

## Klassifikation af MDS

Gennem årene er der lavet flere forskellige systemer til klassificering af MDS i forskellige undertyper, og i tilknytning til disse er der udviklet værktøjer, som lægen kan benytte til prognose om den mulige udvikling af sygdommen. Husk imidlertid, at sådanne værktøjer er baseret på statistik, og ved statistik forekommer der afvigelser - såkaldte "outliers", og man kan ikke vide om man selv er en sådan afviger.

Den første klassificering af MDS blev udviklet af en gruppe franske, amerikanske og britiske læger i 1982 og den kaldes FAB-klassifikationen. I 1997 foreslog WHO en ny klassifikation med flere undertyper, og så sent som 2008 blev denne udvidet med yderligere undertyper. Udover disse er forskellige kræftforskningsinstitutioner også fremkommet med forslag. Men i dette dokument vil kun disse 3 typer blive gennemgået.

I tilknytning til klassifikationssystemerne er udviklet værktøjer til at sige noget om sygdommens mulige udvikling. Det første og mest anvendte af disse er det såkaldte International Prognostic Scoring System eller IPSS, som blev

### FAB-klassifikationen

En gruppe franske, amerikanske og britisk patologer udarbejdede i 1974 og 1975 den først bredt anvendte klassifikation af Myelodysplastiske Syndromer. Den første udgave blev publiceret i 1976 [1] og revideret i 1982 [2]. Nedenstående tabel er delvist gengivet efter Dr. Mette Skov Holms præsentation på Celgenes temadag den 22. maj 2012 "Fokus på MDS patienten". FAB definerer 5 typer af MDS. De 5 typer er refraktiv anæmi (RA), refraktiv anæmi med ringformede sideroblaster (RARS), refraktiv anæmi med mange blaster (RAEB), kronisk myelomonocytisk leukæmi (CMML), refraktiv anæmi med mange blaster under transformation (RAEB-t) og akut myeloid leukæmi (AML fra MDS).

Type	Knoglemarven	Cirkulerende blod
RA	Dysplastiske ændringer Blasttal < 5% Sideroblasttal < 15%	Cytopeni af én type blodceller Blasttal < 1%
RARS	Dysplastiske ændringer Blasttal < 5% Sideroblasttal > 15%	Cytopeni af én type blodceller Blasttal < 1%
RAEB	Dysplastiske ændringer Blasttal 5-20% Sideroblasttal +/-	Cytopeni af to eller flere typer blodceller Blasttal < 5%
CMML	Blasttal < 20% Sideroblasttal -	Blasttal < 5% Forhøjet niveau af monocytter
RAEB-t	Blasttal 21-29% Auer stave	Blasttal > 5%

AML fra MDS	Blasttal >30%	Blasttal > 30%
-------------	---------------	----------------

Cytopeni er betegnelse for at antallet af celler i blodet er reduceret i forhold til det normale. Når det er de røde blodlegemer, som er lavere end normalt, så kaldes det anæmi. Når det er de hvide blodlegemers antal, som er lavere end normalt, så kaldes det neutropeni, og endelig kaldes det for thrombocytopeni såfremt antallet af blodplader er lavere end normalt.

FAB-klassifikationen i ovenstående form bruger 4 informationer til at klassificere ens MDS. Det er blasttal og sideroblasttal for knoglemarven, blasttal for blodet samt niveauet af forskellige typer blodceller. Det ville være rart om det var muligt at erstatte ovenstående tabel med et billede, så man nemmere kan hvilke type MDS man har. Med fire informationer er dette ikke helt nemt, men generelt kan man sige, at jo højere blasttal i knoglemarven jo nærmere er man AML. Det kunne indikeres med en farve, som startede med at være blå for RA / RARS og ender med at være rød for AML. Det overlades til de mere kunstneriske læsere at arbejde videre med denne ide.

## WHO-klassifikationen

WHO-klassifikationen blev oprindeligt publiceret i 2002 i tidsskriftet Blood, og denne artikel kan downloades gratis til privat brug fra tidsskriftets hjemmeside. I 2008 blev WHO-klassifikationen opdateret. Her vil først den oprindelige klassifikation fra 2002 blive gennemgået.

