

# Hematologie

Officieel wetenschappelijk tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie en de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland

Jaargang 10, nummer 1, januari **2013**

## Reprint

### Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor diagnostiek 2013

Myelodysplastic syndromes: guidelines for diagnosis 2013

A.A. van de Loosdrecht, G. Huls, P. Wijermans, B. Löwenberg, M. Jongen-Lavrencic, T. de Witte, J. Jansen, T.M. Westers, G.E. de Greef, P. Muus, M. van Marwijk Kooy, R. Schaafsma, T. van Maanen, W. Deenik, A. Beeker, R.E. Brouwer, M. Hoogendoorn, D.A. Breems, H.G.P. Raaijmakers, G.E. Verhoef, H.C. Schouten, P. von dem Borne, J. Kuball, B.J. Biemond, E. Vellenga en G.J. Ossenkoppele, namens de HOVON-werkgroep MDS/AML

#### Samenvatting

Namens de werkgroep AML/MDS van de Nederlands/Belgische Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland (HOVON) is een richtlijn voor diagnostiek en prognosticeren van het myelodysplastisch syndroom (MDS) opgesteld. Gezien de heterogeniteit van het ziektebeeld en de toenemende mogelijkheden van behandeling vormt adequate en volledige diagnostiek met een prognostische classificatie van MDS de basis voor therapiekeuze. In de volgende uitgave worden de huidige richtlijnen voor behandeling besproken.

*(Ned Tijdschr Hematol 2013;10:3-14)*

#### Summary

On behalf of the working party AML/MDS of the Dutch/Belgian Hemato-Oncology Foundation for Adults in The Netherlands (HOVON), we present a guideline for the diagnosis and prognostication of myelodysplastic syndromes (MDS). Due to the heterogeneity of MDS and the emerging role of new drugs in the treatment of MDS, an optimal and complete diagnostic and prognostic approach is warranted. In the next issue the current guidelines for treatment in MDS will be discussed.

#### Inleiding

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) is een maligne ziekte gekenmerkt door inefficiënte hematopoëse resulterend in cytopeniën, waarbij bij een deel van de patiënten progressie naar acute myeloïde leukemie (AML) optreedt. Bij aanwezigheid van cytopenie wordt

de diagnose 'MDS' gesteld door morfologisch onderzoek van bloed en beenmerg. Cytogenetisch onderzoek draagt vaak bij aan de diagnostiek, maar geeft ook belangrijke informatie over de prognose. Moleculaire diagnostiek en immuunfenotypering zullen een steeds belangrijkere plaats krijgen in de diagnostiek van

**Tabel 1.** Richtlijn voor bloedonderzoek in de diagnostiek bij (verdenking van) myelodysplastisch syndroom.

Hemogram: hemoglobine, hematocriet, 'mean corpuscular volume', reticulocyten, trombocyten, leukocyten inclusief leukocytendifferentiatie, morfologische differentiatie (microscopie)

Foliumzuur, vitamine B<sub>12</sub>, ijzer, ferritine, totale ijzerbindingscapaciteit (TYBC), lactaatdehydrogenase, bilirubine, lever- en nierfunctie, haptoglobine, Coombs-test, schildklierfunctie (TSH), eventueel uitbreiden met serum erythropoëetine en M-proteïne (totaaleiwit, albumine)

Virusserologie (parvo B19) en op indicatie: hiv, cytomegalovirus, hepatitis B/C

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie en HLA-DR15\* op indicatie

\* bij hypoplastische MDS.

MDS. MDS is een heterogene ziekte met een prognose die kan variëren van enkele maanden tot vele jaren. Dit heeft uiteraard invloed op de therapiekeuze, waarbij een keuze moet worden gemaakt uit vele modaliteiten, variërend van ondersteunende zorg tot allogene hematopoëtische (stam)celtransplantatie. De behandeling van MDS is aan sterke verandering onderhevig door de introductie van nieuwe geneesmiddelen die aangrijpen in ziektespecifieke biologische processen. De richtlijnen voor diagnostiek en prognosticeren worden in dit document weergegeven en volgen voor een belangrijk deel de richtlijn geformuleerd door de aanbevelingen van het 'European Leukemia-Net' (ELN), die in 2013 zullen worden gepubliceerd.<sup>1</sup> In een tweede artikel zullen de richtlijnen voor behandeling worden besproken.<sup>2</sup>

