

## **Myelodysplastisk syndrom (MDS) og kronisk myelomonocyttleukemi (KMML)**

### **Anbefalinger**

**Nyoppdagede pasienter med MDS eller KMML eller pasienter der MDS eller KMML mistenkes, bør vurderes av hematolog.**

Alle pasienter med MDS eller KMML bør klassifiseres etter WHO klassifikasjonen av 2016. MDS pasienter bør karakteriseres etter det prognostiske scoringssystemet IPSS-R, og KMML pasienter etter scoringssystemet CPSS. For pasienter som er aktuelle for alloge stamcelletransplantasjon (allo-SCT) bør det gjøres NGS myeloid panel for både MDS og KMML. For KMML bør CMSS-mol brukes for transplantasjonsaktuelle kandidater. For pasienter med høy- og veldig høy-risiko MDS haster ofte igangsetting av behandling. For pasienter med KMML intermediær- 2 og høyrisiko haster behandlingsstart, spesielt hvis allo-SCT er aktuelt.

Enhver pasient med MDS eller KMML skal vurderes m.t.p. om alloge stamcelletransplantasjon er aktuelt.

Fra 2015 er det utformet pakkeforløp for diagnostikk og behandling av akutt leukemi/ høy-risiko MDS/KMML i Norge, se tidligere punkt 2.2 under « Forløpstider for blodkreft i pakkeforløp». Se [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no).

De internasjonale responskriteriene (International Working Group (IWG) modified response criteria) er omtalt og bør brukes for responsevurdering. Behandlingsforslagene er evidensgradert i henhold til punkt 14.2 « Gradering av kunnskapsgrunnlaget».

## **MDS**

### **Definisjon**

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er en heterogen gruppe klonale hematologiske sykdommer som har utgangspunkt i en hematopoietisk stamcelle. MDS er karakterisert ved en dysplastisk, ineffektiv hematopoiese som resulterer i en eller flere cytopenier, og ved økt risiko for transformasjon til akutt myeloid leukemi (Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405

Prognosen kan variere fra forventet levetid mer enn 14 år til bare noen måneder. Noen pasienter med MDS kan således ha mild kronisk anemi i årevis, mens andre opplever rask progresjon til AML (Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120:2454-2465). Om lag en fjerdedel av MDS-pasientene kan ha assosierte immunologiske manifestasjoner.

### **Forekomst og etiologi**

Incidensen er for alle aldersgrupper ca. 4-5/100.000/år mens den for pasienter  $\geq 70$  år er minst 20/100.000/år. Median alder ved diagnose er 73 år.

Eksponering for bl.a. cytostatika, benzen og radioaktiv stråling kan øke risikoen for MDS. Akkvirert aplastisk anemi, forekomst av hematologisk kreft i nær familie samt hereditære sykdommer som Fanconi anemi, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond syndrom og Diamond-Blackfan anemi er assosiert med økt risiko for MDS.

### **Diagnostikk/ utredning**

#### **Diagnostisering av MDS.**

Diagnosen MDS bygges i hovedsak på morfologiske funn av dysplasi og/eller økt andel blaster i beinmargsutstryk /cristabiopsi hos en pasient med cytopeni(er (Hb  $<13$  g/dl [menn], Hb  $<12$  g/dl [kvinner]), neutrofile granulocytter  $<1.8 \times 10^9/l$  eller trombocytter  $<150 \times 10^9/l$ ) (tabell 1).

- 1) Immunfenotyping ved flowcytometri er et tilleggsverktøy for påvisning av avvikende antigen ekspresjonsmønster og patologiske blastpopulasjoner.
- 2) Kromosomale avvik kan påvises hos ca. 50 % ved nydiagnostisert MDS. Cytogenetisk undersøkelse bør utføres i alle tilfeller der MDS mistenkes. I fravær av morfologiske kriterier på MDS, og persisterende cytopeni uten kjent forklaring (etter grundig utredning), vil forekomst av en eller flere av kromosomene (tabell 2) med unntak av  $-Y$ , trisomi 8 og del(20q) tilsi at MDS er sannsynlig.
- 3) Somatiske mutasjoner kan påvises ved next-generation sequencing (NGS) (med et genpanel der  $>40$  gener undersøkes) hos 90 % av pasientene med MDS og kan gi nyttig tilleggsinformasjon som kan styrke diagnosen og gi prognostisk informasjon. (Haferlach Tet al Leukemia 2014;28:214-247, Papaemmanuil et al E. Blood 2013;122:3616). De mest vanlige mutasjonene assosiert med MDS er referert i tabell 3.
- 4) Diagnosen MDS krever integrering av alle de ovennevnte parameterne.
- 5) Yngre individer ( $<50$  år) bør vurderes med tanke på medfødt/arvelig sykdom spesielt hvis de har en positiv familieanamnese, fysiske anomalier (som negledystrofi, hypopigmentering, faciale forandringer) eller uforklaring lever-, pancreas- eller lungeaffeksjon, konf. guidelines: «Germline predisposition to myeloid neoplasms. Recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up» ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)). Hvis arvelig sykdom mistenkes, bør det sendes blodprøve til Genetisk avdeling ved Telemark sykehus, Skien for analyse av germline mutasjoner (rekvirer: NGS immunsviktpanelet).

#### **Forutsetning for diagnosen MDS er at følgende årsaker til dysplasi/cytopeni er vurdert:**

- Vitamin B12-/ folinsyre mangel
- Nylig cytostatikabehandling
- HIV/HCV/HBV/Parvovirus B19/CMV/EBV-infeksjon
- Anemi ved kronisk sykdom
- Autoimmun cytopeni
- Medikamentindusert cytopeni
- Kronisk leversykdom

- Betydelig økt alkoholinntak
- Tungmetall-eksponering
- Annen hematologisk sykdom (Aplastisk anemi, Myelofibrose, PNH)
- Annen kreftsykdom med beinmargssaffeksjon
- Kongenitale cytopenier/ benmargssvikt sykdommer

**Diagnostiske kriterier**

De ulike undergruppene av MDS er definert i henhold til WHO-klassifikasjonen av 2016

**Tabell 1. WHO 2016 Klassifikasjon av MDS** (Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405)

Navn på undergruppe	Antall dysplastiske linjer	Antall cytopenier <sup>a</sup>	Prosent ringsiderblaster (av kjerneholdige erytroide celler i BM)	Andel blaster i BM og PB	Karyotype
<b>MDS-SLD</b>	1	1-2	< 15 % / < 5 % <sup>b</sup>	BM < 5 %, PB < 1%, ingen Auer-staver	MDS med isolert del(5q) kriterier unntas
<b>MDS-MLD</b>	2-3	1-3	< 15 % / < 5% <sup>b</sup>	BM < 5 %, PB < 1%, ingen Auer-staver	MDS med isolert del(5q) kriterier unntas
<b>MDS-RS</b>					
MDS-RS-SLD	1	1-2	≥ 15 % / ≥ 5 % <sup>b</sup>	BM < 5 %, PB < 1%, ingen Auer-staver	MDS med isolert del(5q) kriterier unntas
MDS-RS-MLD	2-3	1-3	≥ 15 % / ≥ 5% <sup>b</sup>	BM < 5 %, PB < 1%, ingen Auer-staver	MDS med isolert del(5q) kriterier unntas
<b>MDS with isolated del(5q)</b>	1-3	1-2	ingen/få	BM < 5 %, PB < 1%, ingen Auer-staver	del(5q) alene eller med tillegg av 1 avvik, unntatt monosomi 7 eller del(7q)
<b>MDS-EB</b>					
MDS-EB-1	1-3	1-3	ingen/få	BM 5–9 % eller PB 2–4 %, ingen Auer-staver	Alle
MDS-EB-2	1-3	1-3		BM 10–19 % or PB 5–19 % eller påvist Auer-staver BM og PB < 20 %	
<b>MDS-U**</b>					
med 1% blaster i PB	1-3	1-3	ingen/få	BM < 5 %, PB = 1 % <sup>c</sup> ,	Alle
MDS-SLD og pancytopeni	1	3	ingen/få	BM < 5 %, PB < 1 %,	Alle
Basert på cytogenetiske avvik karakteristiske for MDS	0	1-3	< 15 %	BM < 5 %, PB < 1 %,	MDS-definerende avvik

<sup>a</sup> Cytopeni er definert som; Hb < 10 g/dl, platetall < 100 x 10<sup>9</sup>/L, ANC < 1.8 x 10<sup>9</sup>/L. PB monocytter må være < 1 x 10<sup>9</sup>/L

<sup>b</sup> Hvis SF3B1 mutasjonen er til stede

<sup>c</sup> 1 % PB blaster må være tilstede ved ≥ 2 separate målinger

**MDS-EB:** MDS med økt blasttall. **MDS-SLD:** MDS med single linje dysplasi. **MDS-MLD:** MDS med multilinje dysplasi  
**MDS-R:** MDS med ringsiderblaster. **MDS-U:** Uklassifiserbar MDS. MDS-U\*\*: \*\* (ingen Auerstaver)

**Tabell 2. Cytogenetiske avvik ved MDS** (Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2017, revised 4th Edition)

kromosom avvik	frekvens	
	MDS	t-MDS
<b>Ubalanserte</b>		
+8	10 %	
-7/del(7q)	10 %	50 %
del(5q)/t(5q)	10 %	40 %
del(20q)	5-8%	
-Y	5 %	
i(17q)/t(17p)	3-5%	25-30%
-13/del(13q)	3 %	
del(11q)	3 %	
del(12p)/t(12p)	3 %	
del(9q)	1-2%	
idic(X)(q13)	1-2%	
<b>Balanserte</b>		
t(11;16)(q23.3;p13.3)		3 %
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2 %
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1 %	
t(2;11)(p21;q23.3)	1 %	
inv(3)(q21.3;q26.2)/ t(3;3)(q21.3;q26.2)	1 %	
t(6;9)(p23;q34.1)	1 %	

**Morfologisk vurdering:**

- Antall myeloide rekker med dysplasi ( $\geq 10\%$  dysplasi i den aktuelle myeloide rekken), for trombopoiesen  $>10\%$  av 30 vurderte megakaryocytter eller som flere studier støtter 30-40% dystrombopoiese. (WHO classification of tumours of Haematopoietic et etc.)
- Ringsideroblaster (RS)  $\geq 15\%$  eller ved:  $5\% \leq RS < 15\%$  må SF3B1 mutasjonen være til stede
- Andel blaster (%) i blod og benmarg som angitt i tabell 1, +/- Auerstaver
- Cytogenetiske avvik:

**Anamnese og klinisk undersøkelse**

- Hos pasienter  $< 50$  år bør det vurderes om arvelig tilstand foreligger. Det er viktig med detaljert familieanamnese minst 2 generasjoner tilbake som bør inneholde:

Informasjon om kreftforekomst, benmargssvikt-sykdommer, langvarig trombocytopeni, lever-/lungesykdommer (ev. fibrose/cirrhose) og tidlig død og pasienten må spørres om tidligere kreft og autoimmunitet.

Med tanke på sekundær MDS bør det kartlegges om pasienten har mottatt kjemo- og/eller stråleterapi. For øvrig er yrkeseksponering, alkoholoverforbruk og medikament anamnese av betydning.

- Spør om anemisyntomer, økt infeksjons – og/eller blødningstendens.
- Vurder forekomst av autoimmune sykdommer/manifestasjoner: (Hypothyreose, reumatoid artritt, polymyalgia rheumatika, pernisiøs anemi, autoimmun vaskulitt, inflammatorisk tarmsykdom og Sjögrens syndrom, forekommer ved MDS (20-30 %). Også *autoinflammatoriske* manifestasjoner som Sweets syndrom og pyoderma gangrenosum kan være debutsymptom (assosiert med lav Hb/høy IPSS-R score).
- Komplet klinisk us. inkludert vurdering av miltstørrelse er viktig. Se også etter stigmata som negleforandringer, hypo-pigmentering, vorter, radiusforandringer, kortvoksthet eller andre stigmata assosiert med medfødte sykdommer som dyskeratosis congenita (telomersykdom), GATA-2 mutasjoner, Fanconi anemi, etc. spesielt hos pasienter <50 år.

#### Blodprøver

- Hb, MCV, MCH, MCHC, retikulocytter, hvite med differensialtelling, Trombocytter, Blodutstryk.
- Folsyre, homocystein (nødv. ved vurdering av folinsyremangel), vitamin B12 (evt MMA)
- Ferritin, transferrinmetning, LD, Bilirubin, Haptoglobin, DAT, ASAT, ALAT, ALP, Albumin, Urat, Kreatinin, kalsium
- S-EPO, proteinelektroforese, INR
- HIV, HCV, HBV, Parvovirus-PCR

#### Spesialprøver dersom mistanke om arvelig sykdom:

Det bør kun sendes prøve om det er rimelig mistanke om arvelig sykdom (se guidelines: Recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up ([www.nmds.org](http://www.nmds.org)) Skal prøve sendes, bør blodprøve sendes til Genetisk avdeling Telemark sykehus, Skien. Det må foreligge en adekvat problemstilling på rekvisisjonen. Rekvirer: NGS, immunsviktpanelet

#### Benmargsundersøkelser

- Benmargaspirat til: Morfologisk undersøkelse (MGG+ jernfarging), cytogenetikk, immunfenotyping bør gjøres på alle. NGS myeloid panel (somatiske mutasjoner) bør gjøres for alle aktuelle for allogene stamcelletransplantasjon, for pasienter med del(5q) aktuelle for lenalidomidbehandling.
- Benmargsbiopti bør tas ved diagnostidspunktet for vurdering av cellularitet, grad av fibrose og vurdering av megakaryocytene..
- Rullepreparat bør alltid tas samtidig med benmargsbiopti, men er spesielt viktig ved problematisk aspirasjon/dry tap.  
Ved oppfølging er det oftest tilstrekkelig med benmargaspirat.

