mds foundation
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Karolinska Institutet

AGENDA, MDS Patient- & Familjeforum 13 juni 2018

12:00 – 13:00	Registrering följt av lunch
13.00 – 13.30	Utredning av misstänkt MDS ***Eva Hellström Lindberg, MD, professor***
13.30 – 14.15	Behandling inklusive stamcellstransplantation ***Magnus Tobiasson, MD, fil. dr.***
14.15 – 14.30	Nytt om forskning vid MDS ***Eva Hellström Lindberg, MD, professor***
14.30 – 15.00	Kaffepaus
15.00 – 15.15	Hur vårdar vi patienter med MDS? ***Kristina Eklöf, Kontaktsjuksköterska MDS***
15.15 – 15.30	Hur kan patienter gynnas av biobanker? ***Maria Creignou, Hematolog och fil. dr. student***
15.30 – 16.00	Frågestund

Utredning av MDS

Eva Hellström Lindberg, professor, Karolinska Universitetssjukhuset

Vad är MDS och hur uppstår sjukdomen

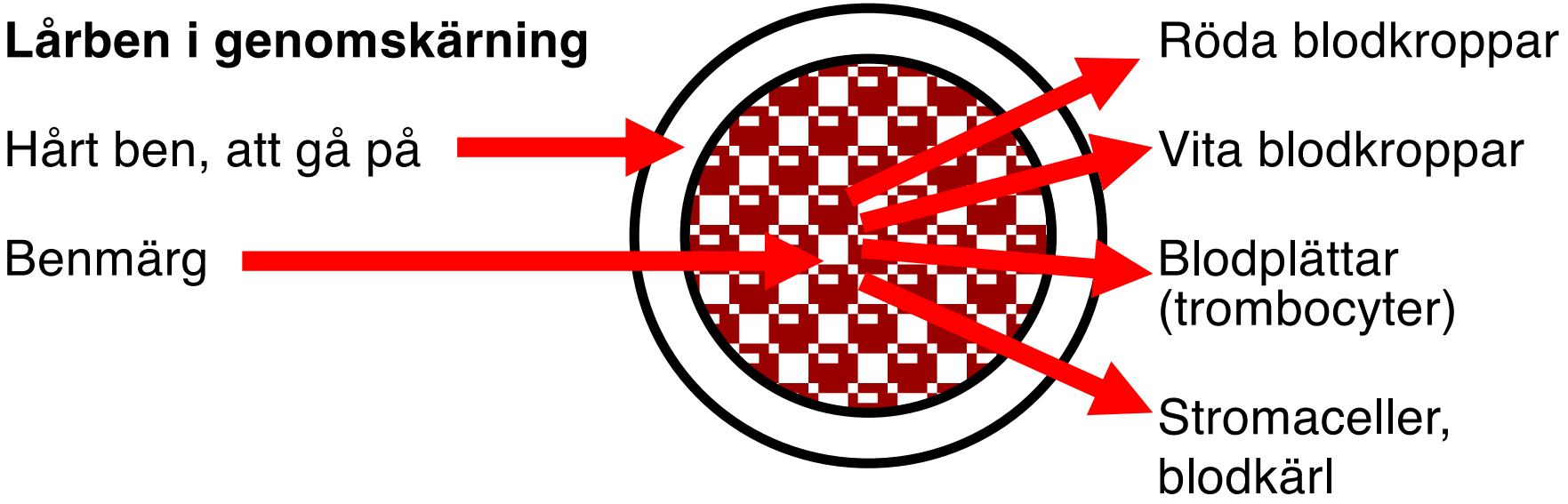
MDS = Myelodysplastiskt syndrom

- ”Myelo”
  - → Benmärg
- ”Dysplasi”
  - → Onormal mognad av celler
  - → ”Missväxt”
- ”Syndrom”
  - → Grupp av sjukdomar

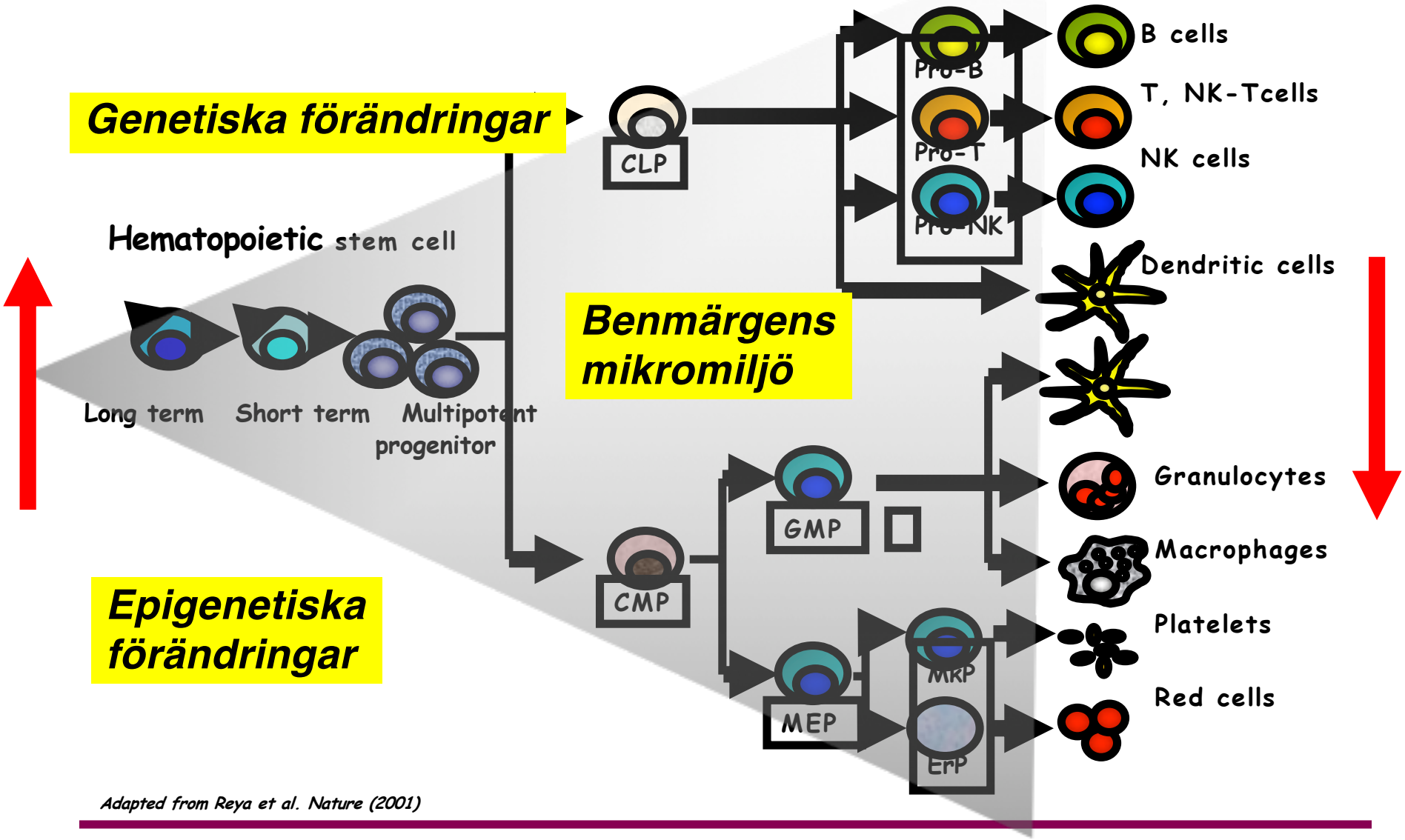
Vad är och vad gör benmärg?

- Finns inuti alla stora ben i kroppen
  - → Lårben, överarmsben, bäckenben, bröstben, kotor
- Utgör hematopoes och producerar blodkroppar
  - → Röda och vita blodkroppar samt blodplättar (trombocyter)
  - → Bibehåller stamcellspopulationen

Lårben i genomskärning



MDS uppstår i benmärgens stamceller



Adapted from Reya et al. Nature (2001)

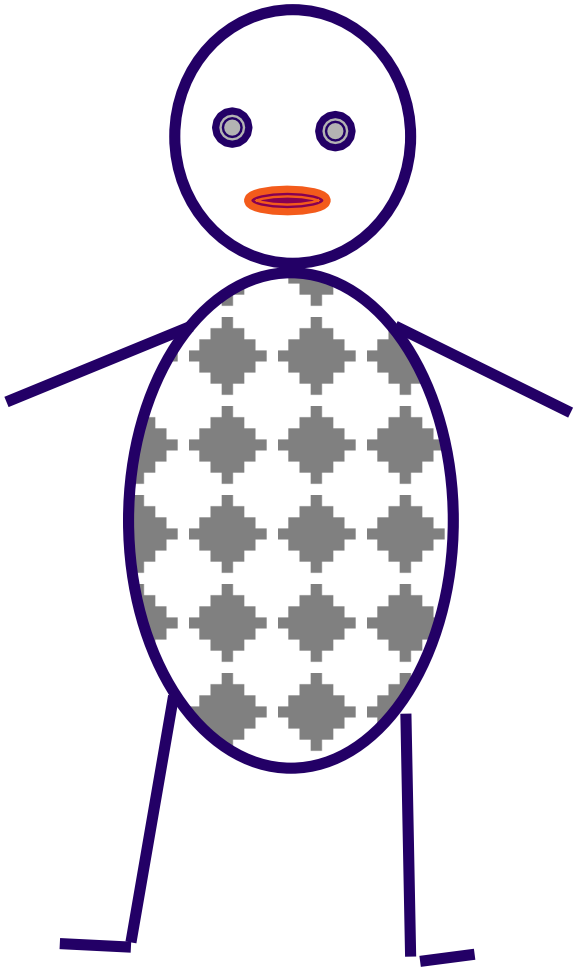
Symptom vid diagnos av MDS

Karolinska Institutet

Blodbrist = anemi
Vanligt (80%)
Transfusioner
Trötthet

Lågt antal vita blodkroppar
= leukopeni
Ca 30% vid diagnos
Infektioner

Lågt antal blodplättar
= trombocytopeni
Ca 30% vid diagnos
Blödningar



Utveckling till akut leukemi
Ca 1/3

Inflammation
Ca 10%

Inga eller lindriga symptom
Ca 15%

Vanliga symptom

- Trötthet, förlust av välbefinnande
- Andfåddhet, minskad fysisk förmåga
- Vanligen gradvis påkommande symptom
- Blödningar och infektioner

Vilka får MDS och hur vanligt är det?

Karolinska Institutet

Mest äldre

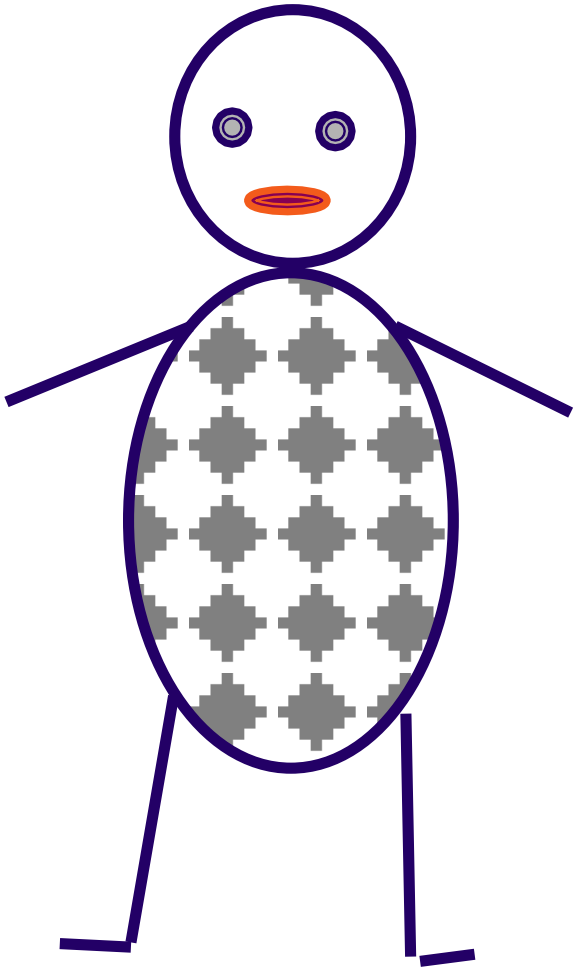
Medelålder 74 år
Finns i alla åldrar, även hos barn

Ca 350 nya fall

varje år i Sverige

Oftast inte ärftligt hos vuxna

50% ärftlighet hos barn



Lite vanligare

hos män än hos kvinnor

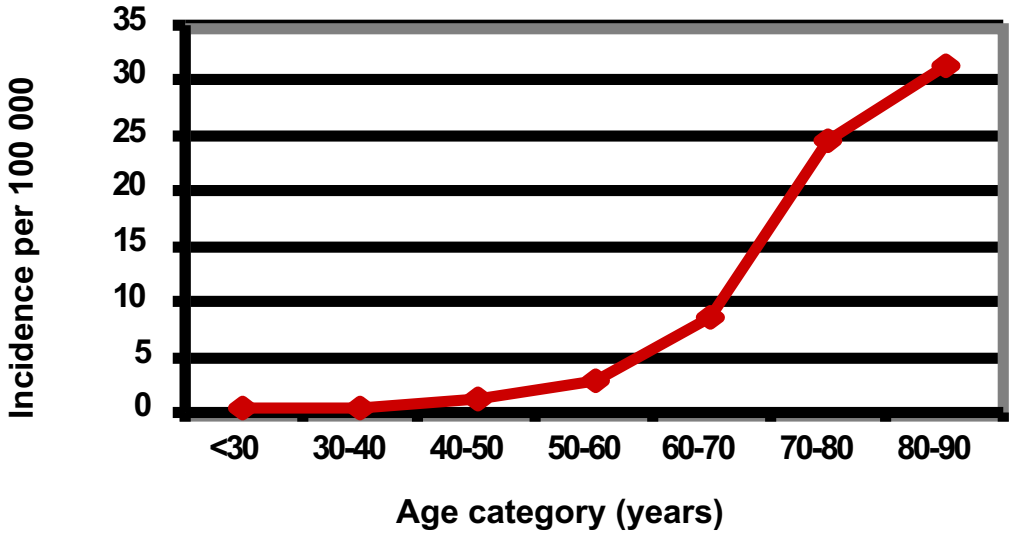
Oftast ingen känd utlösande orsak

Inte ”ens eget fel”