## Epidemiologie

De diagnose 'MDS' wordt steeds vaker gesteld. Dit heeft mede te maken met betere diagnostische criteria (zoals door de 'World Health Organization' (WHO) zijn gedefinieerd), een toegenomen bekendheid van het ziektebeeld en het besef dat correcte diagnostiek van patiënten met MDS therapeutische consequenties heeft. De incidentie ligt tussen 3,6 (Verenigde Staten, Engeland, Zweden) en 4,1 (Duitsland) per 100.000 per jaar. De incidentie neemt sterk toe met het stijgen van de leeftijd; boven 70 jaar is de incidentie gestegen tot 20 per 100.000 per jaar. De prevalentie wordt in een Duitse studie geschat op 20,7 per 100.000. In Nederland wordt bij ongeveer 500 patiënten per jaar de diagnose 'MDS' gesteld. Bij ongeveer eenderde van

deze patiënten evolueert de MDS naar acute myeloïde leukemie (AML).

## Klinische presentatie

De diagnose 'MDS' wordt nogal eens gesteld door het bij toeval vinden van een afwijkend bloedbeeld, terwijl de patiënt nagenoeg geen klachten heeft. Symptomatologie hangt nauw samen met de cytopenie in 1 of meer cellijnen. Mogelijke klachten zijn vermoeidheid en kortademigheid door anemie, recidiverende (bacteriële) infecties door neutropenie en/of granulocyttaire/monocyttaire disfunctie, en een verhoogde bloedingsneiging van huid en slijmvliezen door trombopenie. Ook is er regelmatig sprake van trombocytopenie, waardoor ondanks een normaal of laag normaal trombocytenaantal sprake kan zijn van een verhoogde bloedingsneiging. MDS is vaak geassocieerd (tot wel 50% gerapporteerd) met auto-immuunfenomenen, zoals gewrichts- en spierklachten en klachten passend bij vasculitis. Het klinisch beloop van MDS kent 2 belangrijke scenario's: ontwikkeling van progressief beenmergfalen of evolutie naar AML.

## Differentiaaldiagnose

Over het algemeen kan men de diagnose zonder al te grote problemen stellen wanneer het een oudere patiënt betreft met pancytopenie, trilineaire dysplasie in bloed en/of beenmerg, en hypercellulair beenmerg. Dysplasie is niet pathognomonisch voor MDS, maar kan men ook zien bij megaloblastaire anemieën, overvloedig alcoholgebruik, infectieziekten (denk aan

**Tabel 2.** Richtlijn voor gebruik van diagnostische methoden bij (verdenking van) myelodysplastisch syndroom.

Diagnostische methode	Diagnostische waarde	Prioriteit
perifeerbloeditrijk	evaluatie dysplasie in 1 of meer cellijnen, % blasten	noodzakelijk
beenmergaspiraats	evaluatie dysplasie in 1 of meer cellijnen, % ringsideroblasten, % blasten	noodzakelijk
beenmergbiopsie	cellulariteit, % CD34 <sup>+</sup> -blasten, fibrose, dysplasie met name van megakaryocyten	noodzakelijk
cytogenetica	detectie van klonale afwijkingen	noodzakelijk
fluorescentie-in-situhybridisatie	geselecteerde 'MDS'-probes indien onvoldoende metafases voor cytogenetica	aanbevolen
flowcytometrie	abnormale voorlopercellen, afwijkende expressie van differentiatieantigenen in myelomonocytair reeks	aanbevolen*
'single nucleotide polymorphism array'	detectie van chromosomale afwijkingen met een hoge resolutie	experimenteel
mutatieanalyse	detectie van somatische mutaties	experimenteel

\*aanbevolen indien volgens 'European LeukemiaNet'-richtlijnen.<sup>17</sup>

hiv, tuberculose), hemolyse en tijdens of na cytostatica-gebruik. De diagnostiek is ingewikkelder bij patiënten met 1 of meerdere cytopeniën waarbij het beenmerg amper dysplastisch is, bijvoorbeeld in slechts 1 cellijn, zonder toename van blasten en zonder specifieke cytogenetische afwijkingen ('idiopathic cytopenia of undetermined significance' (ICUS), zie ook later). Soms wordt de dysplasie pas echt duidelijk na herhaald beenmergonderzoek. Bij hypoplastisch beenmerg kan het onderscheid met aplastische anemie of paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) moeilijk zijn (zie Tabel 1).