#### Morfologisk undersøkelse

I henhold til WHO klassifikasjonen av 2016 skal det telles 500 kjerneholdige celler i benmargen og 200 kjerneholdige celler i perifert blod.

**Den morfologiske klassifikasjonen av MDS baserer seg på:**

- Andel blaster i perifert blod og benmarg (angi prosent):
- Type og grad av dysplasi (angi om det er  $\geq 10\%$ ). Beskriv dysplasi, konferer nedenfor
- Prosentandel ringsideroblaster  $\geq 5\% < 15\%$ ,  $\geq 15\%$ .
- $\geq 10\%$  dysplastiske celler i den aktuelle myeloide rekken er anbefalt for betegnelsen dysplasi.  $\geq 30\%$  dysplastiske megakaryocytter av totalt 30 evaluerte megakaryocytter eller  $>30-40\%$  av det totale antallet megakaryocytter

Dysplastiske karakteristika:

**Dyserytropoiese**

- Internukleær bridging (broer mellom kjernene)
- Karyorrhexis (fragmentering av kjernen med frittliggende kromatinstrukturer utenfor kjernen)
- Multinukleære
- Megaloplastære endringer
- Ringsideroblaster
- Vakuolisering

**Dysgranulopoiese**

- Uvanlig små/store granulocytter
- Hyposegmentering (pseudo-Pelger-Huet celler)
- Hypersegmentering
- Hypo-/agranulering
- Auer-staver

**Dystrombopoiese**

- Mikro-/mononukleære megakaryocytter. Flere adskilte kjerner.

**Cytogenetikk**

Cytogenetikk bør utføres hos alle pasienter med MDS for prognostisk klassifisering i henhold til IPSS-R (Tabell 4). Ved persisterende cytopeni uten sikre morfologiske forandringer kan forekomst av en eller flere kromosomer assosiert til MDS med unntak av  $-Y$ , trisomi 8 og  $del(20q)$  sannsynliggjøre diagnosen MDS (tabell 2).

Selv ved  $< 20\%$  myeloblaster i beinmargen klassifiseres neoplasier med avvik som  $inv(16)$ ,  $t(16;19)$ ,  $t(8;21)$  og  $t(15;17)$  som AML.

**Molekylærgenetikk** Myeloid mutasjonspanel utført med neste generasjonssekvensering (NGS) er anbefalt hos alle potensielle transplantasjonskandidater, hos pasienter med  $del(5q)$  aktuelle for lenalidomid behandling og for å avklare om en pasient har MDS med ringsideroblaster. Hos pasienter med 5-15 % ringsideroblaster kan tilstedeværelse av SF3B1-mutasjon sikre diagnosen (WHO 2016) (Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2017, revised 4th Edition).

Somatiske mutasjoner i enkeltgener kan påvises ved sekvensering. Ved NGS kan flere gener undersøkes på en gang. Benmarg hos pasienter med 5q- syndromet aktuelle for lenalidomid-behandling, bør undersøkes for tilstedeværelse av mutert TP53. Ved kompleks karyotype vil

samtidig påvisning av mutert TP53 bety vesentlig forverring av prognosen (Blood.2017;129:2347 Yoshizato, Ogawa). I tabellen nedenfor beskrives de hyppigste muterte gener (tabell 3) ved MDS. For noen av disse genene er det også kjent at medfødte genvarianter er assosiert med økt risiko for MDS, AML og JMML og (eller) kan gi syndromer med ikke hematologisk fenotype (NRAS, CBL, NF1, PHF6). Pasienten bør derfor informeres om denne muligheten.

### **Flowcytometrisk analyse (FMC) ved utredning av MDS**

I den siste WHO- klassifikasjonen fra 2016 er flowcytometrisk analyse av aspirert beinmarg omtalt som et nyttig tilleggsverktøy ved diagnostisering og oppfølging av MDS (WHO Classification of Tumours, 2017, Revised 4th Edition)

Analysen gir et viktig supplement til utstryksmorfologi, beinmargsbiopti, cytogenetikk og molekylære analyser (.Leukemia. 2012 Jul;26(7):1730-41. Westers TM, Pathobiology 2019;86:14–23, Duetz C et al) International/ European Leukemiat Net working group for flowcytometry in MDS anbefaler sterkt integrering av flowcytometrisk analyse som del av utredningen sammen med de andre diagnostiske teknikkene. (Leukemia2014 28, 1793–1798, Porwit A) 1. Tilleggsverdien av flowcytometriske funn i diagnose og klassifikasjon er avhengig av MDS-kategori og andre diagnostiske resultater og er i International / European Leukemia Net Working Groups anbefalinger( Leukemia2014 28, 1793–1798, Porwit A) oppsummert slik:

- 1) Hos pasienter med minimal morfologisk dysplasi og ingen påviste cytogenetiske/ molekylære avvik, kan FCM støtte MDS-diagnose. Omvendt bør normale FCM funn hos slike pasienter lede til undersøkelse av andre årsaker til cytopenier med tett oppfølging og retesting hvis klinisk indisert.
- 2) Hos pasienter med funn som passer med MDS-SLD eller MLD, kan flowcytometriske avvik påvist i granulocyt- eller monocytlinjen indikere multilineær dysplasi (MDS-MLD). I slike situasjoner bør de morfologiske funnene reevalueres med økt fokus på å avdekke avvik i disse linjene for å unngå feil klassifikasjon.
- 3) Funn av fenotypiske avvik i myeloide progenitor celler (f. eks. økt uttrykk av CD56, CD7, CD5 CD11b) bør vektlegges spesielt, selv om populasjonene er små, siden dette er assosiert med økt risiko for utvikling til AML.

Flowcytometri er spesielt verdifull ved utredning av pasienter med negativ cytogenetikk og inkonklusiv morfologi, men bør ikke brukes alene til å diagnostisere MDS.

Det er viktig å merke seg at blaster kan være CD34-, således er andel CD34+ celler ikke det samme som blastandelen.

Det er fortsatt blasttallet ved morfologisk bedømmelse av et teknisk adekvat

beinmargspirat (av erfaren morfolog) som skal brukes ved klassifisering av MDS.



Tabell 3: Hyppig forekommende mutasjoner ved MDS

GENER HVOR SOMATISKE MUTASJONER OFTE FOREKOMMER VED MDS (NCCN MDS v2 2019)			
Gen	Eksempel på typiske somatiske mutasjoner	Forekoms	Klinisk betydning
TET2	nonsense, rammeskift eller spleisemutasjoner. Missense i kodon 1134-1444 eller 1842-1921	20-25%	assosiert med normal karyotype. Mer frekvent i KMML (40-60%)
DNMT3A	nonsense, rammeskift 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 assosiert med ringsideroblaster og mer vanlig i MDS-RS (80%). Uavhengig assosiert med bedre prognose
SRSF2	missense: P95	10-15%	assosiert med dårlig prognose
U2AF1	missense: S34, Q157	8-12%	Uavhengig assosiert med dårlig prognose
ZRSR2	nonsense eller rammeskift	5-10%	assosiert med dårlig prognose
RUNX1 <sup>a</sup>	nonsense eller rammeskift	10-15%	uavhengig assosiert med dårlig prognose. Medfødt predisponerende variant i sjeldne tilfeller
TP53 <sup>a</sup>	nonsense, rammeskift eller spleisemutasjoner. Missense i alle kodon utenom P475 og R72R	8-12%	uavhengig assosiert med dårlig prognose. 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 <sup>a</sup>	missense: G12, G13, Q61	5-10%	assosiert med dårlig prognose
CBL <sup>a</sup>	missense: alle i kodon 366-420	<5%	mer frekvent ved KMML (10-20%) og JMML (15%)
NF1 <sup>a</sup>	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%	observert i MDS/MPN-RST hvor den kan forekomme sammen med SF3B1 mutasjoner
MPL	missense: W515L/K	<5%	observert i MDS/MPN-RST hvor den kan forekomme sammen med SF3B1 mutasjoner
ETV6 <sup>a</sup>	nonsense eller rammeskift	<5%	uavhengig assosiert med dårlig prognose. Medfødt predisponerende variant i sjeldne tilfeller
GATA2	nonsense, rammeskift eller spleisemutasjoner. Missense i kodon 349-398		assosiert med dårlig prognose
DDX41	nonsense, rammeskift eller spleisemutasjoner. Missense: R252H		medfødt variant kan forekomme
IDH1	missense: R132	<5%	hyppigere ved AML
IDH2	missense: R140Q, R172	<5%	hyppigere ved AML. Assosiert med dårlig prognose
SETBP1	missense: E858, T864, I865, D868, S869, G870	<5%	assosiert med sykdomsprogresjon. Vanligere ved KMML (5-10%) og JMML (7%)
PHF6	nonsense, rammeskift eller spleisesete	<5%	hyppigere ved MDS - excess blasts, men ingen assosiering med overlevelse.
BCOR	nonsense, rammeskift eller spleisemutasjoner.	<5%	assosiert med dårlig prognose. Vanligere i KMML (5-10%)
FLT3	intern tandem duplikasjon, missense kodon 835		assosiert med dårlig prognose
WT1	nonsense, rammeskift eller spleisesete		assosiert med dårlig prognose
Npm1	rammeskift i ekson 12		assosiert med dårlig prognose
STAT3	missense i kodon 584-674	<5%	forekommer i LGL assosiert med MDS, assosiert med immun beinmargssvikt
PPM1D	nonsense eller rammeskift	<5%	assosiert med t-MDS, men ikke assosiert med ugunstig prognose uavhengig av TP53. Vanlig ved CHIP og CCUS

<sup>a</sup> medfødte (germline) varianter i dette genet kan forekomme og være assosiert med en hematotisk fenotype. Dette kan oppdages ved utredning for MDS og for å skille somatiske og medfødte varianter må DNA fra normale celler undersøkes

#### Vurdering av benmargsfunn/ oppfølging ved usikker MDS diagnose:

- Ved cytopeni / dysplasi uten cytogenetiske avvik, må gjentakelse av blod/benmargundersøkelser vurderes fortløpende for å identifisere pasienter med raskt progredierende sykdom.
- Hvis dysplasi er til stede i benmargen, det ikke er økning av blaster i blod/benmarg, ringsideroblaster < 5%, ingen cytogenetiske avvik eller mutasjoner assosiert med MDS foreligger, så kan 6 måneders observasjonstid være nødvendig for å stille diagnosen MDS.

#### Prognose

Pga. heterogeniteten ved MDS, som tilsier svært ulik forventet levetid, er det viktig med et prognostisk verktøy som kan forutsi noe om forventet levetid for hver enkelt pasient (basert på store pasientmaterialer).

Siden 1997 har det «International Prognostic Scoring System» (IPSS) for MDS som tok utgangspunkt i 816 ubehandlede pasienter blitt brukt (Greenberg et al. Blood 1997;89:2079-2088). Andel blaster i benmargen, cytogenetikk og antall cytopenier la grunnlaget for dette scoringssystemet. En utfordring var blant annet at dette ble laget mens definisjonen for AML var  $\geq 30\%$  blaster i benmargen. MDS pasienter med 20-30 % blaster inngikk således. I 2012 publiserte Greenberg et nytt scoringssystem (Revidert IPSS [IPSS-R]) (Blood 2012 (Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Blood 2012;120:2079) der de nye MDS- og AML kriteriene ble brukt.

**Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for MDS** (Blood 2012 (Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Blood 2012;120:2079) er basert på en register studie som inkluderte 7012 ubehandlede pasienter med MDS fra ulike europeiske land. Pasienter med sekundær/ behandlingsrelatert MDS og KMML med  $>12 \times 10^9/L$  leukocytter ble ekskludert. IPSS-R inkorporerer prosentandel blaster i benmargen, cytogenetikk og grad av cytopeni (er) for å forutsi overlevelse og risiko for AML-utvikling. Dette gir 5 risikogrupper som skiller seg klart fra hverandre, se Tabell. For enkelhetsskyld kan MDS deles inn i 3 risikogrupper basert på IPSS-R: «Lav risiko» (Very Low og Low), «Intermediær risiko» og «Høy risiko» (High og Very High). Verd å merke seg er at kompleks karyotype gir høyere risiko skår enn  $>10\%$  blaster i benmarg.

**Tabell 4. MDS cytogenetisk skåringssystem (ref.)**

Prognostiske subgrupper	Cytogenetiske abnormaliteter	Median overlevelse (år)	Median tid til 25% har transformert til AML
Very good	-Y, del(11q)	5.4	Ikke nådd
Good	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), doble inkludert del(5q)	4.8	9.4
Intermediate	Del(7q), +8, +19, i(17q), enhver annen enkel eller dobbel uavhengig klon	2.7	2.5
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), inkludert -7/del(7q) eller	1.5	1.7

	begge, 3 abnormiteter		
Very poor	Komplex: >3 abnormiteter	0.7	0.7

### IPSS-R prognostisk risiko kategorier/skår (Greenberg et al. Blood 2012)

Prognostiske variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetikk	Very good	-	Good	-	Intermediate	Poor	Very poor
BM blaster	<2%	-	> 2%- <5%	-	5-10%	>10%	-
Hb	>10	-	8-<10	<8	-	-	-
Trombocytter	>100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrofile	>0.8	<0.8	-	-	-	-	-

### Overlevelse og transformasjon til \*AML etter IPSS-R risk kategori

Risk gruppe	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Risk skår	< 1.5	>1.5-3	>3-4.5	> 4.5-6	>6
Pasienter, %	19	38	20	13	10
Overlevelse, år (median)	8,8	5.3	3.0	1.6	0.8
*AML Transformasjon	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)

NR: not reached. \* 25 % av pasientene, 95 % CI

I tillegg til risiko faktorene angitt i IPSS-R, er andre faktorer av betydning for overlevelse og tid til AML transformasjon. Disse faktorene kan være spesielt viktige i vurdering av om pasienter med Intermediær risiko er aktuelle for allo-SCT.