Kan vara resultat av en skada på benmärgens stamceller

Tidigare cellgifter eller strålning

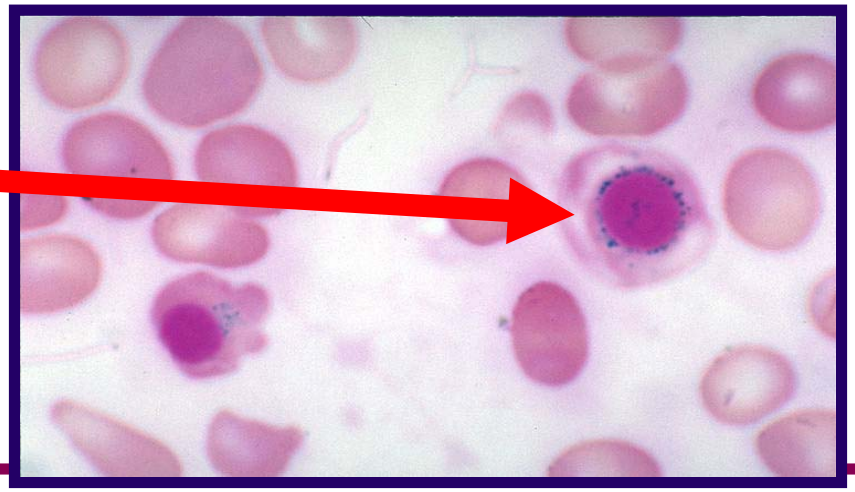
Ålderskurva



Några definitioner

- Blast (myeloblast)
  → Omogen cell i benmärgen. Finns normalt i liten mängd (<5%)
- Neutrofil granulocyt
  → ”poly”, vita blodkroppar som bekämpar bakterier
- Ringsideroblast
  → Förstadium till röd blodkropp med järn på fel ställe
- MDS-AML
  → MDS som utvecklats till leukemi med >20% blaster

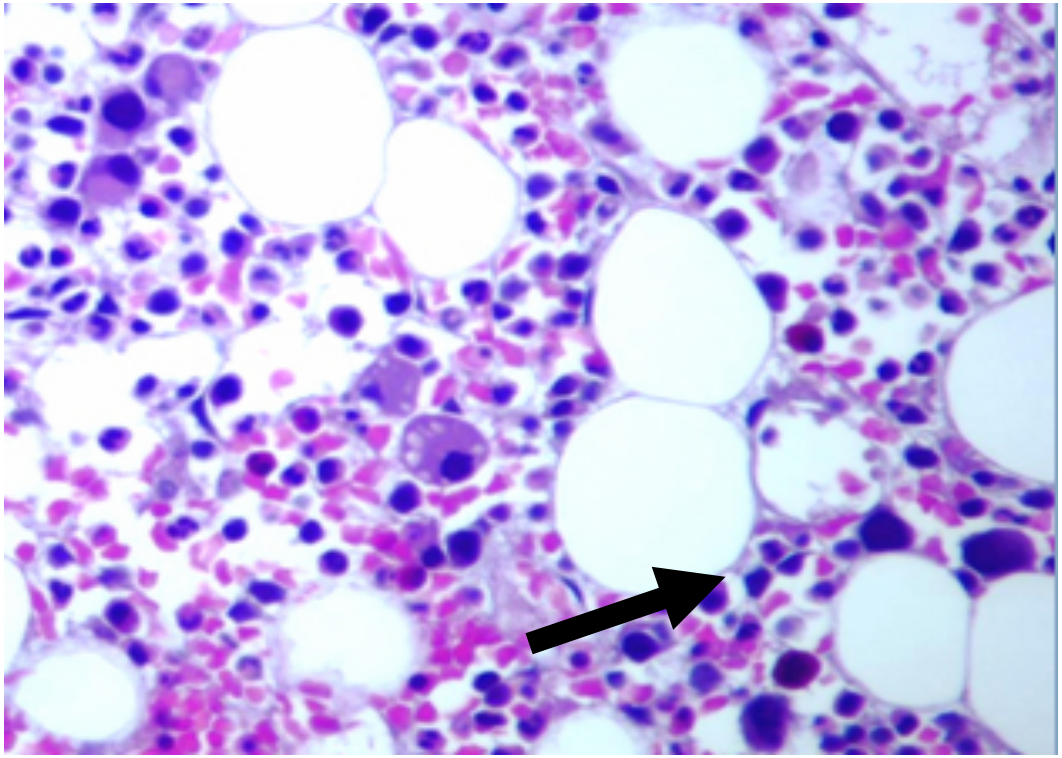
Ringsideroblast i benmärgen



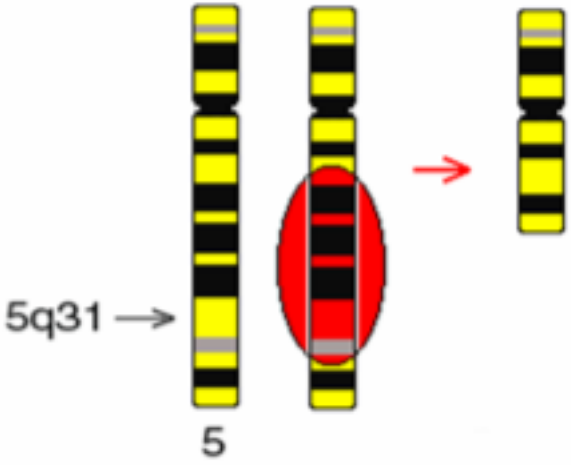
Vad är kromosomer?

- Alla människor har 46 kromosomer
  - 22 par, nr 1-22, = 44 ”somatiska” kromosomer
  - 2 könskromosomer (män XY, kvinnor XX)
- Vanligt att tumörceller uppvisar kromosomfel
  - resten av kroppens celler är normala
- Kromosomförändringar ses i 50% av MDS och har betydelse för prognos och behandling

Diagnos av 5q- syndrom



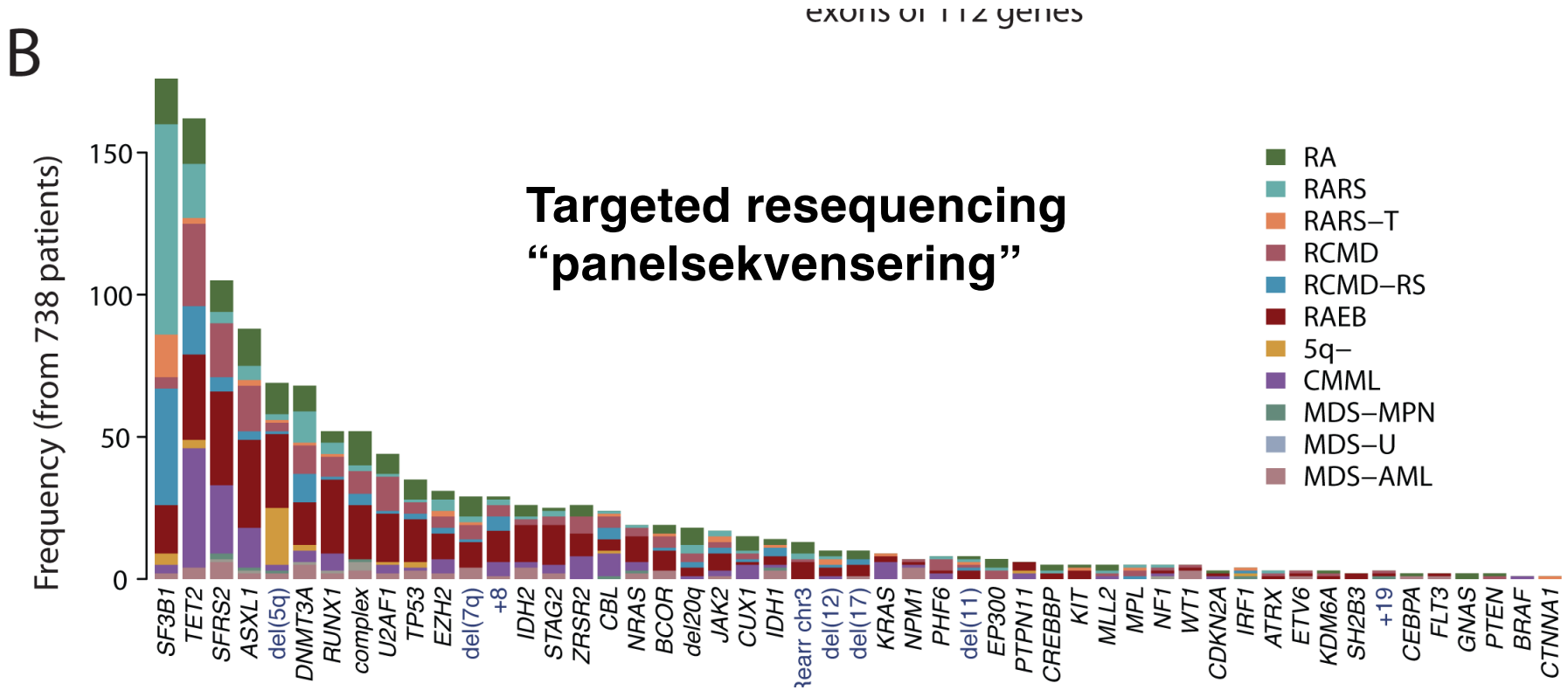
Kromosompar nr 5



Vad är mutationer?

- MDS är en tumörsjukdom som vanligtvis beror på mutationer som man utvecklar i vuxen ålder
- Mutationer är förändringar i arvsanlagen (generna)
- De flesta patienter med MDS, även de med normala kromosomer, har en eller flera mutationer i sina blodstamceller
- Övriga celler i kroppen har inte dessa mutationer – dvs MDS är normalt sett inte en ärftlig sjukdom
- MDS som uppstår hos barn kan ha ärftliga orsaker
- MDS som uppstår hos yngre vuxna kan ibland ha ärftliga orsaker – i synnerhet om det finns ett mönster av blodcancer i släkten

Undersökning av mutationer: 738 MDS patienter



Papaemmanuil E (Cambridge), KI, Pavia, et al, Blood 2013

Vad har mutationer för betydelse?

- Mutationer ändrar funktionen av de proteiner som produceras av gener
  - Oftast negativt
- Vissa mutationsmönster är förenade med bättre prognos
  - SF3B1 mutation vid MDS med ringsideroblaster
  - Lågt antal mutationer
- Vissa mutationer är förenade med sämre prognos
  - TP53 den mest kända
  - Högt antal mutationer
- Vi använder mutationsstatus vid diagnos och riskbedömning i tillägg till IPSS risk scores

Vad är epigenetik?

- Alla celler i kroppen har samma gener
- Hur en cell ser ut och vad den gör beror på vilka gener som är av och påslagna
- Vid tumörsjukdomar kan av och påslagningsmekanismen vara störd t ex epigenetiska mekanismer
  - Metylering
  - Modifiering av kromatin

Varför kan MDS utvecklas till leukemi?

- De omogna cellerna (blasterna) har lättare att växa till och ta plats än de mogna cellerna
- Mogna sjuka celler kan förändras och bli mer elakartade
- Benmärgens mikromiljö kan stödja leukemiutveckling
- Denna utveckling går ofta ganska långsamt men kan ibland ske snabbt

Klassifikation och riskindelning

WHO klassifikationer 2016

MDS	Förkortning	Benmärgen
MDS med en dysplasi,	MDS-SLD	<5% blaster.
MDS med fler dysplasier,	MDS-MLD	<5% blaster
MDS med ringsideroblaster	MDS-RS	<5% blaster
med en dysplasi		≥15% RS eller ≥5% om SF3B1
med 2-3 dysplaser		≥15% RS eller ≥5% om SF3B1
MDS med isolerad del(5q-)	del(5q) MDS	<5% blaster, del(5q) + 1 (ej 7)
MDS med blastökning		
EB-1	MDS EB1	5-9% blaster
EB-2	MDS EB2	10-19% blaster
MDS, oklassificerbar MDS-U		

MDS / MPN	
Juvenil myelomonocytleukemi	JMML
Kronisk myelomonocytleukemi	CMML
MDS med RS och trombocytos	RARS-T
Kronisk granulocytär leukemi	CGL (ovanlig)
MDS / MPN oklassificerbar,	MDS/MPN-U

Karolinska Institutet

Revised International Prognostic Scoring System
IPSS-R: prognos vid diagnos av obehandlad MDS