WHO-klassifikationen udvider antallet af undergrupper fra 5 til 8 (eksklusive AML fra MDS). Nedestående table giver kriterierne for klassificering i de forskellige undergrupper. se [3]. De otte typer er refraktiv anæmi (RA), refraktiv anæmi med ringformede sideroblaster (RARS), refraktiv cytopeni med dysplasi i flere celletyper (RCMD), refraktiv cytopeni med dysplasi i flere celletyper og ringformede sideroblaster (RCMD-RS), refraktiv anæmi med mange blaster type 1 (RAEB-1), refraktiv anæmi med mange blaster type 2 (RAEB-2), Ikke-klassificeret MDS (MDS-U) og MDS med en manglende del af kromosom nr. 5 (MDS del(5q)).

Type	Knoglemarven	Cirkulerende blod
RA	Dysplasi af umodne røde celler Blasttal < 5% Sideroblasttal < 15%	Anæmi Ingen eller få blast
RARS	Dysplasi af umodne røde celler Blasttal < 5% Sideroblasttal > 15%	Anæmi Ingen blast
RCMD	Dysplasi i > 10% celler i to eller flere typer umodne celler Blasttal < 5% Sideroblasttal < 15% Ingen Auer stave	Cytopenier Ingen eller få blast Ingen Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
RCMD-RS	Dysplasi i > 10% celler i to eller flere typer umodne celler	Cytopenier Ingen eller få blast

	Blasttal < 5% Sideroblasttal > 15% Ingen Auer stave	Ingen Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
RAEB-1	Dysplasi i en eller flere typer umodne celler Blasttal 5-9% Ingen Auer stave	Cytopenier Blasttal < 5% Ingen Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
RAEB-2	Dysplasi i en eller flere typer umodne celler Blasttal 10-19% Kan være Auer stave	Cytopenier Blasttal 5-19% Kan være Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
MDS-U	Dysplasi i umodne granulocytter eller megakarocytter Blasttal < 5% Ingen Auer stave	Cytopenier Ingen eller få blast Ingen Auer stave
MDS del(5q)	Normal til forhøjet antal megakarocytter med hyboliserede kerner Blasttal < 5% Ingen Auer stave Isoleret del(5q)	Anæmi Blasttal < 5% Blodpladetal normalt eller forhøjet
AML fra MDS	Blasttal > 20%	Blasttal > 20%

Bemærk, at WHO-klassifikationen også omdefinerer grænsen til AML. Dette skal man være opmærksom på når man læser artikler, som baserer sig på patienter, der oprindeligt blev diagnosticeret efter FAB-Klassifikationen. I sådanne studier kan omklassificering efter WHO-klassifikationen give et ganske anderledes antal patienter i gruppen AML fra MDS.

## Opdateret WHO-klassifikation

Ved opdateringen [4] har en undergruppe fået nyt navn, og to andre undergrupper er slået sammen. Begge dele delvis som følge af et retrospektivt studie af Malcovati et.al [5], som ikke fandt nogen forskel i forventet levetid for grupper RCMD og RCMD-RS i den oprindelige WHO-klassifikation. De opdaterede typer er refraktiv cytopeni med dysplasi i én type celler (RCUD), refraktiv anæmi med ringformede sideroblaster (RARS), refraktiv cytopeni med dysplasi i flere celletyper (RCMD), refraktiv anæmi med mange blaster type 1 (RAEB-1), refraktiv anæmi med mange blaster type 2 (RAEB-2), Ikke-klassificeret MDS (MDS-U) og MDS med en manglende del af kromosom nr. 5 (MDS del(5q)). Den opdaterede tabel gengives her:

Type	Knoglemarven	Cirkulerende blod
RCUD	Dysplasia i > 10% af én type umodne celler Blasttal < 5%	Cytopeni i en eller to typer celler Blasttal < 1%