### Prognostiske tilleggsfaktorer til IPSS-R:

- Grad av beinmargsfibrose (grad 2 og 3 er assosiert med dårligere prognose)
- Komorbiditet (Lever-, lunge-, hjertefunksjon etc. (De Witte et al. Blood 2017;129:1753)
- Mutasjoner forbundet med dårligere prognose: TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, NRAS og ASXL1 (Lindsley RC et al, N Engl J Med. 2017 February 09; 376(6): 536–547).
- MDS-RS har i nærvær av SF3B1 mutasjon bedre prognose enn i fravær av slik mutasjon.
- Pasienter med økt blastandel i blod har ofte mer aggressiv sykdom (ca 13 % av MDS-pasientene)

### Anbefaling for diagnose og prognose av pasienter med MDS

- Alle pasienter bør klassifiseres i henhold til WHO 2016 klassifikasjonen
- Alle pasienter bør risiko stratifiseres i henhold til IPSS-R

- Myeloide mutasjoner bør sjekkes hos alle pasienter som skal stamcelletransplanteres.
- Prognostiske tilleggss funn som benmargsfibrose (grad 2-3) og co-morbiditet bør registreres

### Responsevaluering

Alle pasienter, men spesielt pasienter aktuelle for allogene stamcelletransplantasjon bør vurderes etter International Working Group (IWG) fra 2006 (Cheson BD et al. Blood 2006;108:419).

**Proposed modified International Working Group response criteria for altering natural history of MDS** (Cheson BD et al. Blood 2006;108:419).

### Tabell 5. International Working Group (IWG) modified response criteria

The IWG kriteriene definerer fire aspekter av respons basert på behandlingsmål: 1. Endring i sykdommens naturlige forløp 2. cytogenetisk respons 3. hematologisk bedring (HI) and 4. «quality of life» (Cheson BD et al. Blood 2006;108:419).

Kategori	Respons kriterier (respons må vare minst 4 uker)
Komplett remisjon	Benmarg $\leq 5\%$ myeloblaster med normal modning av alle cellelinjer Persisterende dysplasia må bli notert Perifert blod: Hb $\geq 11$ g/dl, Plater $\geq 100 \times 10^9/L$ , Neutrofile $\geq 1.0 \times 10^9/L$ Blaster 0
Partiell remisjon	Alle CR kriteriene hvis unormale før behandling med unntak av: Benmargsblaster redusert med $\geq 50\%$ relatert til før behandling, men fortsatt $> 5\%$ Cellularitet og morfologi ikke relevant
Benmarg CR	BM $\leq 5\%$ myeloblaster og redusert med $\geq 50\%$ relater til før behandling Perifert blod: Hvis HI respons, må noteres i tillegg til BM- CR
Stabil sykdom	Manglende oppnåelse av minst PR, men ingen holdepunkt for progresjon over $> 8$ uker
Manglende effekt	Død under behandling eller sykdomsprogresjon karakterisert ved forverring av cytopenier, økning i prosent BM blaster, eller progresjon til en mer advansert MDS subtype enn før behandling
Recidiv etter CR eller PR	Minst ett av det følgende: Tilbake til før behandlings BM blast andel (%) Reduksjon med $\geq 50\%$ fra maximum remisjon/respons nivå for granulocytter eller trombocytter Reduksjon av Hb med $\geq 1.5$ g/dL eller transfusjonsavhengighet
Cytogenetisk	Komplett: Bortfall av kromosomavvik uten nytilkomne

respons	Partiell: Minst 50% reduksjon av kromosomavvik
Sykdoms- progresjon	≥50% blastøkning Ett av det følgende: Minst 50% reduksjon fra maximum remisjon/ respons av granulocytter eller trombocytter Reduksjon av Hb med $\geq 2$ g/dL Transfusjonsavhengig
Overlevelse	Endepunkt: Totalt: Død av enhver årsak «Event free»: svikt eller død av annen årsak «PFS»: sykdomsprogresjon eller død pga.MDS «DFS»: tid til recidiv “Cause-specific death”: død relatert til MDS
<b>Hematologisk improvement (HI)</b>	<b>Respons kriterier (respons må vare minst 8 uker)</b>
Erythroid respons (før behandling <11 g/dl)	Hb økning med 1.5g/dl  Relevant reduksjon av antall RBC transfusjoner med et absolutt antall på minst 4 RBC transfusjoner/8 uker sammenlignet med antallet transfusjoner før behandling (de siste 8 ukene før behandling). Bare RBC transfusjoner gitt for Hb $\leq 9$ g/dL før behandling vil telle med i den RBC transfusjonsevalueringen
Blodplate respons (før behandling <100 x10 <sup>9</sup> /L)	Absolutt økning $\geq 30 \times 10^9/L$ for pasienter som startet med $> 20 \times 10^9/L$ Økning fra $< 20 \times 10^9/L$ til $> 20 \times 10^9/L$ og med minst 100%
Neutrofil respons (før behandling <1.0 x10 <sup>9</sup> /L)	Minst 100% økning og en absolutt økning på $> 0.5 \times 10^9/L$
Progresjon eller recidiv etter HI	Minst 1 av det følgende: Minst 50% reduksjon fra maximum respons nivå for granulocytter eller trombocytter Reduksjon i Hb med $\geq 1.5$ g/dL Transfusjonsavhengig

## BEHANDLING OG OPPFØLGING ved MDS - RESYME

- Blodprøver bør kontrolleres regelmessig
- Nye benmargsprøver bør ofte gjentas m.t.p. sykdomsverifikasjon/ sykdomsprogresjon
- Enhver MDS-pasient i alle risiko-kategorier bør vurderes m.t.p. allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) som er eneste kurative behandling

### Behandlingsalgoritmer

#### Lav risiko- / intermediaer risk MDS

- Vurder allo-SCT ved IPSS-R intermediaer risk, spesielt hvis høy-risiko tilleggsfaktorer (benmargsfibrose, høy risiko genetiske faktorer (mutert TP53), høyt

transfusjonsbehov, etc.). Ved lav risiko MDS er det mer unntaksvis indikasjon for allo-SCT

- Ved anemi, vurder indikasjon for EPO ± G-CSF hos pasienter med score 0 og 1 i.h.t den prediktive modellen (Figur 6)
- Ved anemi. Transfunder med tanke på livskvalitet. Pasienten bør være medbestemmende med tanke på Hb nivå
- Jernchelerende behandling ved Ferritin  $\geq 1500$  eller etter ca. 25 enheter blod fortrinnsvis hos pasienter med lav- og intermediær risiko MDS. For transfusjonsavhengige pasienter aktuelle for allo-SCT er jernoverbelastning svært ugunstig, og jernchelering bør derfor starte tidligere.
- Pasienter med MDS-SLD og MDS-MLD med cytopenier bør vurderes for immunosuppressiv behandling
- Behandling med lenalidomid bør vurderes hos pasienter med isolert del(5q) (med IPSS-R lav og intermediær risiko) som er behandlingsrefraktære for Epo+/- G-CSF eller ikke aktuelle i henhold til den prediktive modellen (Figur 1). En forutsetning er at mutert TP53 ikke påvises med NGS, myeloid panel (helst med PCR med deteksjonsgrense  $<1\%$ ).
- Pasienter med alvorlig cytopeni og transfusjonsbehov og som har sviktet på konvensjonell behandling, bør vurderes for kliniske studier
- Husk oppfølging av pasienten m.t.p. sykdomsprogresjon/ overgang til høyrisiko

#### **Høy risiko-MDS**

- Vurder allo-SCT hvis akseptabel komorbiditet. Ingen øvre aldersgrense
- Vurder behandling med hypometylerende behandling (azacitidine /decitabine)
- Vurder AML-lignende behandling, spesielt yngre «good-risk» pasienter
- God støttebehandling. Oppretthold akseptabel Hb (ofte Hb  $>9$  g/dl; (pasientens valg). Tenk livskvalitet.

#### **LAV- OG INTERMEDIÆR RISIKO MDS**

Noen få pasienter med lav risiko MDS og flere pasienter med intermediær risiko MDS kan være aktuelle for allo-SCT. Dette bør alltid vurderes /planlegges. Spesielt for intermediærpatientene med score 3.5 eller mer bør allo-SCT vurderes.

Ellers har behandlingen ved disse gruppene MDS til hensikt å bedre cytopeni/er, ikke minst Hb, hindre komplikasjoner slik som blødning og alvorlige infeksjoner, redusere transfusjonsbehov og bedre livskvalitet. Regelmessig oppfølging av pasientene er viktig slik at progresjon oppdages.

#### **Anemi**

##### **Bakgrunn:**

Siden ca. 90 % av pasientene med MDS har anemi, og anemi-relaterte symptomer som fatigue er det mest vanligst rapporterte symptomet ved MDS, trenger en stor del av MDS

pasientene blodtransfusjoner. For å redusere transfusjonsbehovet er det viktig å vurdere mulighet for andre behandlingsalternativ som erythropoiese-stimulerende medisiner (Epo+/- G-CSF og lenalidomid (se nedenfor). Dette betyr ikke at Hb skal holdes så lav som mulig og at det skal være en restriktiv holdning til blodtransfusjoner ved MDS. Det motsatte er tilfellet.

**Transfusjon av røde blodceller:** Mange av MDS pasientene har anemi som eneste symptom og skal leve med dette i mange år. Noen vil kunne være i jobb hvis de får ha en adekvat Hb (som de selv er fornøyd med). Andre kan leve et ganske normalt liv med trening og sosiale aktiviteter. Dette greier de færreste hvis Hb er lavere 8.0 g/dl. Studie antyder at «quality of life» bedres ved høyere Hb grense for transfusjon (Nilsson-Ehle H. et al. Eur J Haematol. 2011;87:244). Det er derfor viktig at hver enkelt pasient får ha en Hb som gjør at han/hun kan leve et så normalt liv som mulig, være i jobb, være fysisk aktiv og delta i det sosiale livet. Planlegging av transfusjon av røde blodceller bør således gjøres på individuell basis i et samarbeid mellom pasient og lege der det tas hensyn til både comorbiditet og «quality of life».

**Behandling med erythropoiese-stimulerende legemidler (Epo).**

Behandling med Epo kan øke Hb-nivået, redusere transfusjonsbehovet og øke livskvaliteten hos pasienter med lav – og intermediær risiko MDS (Garelius HK, *J Intern Med.* 2017;281(3):284-299)(Fenau P et al. Leukemia. 2018;32:2648). Bivirkninger er sjeldne, men det er sett hypertensjon og tromboembolisisme (DVT, PE, hjerneslag) hos <5 % av pasienter. Risiko for tromboembolisem kan øke ved rask Hb-stigning, og det anbefales derfor tett kontroll ved behandlingsstart. Initialt bør Hb holdes < 12 g/dL. Addisjon av G-CSF har en synergistisk effekt på erytroide forløpere og kan indusere respons hos Epo refraktære pasienter (Hellstrøm-Lindberg et al. Br. J Haematol. 2003;120:1037). Bruk av Epo har i retrospektive studier vist økt totaloverlevelse uten økt AML transformasjon sammenlignet med støttebehandling (Park S, Greenberg P, Yucel A, et al.. *Br J Haematol.* 2018).