### Diagnostiek

De diagnose van MDS is gebaseerd op cytomorfoloogisch onderzoek van het bloed en beenmerg. Bijkomende diagnostische en prognostische informatie wordt verkregen uit cytogenetisch onderzoek en pathologisch onderzoek van het beenmergbiopsie. Flowcytometrische analyses en moleculair onderzoek worden steeds belangrijker en zullen mogelijk op korte termijn gaan

bijdragen in de diagnostiek en het bepalen van de prognose (zie Tabel 2).<sup>3,4</sup> De diagnose 'MDS' kan pas worden gesteld indien sprake is van een cytopenie in ten minste 1 cellijn en andere oorzaken van cytopeniën zijn uitgesloten (zie Tabel 1). Tevens dient sprake te zijn van of a) dysplasie in 1 of meer cellijnen en/of b) een toename van blasten in het beenmerg >5% (5-19%) en/of c) chromosomale afwijkingen geassocieerd met MDS. In de volgende paragraaf worden deze aspecten in detail besproken. Flowcytometrisch en moleculair onderzoek van het beenmerg zijn voornamelijk ondersteunend bij de diagnostiek van MDS.

### Cytologie en histologie van bloed- en beenmerg

#### Dysplasie

Er is pas sprake van dysplasie in 1 of meer cellijnen indien in ten minste 10% van de cellen in een cellijn dysplastische kenmerken worden gezien alvorens de diagnose MDS te overwegen.<sup>5-7</sup> Anemie is aanwezig

bij de meerderheid van de patiënten bij wie de diagnose 'MDS' wordt gesteld. Het 'mean corpuscular volume' (MCV) is meestal verhoogd. In het perifere bloed is een scala aan afwijkende vormen van de erythrocyt mogelijk: ovalocyten, traandruppelcellen, sferocyten, fragmentocyten. Daarnaast kunnen kernhoudende erythrocyten worden gezien in het perifere bloed. Typische dysplastische afwijkingen die men bij MDS in het beenmerg kan zien aan de erythroïde lijn zijn onder andere kernhoudende rijpe erythrocyten, multinucleariteit, uitstulpingen van de kern, verbindingen tussen de kernen van erythroïde voorlopers, megaloblastaire veranderingen en in de ijzerkleuring ringsideroblasten. Neutropenie, gedefinieerd als een absoluut neutrofielenaantal  $< 1,8 \times 10^9/l$ , is bij 50% van de patiënten op het moment van het stellen van de diagnose aanwezig. In de granulocytair reeks zijn abnormale korreling (granulatie) en hypogranulatie van de myeloïde reeks, ringgranulocyten, pseudo-Pelger-Huët-vormen, lichaampjes van Döhle en rijpingsdissociatie tussen kern en cytoplasma voorbeelden van dysplasie die kunnen worden waargenomen in zowel het perifere bloed als in het beenmerg. Bij verder gevorderde stadia van MDS is het aantal myeloblasten in het beenmerg en/of bloed toegenomen. Trombocytopenie is wat minder frequent voorkomend (25%) op het moment van het stellen van de diagnose. Kenmerken van dysmegakaryopoëse in het beenmerg zijn de aanwezigheid van micromegakaryocyten, hypolobulatie van megakaryocyten en meerkernige megakaryocyten. De beoordeling van dysmegakaryopoëse kan lastig zijn in een cytologisch preparaat, met name ook omdat het aantal megakaryocyten bij MDS meestal laag is.<sup>9</sup> In de WHO 2008-classificatie is derhalve opgenomen dat deze cellijn ten aanzien van de dysmegakaryopoëse ook mag worden beoordeeld in een beenmergbiopsie. De beoordeling van dysmonocytopoëse is voor de cytoloog niet eenvoudig. De kenmerken van dysmonocytopoëse zijn niet goed gedefinieerd en tevens is het percentage van monocyt en monocytenvoorlopercellen in het beenmerg laag. Flowcytometrie zal mogelijk gaan bijdragen om dysmonocytopoëse beter vast te stellen. De waarde van de beoordeling van eosinofiele en basofiele granulocyten is op dit moment nog onduidelijk en heeft in de klinische praktijk geen duidelijke plaats.