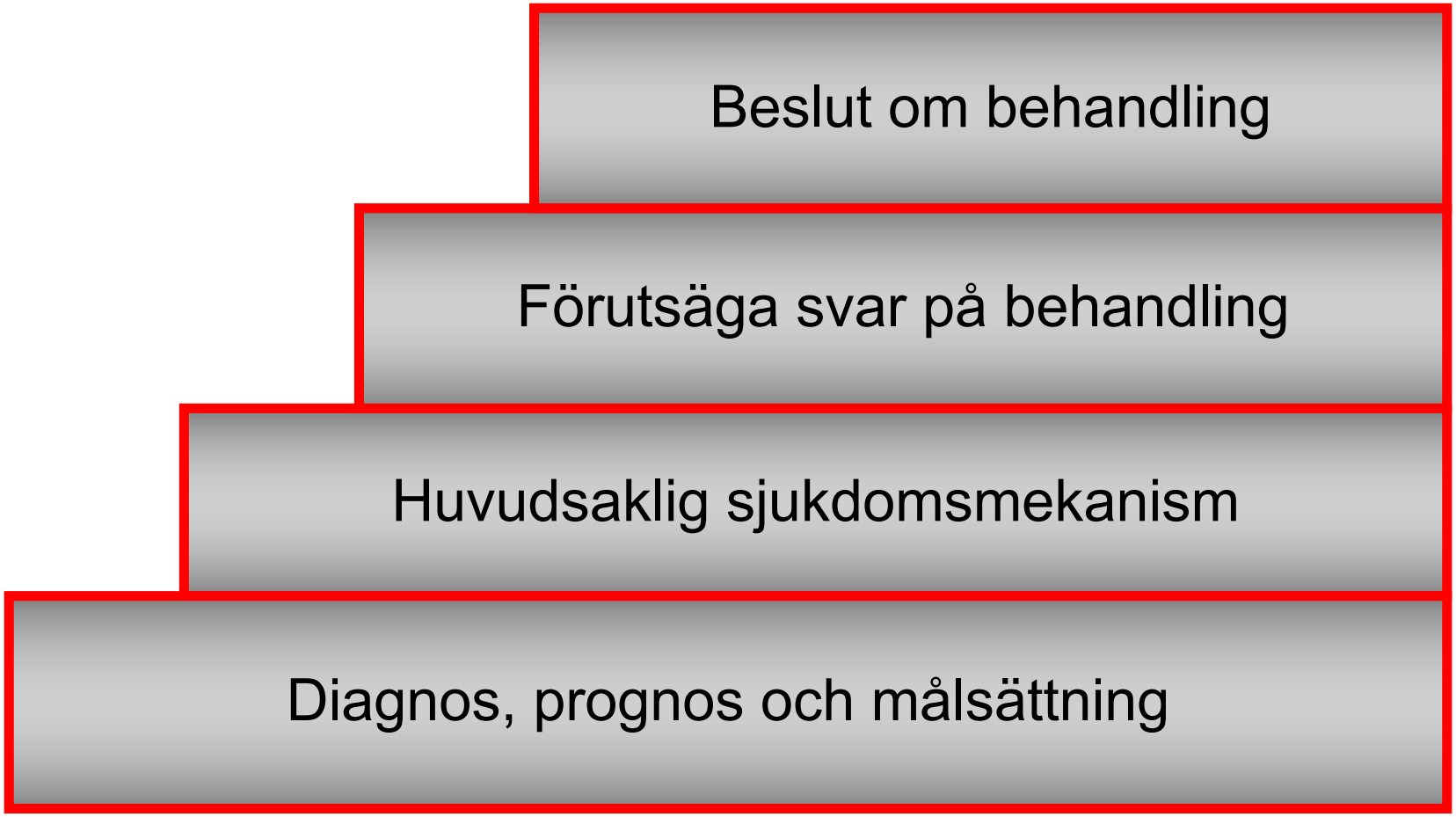
www.nmdsg.org/guidelines

Prognostiska variabler	
Cytopenier	anemi
	neutropeni
	trombocytopeni
Blaster i benmärgen, %	<2, 2-4.5. 5-10, >10-19
Kromosomanalys	5 grupper

Andra riskfaktorer

- Regelbundet behov av blodtransfusioner
  - inte säkert varför
  - viktigt att upprätthålla bra Hb nivåer
- Mutationsmönster
- Fibros (bindvävsomvandling) i benmärgen
- Patienten har flera olika sjukdomar ”hög sjuklighet”

MDS - patientomhändertagande



Behandling inklusive benmärgstransplantation

Magnus Tobiasson, PhD, Karolinska Universitetssjukhuset

Behandlingsmål

Lågrisk MDS

- Förbättra livskvalitet *(behandla anemi, infektioner, blödning)*

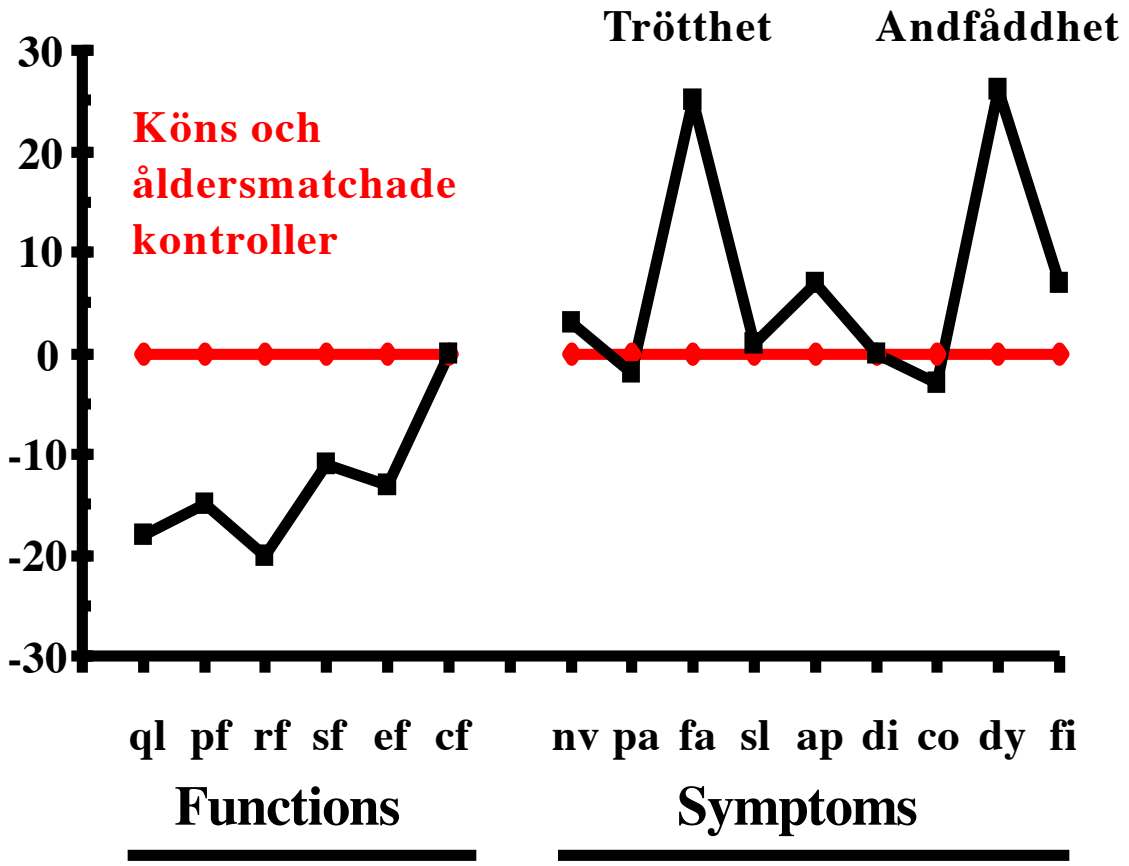
Högrisk MDS

- Bot *(allogen stamcellstransplantation)*
- Förlänga överlevnad
- Förbättra livskvalitet

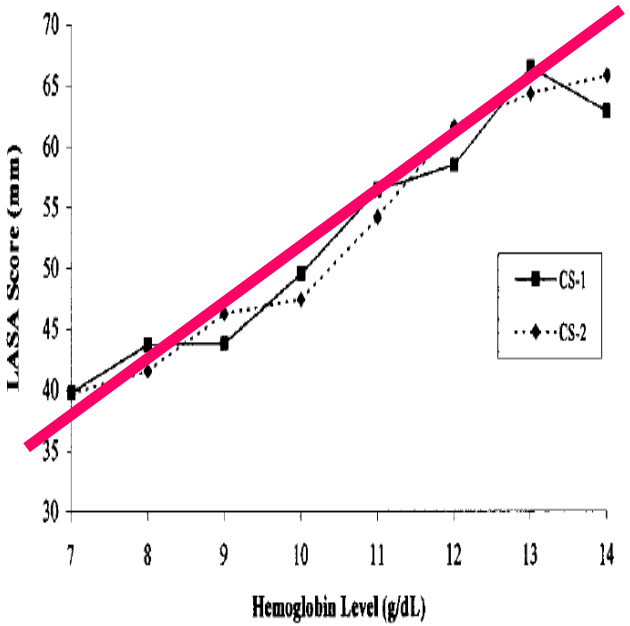
Lågrisk MDS

MDS patienter har sänkt livskvalitet

Karolinska Institutet



Hb-nivån korrelerar till livskvaliteten



Hellström-Lindberg, Br J Haem 2003

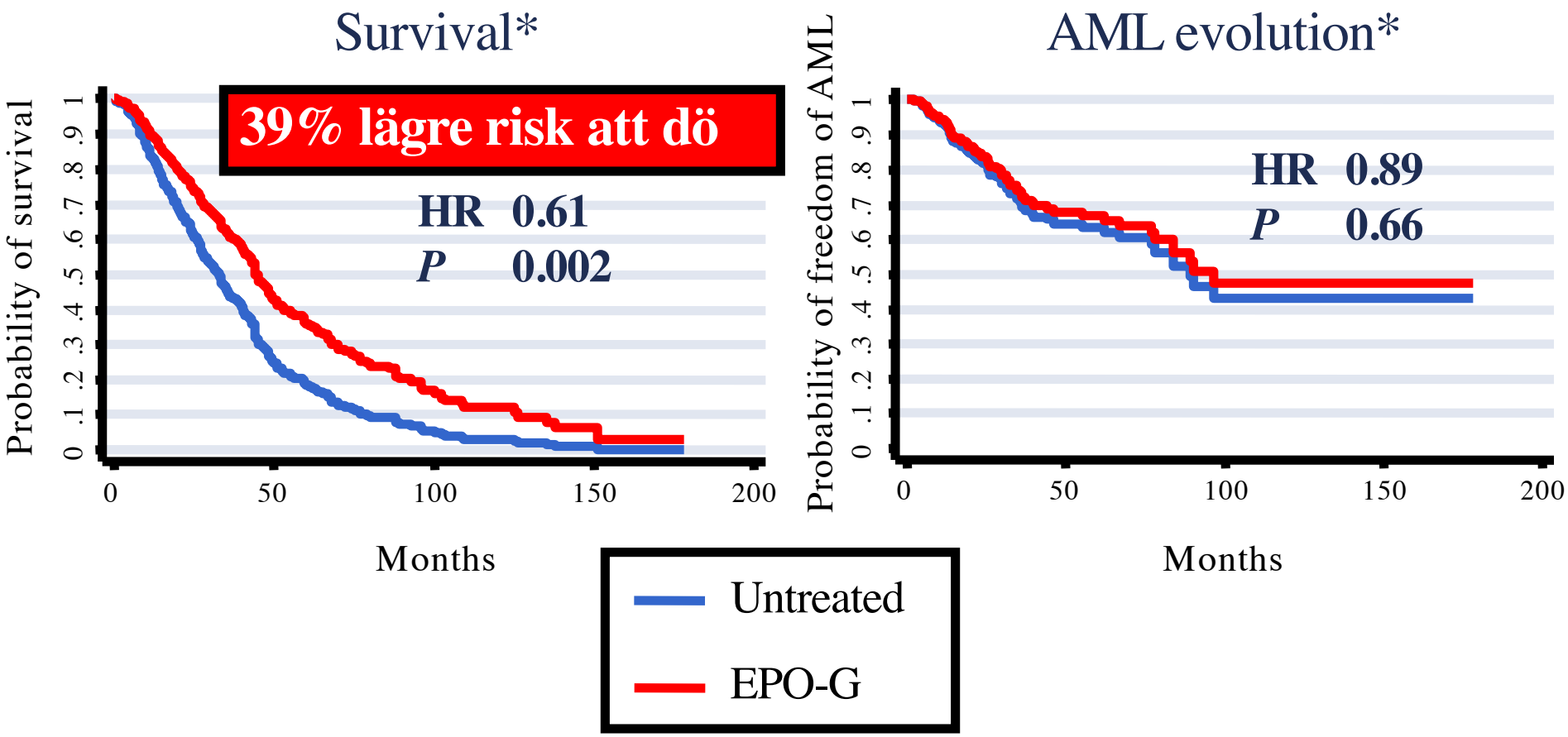
Hematopoetiska tillväxtfaktorer vid MDS

- Epo
  - →Ges vid lågrisk MDS och signifikant anemi
  - →Ungefär hälften svarar på behandling
    - Låg nivå av S-Epo i blodet ger bättre chans till svar
  - →I snitt 2 års svarsduration