**Indikasjon for Epo+/- G-CSF**

- Lav og intermediær risiko MDS
- Symptomatisk anemi, individuell vurdering, sjelden indisert ved Hb >10 g/dl.
- Prediktiv score for respons 0 eller 1 (Ikke ved score 2) (Hellstrøm-Lindberg et al. Br. J Haematol. 2003;120:1037)

**Eksklusjonskriterier:**

- Blaster ≥10 %
- Prediktiv score for respons score 2 (Hellstrøm-Lindberg et al. Br. J Haematol. 2003;120:1037)

Hvis jernmangel er jernsubstitusjon nødvendig

**Tabell 6 Prediktiv score for respons på erythropoiese stimulerende midler (Hellstrøm-Lindberg et al. Br. J Haematol. 2003;120:1037)**

Transfusjonsbehov	Poeng	s-Epo	Poeng
< 2 E SAG/ måned	0	< 500 U/L	0

≥ 2 E SAG /måned	1	≥ 500 U/L	1
<b>Predikted repons: 0 poeng 74 %, 1 poeng 23 %, 2 poeng 7%</b>			

### **Kriterier for erytroid respons**

#### **Partiell respons**

Hos transfusjonsavhengige pasienter: Stabil anemi uten behov for transfusjoner

Hos pasienter med stabil anemi: Økning i Hb ≥ 1.5 g/L

#### **Komplett respons**

Stabil Hb >11.5 g/L

#### **Dosering av erythropoiese-stimulerende medisiner:**

- Ønsket Hb <12 g/dl
- Ved oppstart:
  - EPO: start med EPO 30 000 U/uke (reduser initial dose ved nedsatt nyrefunksjon eller lav kroppsvekt). Øk til 30 000 2 ggr pr uke hvis manglende respons etter 8 ukers behandling. Doser > 60 000 U/uke er ikke anbefalt.
  - Darbopointin (DAR): Start med 300 µg/14 dgr eller 150 µg/uke (reduser initial dose ved nedsatt nyrefunksjon eller lav kroppsvekt). Øk til 300 µg/uke hvis manglende effekt etter 8 uker.
    - Unngå startdose med 300 µg/uke, siden dette kan gi rask og langvarig stigning i Hb med økt tromboserisiko.
  - G-CSF: Hvis manglende effekt av EPO/DAR etter 8 uker, vurder tilleggsbehandling med G-CSF. Start med 300 µg (eller ekvivalent dose) en gang ukentlig, alternativt 120 µg 2-3 ggr ukentlig. Dosereduser ved stigning i ANC til 6-10 x 10<sup>9</sup>/l. Maks dose: 300 µg x 3 ukentlig.
    - Langtidsbehandling med G-CSF er ikke blitt evaluert ved MDS og anbefales ikke.
  - Overdose: Hvis Hb > øvre referanseområde, må behandling seponeres og venesectio vurderes. Doseredusert behandling kan restarteres når Hb < 12 g/dl.
- Vedlikeholdsfase: Ved komplett respons (se over), reduser dosen hver 8. uke eller øk intervallet til neste injeksjon (spesielt ved DAR). Median EPO-dose er 30 000 U/uke, selv om noen pasienter responderer på lavere dose; 5000 -10 000 U/uke.
  - Monitorer Ferritin regelmessig, vurder i.v/p.o jernsubstitusjon hvis Ferritin faller under øvre referanseområde, spesielt ved symptomer på jernunderskudd (lav MCV).
- Ved behandlingssvikt:
  - Vurder jern- eller Vit B12-mangel
  - Vurder doseøkning av EPO eller DAR. Hvis manglende respons til tross for oppnådd max dose, vurder tilleggsbehandling med G-CSF og evaluer effekt av behandling etter 8-(16) uker.
  - Vurdering av beinmargaspirat anbefales hvis ønsket behandlingseffekt ikke oppnås eller ved symptomer på sykdomsprogresjon (behandlingssvikt skyldes sykdomsprogresjon i 18-28 %).

Anbefaling EPO:

Anbefaling grad A, evidensnivå Ib



Anbefaling EPO + G-CSF:  
Anbefaling grad A, evidensnivå Ib

Anbefaling DAR ± G-CSF:  
Anbefaling grad B, evidensnivå IIa

## Lenalidomid

### Bakgrunn

Lenalidomid regnes som et immunmodulerende legemiddel (IMiD) som virker på E3 ubiquitin ligase cereblon, og induserer økt nedbryting av spesielle proteiner (casein kinase 1A1) som er viktige for MDS cellenes overlevelse. Virkningsmekanismen er fortsatt ikke fullstendig kartlagt (Fink EC, Ebert BL. *Blood*. 2015;126(21):2366-2369).

formaterte: Engelsk (USA)

formaterte: Engelsk (USA)

**Forventet effekt:** Av pasienter med lav risiko MDS og del5q får ca. 80 % en hematoloisk respons i den erytroide rekken (HI-E), >50 % blir transfusjonsuavhengige, og ca. 50 % oppnår cytogenetisk respons. (Lian et al. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165948) (Fenaux et al *Blood*;2011;118:3765-3776). Responsen har en median varighet på ca. 2 år.

### Indikasjon

Forutsetninger for behandling

- Lav eller veldig lav risk MDS
- Isolert delesjon 5q (del5q) eller del5q med bare ett annet cytogenetisk avvik (pasienter med ≥2 cytogenetiske avvik i tillegg til del5q eller avvik i kromosom 7, bør ikke få lenalidomid)
- Tap av respons på Epo +/- G-CSF eller lav sannsynlighet for respons ved den prediktive modellen (tabell ...)
- Umutert TP53 ved gensekvensering (< 2 % mutert TP53)

Hvis pasienten er kandidat for allo- SCT, må pasienten følges nøye med undersøkelse av mutert TP53 i benmargen hver 3-4. måned og med cytogenetik. Hvis mutert TP53 dukker opp i størrelse >2 %, bør lenalidomid seponeres.

Pasienter med mutert p53 har dårligere respons på behandling og økt risiko for transformasjon til AML under behandling med lenalidomid. (Jadersten et al *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1971-197 og Saft et al *Haematologica*. 2014;99(6):1041-1049.2014) Før behandling med lenalidomid er det derfor viktig å utelukke en mutert TP53 klon >2%. Benmargen må derfor undersøkes med NGS myeloid panel før oppstart med lenalidomid.

Vanligste bivirkninger av lenalidomid er neutropeni og trombocytopeni (grad III og IV ses hos ca. 50 %). Husk hyppige kontroller av blodtall etter start. Cytopeniene er oftest håndterbare

ved dosereduksjon eller ved tillegg av G-CSF ved neutropeni. (Lian et al. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165948). Alle seksuelt aktive pasienter i fertil alder må bruke effektive prevensjonsmidler grunnet fare for alvorlige fosterbivirkninger. Det anbefales ikke å bruke østrogenholdige prevensjonspreparater grunnet økt risiko for VTE.

Pasienter bør informeres om en litt økt risiko for annen primær malignitet (observert ved myelomatose) (Pfeilstocker M, *Blood*. 2016;128(7):902-910).

#### Dosering

Lenalidomid 10 mg gis x1 dag 1-21 med pause dag 22-28. Effekten synes å være bedre ved 10 enn ved 5 mg daglig (Fenaux et al *Blood*;2011;118:3765-3776). Ved eldre, svekkede pasienter og ved redusert nyrefunksjon (GFR 40-60ml/min) vurderer kan dosereduksjon vurderes.

#### Tap av respons

Ved tap av respons er det viktig å vurdere beinmarg med tanke på sykdomsprogresjon: blastøkning og/eller nyttilkomne cytogenetiske avvik. Det er økt risiko for progresjon til AML ved 2 eller flere cytogenetiske avvik i tillegg til del(5q). Lenalidomid må i så fall seponeres og sykdommen må betraktes og behandles som høy-risiko MDS (Lian et al. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165948) 2016)

#### Rekommendasjon Lenalidomid ved lav risk MDS med del(5q):

Rekomendasjon grad A, evidens level 1b

#### Immunsupprimerende terapi (IST)

##### Bakgrunn

- Immunsupprimerende terapi (IST) med ATG eller CsA kan bedre cytopenier og redusere transfusjonsbehovet hos pasienter med IPSS-R veldig lav-, lav- eller Intermediær risiko MDS med hypo- til normocellulær benmarg. IST med ATG fra hest eller kanin +/- Sandimmun har i kliniske studier gitt trilineære responser fra 16 % til 67%, gjennomsnittlig 30% (Aggarwal S et al. *Br J Haematol* 2011;153(5):568-581). Respons kan inntre i en eller flere linjer. Hest ATG, Pfizer (ATGAM) bør foretrekkes som 1. valg idet en stor retrospektiv studie demonstrerte høyere respons ved ATG fra hest sammen lignet med ATG fra kanin (Stahl, M et al . *Blood Adv* **2018**, 2 (14), 1765-1772). Randomisert studie har tilsvarende vist ved aplastisk anemi signifikant bedre effekt av ATG fra hest enn fra kanin.
- Vevstype HLA-DR-15 og/eller tilstedeværelse av PNH-klon, singel linje dysplasi og kort varighet av transfusjonsavhengighet kan være assosiert med respons (Stahl, M et al . *Blood Adv* **2018**, 2 (14), 1765-1772).

##### Indikasjon

- MDS med IPSS-R very low/low/intermediate
- Hypoplastisk eller normocellulær MDS uten sekundær benmargsfibrose
- Normal karyotype (unntaksvis er trisomi 8 akseptert)
- Fravær av ringsideroblaster

- Symptomatisk anemi og/eller trombocytopeni/nøytropeni. Individuell komorbiditet må vurderes.

#### **Forutsetning for IST:**

- Alder  $\leq$  70 år: ATG og Cyklosporin A (CsA)
  - ATG kan være forbundet med alvorlige bivirkninger som krever erfaring og ekspertise. Bør kun gis ved enheter der dette er tilgjengelig
    - Hest ATG, Pfizer (ATGAM); 40 mg/kg, d 1-4) bør foretrekkes Hvis behandlingen skal gjentas bør det brukes ATG fra kanin.
    - Kanin ATG, Genzyme (Thymoglobuline<sup>TM</sup>); 3.75 mg/kg d. 1-5
    - Kanin ATG, Fresenius (ATG-Fresenius<sup>TM</sup>); 20 mg/kg, d. 1-3
    - Prednisolon 1 mg/kg/dag på dag 1-14, trapp ned til null i løpet av dag 15-28 (Br J Haematol 2012;157(3):312-320  
CsA oralt 2.5 mg/kg x2. Dosejustering etter serumspeil (Ønsket CsA-speil 200 +/- 50)  
Obs. kreatininstigning, tremor, hypertensjon
  - Observasjon med tanke på serumsyke: utslett, artralgi/artritt og feber
  - Profylakse mot PJP og HZV i ett år, gjennomføres iht. lokale protokoller
  - Ikke indikasjon for tillegg av G-CSF eller TPO-agonist utenfor kliniske studier.
- Alder > 70 år: CsA alene

#### **Responseevaluering**

- I henhold til IWG 2019
- Respons kan være stabil. > 10 års varighet er rapportert
- Viktig: Respons kan inntre først etter 6-8 måneder
- Hvis progressiv sykdom etter 3-6 måneder eller manglende respons etter 6-8 måneder, vurder allogen stamcelletransplantasjon
- Hvis manglende respons etter 8 måneder, stopp CsA. Hvis minimal respons fortsett til 12 måneder. CsA skal trappes langsomt ned..

ATG + CsA ved hypoplastisk MDS:

**Anbefaling:** Grad A, evidensnivå 1b.

### **Jernchelering**

#### **Bakgrunn**

Siden mange pasienter med MDS er avhengige av regelmessig blodtransfusjoner og hver enhet blod inneholder 250 mg jern, vil disse pasientene ofte akkumulere store mengder jern Dette kan føre til overmetning av den fysiologiske systemiske «jern-carrieren» transferrin og forekomst av ikke transferrin-bundet jern sammen med dets reaktive fraksjon labilt plasmajern. I virkeligheten kan jern gi mange effekter som kan bidra til patogenese og komplikasjoner ved MDS (Gattermann N et al. Ann Hematologica. 2017;102(3)498-508). Det er foreløpig ingen studier som har vist effekt av jernchelering på langtidoverlevelse ved MDS slik som ved Thalassemi. Majoriteten av internasjonale guidelines anbefaler jernchelering ved Ferritin >1000/ 1500 ng/ml. Det er 3 ulike jernchelerende medikamenter tilgjengelig i

Norge; desferrioxamine (DFO) (må gis i.v. eller s.c.) og to per orale medikamenter desferasirox (Exjade) eller deferiprone (Ferriprox). I en stor prospektiv fase 2 studie ble 341 pasienter behandlet med deferasirox i et år (Gattermann N. et al. Leik. Res. 2019;34:1143). Reduksjon i Ferritin nivå og labilt plasma jern ble observert. Medikamentet var vel tolerert. De viktigste bivirkningene var gastrointestinale bivirkninger og påvirket nyrefunksjon som de vanligste bivirkningene. Det er ingen studier som har sammenlignet effekten av de ulike jernchelerende medisinene. I praksis er generelt oral chelering første valg. Hvis disse ikke er effektive eller tolerable, bør det skiftes til desferrioxamine. Målet med behandlingen er å forhindre toksisk jernavleiring i organer som bl.a. hjerte og lever ([Haematologica](#). 2019 Jul 5. pii: haematol.2018.212332. doi: 10.3324/haematol.2018.212332. [Epub ahead of print]. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. [Hoeks M<sup>1</sup>](#) et al)

Det er mange studier som tyder på at systemisk jernoverbelastning har negativ effekt på overlevelsen etter allo-SCT ved MDS (Wermke M et al. Clin Cancer Res 2012;18(23):6460)(Armand P Biol Blood Marrow Transplant.2014;20(8):1248) (Wermke M et al.Lancet Haematol. 2018;5(5):e201-) Transplantasjonsaktuelle MDS pasienter bør derfor starte jernchelering relativt tidlig før allo-SCT.

#### **Indikasjon for jernchelering**

Ved ferritin >1500 µg/l hos:

- Pasienter med forventet langvarig blodtransfusjonsbehandling (MDS- veldig lav-, lav- og intermedær risiko)
- Pasienter aktuelle for allo-SCT- særs viktig å unngå jernoverbelastning. Jernchelering er da indisert ved lavere ferritin enn 1500.