	Sideroblasttal < 15%	
RARS	Displasi af umodne røde celler Blasttal < 5% Sideroblasttal > 15%	Anæmi Ingen blasts
RCMD	Dysplasi i > 10% celler i to eller flere typer umodne celler Blasttal < 5% Ingen Auer stave Sideroblasttal kan være højt	Cytopenier Blasttal < 1% Ingen Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
RAEB-1	Dysplasi i en eller flere typer umodne celler Blasttal 5-9% Ingen Auer stave	Cytopenier Blasttal < 5% Ingen Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
RAEB-2	Dysplasi i en eller flere typer umodne celler Blasttal 10-19% Kan være Auer stave	Cytopenier Blasttal 5-19% Kan være Auer stave Monocytter < 10 <sup>9</sup> /L
MDS-U	Dysplasi i en eller flere typer umodne celler ledsaget af en cytogenisk abnormalitet kendetegnende for MDS Blasttal < 5%	Cytopenier Blasttal < 1%
MDS del(5q)	Normal til forhøjet antal megakarocytter med hyboliserede kerner Blasttal < 5% Ingen Auer stave Isoleret del(5q) cytogenitisk abnormalitet	Anæmi Blasttal < 1% Blodpladetal normalt eller forhøjet
AML fra MDS	Blasttal > 20%	Blasttal > 20%

Med denne seneste opdatering er antallet af undertyper reduceret til 7. Alligevel regnes MDS for en af de vanskeligste myeloide neoplasmiske lidelser at diagnosticere. Og diagnosen er jo kun første trin i ens liv med MDS.

Det næste er at undersøge hvorledes de informationer, som er fremkommet under diagnosen kan bruges til at fortælles noget om sygdommens mulige udvikling. Hertil skal vi bruge værktøjer til prognose.

## IPSS - International Prognostic Scoring System

Det første egentlige værktøj til at sige noget om hvordan en MDS sygdom kunne tænkes at udvikle sig var International Prognostic Scoring System eller IPSS [6]. IPSS baserer sig på 3

målinger blasttal i knoglemarven, antallet af cytopenier og et billede af kromosomerne. For hver af disse målelinger gives point som vist i nedenstående tabel.

Måling \ Score:	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasttal i knoglemarven	< 5%	5%-10%		11%-20%	21%-30%
Kromosombillede	Godt	Middel	Dårligt		
Cytopenier	0 eller 1	2 eller 3			

Da jeg blev diagnosticeret var mit blasttal i knoglemarven under 5%, og mit kromosombillede var godt, men jeg havde 3 cytopenier, så derfor var min IPSS-score  $0 + 0 + 0,5 = 0,5$ . Og hvad betyder dette tal så?

I forbindelse med IPSS defineres fire risikogrupper baseret på ens IPSS-score, som vist i nedenstående tabel.

IPSS-score	0	0,5-1,0	1,5-2,0	> 2,5
Risikogruppe	Lav	Intermediær-1	Intermediær-2	Høj

Og baseret på disse risikogrupper kan forskerne, så fortælle hvordan sygdommen i gennemsnit udvikler i forskellige aldersgrupper, som vist nedenfor.

Overlevelse	Lav	Intermediær-1	Intermediær-2	Høj
Aldersgruppe				
< 60 år	11,8	5,2	1,8	0,3
> 60 år	4,8	2,7	1,1	0,5
< 70 år	9,0	4,4	1,3	0,4
> 70 år	3,9	2,4	1,2	0,4
AML fri overlevelse				
< 60 år		6,9	0,7	0,2
> 60 år		2,7	1,3	0,2
< 70 år	9,4	5,5	1,0	0,2
> 70 år		2,2	1,4	0,4

Det er vigtigt at have for øje, at ovenstående tal er gennemsnit for en relativ stor gruppe patienter fra et bestemt forskningscenter. Det giver en grov ide om den enkelte patient, men kun

tiden vil vise hvad der rent faktisk sker. Således viser tabellen for gruppen "Intermediær-1" en middelloverlevelse på 5,2 år, og jeg har allerede levet 7 år siden diagnosen. Det er meget vigtigt at gøre sig to ting klart når man læser denne tabel:

- ens eget live vil ikke følge tabellen
- siden de patienter, som tabellens tal bygger på blev diagnosticeret er der kommet mange nye behandlingsmuligheder for MDS-patienter. Disse muligheder peger alle i retning af, at tabellens tal er for lave.