- Tillägg av G-CSF om uteblivet svar

Epo ger längre överlevnad

Karolinska Institutet

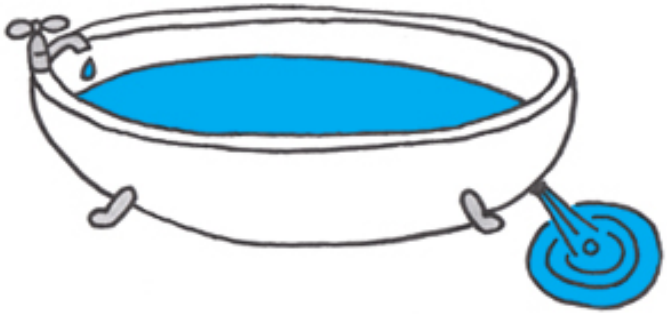


Jädersten et al, JCO 2008

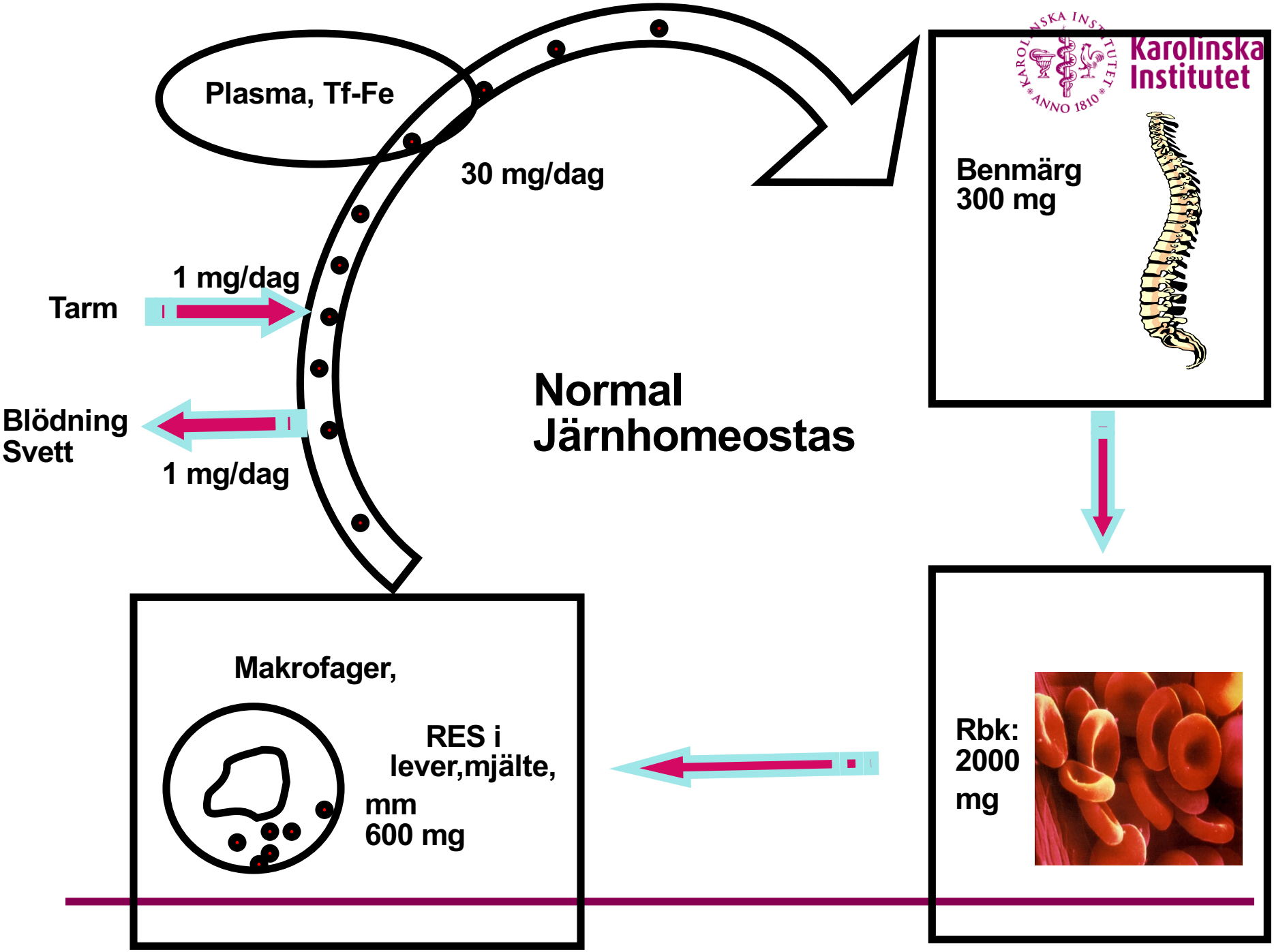
Kroniskt transfusionsbehandling

→ Syften
- Upprätthålla en Hb-nivå som tillåter normal daglig aktivitet
  - →Beror på hjärt-/lungfunktion, ålder, grad av fysisk aktivitet

→ Mål
- De flesta önskar ligga på Hb >100,
  - →En del mår bra på Hb 90, andra kräver Hb 110
- Patientstyrd tranfusionsbehandling



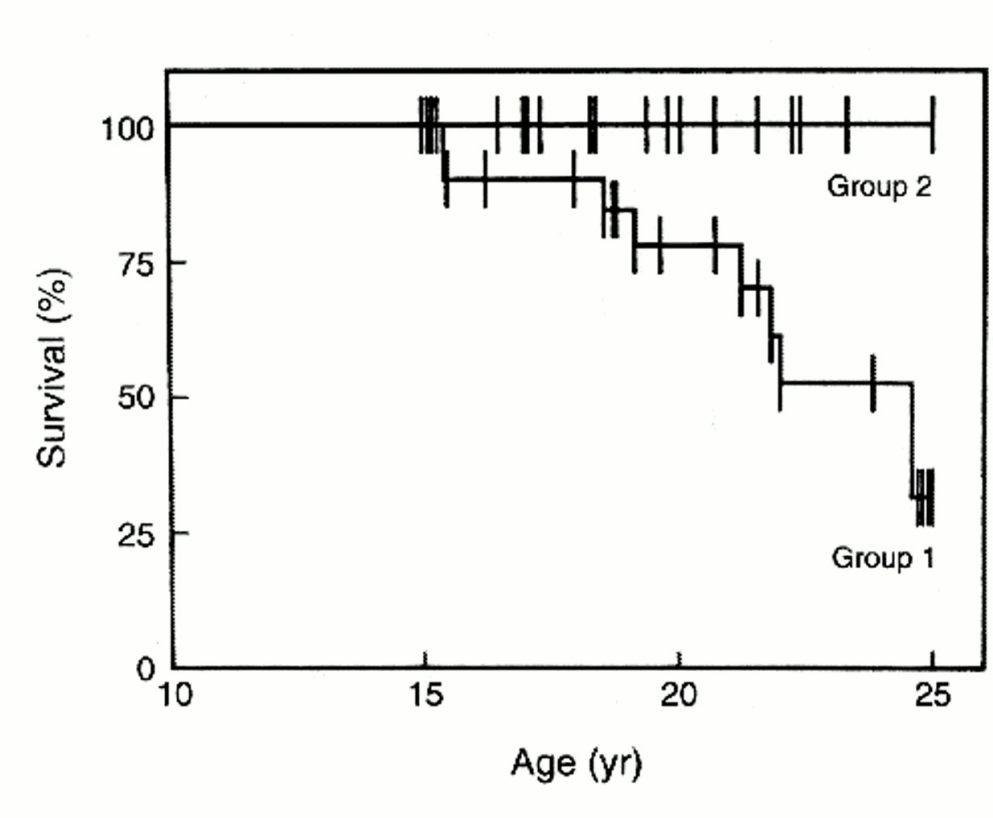
→ Om 2 påsar krävs med 1-2 veckors mellanrum produceras ytterst lite eget blod
→ Krävs inte mer blod för att upprätthålla en högre Hb-nivå!


Plasma, Tf-Fe
30 mg/dag
Karolinska Institutet
Benmärg
300 mg
1 mg/dag
Tarm
Blödning
Svett
1 mg/dag
Normal
Järnhomeostas
Makrofager,
RES i
lever,mjälte,
mm
600 mg
Rbk:
2000
mg

Effekt av järninlagring

- Inlagring i lever, hjärta, bukspottkörtel, leder
- Kan hävas med järnkelering

Kelering med deferoxamin förbättrar överlevnaden vid thalassemi



Brittenham et al, NEJM 1994

Vilka patienter bör keleras?

- Kroniskt transfusionsbehov
- Lång förväntad överlevnad
  - Tar tid att utveckla symtomatisk överinlagning
- Ferritin >1500
  - Som regel efter 20-25 e-konc
- Transplantationskandidater bör undvika järnöverskott och kelering bör initieras tidigare*

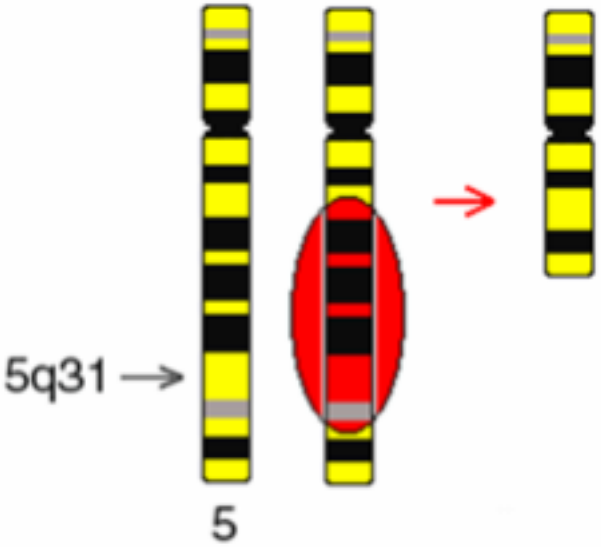
*Armand, Blood 2007; Lucarelli, NEJM 1993

Järnkelering

- Behandlingsalternativ:
  - Desferrioxamin *(Desferal®)* – ges som subkutan / intravenös infusion. Risk för ögon / hörselskador
  - Deferasirox *(Exjade®)* – tablett. Risk för njur- och leverskador.
  - Deferiprone *(Ferriprox®)* – tablett. Risk för neutropeni.

Immunmodulerande behandling

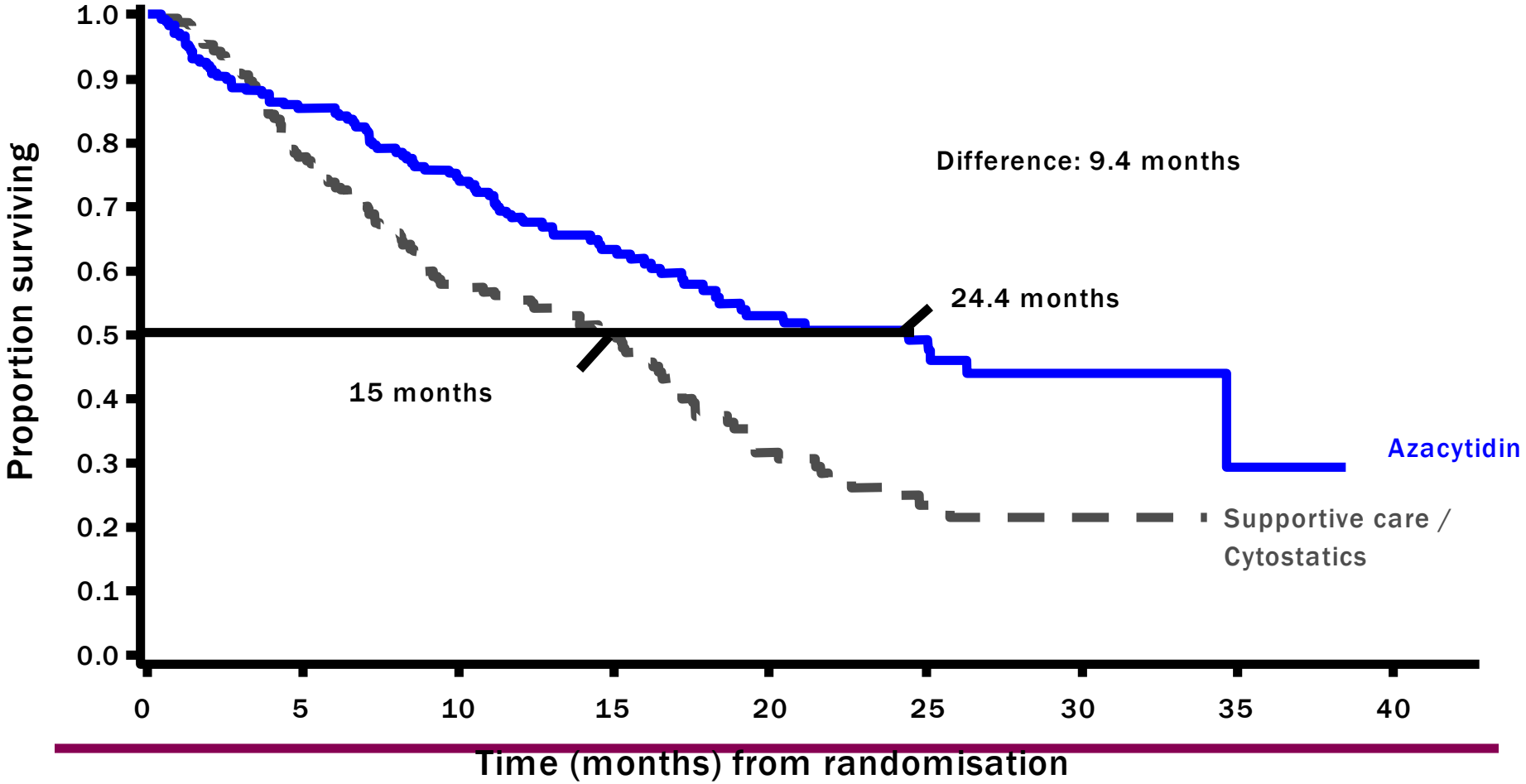
- Lenalidomid (thalidomid-analog)
  - → Mycket potent vid lågrisk MDS med del(5q)
    - 2 av 3 blir transfusionsfria
    - Nästan 50% uppnår komplett cytogenetisk remission
    - Svarduration i snitt 2 år
  - → Vanliga biverkningar
    - Neutropeni ca 50%
    - Trombocytopeni ca 40%
  - → Patienter med TP53-mutation har stor risk för AML. Noggrann övervakning



List et al, NEJM 2006, Jädersten JCO 2010

Högrisk MDS

Azacytidin förlänger överlednaden hos högrisk-MDS



Azacytidin

- Drygt hälften av patienterna förbättras av azacytidin
- Effekten kan sitta i under månader-år
- Effekten dröjer ofta flera månader
- Ges under fem dagars tid i 4-veckors cykler
- Utvärderas med benmärgsprov efter 3-6 cykler
- Få biverkningar
- Vissa mutationer ökar chans till svar

Fenaux, Lancet Oncology 2009

Övrig behandling högrisk-MDS

- Cellgifter i låga doser
  →Oftast lindrande behandling

- Intensiv cellgiftsbehandling
  →Samma typ som ges vid akut leukemi
  →Effektivt i ca hälften av fallen
  →Återfall regel om inte transplantation kan genomföras