#### **Monitorering av jern chelering:**

Mål: Ferritin <1000 µg/l

### **Parenterale chelatorer:**

#### **Desferrioxamine (DFO) behandling**

- 40 mg/kg (20-50 mg) ved subcutan infusjon over 8-12 timer 5-7 dager i uken.
- Alternativt: DFO 5-10 g over 5 dager via portal infusjonspumpe i veneport samtidig som pasienten får blodtransfusjon.
- Vitamin C 2-3 mg/kg/d (bedre jernutskillelsen). Bør starte 4 uker etter oppstart av DFO. Obs. høyere dose med vit. C er assosiert med hjertearrytmier.
- Kontinuering 24 timers (uavbrutt) infusjon med DFO bør vurderes ved Ferritin persisterende >2500 og hjertesykdom.
- Ved alvorlig jernoverbelastning og utilstrekkelig effekt av DFO, kan kombinasjon med deferiprone eller deferasirox i vanlige doser prøves.

#### **Anbefaling:**

Anbefaling grad B, evidence nivå III.

#### **Orale chelatorer**

##### **Deferasirox behandling**

- Tabletter (90, 180 og 360 mg). Startdose 7-14 mg/kg. Vanlig vedlikeholdsdose: 14-28 mg/kg. Max-dose 28 mg/kg.
- Desferasirox bør unngås hvis nyresvikt.

- **Kontroll etter oppstart:** Ukentlig de første 4 uker, så månedlig: Kreatinin, ASAT, ALAT  
Hvis kreatinin >2ULN, bør deferasirox stoppes. Sjekk urin: Obs. nefritt. Restart på lave nivå.

**Anbefaling:**

Anbefaling grad B, evidence nivå IIa.

**Deferiprone behandling**

- 75 mg/kg (fordelt på 3 doser)
- Kan kombineres med DFO for å bedre jerncheleringen
- Kontroll etter oppstart: Blodtall ukentlig initialt for å utelukke deferiprone-indusert neutropeni. Meget sjelden. Forekomst er sannsynligvis < 1%.
- Anbefales ikke hos pasienter med preeksisterende alvorlig neutropeni.

**Anbefaling:**

Anbefaling grad B, evidence nivå III.

## Trombocytopeni

Trombocytopeni er observert hos 40 – 65 % av pasienter med MDS. Hos 12 % av alle MDS pasienter er blødninger primær dødsårsak. Behandlingsmulighetene er begrenset. Noen MDS-pasienter kan ha funksjonelle trombocyttdedefekter

### Platetransfusjoner

Platetransfusjoner kan effektivt øke platetallet kortvarig for å stoppe blødninger, eller før invasive prosedyrer. Ulempene er transfusjonsreaksjoner og alloimmunisering. Ved hyppige platetransfusjoner kan pasienten bli plater refraktær p.g.a alloimmunisering, og vil trenge trombocytter fra HLA-forlikelige givere.

**Anbefaling**

- Gi platetransfusjon til trombocytopen pasienter ved moderat eller alvorlig blødning (nærmest uavhengig av trombocytall)
- Profylaktisk platetransfusjon ved plater under et fastlagt trombocyttnivå, anbefales ikke som en regel hos pasienter med kronisk trombocytopeni.  
Indikasjon for platetransfusjon er blødninger (munnslimhinneblødninger, neseblødning o.l.)
- Transexamsyre (Cyklokapron) 500 – 1000 mg 3-4 ganger daglig kan gis til trombocytopen pasienter med blødningstendens.

## Trombopietin receptor agonister

Flere kliniske studier har testet de to Tpo receptoragonistene romiplostim (Nplate) og eltrombopag (Revolade). Det har vært bekymring rundt sikkerheten av medikamentene da noen studier med romiplostim, har vist blastøkning og tilfeller med progresjon til AML. Studier med eltrombopag har ikke anført samme risiko.

Siste Cochrane review (Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes. Cochrane Database Syst. Rev. 2017 Sep. 30;9) konkluderer med at

det var lite eller ingen evidens for forskjeller i mortalitet ved behandling med Tpo analoger vs placebo, Tpo analoger gav sannsynlig mindre blødningstendens. Det var lite eller ingen evidens for at behovet for trombocyttransfusjoner var mindre ved Tpo analoger. Det var fortsatt uklart om Tpo analoger gav økt transformasjon til AML.

Romiplostim har også blitt studert i en randomisert dobbelt blind placebo kontrollert studie. (Kantarjian HM. Lancet Haematol. 2018;5:e117). 36% pasienter fikk trombocyt respons med overlevelsesgevinst sammenlignet med placebo. -Det er publisert to randomiserte fase 2 studier med eltrombopag vs placebo. En studie ved INT-2 og HR MDS og AML med blaster < 50 % (Lancet Haematol 2018; 5: e34-43) viste signifikant færre klinisk relevante trombocytopenere events (trc < 10, platettransfusjon og grad ≥ 3 blødningsepisoder) i eltrombopaggruppen vs placebogruppen (54% vs 69%). Det var ingen økning i transformasjon til AML i eltrombopaggruppen. Den andre studien inkluderte pasienter med LR og INT-1 MDS(Lancet Haematol 2017;4: e127-36) og viste økt platerespons (47 % vs 3 %) og færre blødninger (14 % vs 42 %) i eltrombopaggruppen vs placebo.

Verken eltrombopag eller romiplostim har MDS som indikasjon. Det synes å være trygt å bruke dem, men foreløpig kun der blasttallet er <5% (Platzbecker et al. Blood.2019;133:196).

### **Infeksjonsprofylakse**

Det er ingen randomiserte studier som har vurdert profylaktisk bruk av antimikrobielle midler spesifikt ved MDS, med unntak av pasienter som behandles med AML-lik kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon. Det er nylig publisert en systematisk gjennomgang med konsensusbaserte anbefalinger fra et italiensk ekspertpanel. (Girmania,C. Blood Reviews, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.10.002>) Det anbefales ikke rutinemessig primær antibakteriell, antifungal eller antiherpes profylakse. Sekundær infeksjonsprofylakse kan vurderes ved tidligere alvorlige infeksjoner. Data vedrørende G-CSF er også begrensede. Det anbefales heller ikke bruk av G-CSF som primær infeksjonsprofylakse hos neutropene pasienter. Korttidsbruk kan vurderes under pågående alvorlig infeksjon, ved gjentatte alvorlige infeksjoner eller ved samtidig behandling med azacitidin eller decitabin. Langtidvirkende G-CSF har ikke blitt evaluert ved MDS og anbefales ikke.

### **HØY- og VELDIG HØY RISIKO MDS**

Prinsippet for behandling av pasienter med høy- og veldig høy risiko MDS er å modifisere sykdommens naturlige forløp, begrense sykdomsprogresjon og bedre overlevelsen. Alle pasienter i denne gruppen bør vurderes med tanke på allogen stamcelle transplantasjon

### **ALLOGEN STAMCELLETRANSPLANTASJON (ALLO-SCT)**

#### **Bakgrunn:**

Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) er eneste kurative behandling ved MDS (Saber et al. Blood. 2016;1: 478-484). Resultatene etter allo-SCT varierer betydelig. Sykdommens prognostiske faktorer sammen med pasientens generelle biologiske og psykiske helsetilstand er av avgjørende for utfallet (Shaffer BC,et al. J Clin Oncol. 2016; 16:1864-71). Recidiv er den hyppigste årsak til død med en total tilbakefallsandel (relapse rate; RR) på ca. 30 %. Total

transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) er blitt rapportert til å være 5-20 % [(Saber et al. Blood. 2016;1: 478-484. 28) (Shimoni A, J Hematol Oncol. 2016;9:11).)(Kröger N et al. J Clin Oncol 2017: 35: 2157-2164) (Ruutu T Haematologica. 2011;96:1344-1350).(De Witte T, Blood. 2017; vol 129, 1753-1762).

Flere ikke-randomiserte studier( Saber W et al Blood. 2016: vol1. 478-484)(. Shimoni A et al, J Hematol Oncol. 2016;9:118) og noen få randomiserte(Kröger N et al. J Clin Oncol 2017: 35: 2157-2164) har sammenlignet redusert intensiv kondisjonering (reduced intensive conditioning; RIC) med konvensjonell benmargsutryddende kondisjonering (myeloablative conditioning; MAC). De fleste studier beskriver ganske lik «overall survival” (OS). Årsakene til behandlingssvikten kan imidlertid være forskjellige. Ved MAC transplantasjon er transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) høyere mens recidiv forekommer hyppigere etter en RIC transplantasjon. Resultatene har bedret seg vesentlig i løpet av det siste 10-året. I tillegg har det vært mulig å transplantere eldre pasienter pga. bedre HLA matching med ubeslektet giver og etter at vi har tatt i bruk forbehandling med redusert toksisitet dvs. med Redusert Intensive Conditioning (RIC). Ved MDS har vi lovende resultater med et RIC-regime som består av Treosulfan og Fludarabine. Det er litt mer potent og har lavere tilbakefallsprosent enn ved et standard RIC regime, men uten tilsvarende høy TRM som etter konvensjonell MAC. I en studie ved Ruutu et al ble 45 MDS –pasienter behandlet med Treosulfan/Fludarabin. De hadde 2 års recidiv frekvens på 16 %, NRM 17 % mens OS var 71 % (Ruutu T et Haematologica. 2011;96:1344-1350):

#### **Ugunstige faktorer (høy-risk faktorer) for TRM:**

- Høy alder
- Avansert sykdom
- Terapi-relatert MDS
- Suboptimalt matched ubeslektet giver
- Høy komorbiditets-skår
- Karnofsky < 70%

#### **Risiko faktorer for tilbakefall:**

- Høy alder
- Avansert sykdomsstadium
- Høy- risiko (poor risk) cytogenetikk
- Varigheten av MDS
- Alvorlig benmargsfibrose
- Somatiske mutasjoner – spesielt de som involverer TP53, EZH2 eller RAS signalveiene (Lindsley RC et al, N Engl J Med. 2017 February 09; 376(6): 536–547).

Store retrospektive studier har funnet at prosent blaster i benmargen på tidspunktet for start av kondisjonering påvirker prognosen signifikant, men seleksjon og mortalitet relatert til cytoreduksjon bør tas i mente når resultatene tolkes (de Witte T et al. Blood. 2017; vol 129, 1753-1762)

#### **Indikasjon for allo-SCT ved MDS- og vurderinger rundt dette**

#### **Hvilke pasienter med MDS er aktuelle for allo-SCT – faktorer av betydning**

1. **Pasientens allmenntilstand:** Vi har ikke lenger øvre aldersgrense, men høy alder er en risikofaktor av vesentlig betydning. Alle pasienter med MDS uten vesentlig komorbiditet bør vurderes m.t.p. om de er aktuelle for allo-SCT. I totalvurderingen må tas i betraktning hvilken donor som er tilgjengelig (søskengiver, ubeslektet giver, 10/10 eller 9/10 match), komorbiditet og pasientens funksjonsstatus (bl.a. HCT comorbidity index, (Sorrer ML et al. Blood 2013;121:2854) **konf. side.**)
2. **Alvorlighetsgraden av MDS:** Ved IPSS-R: Høy- og veldig høy risiko (poor og very poor risk) er det indikasjon for allo-SCT. Ved intermediær risiko er det ofte indikasjon. Somatiske mutasjoner bør i slike tilfeller tas i betraktning. For pasienter som har «poor risk» cytogenetiske aberrasjoner, er det indikasjon for transplantasjon. Det samme tilsier oftest et blasttall på 8-9 %. Ved mutasjoner assosiert med dårlig risiko ved lav risiko MDS, bør allo- SCT i tidlig fase overveies selv om pasienten da er i en såkalt «good risk» situasjon ut fra IPSS-R.

Kommentert [ID1]: s. der denne er referert under AML

#### **Cytoreduktiv kjemoterapi før allo-SCT hos pasienter med intermediær, høy og veldig høy risiko MDS i henhold til IPSS-R.**

Cytoreduktiv kjemoterapi blir vanligvis gitt før SCT hos MDS pasienter med > 10% blaster i benmargen, men betydningen er ikke etablert siden randomiserte studier og konklusive retrospektive data mangler (Shaffer BC, J Clin Oncol. 2016 Jun 1;34(16):1864-71. de Witte T, Blood. 2017; vol 129, 1753-1762). På den annen side vil kjemoterapi øke risikoen for mortalitet og morbiditet og vil på den måten kunne forhindre muligheten for SCT.

- Pasienter som har blaster i benmargen  $\geq 10\%$ , bør bli vurdert for cytoreduktiv terapi.
- Behandlingen bør bli bestemt i nært samarbeid med det lokale transplantasjonsteamet og vanligvis bestå av azacitidine eller AML lignende kjemoterapi

#### **Vurdering med tanke på allo-SCT**

- Ved diagnose: **Vurder alltid om pasienten er kandidat for allo-SCT.** Det anbefales ikke å vente på sikker sykdomsprogresjon før en avgjørelse m.t.p. allo-SCT tas.
- Yngre pasienter og pasienter opp til 50 år bør vurderes m.t.p. om det kan foreligge en underliggende sjelden arvelig sykdom (Fanconi anemi, telomere-assosiert sykdom, Blackfan Diamond anemi eller andre) som kan ha betydning for valg av kondisjoneringsregimet
- Før en endelig beslutning m.t.p. allo-SCT tas, må pasienten bli grundig informert om fordeler og mulige komplikasjoner og ulemper ved en transplantasjon. Enhver pasient må bli individuelt evaluert og bør bli diskutert både med behandlende lege og med lege ved transplantasjonshuset.
- Evaluer pasienten for potensiell komorbiditet (I henhold til Sorror, Blood 2013, se. S. under AML).
- Pasienter der forventet recidiv fare er svært stor som ved kompleks karyotype, monosomier og/ eller mutert TP53 bør pasienten vurderes spesielt nøye hvis det i tillegg er komorbiditet av betydning. Det må vurderes om forventet gevinst er så stor at en transplantasjon kan forsvares når recidiv fasen og TRM tas i betraktning.
- Der allo-SCT er aktuelt, er det viktig straks å gå videre med HLA typing av familiemedlemmer – Foreligger en arvelig sykdom hos pasienten, må potensielle

Kommentert [ID2]: side under AML



familiegivere selv om de er symptomfrie, betraktes som bærere av samme sykdom og må screenes.