IPSS er blevet verificeret på mange grupper af patienter, og derfor er der en rimelig tiltro til systemet, men som sagt er det ved at blive overhalet indenom af udviklingen af nye behandlingstilbud. Netop af denne grund er der i forbindelse med WHO-klassifikationen også blevet udviklet et nyt værktøj til prognose.

## WPSS - WHO Prognostic Scoring System

Malcovati et.al [7] har baseret på en stor gruppe patienter udviklet et prognose system baseret på den oprindelige WHO-klassifikation. Det lader sig imidlertid ganske enkelt ændre til den seneste opdatering. Dog skal man være opmærksom på, at denne modifikation ikke er blevet videnskabeligt verificeret.

Måling \ Score:	0	1	2	3
WHO-undergruppe	RCUD, RARS, MDS del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Kromosombillede	God	Middel	Dårlig	
Blodtransfusions-afhængighed	Nej	Ja		

Da jeg blev diagnosticeret var jeg nok i WHO-undergruppen RCMD, mit kromosombillede var godt og jeg var ikke afhængig af blodtransfusioner. Derfor er mit WPSS-score  $1+0+0 = 1$ . Og hvad betyder dette tal så?

WPSS-score	0	1	2	3-4	5-6
Risikogruppe	Meget lav	Lav	Middel	Høj	Meget høj

Og baseret på disse risikogrupper kan forskerne så sige noget om hvordan sygdommen i gennemsnit udvikler samt sandsynligheden for at vise hændelser indtræffer. Med min RCMD skulle jeg falde i risikogruppe lav.

Risikogruppe	Overlevelse (år)	Sandsynlighed for AML om 2 år	Sandsynlighed for AML om 5 år
Meget lav	11,7	0,03	0,03
Lav	5,5	0,06	0,14
Middel	4,0	0,21	0,33

Høj	2,1	0,38	0,54
Meget høj	0,7	0,80	0,84

Og ovenstående tabel viser, at for patienter af min slags så er sandsynligheden for at udviklen AML inden for 2 år kun 0,03, og inden for 5 år er den kun 0,14. Begge relativt lave sandsynligheder givet at jeg nu har MDS RCMD. Sandsynligheder udtrykkes almindeligvis som et tal mellem 0 og 1, og nærmere tallet er én desto mere sandsynligt at begivenheden vil indtræffe. Det kan kraftigt anbefales at studere Malcovati et.al's artikel [7] nærmere. Den indeholder overlevelseskurver for de fem WPSS risikogrupper, som er klart mere optimistiske end andet jeg har set, og ligeledes kurver over risiko for at udvikle AML, som også virker ganske lovende for fremtiden som MDS patient.

### Forbehold

Der tages forbehold for de fejl og misfortolkninger, der kan forekomme når en lægmand forsøger at oversætte og gengive medicinske forskningsresultater.

### Referencer

De fleste af disse referencer kan downloades gratis til privat brug som PDF-filer fra tidsskrifternes hjemmesider, idet mange medicinske tidsskrifter stiller informationer gratis til rådighed 12 måneder efter deres offentliggørelse.

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* (August 1976). "Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group". *Br. J. Haematol.* **33** (4): 451–8.
2. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* (1982). "Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes". *Br. J. Haematol.* **51**: 189-199.
3. Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD (2002): "The World Health Organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasms". *Blood* **100**:2292-2302.
4. Vardiman, JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström\_Lindberg E, Tefferi A and Bloomfield CD (2009): "The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes". *Blood* **114**:937-951.
5. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M and Cazzola M (2005): "Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making". *J. Clin.Oncol.* **23**(30):7594-7603.
6. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G and Bennett J (1997): "International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes". *Blood* **89**:2079-2088.
7. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarion M, Aul C and Cazzola M (2007): "Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes". *J. Clin. Oncol.* **25**(23):3503-3510.