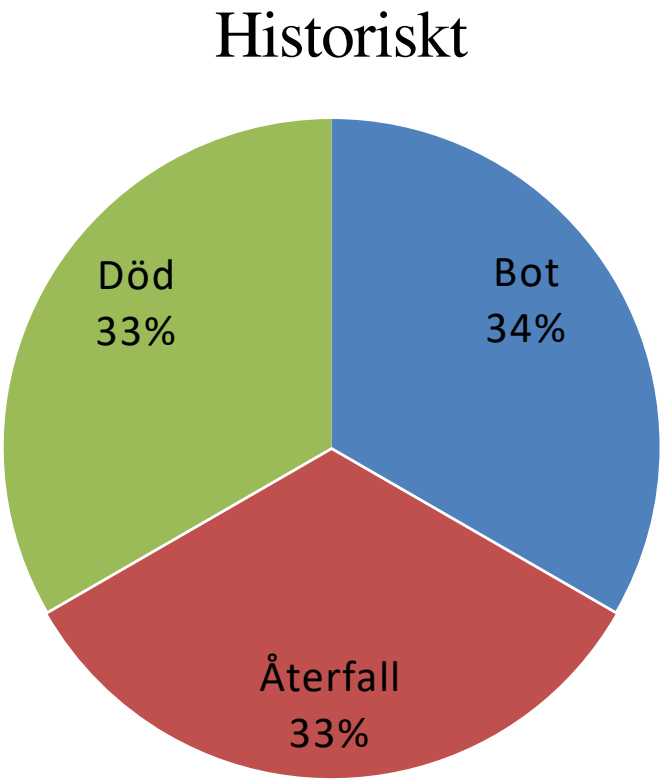
Allogen stamcellstransplantation

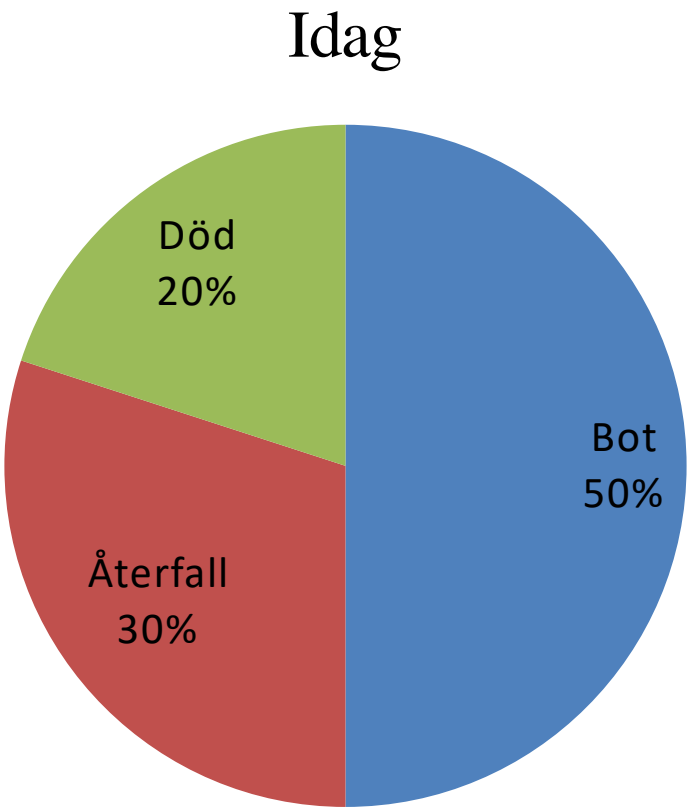
Bot

Död
Återfall
Kronisk GVHD

Allogen stamcellstransplantation
Historiskt resultat

Karolinska Institutet





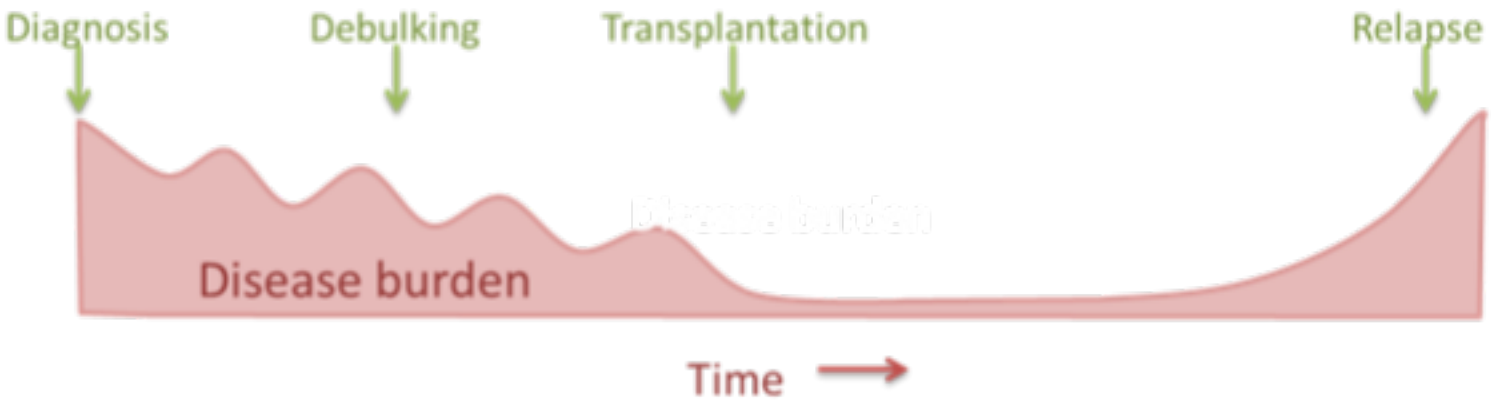
Allogen stamcellstransplantation

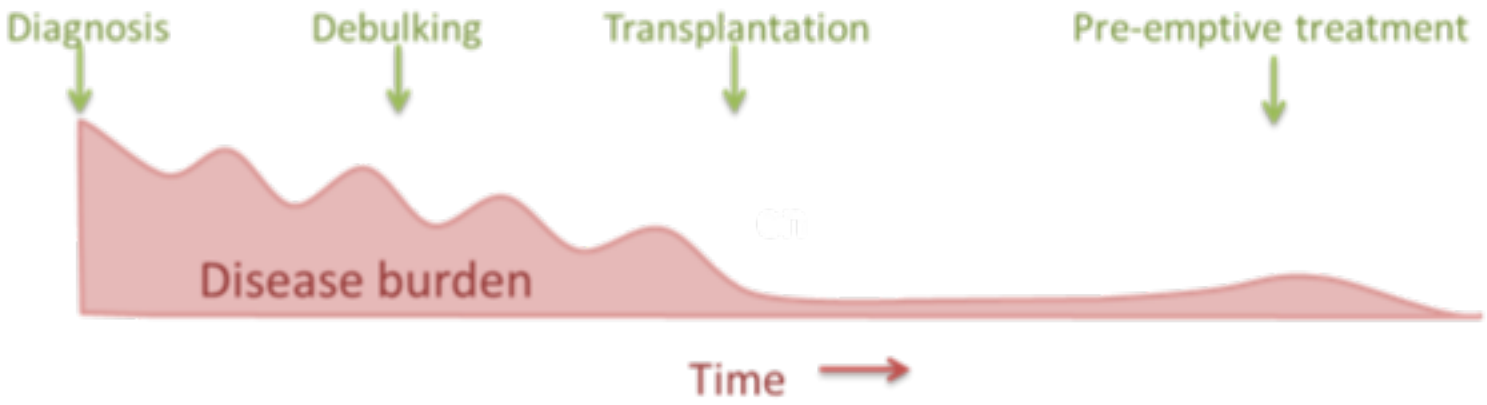
Bot

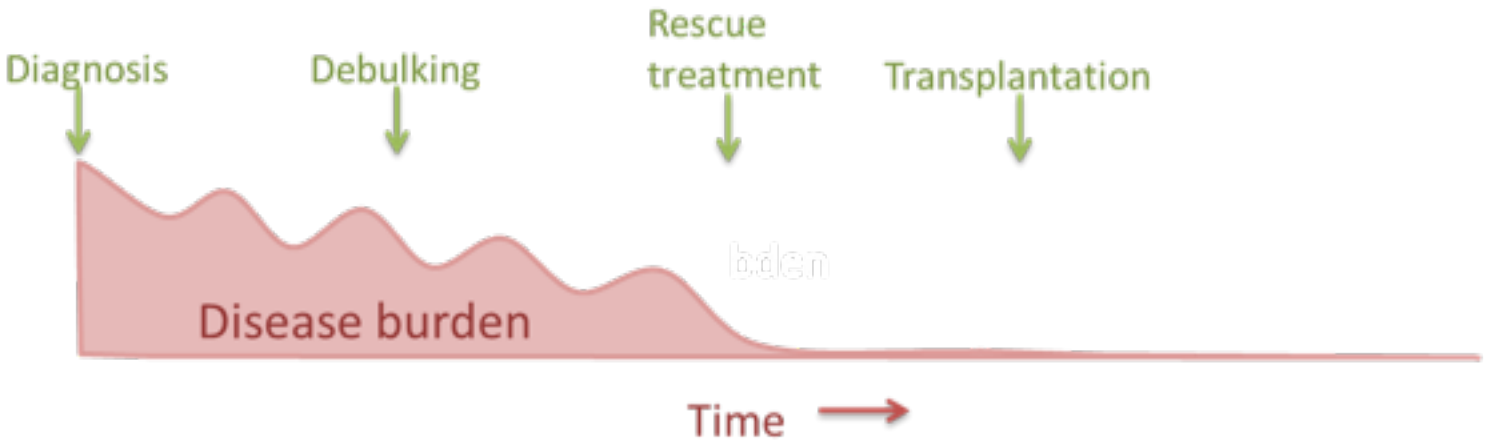
Död
Återfall
Kronisk GVHD

Allogen stamcellstransplantation

- I dag möjligt för patienter upp till 70-75 års ålder
- Ej för patienter med stor sjuklighet i övrigt
- Oftast förbehandling med Azacytidin (ibland intensiv cellgiftsbehandling)