- Hvis søsken ikke er aktuelle, start søk etter ubeslektet giver.
- Alternative stamcellekilder (navlesterengsblod, stamceller fra mismatch giver eller fra haploidentisk giver) bør vurderes, men om dette kan brukes må ses i sammenheng med pasientens alder, sykdom og komorbiditet.
- Alle transplantasjonsrelaterte prosedyrer (kondisjonering, immunsuppresjon og støttebehandling) bør bli utført etter lokale guidelines. Det anbefales imidlertid at det brukes et begrenset antall kondisjoneringsregimer. Utvalget av regimer bør diskuteres i det nasjonale transplantasjonsmiljøet.

### **Anbefaling m.t.p. allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT)**

Anbefaling grad B, evidence level IIb.

#### **Hypometylerende behandling**

##### **Bakgrunn:**

*Azacitidin* er godkjent ved MDS INT-2, HR eller MDS-AML med 20-30 % blaster som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon. Det kan også vurderes i sjeldne tilfeller ved INT-1 og alvorlige cytopenier der alle andre behandlingsmodaliteter har sviktet. Pasienten bør ha forventet levetid mer enn 3 måneder. Dette skyldes at det ofte er nødvendig med minst 6 kurer før azacitidin har effekt. Azacitidin er det eneste medikamentet som har vist en gevinst i overlevelse for denne pasientgruppen (24 vs 15 måneder) (Fenaux et al. Lancet Oncol. 2009;10:223-232). Metaanalyser viser mindre effekt i andre randomiserte kliniske studier (median overlevelse 19 måneder) og i registerdata fra pasienter utenfor studier (median overlevelse 13-16 måneder) (Zeidan AM et al 2018).

Selv pasienter som kun oppnår bedring av perifere blodverdier, har økt overlevelse. Imidlertid er overlevelsesgevinst kun vist ved dosering 75 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1-7 i 28-dagers sykluser. Av praktiske hensyn brukes ofte dosering 100 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1-5 i 28 dagers sykluser. Et alternativ er 75 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 og dag 8-9, men det er ingen studier som har sammenlignet dette direkte med den opprinnelige doseringen. RM Shapiro og A Lazo-Langner viser i en metaanalyse mulig bedre effekt av dosering med 7 doser per syklus. Total responsrate (kombinasjon av komplett responsrate, partiell responsrate, hematologisk bedring) er i denne analysen 40-45 % for alle tre doseringsregimene, men totaloverlevelse lot seg dessverre ikke analysere (Shapiro RM, Lazo-Langner A 2018). Flere studier støtter respons på 40-50 % (komplett, partiell eller hematologisk bedring). Responsen er oftest kortvarig med median responsvarighet på ca. 1 år (Platzbecker et al. Blood 2019;133:1096).

Det diskuteres i svært mange fagmiljøer om pasienter som skal stamcelletransplanteres bør få hypometylerende behandling eller AML lignende kjemoterapi før allo-SCT. Store retrospektive analyser har demonstrert at resultatene for pasienter som har mottatt enten den ene eller den andre forbehandlingen er like (Damaj G et al J. Clin. Oncol.2012;18:466). Siden studiene ikke har vært randomisert og er retrospektive, kan ingen sikre konklusjoner treffes. I majoriteten av pasienter aktuelle for allo-SCT er hypometylerende behandling løpende brukt i det minste som «bridge» i den tiden det tar å finne en aktuell giver til pasienten (Damaj G et al J. Clin. Oncol.2012;18:466)(Voso MT et al. Ann Oncol 2017;28(7):1547-1533) . Erfaring tilsier at ved relativt lav cellularitet i benmargen, forblir mange MDS pasienter meget langvarig aplastiske/ cytopene med påfølgende morbiditet/ mortalitet etter AML induksjonskur. I slike tilfeller bør det foretrekkes å gi hypometylerende behandling som forbehandling før allo-SCT.

Kommer vi tidlig til ved en intermediær – høy risiko- sykdom, vil «bridging» med hypometylerende behandling frem til giver blir funnet kunne hindre transformasjon til AML uten at pasienten blir svært cytopen. Velger en å gi hypometylerende behandling før en ev. allo-SCT er det viktig å følge sykdomsutviklingen. Vidaza kan virke etter 2 cykluser, men trenger ikke ha effekt før etter 6. Ved en aggressiv sykdom vil ikke hypometylerende behandling rekke å ha effekt. Hvis det er en aggressiv, raskt utviklende sykdom, bør AML induksjonskur velges som forbehandling før allo-SCT. Velges hypometylerende behandling, må benmargen sjekkes ved tegn til progresjon og i alle tilfeller etter 2-3 cykluser. Ved tegn til progresjon, må det gis AML-induksjonskur. Noen få pasienter som var uaktuelle for allo-SCT før oppstart med Vidaza, kan oppnå så god effekt at de bør vurderes for stamcelletransplantasjon ved progresjon av sykdommen (V et al. Leukemia Research 38 2014:1381-1391).

#### **Indikasjon for Vidaza:**

- MDS med IPSS-R høy og veldig høy risiko ikke aktuelle for allo-SCT
- MDS med IPSS-R intermediær risiko – særlig hvis IPSS-R er >3
- MDS-intermediær-, høy og veldig høy risiko som «bridge» til allo-SCT
- Forventet levetid > 3 måneder.

#### **Behandling med azacitidine.**

Dosering: Azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1-7 hver 28. dag eller azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1-5 og dag 8-9 hver 28. dag eller azacitidin 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 hver 28. dag

Det trengs vanligvis 4-6 behandlingsskurer for å oppnå effekt (Fenaux et al Lancet Oncology 2009). Dersom det ikke er mistanke om progresjon underveis, bør man vente til etter 6 kurer før responsevaluering med benmargspirat.

Ved tvil om behandlingsrespons, vent 6-8 uker før ny benmargsvurdering. Støttebehandling med G-CSF og profylaktisk antibiotika kan vurderes ved nøytropene infeksjoner. Ved respons, men økende cytopenier eller dårlig toleranse, kan doseintervall økes til 5-6 uker, alternativt kan dosen reduseres. Behandlingen bør fortsette til progresjon av sykdom dersom pasienten tåler behandlingen. Hvis behandlingen stoppes, får pasienten recidiv. For responderende pasienter, er forventet responstid 6-24 måneder. Ved sykdomsprogresjon etter svikt på azacitidine er prognosen dårlig med median overlevelse under 6 måneder

#### **Anbefaling Grad A, evidensnivå 1b**

**Decitabin** kan vurderes ved intoleranse for azacitidin. Det er ikke vist økt overlevelse ved Decitabin ved MDS, og det er derfor ikke godkjent av EMA for denne indikasjonen. I Norge er Decitabin godkjent for pasienter med primær eller sekundær AML som ikke er kandidater for standard induksjonsbehandling. Det er godkjent av FDA for MDS og AML. Små retrospektive studier viser ingen klinisk signifikant effekt av å bytte til decitabin ved svikt på azacitidin (Harel et al 2015).

Noen små studier tyder på at decitabin (5 eller 10 dagers kur) gir høyere responsrate hos pasienter med TP53-mutasjoner med forbigående utrydding av de muterte cellene (Welch JS et al N Engl J Med 2016;375(21):2023-36) Chang CK et al Br J Haematol 2017 Feb;176(4):600-8). Det ser imidlertid ut til at det er nærmest tilsvarende effekt med azacitidine (Montalban-Bravo G. et al NEJM 2017;37:796). Pga. mangel på prospektive randomiserte studier, anbefales ikke det ene hypometylerende medikamentet fremfor det andre ved mutert TP53 (Platzbecker et al Blood 2019;133:1102).

Dosering: Decitabin 20 mg/m<sup>2</sup>/dag dag 1-5 hver 28. dag (Welch JS et al N Engl J Med 2016;375(21):2023-36))

Anbefalingsnivå B, evidensnivå IIb

**AML-lignende cytostatika** kan vurderes for unge pasienter uten signifikant komorbiditet med prognostiske faktorer som tilsier bedre sjanse for behandlingsrespons (normal LD, leukocytter under  $4 \times 10^9/l$  og fravær av cytogenetiske avvik med dårlig prognose). En fordel er raskere remisjon enn ved hypometylerende behandling, men en betydelig andel dør i løpet av den første induksjonskuren. Behandlingen gir ikke forlenget overlevelse. AML-lignende cytostatika er også et alternativ for pasienter uten betydelig komorbiditet, med godt funksjonsnivå med gode prognostiske faktorer som har ikke hatt respons på azacitidin eller hatt progresjon under behandling.

Dette bør ofte gis som forbehandling til yngre høy- /veldig høyrisiko MDS pasienter med høyt blasttall før allo-SCT

Dosering: Induksjonskur som ved AML (se eget kapittel i handlingsprogrammet).

Anbefalingsnivå B, evidensnivå IIa

## Lavdosert kjemoterapi

### Bakgrunn

Gode forskningsdata for å anbefale rutinemessig bruk av lav-dosert kjemoterapi mangler, siden ingen data viser en gevinst for overlevelse eller redusert AML-transformasjon, i en uselektert gruppe pasienter. Unntaksvis kan lav-dosert cellegift med melfalan, eller cytarabin, anbefales til enkeltpasienter for å redusere leukocytose og/eller blastandel i benmargen og for å snu cytopeni-utvikling.

### Melfalan

5 studier med 98 inkluderte pasienter viste at pasienter med høy-risiko MDS eller AML med hypocellulær benmarg, og fravær av ugunstig cytogenetikk, kan oppnå respons på lavdosert melfalan. 51 pasienter i studiene responderte, 31 med komplett respons. CR varer ca. 12 måneder. Melfalan 2 mg tablett gis daglig i maksimalt 8 uker, toksisiteten på kort sikt er mild. (Omoto E et al. *Leukemia*, 1996. **10**(4): p. 609-14). (Denzinger et al. *British Journal of Haematology*, 2000. **108**(1): p. 93-95). (Kerr R. et al *Leukemia*, 2000. **14**(5): p. 953). Whittle, A.M., et al. *Leuk Res Rep*, 2013. **2**(1): p. 9-11).

**Indikasjon:** Symptombgivende hypocellulær høy risiko MDS eller MDS/AML med fravær av flere enn to cytogenetiske forandringer eller kromosom 7 forandringer.

**Dosering:** Melfalan 2 mg daglig fram til respons, maksimalt 8 uker. Ved recidiv kan melfalan behandlingen startes på nytt (i samme dosering) og vil kunne gi ny komplett remisjon, Behandlingsvarigheten vil oftest være kortere enn den første. Det kan ytterligere gjøres et 3. forsøk, men remisjonsperioden pleier å bli kortere for hver gang.. Nye cytogenetiske avvik kan utvikles i forløpet.

Recommendation grade B, evidence level IIb.

## **Kronisk myelomonocytteleukemi (KMML)**

### **Innledning**

#### **Definisjon**

Kronisk myelomonocytteleukemi (KMML) kjennetegnes av persisterende monocytose i perifert blod  $\geq 1 \times 10^9/L$  og der monocytene utgjør  $\geq 10\%$  av leukocytene (Arber DA, Blood. 2016;127(20):2391-). KMML har både myeloproliferative og dysplastiske trekk. Se tabell 1 for diagnostiske kriterier.

**Tabell 1: Definisjon av KMML etter WHO 2016 klassifikasjonen**(Arber DA, Blood. 2016;127(20):2391)

<b>De 4 første kriteriene må være til stede for å stille diagnosen:</b>	
1.	Persisterende monocytose i perifert blod ( $\geq 1 \times 10^9/L$ ) der monocytene må utgjøre $\geq 10\%$ av leukocytene
2.	Ikke kriterier for kronisk myelogen leukemi, primær myelofibrose, polycytemia vera eller essensiell trombocytose*
3.	Ikke påvist rearrangement av PDGFRA, PDGFRB eller FGFR1 eller PCM1-JAK2 fusjon ved samtidig eosinofili
4.	$< 20\%$ blaster i blod eller beinmarg (Inkluderer myeloblaster, monoblaster og promonocytter)
5.	Dysplasi i en eller flere myeloide cellerekker
<b>Punkt 5 kan mangle hvis de 4 andre kriteriene og et av de følgende tilfredsstilles:</b>	
•	Monocytosen har persistert $> 3$ måneder og andre årsaker til monocytosen er ekskludert
•	Det er påvist klonale cytogenetisk eller molekylærgenetiske avvik i hematopoietiske celler**

\*Myeloproliferative neoplasier (MPN) kan gi monocytose i forløpet og ligne KMML. Tidligere MPN utelukker KMML.

\*\*Påviste mutasjoner i gener ofte assosiert med KMML (f. eks. TET2, SRSF2, ASXL1, SETBP1) kan brukes til å støtte diagnosen KMML, men noen av disse kan forekomme hos eldre uten sykdom slik at de genetiske resultatene må tolkes med forsiktighet.

#### **Årsak og forekomst:**

Insidensen er rundt 1/100 000/år (Itzykson R, the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150).