### *Blasten*

Het percentage myeloblasten in bloed en beenmerg

is behalve voor de diagnose ook van belang voor de prognose. Het percentage blasten dat wordt gebruikt in de huidige diagnostische en prognostische classificaties is gebaseerd op cytomorfologie. Alleen als het aspiraatsel van slechte kwaliteit is door bijvoorbeeld ziektespecifieke redenen ('dry tap'), kan het percentage blasten door beoordeling van het biopsie worden geschat. Op dit moment wordt het percentage blasten nog niet beoordeeld op basis van flowcytometrie. Bij MDS kan het beenmerg hypocellulair zijn en het beenmergaspiraatsel daardoor niet representatief. Voor het stellen van de diagnose 'MDS' is een beenmergbiopsie dan noodzakelijk voor beoordeling van dysplasie en het percentage blasten. Een klinisch relevant probleem bij het bepalen van het percentage blasten is de vraag of moet worden gecorrigeerd voor het percentage erythroïde cellen. Hoewel de WHO 2008 daarover geen duidelijke uitspraak doet, is het advies het percentage blasten te bepalen op de kernhoudende niet-erythroïde cellen indien  $> 50%$  van het beenmerg bestaat uit kernhoudende rode cellen (erythroblasten) (conform bij AML).

### **Immuunhistochemisch onderzoek van het beenmergbiopsie en fibrose**

Ten slotte is ook immuunhistochemisch (IHC) onderzoek op biopsiemateriaal van belang. Een minimale set aan markers is onlangs opnieuw gedefinieerd en omvat markers als CD34, CD117 (progenitorcellen), MPO (myelo-[monocytair]), CD14 en/of CD68 (monocyten/macrofagen), glycoforine-C (rodebloedcelvoorlopercellen), CD61 en CD42 (megakaryocytair).<sup>10</sup> Deze immuunhistochemische kleuringen dragen bij aan het beter onderscheiden van de subpopulaties in het beenmerg ten aanzien van frequentie van voorkomen en aanwezigheid van dysplasie. Een biopsie geeft ook goede informatie over cellulariteit van het beenmerg en de mate van fibrose die gepaard kan gaan met MDS. De mate van fibrose lijkt van belang als prognostische factor, maar definieert nog geen nieuwe subcategorie binnen MDS.<sup>11</sup> De mate van fibrose in een beenmergbiopsie van focaal tot uitgebreid is nog weinig gestandaardiseerd.

### **Cytogenetisch onderzoek**

Bij 40-80% van de patiënten met een MDS zijn specifieke chromosomale afwijkingen te vinden, zoals

**Tabel 3.** Frequent optredende chromosomale afwijkingen bij myelodysplastisch syndroom.

Ongebalanceerde afwijkingen				Gebalanceerde afwijkingen
>10%	5-8%	3%	1-2%	1-3%
+8* -7 of del(7q) -5 of del(5q)	del(20q)* -Y* i(17q) of t(17p)	-13 of del(13q) del(11q) del(12p) of t(12p)	del (9q) idic(X)(q13)	t(11;16) t(3;21) t(1;3) t(2;11) inv(3) t(6;9)

\* indien deze afwijkingen geïsoleerd voorkomen in afwezigheid van dysplasie worden deze niet als definitief bewijs voor MDS beschouwd; de niet-geannoteerde afwijkingen kunnen bewijzend zijn voor MDS, ook als er geen dysplasie is.