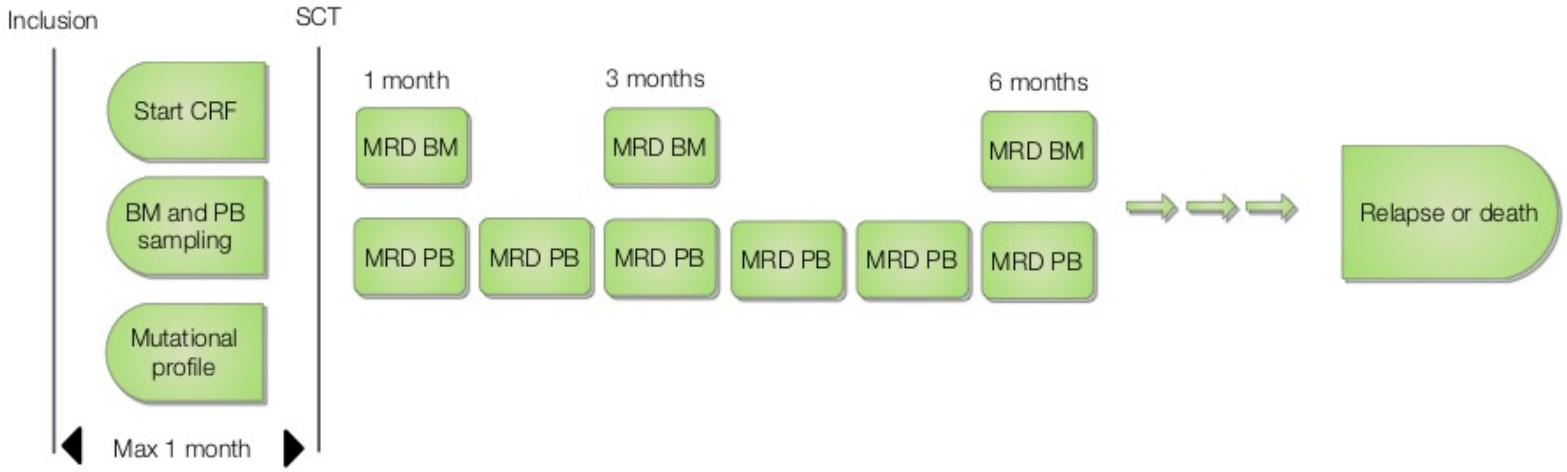

Diagnosis
Debulking
Transplantation
Relapse
Disease burden
Time


Diagnosis
Debulking
Transplantation
Pre-emptive treatment
Disease burden
Time


Diagnosis
Debulking
Rescue treatment
Transplantation
Disease burden
Time

Nordiska MDS gruppens studie NMDSG14B

- Fas 1 – observationsstudie



- Fas 2 – interventionsstudie

Nytt om forskning vid MDS

Eva Hellström Lindberg, professor, Karolinska Universitetssjukhuset

Karolinska Institutet

Djur modeller

Benmärgens mikromiljö

Stamcells studier

Molekylär biologi

Cellbiologi

Avancerad biobankning

Ärftliga orsaker

Biomarkörer

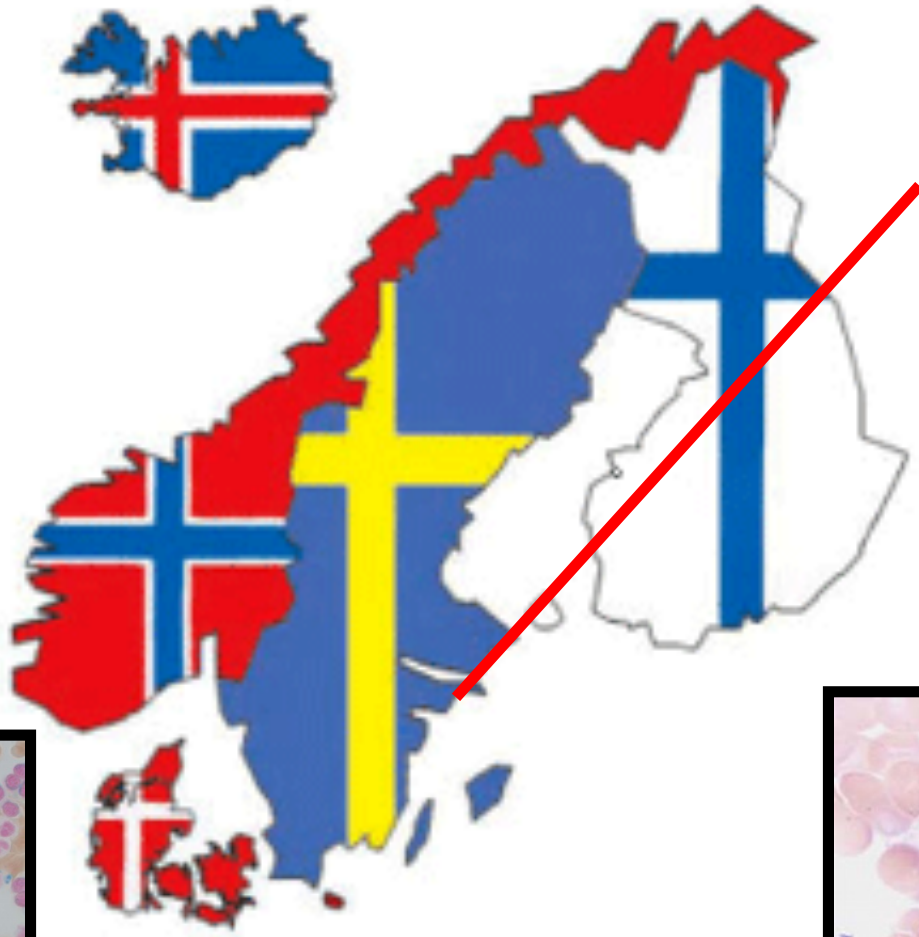
Omvårdnads forskning

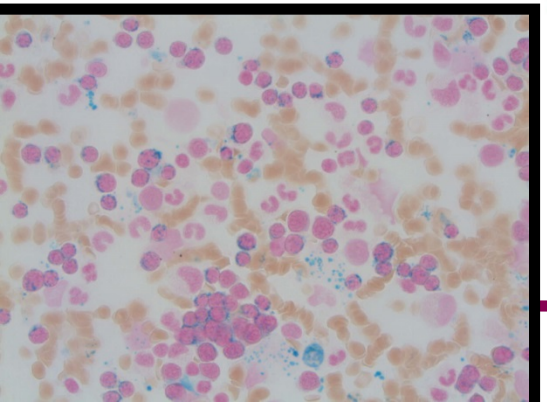
Klinisk biobankning

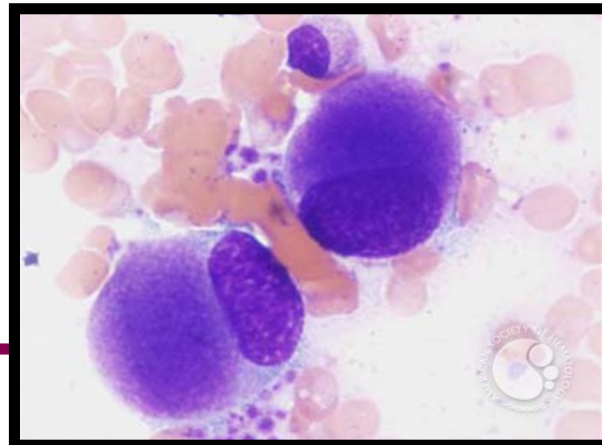
Klinisk vård & studier

Nordiska MDS Gruppen

Kliniska studier, biomarkör studier, beslutsmodeller, internationella samarbeten





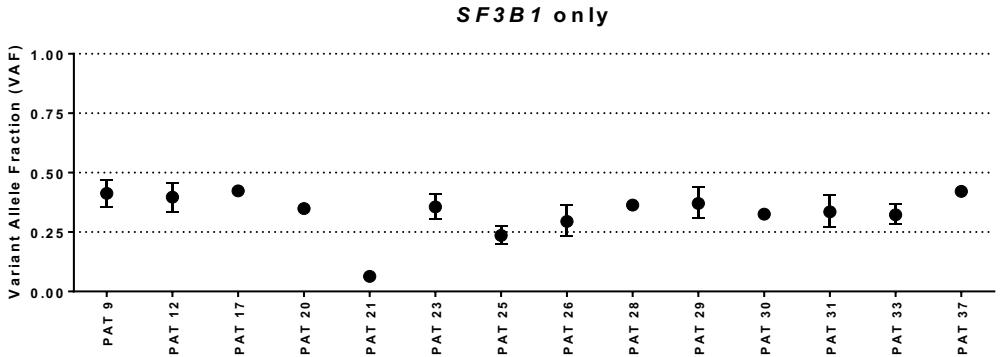


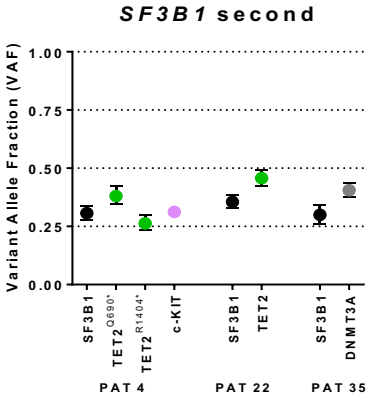
NMDSG och MDS forskning

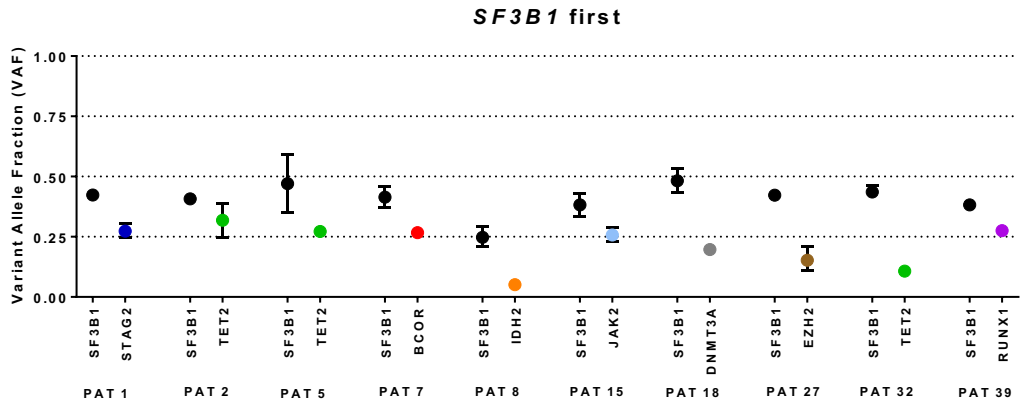
- INCA registret
- Nordisk databas
- Biobanker
  - → Ca 1000 MDS patienter från Sverige bidrar till den internationella databas som skall ta fram ett nytt risk score som inkluderar mutationer
- NMDSG10B- azacytidin + lenalidomide för högrisk MDS del(5q)
- NMDSG14B
- NMDSG14A – ny behandling för CMML
- Nytt vårdprogram för MDS patienter med misstänkt ärftlig bakgrund
- Sjukdomsmekanismer vid olika MDS typer
- MDS stamceller och hur dessa påverkas av behandling

SF3B1 mutationer vid MDS med ringsideroblaster

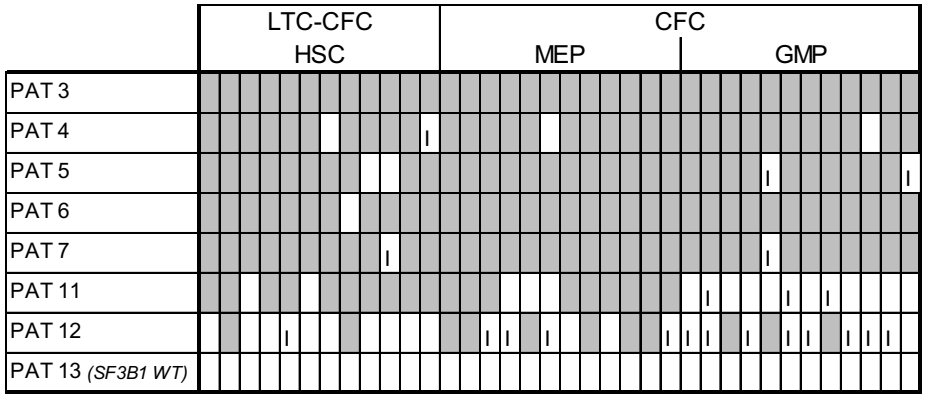
A







B



C

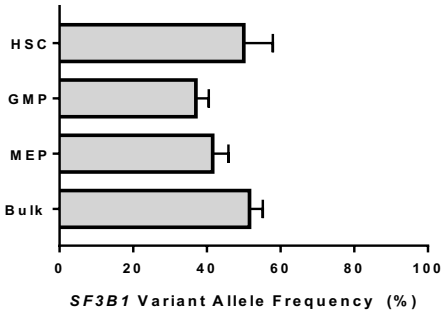
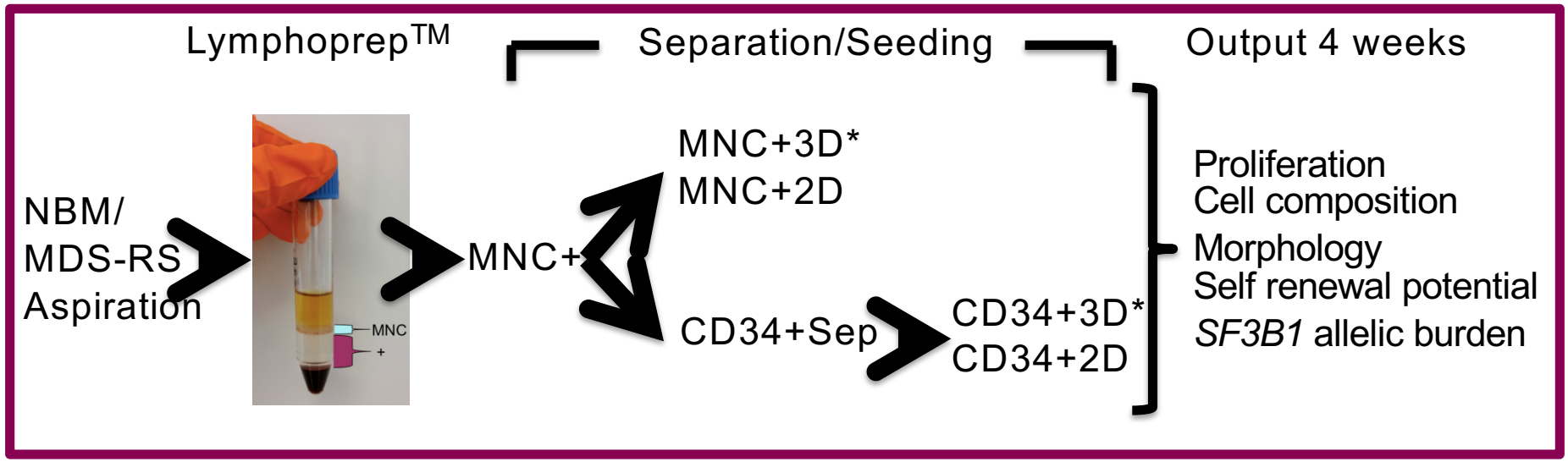


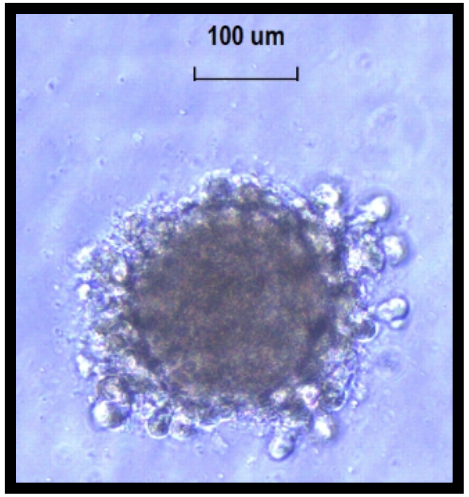
Figure 2

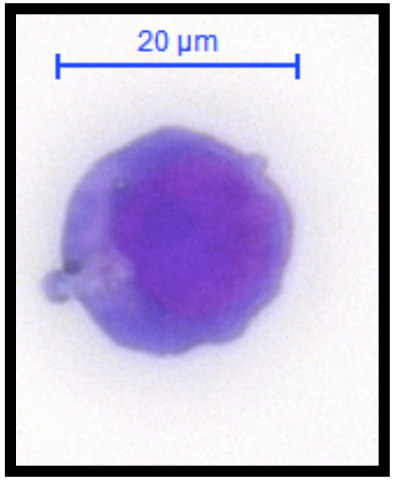
Mortera Blanco, et al, Blood. 2017 Aug 17;130(7):881-890

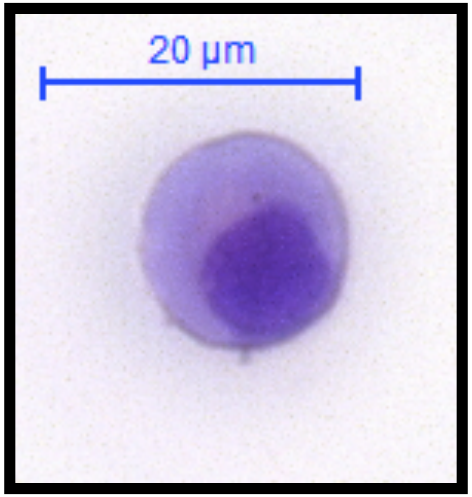
En modell för att “göra” röda blodkroppar