10 % av tilfellene er terapi-relatert, dvs. sekundær til tidligere cytostatika eller strålebehandling (Patnaik MM, Am. J. of Hematology. 2018;93(1):65-73). KMML rammer primært eldre  $> 60$  år, og median alder ved diagnostetidspunkt er 73-75 år. Sykdommen er hyppigere hos menn enn hos kvinner med ratio rundt 2:1. Arvelig faktorer som predisponerer for KMML er ikke kjent.

#### **Diagnostisk utredning**

I WHO 2016 klassifikasjonen er KMML blitt en undergruppe under Myelodysplastiske/myeloproliferative neoplasier (WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017, s. 81)

WHO 2016 klassifikasjonen opprettholder FAB gruppens inndeling fra 1994 om å skille mellom en myelodysplastisk form (MD-KMML) med leukocyt tall  $< 13 \times 10^9/L$  og en myeloproliferativ form (MP-KMML) med leukocyt tall  $\geq 13 \times 10^9/L$  (1). Denne inndelingen

har klinisk, behandlingsmessig og prognostisk betydning (Itzykson R, F HemaSphere. 2018;2(6):e150).

MP-KMML har dårligere prognose( Such E, Blood. 2013;121(15):3005-15.). Andelen av blaster i perifert blod og benmarg er også av prognostisk betydning, og WHO 2016 klassifikasjonen deler KMML inn i 3 grupper ut fra blastandelen. Se tabell 2. Det anbefales å kategorisere KMML i henhold til blastandel og MD/MP-KMML(Itzykson R, the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e1502).

**Tabell 2. WHO 2016 KMML subtype basert på blastandel**

KMML grupper	Blastandel i blod*	Blastandel i benmarg*
KMML-0	< 2 %	< 5 %
KMML-1	2-4 %	5-9 %
KMML-2	5-19 %	10-19 % eller når Auer staver er til stede

\*Inkluderer myeloblaster, monoblaster og promonocytter

### Symptomer og kliniske funn

MD-KMML og MP-KMML tenderer til å presentere seg forskjellig klinisk. MD-KMML kjennetegnes av cytopenier, som kan medføre blødningstendens, gjentatte infeksjoner og behov for transfusjoner (Patnaik MM,. Br J Haematol. 2014;165(3):273-86). Pasienter med MP-KMML presenterer seg med leukocytose, og de har ofte forstørret lever og milt, samt konstitusjonelle symptomer som feber, nattesvette, utmattelse og skjelettsmerter (Patnaik MM,. Br J Haematol. 2014;165(3):273-86). Rundt 20 % av KMML pasientene har tidligere, samtidige eller påfølgende autoimmune sykdommer eller udefinerte systemiske inflammatoriske sykdommer( Zahid MF, . 2017;58(6):1488-93.7). Leukemiske hud infiltrater og serøse effusjoner (pleural, perikardiell og peritoneal) kan også forekomme. KMML er assosiert med systemisk mastocytose. Se derfor etter urtikaria pigmentosa (utslett)

### Diagnostikk ved KMML:

**Blodprøver:** Hb, trombocytter, hvite med differensialtelling, blodutstryk, MCV, LD, haptoglobin, bilirubin, reticulocytter, ASAT, ALAT, ALP, Kreatinin, CRP, Immunglobuliner, serumelektroforese, ANA og lysozym (enzym som forekommer i monocytter, særlig i udifferensierte monocytter).

Differensialdiagnostiske prøver for å utelukke andre årsaker til monocytose (Tbc, sarcoidose, kroniske soppinfeksjoner, subakutte endokarditter, leishmaniasis, SLE o.l.). Tryptase hvis assosiert systemisk mastocytose mistenkes

Flowcytometri av perifert blod er nyttig ved diagnosetidspunktet.

Blodprøver til molekylærpatologisk undersøkelse ved diagnose: BCR-ABL1.

Mutert kit(D816V) hvis systemisk mastocytose mistenkes.

**Benmargsprøver ved diagnosetidspunktet:** Benmargaspirat til morfologisk vurdering, flowcytometri og cytogenetisk undersøkelse. PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 og PCM1-JAK2 bør

fortrinnsvis tas i benmarg (bedre sensitivitet), men bare hvis eosinofili forekommer. NGS myeloid panel bør gjøres hos alle som er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon. Det bør også gjøres cristiabiopsi.

- **Benmargaspirat til morfologisk undersøkelse.**

KMML karakteriseres av: Monocytose i blod og benmarg. Ofte fins både normale og abnorme monocytter. Abnorme monocytter (ofte mer umodne): De er granulerte, har tettere kromatin og mer uttalte kjerneinnbuktninger, folder og mer grålig cytoplasma enn promonocytter og monoblastere. Monoblastene er store, har rund kjerne. Kjernen har distinkte nukleoler. Cytoplasma kan inneholde vacuoler og fine granula. Promonocytene har mer irregulære og noe mer foldede kjerner. Disse 3 typer monocyttoide celler (patologiske monocytter, promonocytter og blaster) med ulik modenhetsgrad kan være vanskelige å skille fra hverandre. Dertil kan abnorme monocytter (med granula i cytoplasma) og promonocytter være vanskelige å skille fra dysplastiske hypogranulære myelocytter og promyelocytter. Blaster og promonocytter regnes som blastpopulasjonen ved KMML. I denne sammenheng kan Esterase- (farger monocytter, myeloblastere og monoblastere) og Peroxydase- (Diamin-Benzidin-peroxydase; DAB) fargning (farger kornene i myelocytter/ promyelocytter) være nyttig. Ved klassifiseringen i de ulike KMML gruppene adderes promonocytter og blaster og regnes som blaster. (WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2017, s. 81)

Hvis blaster og promonocytter utgjør 20 %, foreligger AML. Dysplasi i de myeloide rekkene er som beskrevet for MDS.

- **Flowcytometri**

De flowcytometriske avvikene som kan sees i benmargen ved KMML er for en stor del de samme som beskrevet for MDS, men må tolkes i lys av funn av monocytose i blod. I tillegg til påvisning av fenotypiske avvik både i myeloide precursorceller, i monocytt- og granulocyttlinjen kan flowcytometri bidra til vurdering av relativ andel CD34+ celler, promonocytter og monocytter. Avvik på monocytene ved KMML kan som ved MDS, være økt ekspresjon av CD56, avvikende ekspresjon av CD2 og ofte redusert ekspresjon av HLA-DR, CD64, CD36 m.m. (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017, Revised 4th Edition) Økt andel klassiske monocytter i blod (CD14+, CD16-) er nylig beskrevet som et typisk trekk ved KMML, og kan med høy sensitivitet og spesifisitet bidra til å skille KMML fra reaktiv monocytose og MDS (Blood 2017; 130: 832–835 Selimoglu-Buet D, Eur J Haematol 2015 Aug;95(2):168-76 Shen Q.)

- **Cytogenetisk**

Abnorme kromosomer påvises i 20-30 %. Hyppigst forekommende er trisomi 8, kromosom 7 defekter (monosomi 7 og del(7q), trisomi 21 og kompleks karyotype. Som ved MDS er cytogenetikken av vesentlig prognostisk betydning.

- **Molekylærpatologiske undersøkelser (kan tas i blod):**

KML bør utelukkes med RT-PCR/FISH mot BCR-ABL1.

Hvis det er usikkerhet om diagnosen KMML, vil tilstedeværelse av JAK2, CALR eller MPL støtte diagnosen myeloproliferativ neoplasi framfor KMML. Ved eosinofili bør det gjøres undersøkelse m.t.p. tilstedeværelse av kromosom-rearrangement som involverer PDGFRA, PDGFRB og FGFR1 samt PCM1-JAK2 fusjon. Disse prøvene kan tas i blod, men de bør fortrinnsvis tas i benmarg.

- **NGS myeloid panel:** Gjennomsnittlig kan 10-15 somatiske mutasjoner bli funnet i det kodende området for genomet ved KMML. Sammenlignet med AML og MDS er spekteret av mutasjoner ved KMML mer homogent. Ved sekvensering av 20 gener, kan en klonal abnormalitet oppdages hos > 90 % av KMML pasientene. Type og størrelse av mutert klon kan støtte diagnose og si noe prognostisk ved KMML.

Mutasjoner i TET2, SRSF2, ASXL1 er de hyppigst forekommende ved KMML og er alle assosiert med dårlig prognose sammen med SETBP1, RUNX1, N-RAS, CB1 og EZH2 (Itzykson R. et al. European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150). NGS myeloid panel bør gjøres hos alle pasienter med KMML som er aktuelle for allo-SCT.

- **Cristabiopsi:** Undersøkelsen er av betydning for vurdering av cellularitet, grad av fibrose, vurdering av dysplastiske/ patologiske megakaryocytter og ev. funn av assosiert systemisk mastocytose (ikke helt sjelden ved KMML).

## Prognose.

### Prognostiske scoringssystemer

Flere prognostiske scoringssystemer er tatt i bruk. IPSS-R er av begrenset verdi da den ikke kan benyttes for myeloproliferativ KMML. **CPSS** (CMML-specific Prognostic Scoring System) er et nyttig verktøy som er basert på 558 pasienter, samt validert for 274 pasienter (Such E., Blood. 2013;121(15):3005-15). Prognostiske faktorer er inkludert i CPSS: WHO subtype basert på blastandel i perifert blod og benmarg (tabell 2), FAB subtype basert på leukocyt tall, KMML-spesifikk cytogenetisk risiko gruppe og transfusjonsavhengighet. Det kan gis 1 poeng per variabel med unntak av høy risiko cytogenetikk som genererer 2 poeng. Se tabell 3. CPSS differensierer pasientene inn i 4 risikogrupper: Lav (0 poeng), Intermediær 1 (1 poeng), Intermediær-2 (2-3 poeng) og Høy (4-5 poeng). Gruppene hadde signifikant forskjellig median overlevelse og tid til transformasjon til AML Table 5A (Such E, Blood. 2013;121(15):3005-154).

**CPSS-Mol** er en videreføring av CPSS som også inkluderer 4 molekulære mutasjoner: ASXL1, NRAS, RUNX1 og SETBP1 (Elena C, Blood. 2016;128(10):1408-17). De 4 mutasjonene kombinert med cytogenetisk risiko gruppe i CPSS utgjør variabelen genetisk risiko gruppe (Tabell 4 a), som igjen integreres i en total score sammen med variablene blastandel i benmarg, leukocyt tall og transfusjonsavhengighet. Se tabell 4b. Denne modellen identifiserer 4 risikogrupper (Lav, Intermediær 1, Intermediær 2 og Høy) med signifikant forskjellig median overlevelse og tid til transformasjon til AML (Tabell 5 B) (Elena C, Blood. 2016;128(10):1408-17). I CPSS-Mol ble 48 % av pasientene byttet til en høyere risikogruppe sammenlignet med CPSS. Det ble beregnet at mutasjonene kunne forklare 15-24 % i variabiliteten av klinisk fenotype. Forskjellen mellom median overlevelse og transformasjon til AML ved bruk av CPSS og CPSS-mol fremgår av Tabell 5 A og B. Det anbefales at alle pasienter aktuelle for allo-SCT får utført NGS myeloid panel som inkluderer de 4 mutasjonene som inngår i CPSS-mol score.

**Tabell 3. CPSS score** (Such E., Blood. 2013;121(15):3005-15)

Prognostisk variabel	Poeng		
	0	1	2

WHO subtype	KMML-1	KMML-2	
Leukocyt tall	< 13 x 10 <sup>9</sup> /L	≥ 13 x 10 <sup>9</sup> /L	
Cytogenetikk*	Lav	Intermediær	Høy
Transfusjonsavhengighet**	Nei	Ja	

\*Cytogenetisk risiko klassifisering:

Lav: Normal eller isolert tap av kromosom Y.

Intermediær: Andre abnormaliteter.

Høy: Trisomi 8, kompleks karyotype (≥ 3 abnormaliteter) eller kromosom 7 anomalier.

\*\*Definert som minst 1 erytrocytt enhet hver 8. uke over en periode på 4 måneder.

**Tabell 4a: KMML genetisk risiko gruppe score** (Elena C, Blood. 2016;128(10):1408-17.)

	CPSS cytogenetisk risiko gruppe*	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
<b>Variabel score</b>					
0	Lav	Umutert	Umutert	Umutert	Umutert
1	Intermediær	Mutert	Mutert	-	Mutert
2	Høy	-	-	Mutert	-
<b>Genetisk risiko gruppe</b>	<b>Score</b>				
Lav	0				
Intermediær-1	1				
Intermediær-2	2				
Høy	≥ 3				

\*CPSS cytogenetisk risiko gruppe er definert i henhold til tabell 3.

**Tabell 4b. CPSS-Mol** (Elena C, Blood. 2016;128(10):1408-17.)

	Genetisk risiko gruppe*	Blastandel i BM	Leukocyt tall	Transfusjonsavhengighet*
<b>Variabel score</b>				
0	Lav	< 5 %	< 13 x 10 <sup>9</sup> /L	Nei
1	Intermediær-1	≥ 5 %	≥ 13 x 10 <sup>9</sup> /L	Ja
2	Intermediær 2	-	-	-
3	Høy	-	-	-
<b>CPSS-Mol risiko gruppe</b>	<b>Score</b>			
Lav	0			
Intermediær-1	1			
Intermediær-2	2-3			
Høy	≥ 4			

\*Genetisk risiko gruppe er definert i henhold til tabell 4a.