bijvoorbeeld deletie van een deel van de korte arm van chromosoom 5 (de zogenoemde del(5q)) en het ontbreken van 1 chromosoom 7 (monosomie 7). Gebalanceerde translocaties die men typisch bij (jonge) AML-patiënten aantreft, komen ook voor bij MDS, maar zijn relatief zeldzaam bij MDS. Bij patiënten die MDS hebben ontwikkeld na vroegere blootstelling aan cytostatica of bestraling (de zogenoemde therapiegerelateerde MDS) worden vaak complexe ( $\geq 3$ ) cytogenetische afwijkingen gevonden. Afwijkingen in het karyotype geven niet alleen belangrijke diagnostische, maar ook prognostische informatie (zie verder). Wanneer met standaardtechnieken onvoldoende mitosen kunnen worden geanalyseerd, zal men moeten overgaan tot in-situhybridisatie met specifieke probes (fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH)-techniek) om bepaalde numerieke chromosomale afwijkingen (zoals trisomie 8, monosomie 7, deletie langearmchromosoom 20, verlies Y-chromosoom en afwijkingen chromosoom 17p (p53 locus) op te kunnen sporen (zie *Tabel 3*).<sup>3,4,12-14</sup>

### Immunologisch onderzoek

Zoals eerder genoemd is het herkennen van dysplastische kenmerken door middel van cytomorfologie in 1 of meer hematopoëtische celreeksen niet altijd eenvoudig. In het bijzonder kunnen geringe en discrete afwijkingen over het hoofd worden gezien. Aangezien de WHO-classificatie de zuivere unilineaire refractaire anemie (+/- ringsideroblasten) onderscheidt van dysplasie in meerdere celreeksen ('refractory cytopenia with multilineage dysplasia'; RCMD),

vanwege een minder gunstige prognose van laatstgenoemde, is het van belang de kwantificering en kwalificering van dysplasie te optimaliseren. Flowcytometrie is bij uitstek geschikt om de uitrijping in de granulocyttaire en monocyttaire reeks te documenteren. In de meerderheid van de tot nu toe beschreven MDS-flowcytometriestudies ligt de nadruk op de analyse van de myelomonocyttaire populatie in het beenmerg.<sup>15,16</sup> Flowcytometrie zal van toenemend belang worden in de diagnostiek en prognose van MDS en wordt als zodanig aanbevolen door het ELN.<sup>17</sup> Voor de geïnteresseerde lezer verwijzen we graag naar de huidige standaardisatieprotocollen, die momenteel in de grotere laboratoria in Nederland onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Cytometrie (NvC) worden geïmplementeerd.

### Moleculair onderzoek

De heterogeniteit van MDS wordt gereflecteerd door verschillende moleculaire afwijkingen die kunnen voorkomen bij MDS. De verschillende gemuteerde genen kunnen worden ingedeeld op basis van de biologische processen waarin het eiwit waarvoor ze coderen een rol speelt: 1) groeifactorreceptoren, 2) signaaltransductie, 3) transcriptiefactoren, 4) apoptose, 5) epigenetische regulators en ten slotte 6) spliceosome. Met name mutaties in epigenetische regulators (bijvoorbeeld *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *EZH2*, *ASXL1*, *DNMT3a*) en spliceosome-eiwitten (bijvoorbeeld *SF3B1*, *SF1*) illustreren de snel veranderende inzichten die de laatste jaren vanwege verbeterde moleculaire testen zijn verkregen in MDS.<sup>18-22</sup> De

**Tabel 4.** Overzicht WHO 2001- en WHO 2008-classificatiesysteem voor myelodysplastisch syndroom.

WHO 2001	WHO 2008
<b>RA</b> refractaire anemie	<b>RCUD</b> refractaire cytopenie(ën) met unilineaire dysplasie RA refractaire anemie RT refractaire trombopenie RN refractaire neutropenie
<b>RARS</b> refractaire anemie met ringsideroblasten	<b>RARS</b>
<b>RCMD</b> refractaire anemie met multilineaire dysplasie	<b>RCMD</b>
<b>RCMD-RS</b> refractaire anemie met multilineaire dysplasie en ringsideroblasten	
<b>RAEB-1</b> refractaire anemie met 5-9% blasten	<b>RAEB-1</b> refractaire anemie met 5-9% blasten refractaire anemie met 2-4% blasten in het perifere bloed
<b>RAEB-2</b> refractaire anemie met 10-19% blasten	<b>RAEB-2</b> refractaire anemie met 10-19% blasten refractaire anemie met 5-19% blasten in het perifere bloed
<b>MDS-U</b> cytopenie(ën) met unilineaire dysplasie (dysgranulopoëse of dysmegakaryopoëse)	<b>MDS-U</b> cytopenie(ën) met <10% dysplasie in 1 of meer cellijnen en typische chromosomale afwijkingen welke bij MDS kunnen worden gezien (zie <i>Tabel 3</i> , pagina 7)
	<b>RARS-T</b> refractaire anemie met ringsideroblasten en trombocytose (met of zonder <i>JAK2</i> -mutatie)
<b>5q-syndroom</b> MDS met een geïsoleerde deletie van de lange arm van chromosoom 5	<b>MDS geassocieerd met een geïsoleerde del(5q)</b>

