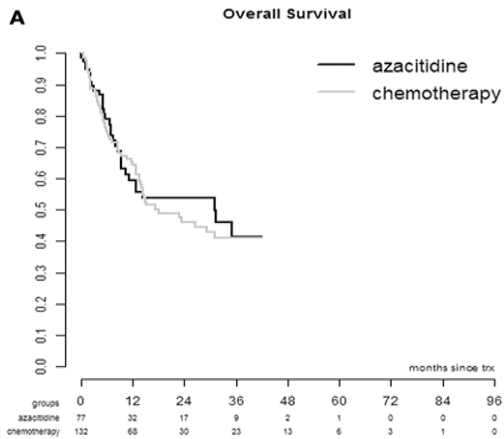
- Hypometylerende middel som Azacitidine, med tilsvarende behandlingsresultat.
- Ingen prospektive studier som sammenlikner, men retrospektive data foreslår sammenliknbar respons.
- Godkjent til behandling av MDS int -2 og høyrisk.
- Godkjent for MDS i USA, men ikke i Europa (kun for AML)

# HR MDS Post HMA Failure OS by Salvage Rx

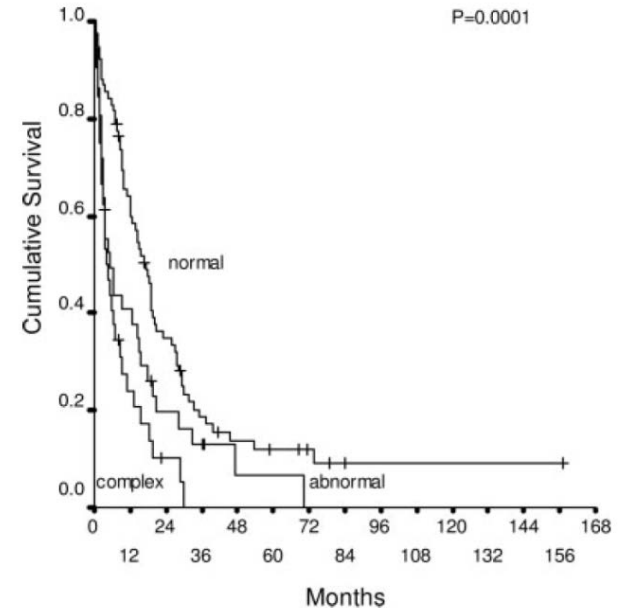


# Intensiv kjemoterapi

- Pasienter med int- 2, høyrisk sykdom eller MDS -AML
- Liknende regime som ved akutt myelogen leukemi.
- Kun anbefalt hvis pasienten er forholdsvis ung og i god klinisk form .
- Vanligvis ikke anbefalt til pasienter med dårlig klinisk status, spesielt hvis > 65, eller uansett hvis > 75 år.
- Hos eldre, der azacitidine har sviktet, såfremt god klinisk status, uten ledsagende sykdom og gode prognostiske funn.
- Ikke uvanlig at komplett remisjon oppnås sent, 6 -10 uker etter induksjonskur.
- Ingen alvorlige kromosomavvik.



**Vurdere ved:**  
**Yngre, funksjonsfriske <65-70**  
**Høy blast prosent (>10%)**  
**Ingen ugunstig cytogenetikk**  
**Transplantasjonskandidat med**  
**donor**  
**Post-remission kjemoterapi**



**FIGURE 3.** Survival of patients with normal versus abnormal versus high-risk karyotypes.

Beran et al. Cancer 2001.  
 Kantarjian et al. Cancer 2006.  
 Knipp et al. Cancer 2007.  
 Malcovati et al, Blood, 2013.

EBMT research data set, retrospective study, HMA (41%) vs IC (59%) before HSCT in 209 MDS pts. Median follow up 22,1 mo, median age 57,6 years. Similar outcome.