\*\*Definert som minst 1 erytrocytt enhet hver 8. uke over en periode på 4 måneder.



**Tabell 5 A. CPSS score relatert til overlevelse og AML utvikling** (Such E., Blood. 2013;121(15):3005-15)

Risikogruppe	Score	Overall survival (median) mnd	AML transformasjon (%)	
			2 år	5 år
Lav	0	72	7	13
Intermediær-1	1	31	14	29
Intermediær-2	2-3	13	37	60
Høy	4-5	5	73	73

**Tabell 5B. CPSS-mol score relatert til overlevelse og AML utvikling** (Elena et al. Blood 2016;128:1408)

Risikogruppe	Score	Overall survival (median) mnd	AML transformasjon (4 år) %
Lav	0	Ikke nådd	0
Intermediær-1	1	64	3
Intermediær-2	2-3	37	21
Høy	4-5	18	48

Det kan bemerkes at de prognostiske scoringene for KMML har blitt etablert på pasienter med median alder 70 år. Disse pasientene har gjerne tilleggssykdommer/ plager som kan influere på resultatene. Scoringssystemene bør derfor tolkes med varsomhet hos yngre pasienter.

#### **Anbefaling for diagnose og prognose av pasienter med KMML**

- Alle pasienter bør klassifiseres i henhold til WHO 2016 klassifikasjonen
- Alle pasienter bør risiko stratifiseres i henhold til CPSS og alle transplantasjonsaktuelle bør i tillegg stratifiseres etter CPSS-mol  
Det innebærer at myeloide mutasjoner bør sjekkes hos alle pasienter som skal stamcelletransplanteres.
- Noen pasienter kan ha assosiert systemisk mastocytose (SM) (SM-AHN-KMML)

#### **Behandling:**

**Indikasjoner for behandling** er feber, vekttap / avmagring, cytopeni, symptomatisk splenomegali og sykdomsprogresjon med økende blast tall. Andre leukemiske manifestasjoner, som gingival hyperplasi, leukemiske infiltrater i huden, lavgradig DIC eller alvorlig DIC-fibrinolyse, kan også være indikasjoner for behandling.

Ulike forhold knyttet både til pasients helsetilstand (bl.a. alder, funksjonsnivå, komorbiditet, kognitiv funksjon og livskvalitet) og forventninger kan påvirke klinisk resultater og bør vurderes ved valg av behandling (*Itzykson R From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150*).

Allogen stamcelletransplantasjon representerer det eneste potensielt kurative behandlingsoalternativet (Patnaik MM, American journal of hematology. 2018;93(6):824-40). KMML-0 uten (eller med kun milde asymptomatiske) cytopenier eller større myeloproliferasjon kan observeres uten behandling. Det er ingen definerte cytopeni nivåer for å starte behandling, men det er vanlig å basere seg på MDS kriterier som hemoglobin <10 g/L, trombocytter < 30 x 10<sup>9</sup>/L eller blødning (*Itzykson R From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150*).

I nye guidelines fra EHA 2018 angis det at man kan vurdere kort steroid kur ved KMML-0/1 med alvorlig trombocytopeni og mistanke om immunologisk årsak (*Itzykson R From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150*). Ved KMML med assosierte immunologiske symptomer er det også aktuelt å gi steroider.

EPO kan benyttes i henhold til anbefalinger for lavrisiko MDS, men uten samtidig bruk av G-CSF.

Allogen stamcelletransplantasjon representerer det eneste potensielt kurative behandlingsoalternativet (Patnaik MM, American journal of hematology. 2018;93(6):824-40). Vurder transplantasjon ved både KMML-1 og KMML-2.

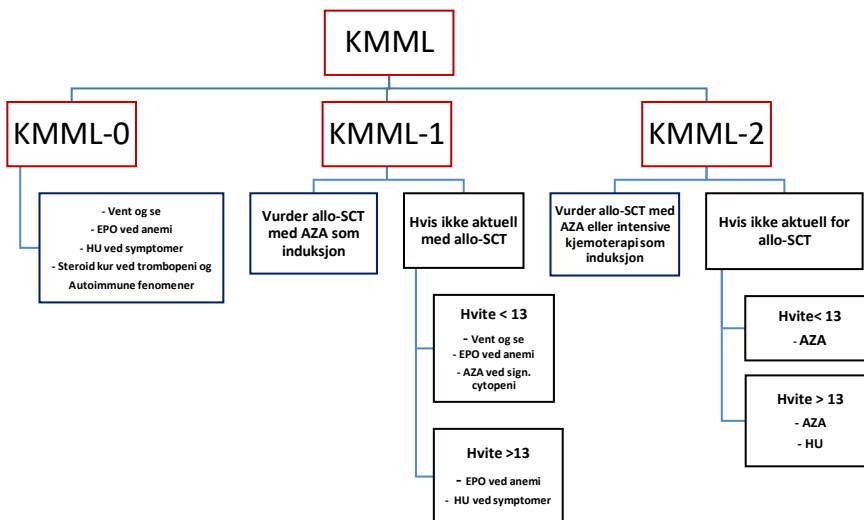
KMML er generelt en kjemoresistent sykdom og intensiv kjemoterapi er ikke anbefalt med unntak av der det brukes ved KMML-2 som bro til transplantasjon (*Itzykson R From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150*).

## BEHANDLING OG OPPFØLGING ved KMML - RESYME

- Vurder allo-SCT ved KMML-1 og KMML-2 hvis akseptabel komorbiditet  
Ingen øvre aldersgrense. Blastandel før transplantasjon bør være < 5 %
- Behandling i henhold til behandlingsalgoritme Figur 1
- Ved anemi. Transfunder med tanke på livskvalitet. Pasienten bør være medbestemmende med tanke på Hb nivå
- Jernchelerende behandling ved Ferritin  $\geq 1500$  eller etter ca. 25 enheter blod hos pasienter med KMML-0 og KMML-1. For transfusjonsavhengige pasienter aktuelle for allo-SCT er jernoverbelastning svært ugunstig, og jernchelering bør derfor starte tidligere.

- Oppfølging: Regelmessig spesielt for pasienter med KMML-1 som er aktuelle for allo-SCT

Fig 1. Behandlings algoritme



### Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) ved KMML

Allo-SCT er fortsatt eneste kurative behandling for KMML, men recidivfrekvensen er bekymringsfull høy. Et hovedspørsmål er hvilke pasienter som vil ha nytte av allo-SCT og når dette skal gjøres. Det foreligger ingen randomiserte studier som kan gi svar på dette. CPSS (Elena C, Blood. 2016;128(10):1408-17) (tabell 3 og 5A) ble validert i 209 pasienter av Duong og kolleger i 2015. Det var en forskjell i 5-års sykdomsfri overlevelse (DFS) mellom lav/intermediær-1- og intermediær-2/høy risiko CPSS (26 % mot 14 %) og i overall survival (OS) (44% mot 18%), respektivt. Mortalitet ved høyere risiko CPSS var oftere relatert til recidiv enn ved lavere CPSS score. Andre faktorer som signifikant predikerte utkommet var «performance status» (Karnofsky) (bedre hvis >90 %) og graft kilden (bedre ved perifere stamceller). Langtids DFS var 26 % i hele populasjonen, men bare 14% i Intermediær-2/høy

risiko gruppen (Duong et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:S30-S31). Dette ble også bekreftet i studie der 209 KMML pasienter fra 2001-2015 fikk utført allo-SCT og ble registrert i Center for International Blood and Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR). Median alder 57 år (23-74). Ved multivariant analyse predikerte Karnofsky status, CPSS score og graft kilde overlevelse. 5 års overlevelse i dette materialet var: for lav/intermediær risiko: 44 % og i intermediær-2/høy risiko 19% (Liu H et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:767). I en EBMT retrospektiv studie med 513 KMML pasienter var 4-års NRM 41%, recidiv frekvens 32%, recidivfri overlevelse 27% og overall survival 33% (Symeonidis A, van Biezen A. de Wreede L et al. *Br J Haematology* 2015). Den eneste signifikante prognostiske faktor for overlevelse i en multivariant analyse var nærvær av komplett remisjon før oppstart kondisjoneringen (Symeonidis A, van Biezen A. de Wreede L et al. *Br J Haematology* 2015). Derfor bør allo-SCT overveies tidlig etter diagnose eller etter oppnådd best mulig remisjon. Intensiv kjemoterapi (AML induksjonskur) gir i høyere grad komplett remisjon enn hypometylerende behandling. Dette resulterer i redusert recidiv frekvens og bedrer DFS, men materialene som viser dette tar ikke nødvendigvis hensyn til de pasientene som ikke får allo-SCT pga. terapi-relatert toksisitet. Verdien av primær induksjonsterapi er derfor ikke klar siden randomiserte studier mangler. To nylige retrospektive studier har demonstrert at pre-allo-SCT terapi med azacitidin for pasienter med KMML kan gi samme utfall etter allo-SCT som forbehandling med AML induksjonskur (Damaj G *J Clin Oncol.* 2012;30:4533)(Potter VT et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1615). På den annen side er frekvensen av komplett remisjon vesentlig høyere etter AML induksjons kur (Symeonidis A, van Biezen A. de Wreede L et al. *Br J Haematology* 2015). AML Induksjonskur kan derfor være beste forbehandling før allo-SCT for utvalgte, medisinsk spreke pasienter med stor tumor byrde. Behandling med hypometylerende før allo-SCT bør kanskje i det vesentlige gis til pasienter med ikke ubetydelig komorbiditet eller som en «bridge» til allo-SCT i påvente av donor. (Robin et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:1-2). Hypometylerende behandling kan gis hvis pasienten har mutasjon i TET2 og villtype ASXL1 idet responsraten da synes å være bedre. (Bejar et al *Blood* 2014;124:124;).

Somatiske mutasjoner synes å være uavhengige prognostiske faktorer for KMML. CPSS-mol som inkorporerer mutasjonene RUNX, NRAS, ASXL1 og SETBP (konf. tabell 4a-b og tabell 5) gir prognostisk tilleggsinformasjon (Elena et al. *Blood* 2016;128:1408).

### Indikasjoner for allo-SCT ved KMML

- Pasienter med KMML-1 (CPSS  $\geq$  int. med-1) og KMML-2 uten vesentlig komorbiditet
- CPSS-mol bør inkluderes i den prognostiske vurderingen
- Pasienter med KMML-2 bør forbehandles slik at andel blaster og promonocytter i benmargen er  $<$  5%
- Donor kilde: Perifere stamceller

**Anbefaling** Grad B, evidensnivå IIb

### Azacitidin (AZA)

I Europa er Azacitidin godkjent for MD-KMML-2 (*Itzykson R From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere. 2018;2(6):e150.*)

Et singelsenter studie viste overall respons på 39 % på Azacitidin i MD-KMML. Det synes å være bedre respons i MD-KMML sammenlignet med MP-KMML, selv om forskjellen ikke var signifikant (Costa R, Abdulhaq H. *Cancer*. 2011;117(12):2690-6.) AZA er forbundet med total respons rate på 30-40 %, med komplett remisjons rate på 15 %. Disse responsene er generelt kortvarige, endrer ikke muterte allel byrder, og overlevelsen etter tap av respons er ofte dårlig (Patnaik MM, *American journal of hematology*. 2018;93(6):824-40).

**Anbefalingsgrad:** grad A, evidensnivå 1b.

### **Hydroxurea (HU)**

En randomisert studie med HU vs. Etoposide (VP16) viste overlegen respons ved HU (60 % vs. 36 %). Overlevelse i HU armen var 20 måneder sammenlignet med 9 måneder i VP16 armen. Responsene var imidlertid kortvarige (Wattel E, Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood*. 1996;88(7):2480-7).

HU anbefales som førstelinjebehandling for eldre pasienter med KMML-0/1 der hovedmålet er å redusere symptomene. Forlenget overlevelse kan ikke forventes. Inget enkelt nivå av leukocyt-tall eller miltstørrelse kan anbefales som det optimale nivået for å introdusere behandling. Beslutningen bør baseres på pasientens symptomer og komorbiditet ((*Itzykson R from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. HemaSphere*. 2018;2(6):e150.)

Bivirkninger ved HU er mildere enn med AZA. Hvis pasienten ikke responderer på HU eller utvikler sykdomsprogresjon, kan AZA vurderes.

**Anbefalingsgrad:** grad B, evidensnivå IIa

### Manusforfattere:

Ingunn Dybedal, MD, PhD, OUS, Rikshospitalet (leder)  
Maryam M. Ali, MD, Sykehuset Vestre Viken, Bærum sykehus  
Astrid, Bergrem MD, PhD, Lovisenberg sykehus  
Birgitte Eiken, MD, Sykehuset Østfold, Kalnes  
Randi Hovland, PhD, Haukeland universitetssykehus  
Hilde Jensvoll, MD, PhD, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø  
Astrid Olsnes Kittang MD, PhD, Haukeland universitetssykehus  
Hedda Lerdal, MD, Sørlandet sykehus, Kristiansand  
Heidi Lona MD, Akershus universitetssykehus  
Kari Lenita Falck Moore, MD, Stavanger universitetssykehus  
Emil Nyquist, MD, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg  
Liv Osnes, MD, PhD, OUS, Rikshospitalet  
Marit Rinde, MD, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg  
Kristoffer Sand, MD, PhD, Sykehuset Møre og Romsdal, Ålesund  
Signe Spetalen, MD, PhD, OUS, Radiumhospitalet  
Anne Marita Vågan, MD, Sykehuset Møre og Romsdal, Ålesund