diagnostische en therapeutische waarde van deze mutaties is voornamelijk beperkt. Uitgebreide moleculaire testen behoren derhalve nog niet tot de standaarddiagnostiek bij MDS en vallen voornamelijk buiten het bestek van de richtlijn. Door ontwikkelingen in de moleculaire biologie, zoals 'micro-array'-techniek, 'single nucleotide polymorphism' (SNP)-analyse en 'next generation sequencing'-technologie zal de komende jaren meer inzicht kunnen worden verkregen

in de rol van diverse genen in de pathogenese en diagnostiek/prognose van MDS. Voornamelijk zijn mutaties in *EZH2* prognostisch van belang gebleken onafhankelijk van het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS).<sup>22</sup> Verschillende observaties laten zien dat bij patiënten met een 'refractory anemia with ring sideroblasts' (RARS), additionele *JAK2*- of *MPL*-mutaties later in het verloop van de ziekte konden worden aangetoond, gepaard gaand met een stijging



van het trombocytenaantal, waarna patiënten voldeden aan de criteria passend bij RARS-‘thrombocytosis’. Deze observaties tonen aan dat JAK2-mutaties secundaire gebeurtenissen betreffen.

## Classificatie van het myelodysplastisch syndroom

### FAB-classificatie

Morfologisch werd MDS ingedeeld volgens criteria die in 1982 zijn opgesteld door een aantal Franse, Amerikaanse en Britse specialisten (de FAB-classificatie). Deze classificatie onderscheidt vijf MDS-subtypen op basis van het aantal blasten in het beenmerg en bloed, het percentage ringsideroblasten in het beenmerg en het aantal monocytën in het perifere bloed. Deze classificatie is inmiddels vervangen door de WHO 2001-classificatie, die op haar beurt inmiddels is vervangen door de WHO 2008-classificatie.

### WHO 2008-classificatie

Een belangrijke verandering van de WHO 2008-classificatie ten opzichte van de verouderde WHO 2001-classificatie (zie *Tabel 4*) is de definitie van MDS met dysplasie in slechts 1 cellijn.<sup>2</sup> Indien in een enkele cellijn ten minste 10% van de beenmergcellen dysplastisch is, maar in de andere 2 lijnen minder dan 10% dysplasie wordt gezien en er <1% blasten in het perifere bloed en <5% in beenmerg zijn, dan luidt de diagnose ‘MDS met unilineage dysplasie’ (RCUD). RCUD kan worden onderverdeeld in refractaire anemie (RA), refractaire neutropenie (RN) en refractaire trombopenie (RT). Patiënten die 2 cytopeniën hebben in het perifere bloed, maar slechts 1 dysplastische cellijn in het beenmerg worden ook in deze categorie geïnclassificeerd. De beoordeling van de mate van dysplasie in de megakaryocytaire cellijn blijft lastig. Zoals hierboven verwoord mag tegenwoordig in de WHO 2008-classificatie het immunohistochemisch onderzoek van het beenmergbiopsaat worden betrokken bij de beoordeling van de megakaryocyten in MDS. De grens van 10% wordt ook hierbij vooralsnog als grens gesteld voor de mate van dysmegakaryopoëse. In een univariate analyse is gebleken dat de aanwezigheid van  $\geq 10\%$  micromegakaryocyten of  $\geq 10\%$  dysmegakaryopoëse prognostisch ongunstig is ten aanzien van de totale overleving en leukemievrije overleving.<sup>9</sup> Ten aanzien van de mate van dysmegakaryopoëse is echter in een

multivariate analyse gebleken dat een veel hogere drempel van ten minste 40% dysplasie als prognostische factor van betekenis is.