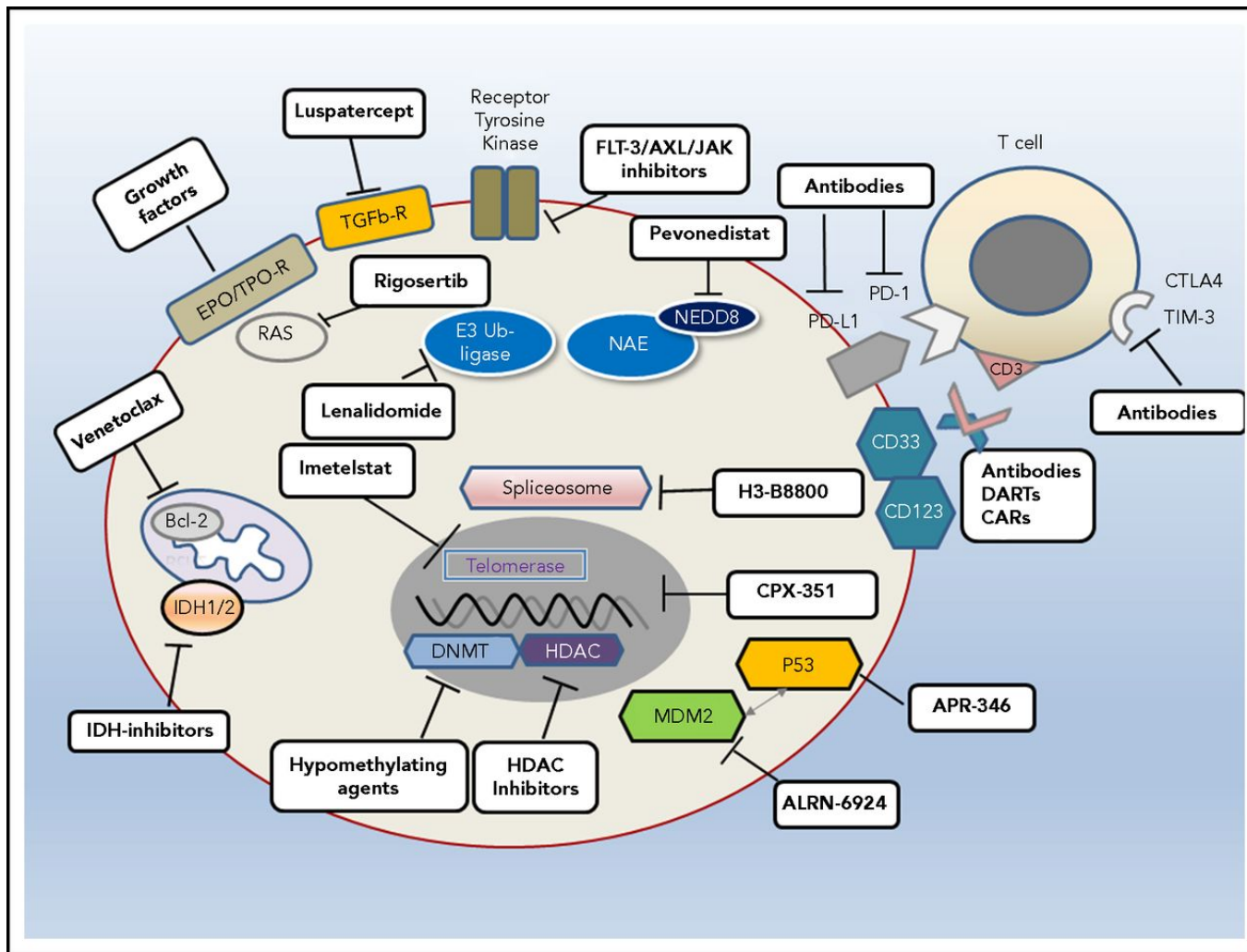
Potter et al., Biol Blood Marrow Transplant , 2016



# Lavdose kjemoterapi

- Ikke rutine bruk
- Ingen data som viser klar fordelaktig effekt på overlevelse
- Transformasjon til AML i uselekterte grupper.
- Hos enkelte pasienter brukes lavdosert kjemoterapi til å redusere tallet på hvite blodceller, blaster og for å forbedre pancytopeni.
- **Alkeran** tabletter hos selekterte pasienter; hypoplastisk MDS og normal karyotype.
- **Lavdose cytarabin**

# Standards and perspectives of therapeutic options in patients with MDS. Different therapeutic avenues in current clinical practice or ongoing clinical trials.