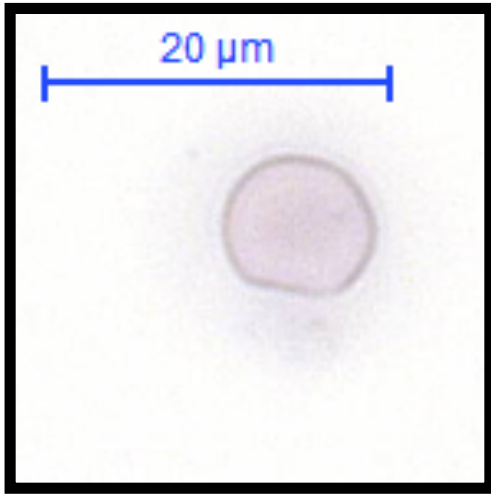
Karolinska Institutet





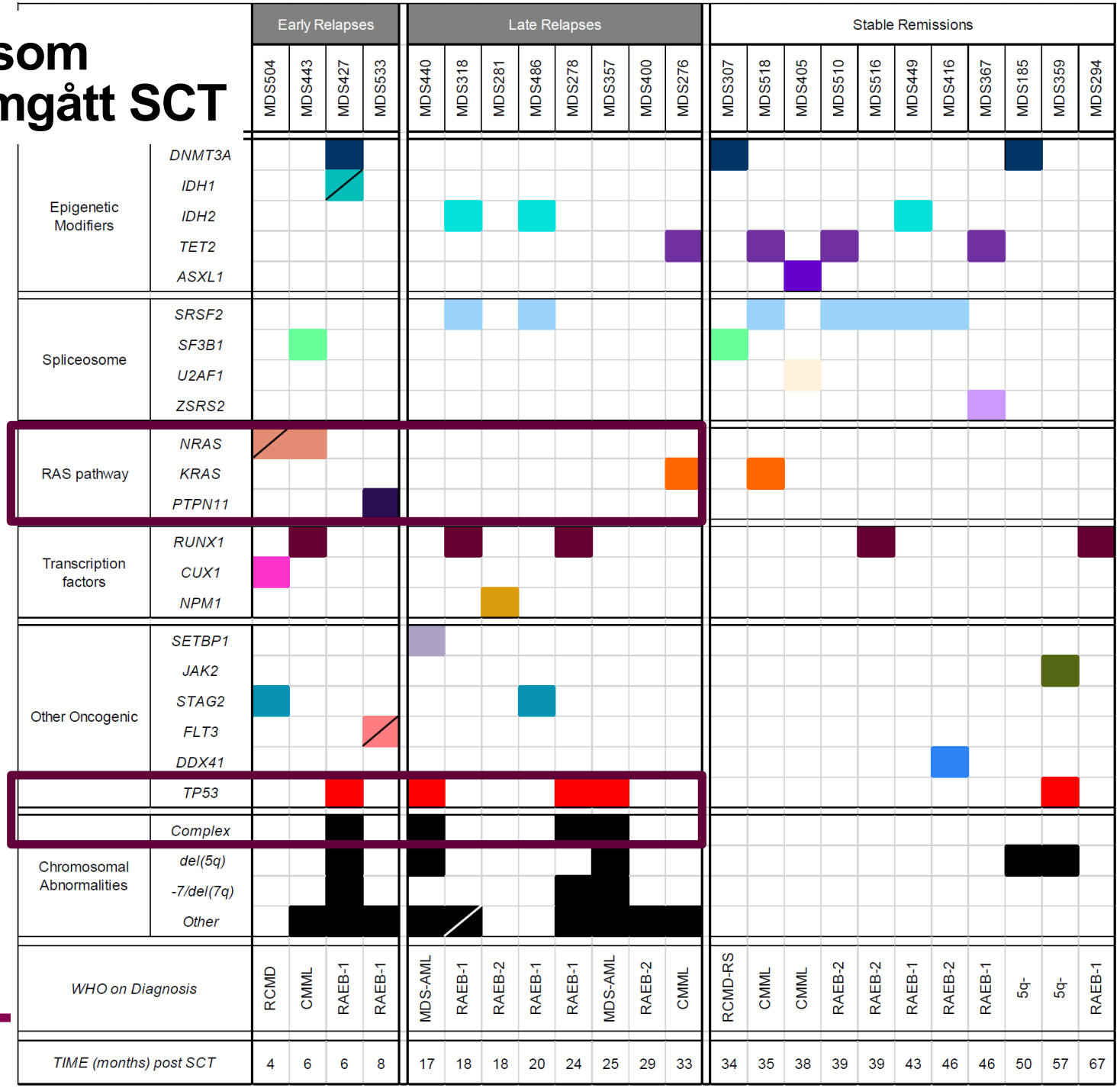






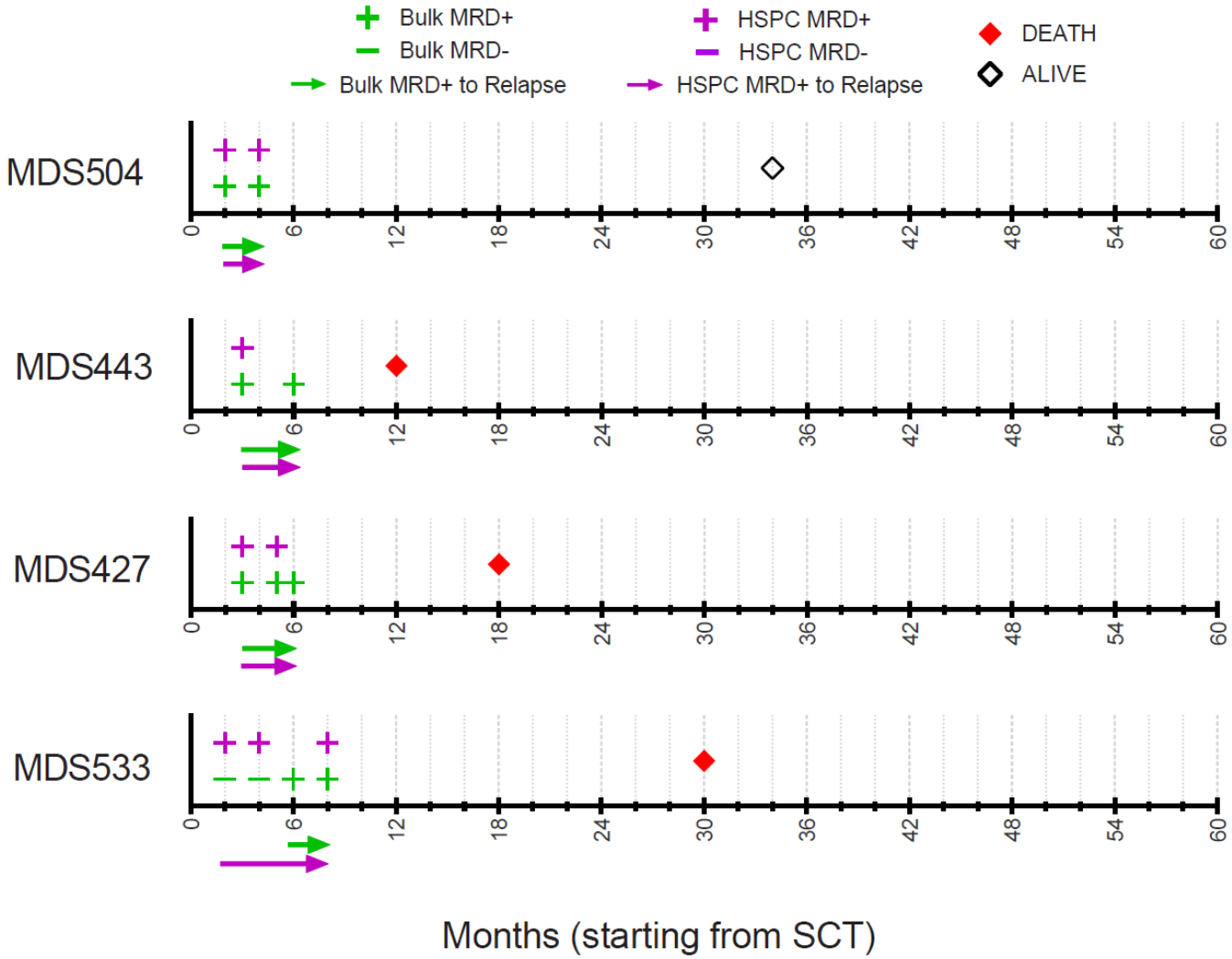
Elvarsdottir, in manuscript

MDS som genomgått SCT



Karolinska Institutet

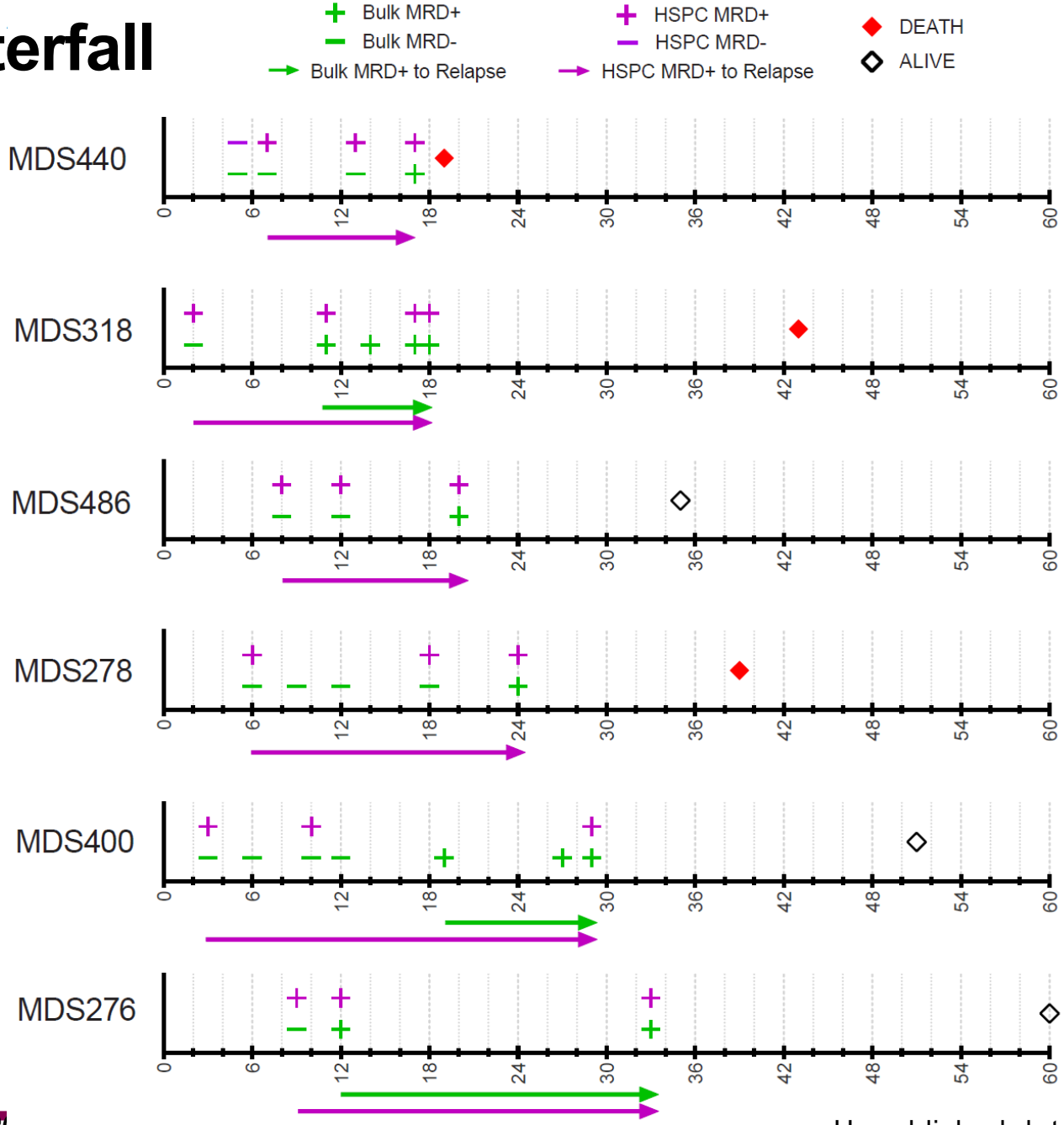
Tidiga återfall



Relapse occured ≤8 months

Unpublished data, Marios Dimitriou, HERM, KI

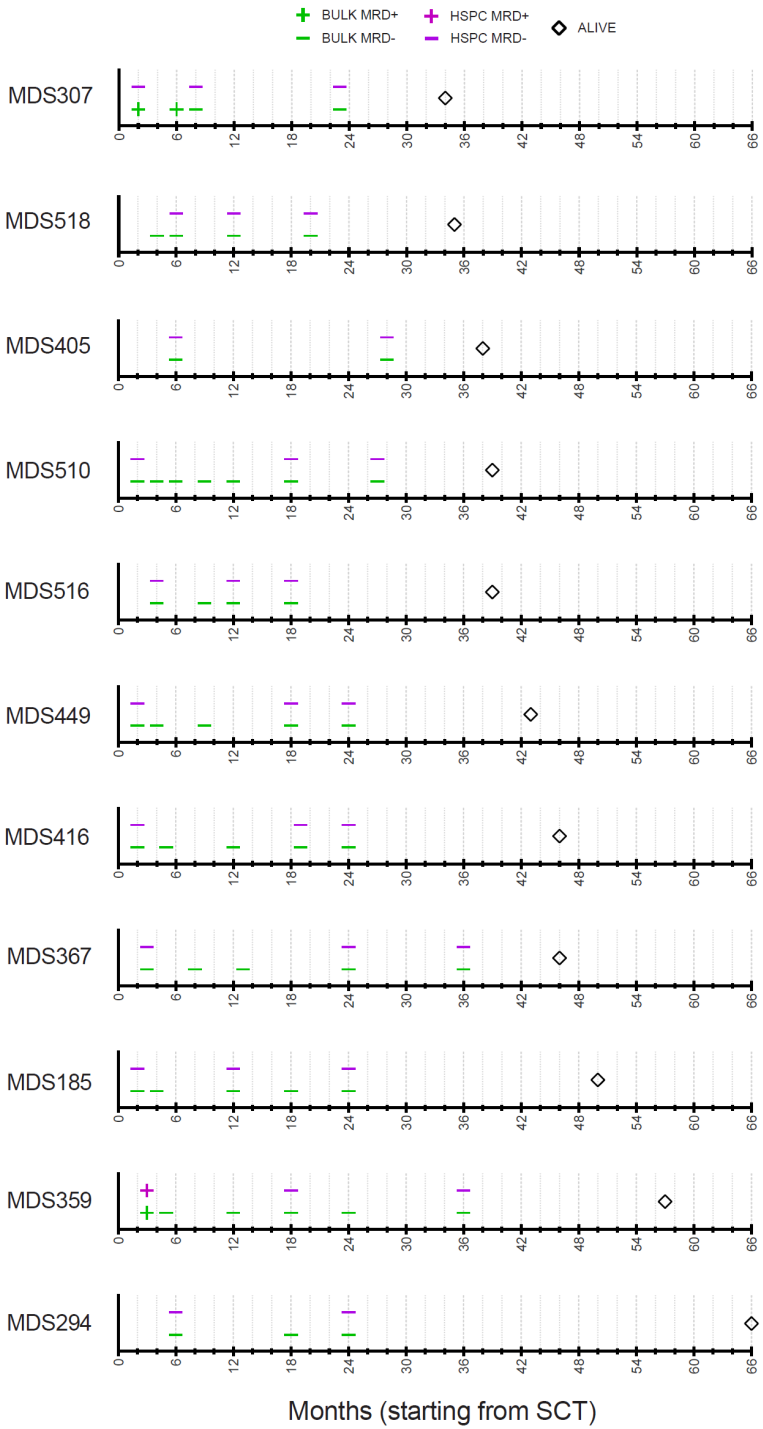
Sena återfall



Relapse occured ≥18 months

Unpublished data, Marios Dimitriou, HERM, KI

Botade patienter



The majority of patients (10/11) with stable remission were found HSPC and Bulk MRD⁻ in all time points post-SCT

Unpublished data, Marios Dimitriou, HERM, KI

Nordiska MDS gruppen

www.nmdsg.org

- Sammanslutning av hematologer med intresse av och ansvar för MDS
- Nordisk forskning
- Nordiskt vårdprogram
- Patientinformationer på nordiska språk

- European LeukemiaNet www.eln.org
- https://mds-europe.eu/right
- MDS Foundation www.mds-foundation.org

Hur vårdar vi patienter med MDS?

Kristina Eklöf, kontaktsjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset

Varför är det bestämt att patienter med cancer skall ha en kontaktsjuksköterska?

Kristina Eklöf, kontaktsjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset

Vad är min roll i teamet runt MDS-patienter och deras närstående?

Kristina Eklöf, kontaktsjuksköterska, Karolinska Universitetssjukhuset

Hur kan patienter gynnas av från biobanker av blod och benmärg?

Maria Creignou, MD, PhD student, Karolinska Universitetssjukhuset

Vad är en biobank?

- En organiserad samling av prov som förvaras, registeras och kan komma till användning för analys
- Cirka 450 biobanker registrerade i Sverige
- Klinisk biobank och/eller i forskningssyfte
- Reglerat av biobankslagen under tillsyn av IVO och krävs patientsamtycke
- Personuppgifter kopplade till provet regleras av dataskyddslagen, offentlighets -och sekretesslagen, patientsäkerhetslagen och patientdatalagen
- Olika typer av material: vävnad, blod, saliv, urin,…