Uwe Platzbecker Blood 2019;133:1096-1107

# Mulige behandlingsalternativer som ligger foran oss

1. Andre generasjons HMA: **guadecitabine** – , bearbeidet, derfor lengre halveringstid og eksponering og gir bedre inkorporasjon i DNA. Fase 3 studie, eldre MDS pas. som mislykkes på HMA. Kan vurderes hvis transplantasjon er aktuelt, 30 -40% RR, men kort levetid uten tx.
2. IDH mutasjoner vanlige i MDS – IDH 1; **enasidenib**, IDH2 **ivosidenib** – ved tilbakefall AML, inkl. en liten subgruppe MDS, lovende. Sammen med HMA. FLT3 hemmer godkjent i USA for 2. linjebehandling AML. FLT3 sjelden i MDS, men mange har allerede progrediert til AML ved HMA svikt.
3. **Venetoclax** + AZA, ved HR-MDS - inkludert ved HMA svikt – studie åpen for inklusjon. Har vist imponerende respons hos eldre pasienter med AML. Kjent at HMA demper immunresponsen ved å oppregulere inhibitorisk immun sjekkpunkt ekspresjon – og dermed bidrar til HMA resistens.
4. Rettet mot **TP53 (APR 246)**. Dårlig utvikling hos pas. med TP53 selv etter tx - DAC 10 dagers regime, god effekt v TP53 mut. ->midlertidig oppklaring av muterte celler. Også sett ved 5 dagers behandling med DAC/AZA, men ikke så ofte. APR 246 – preliminnære data, lovende – reaktivering av mutert p53.
5. **Vyxeos** – ny liposomal formulering, 5;1 – cytarabine: daunorubicin – godkjent i USA som primær behandling ved sekundær AML/behandlingsrelatert MDS. Fase 3 studie – eldre med AML. Induksjonsbehandling med Vyxeos vs. konvensjonell 7 + 3 kur. Overlevelse 9,56 mndr vs 5,95 mndr. Interessant alternativ for MDS pas. som progredierer til AML, selv etter HMA dysfunksjon,, såfremt tilgjengelig for TX.
6. **Rigosertib** – *multikinase inhibitor*, fase 3 studie – R vs. standard of care. Primært endepkt ikke møtt. Ny studie HR-MDS, tidligere svikt på HMA – pågår- trolig fordelaktig effekt.
7. Chimeric antigen receptor T- cells. **CAR –t** behandling.

# Konklusjon

- MDS er vanligere enn vi tror!
- Behandling baseres på risiko for sykdom – lav risk vs. høy risk.
- Eneste potensielt kurative behandling per idag er allogen stamcelletransplantasjon – men ikke for alle.
- Azacitidine er generelt anbefalt som førstevalg for høyrisk MDS samt MDS/AML (med 20 – 30% blaster)
- Evt. AML lik behandling hvis pasienten er ung med godt prognostisk utgangspunkt for å kunne oppnå respons.
- Enkelte har best nytte av støttebehandling også i denne gruppen.
  
- Pågående kliniske studier;
- [www.nmds.org](http://www.nmds.org),
  
- I retning av mer persontilpasset og individualisert behandling – men fortsatt et stykke frem.



Takk for oppmerksomheten.

# Relevante lenker

- [www.nmds.org](http://www.nmds.org)
- [www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)