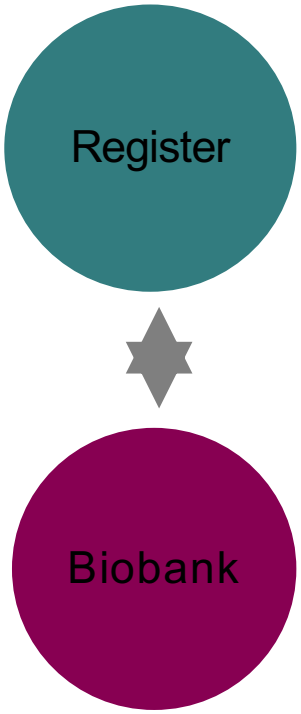
www.biobanksverige.se

Vad gör man av biobanksprover?

- Utbildning av personal inom sjukvården
- Kvalitetssäkring av analyser
- Förbättrad vård: uppföljning/komplettering av analyser för patientens vård
- Forskning: tillgång till biobanksprover i forskningssyfte kräver att projekten prövas av etikprövningsnämnd

Användning av biobanksprover i forskningssyfte

- Användning av material från kliniska och/eller forskningsbiobank
- Tillgång till biobanksprover kräver oavsett att projekten prövas och godkännes av etikprövningsnämnd
- Kräver ofta koppling mellan prover och patientuppgifter via patientjournal eller register
- Register: förteckning, lista över en systematisk samling av uppgifter
    - Inom hälso- sjukvården:
        - Huvudregister: Cancerregistret, Patientregistret, Dödsorsakregister, Folkbokföringsregistret …
        - Kvalitetsregister: INCA



MDS forskning och biobank

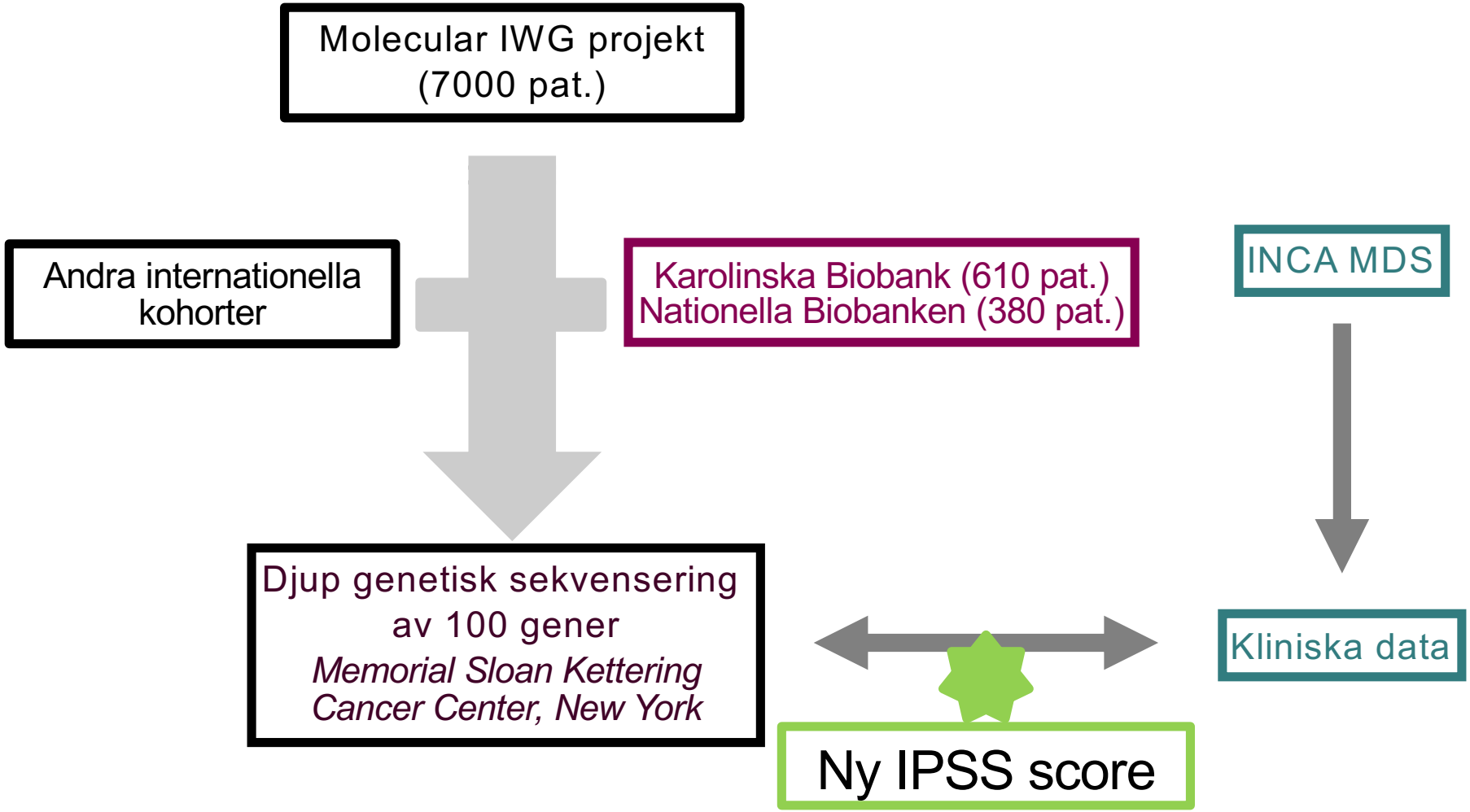
REGISTER

- Cancer Registret
- Kvalitetsregistret, INCA (InformationsNätverk för CAncervården)
  - Patientuppgifter
  - Diagnos och diagnostisk information
  - Uppföljning

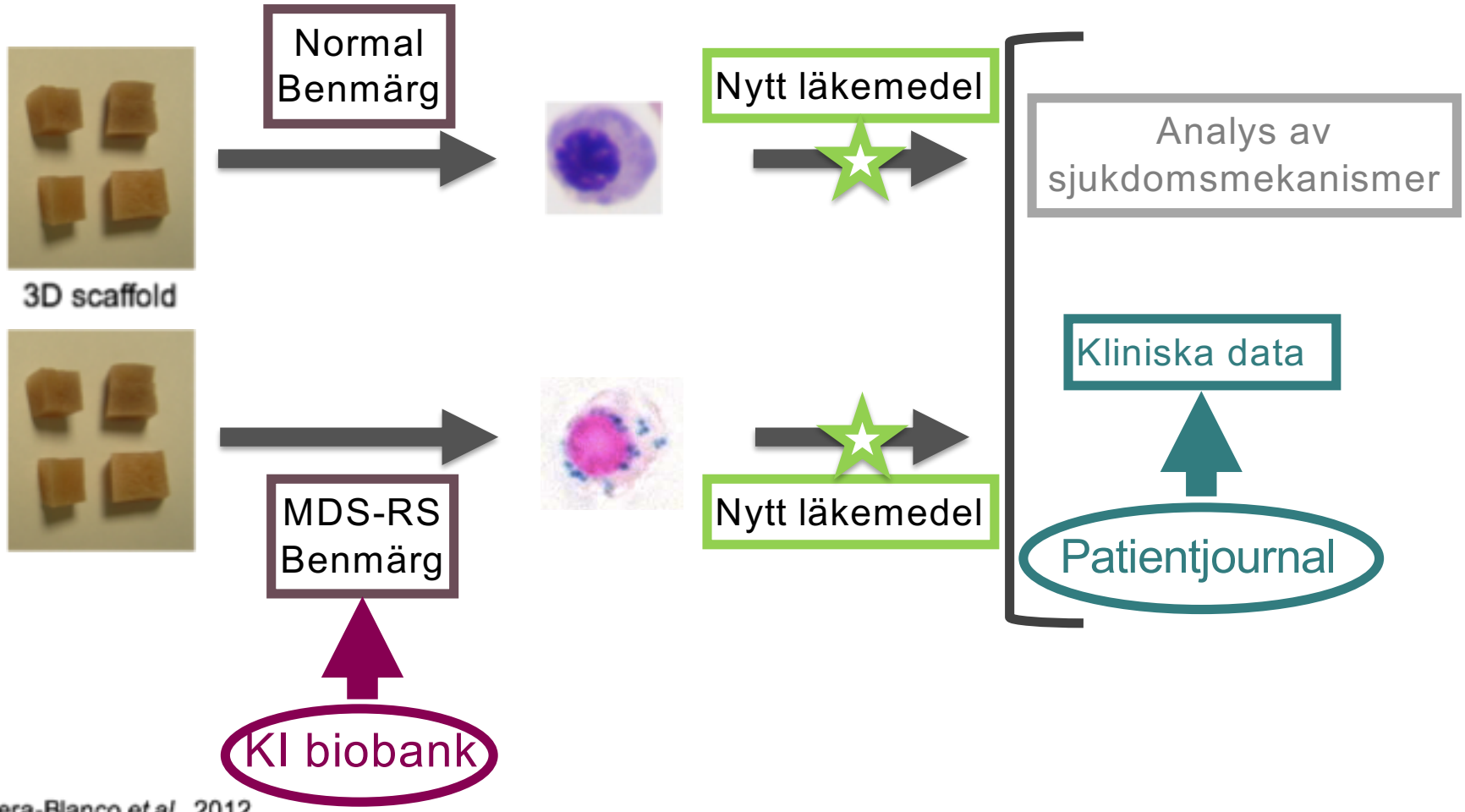
BIOBANK

- Nationella biobanken
  - start 2013
  - nästan 600 patienter
  - prov: blod från diagnos
- Karolinska lokala biobank
  - start 2003
  - över 800 patienter
  - prov: benmärg, olika tidspunkter

MDS forskning och biobank: exempel 1



MDS forskning och biobank: exempel 2



Mortera-Blanco *et al.*, 2012

Elvarsdottir *et al.*, unpublished

Sammanfattning

Extremt värdefullt med biobanker

Patienterna gynnas av:

→ Förbättrade analyser

→ Ännu bättre utbildad sjukvårdpersonal

→ Möjlighet att gå tillbaka till ett prov och kontrollera om eller komplettera analyser

→ Pågående forskning:

- Utveckling av nya läkemedel/terapier
- Studier av sjukdomsmekanismer
- Utvärdering av behandlingseffekter
- Identifiering av ”riskgrupper” för individualiserad behandling

Framtiden: sekventiell biobanking?

Karolinska Institutet

Tack för era insatser!!!