De WHO 2008 kent meer waarde toe aan het percentage blasten in het perifere bloed: patiënten met 2-4% blasten in het perifere bloed worden nu als RAEB-1 geïnclassificeerd, zelfs als het percentage beenmergblasten lager is dan 5%. Patiënten met een blastenpercentage van 5-19% in het perifere bloed of 10-19% in het beenmerg worden als RAEB-2 geïnclassificeerd. In een recente grote retrospectieve studie met >1.100 patiënten met RA, RARS, RCMD, RCMD-RS of del(5q) werd een significant slechtere overleving gezien bij die patiënten waarbij blasten in het perifere bloed (>1%) werden aangetoond met cytomorfolologisch onderzoek. De overleving kwam overheen met die van patiënten met RAEB-1.

Indien bij RCMD het percentage ringsideroblasten >15% is, dan wordt de MDS geïnclassificeerd als RCMD en niet meer als RCMD-RS, omdat er vanuit klinisch gezichtspunt geen verschillend ziektebeloop bestaat. In de WHO 2008 zijn hypoplastische MDS en MDS met fibrose niet als aparte ziekte-entiteiten gedefinieerd. Wel kunnen deze kenmerken worden toegevoegd aan 1 van de MDS-classificaties, bijvoorbeeld hypoplastische RCMD of RAEB met fibrose, gezien de ongunstige invloed op het ziektebeloop. Ook wordt een aparte plaats toegekend aan MDS bij kinderen. MDS op kinderleeftijd met 2-19% blasten in het perifere bloed en/of 5-19% blasten in het beenmerg worden volgens dezelfde criteria als MDS op volwassen leeftijd geïnclassificeerd. Daarnaast wordt een aparte voorlopige entiteit toegevoegd in de WHO 2008: refractaire cytopenie van de kinderleeftijd (RCC) gekarakteriseerd door een persisterende cytopenie en <2% blasten in het perifere bloed en <5% in het beenmerg en meestal hypocellulair beenmerg.

## Prognostische scoresystemen van het myelodysplastisch syndroom

### Internationaal Prognostische Score Systeem

Het ziektebeloop van MDS is sterk wisselend. De mediane overleving voor alle patiënten met MDS is minder dan 12 maanden. De prognose is afhankelijk van een aantal factoren, zoals de mate van cytopenie, het percentage blasten in het beenmerg en de

**Tabel 5.** Indeling van het Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS).

variabele	Score				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
beenmergblasten (%)	<5	5-10	----	11-20	21-30
karyotype*	goed	intermediair	slecht		
cytopenieën**	0/1	2/3			

\* goed=normaal, -Y, del(5q), del(20q); slecht=complex ( $\geq 3$  afwijkingen) of chromosoom-7-afwijkingen; intermediair=andere afwijkingen.

\*\* cytopenie gedefinieerd als: hemoglobine  $< 6,2$  mmol/l; trombocyten  $< 100 \times 10^9/l$  en 'absolute neutrophil count' (ANC)  $< 1,8 \times 10^9/l$  (NB: aanvankelijk is in het oorspronkelijke document sprake van ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$ ; dit is later gerevisieerd en is nu  $< 1,8 \times 10^9/l$ ).

aan- of afwezigheid van specifieke chromosomale afwijkingen. Deze 3 variabelen zijn in 1997 opgenomen in een prognostisch model, de 'International Prognostic Scoring System' (IPSS, zie *Tabel 5*).<sup>23</sup> De IPSS maakt een inschatting mogelijk voor een individuele MDS-patiënt over de te verwachten overleving en de kans op leukemische transformatie. Met behulp van de IPSS onderscheidt men 4 risicogroepen: laag risico (0 punten), intermediair-1-risico (0,5-1,0 punten), intermediair-2-risico (1,5-2,0 punten) en hoog risico ( $> 2,0$  punten) (zie *Tabellen 5* en *6*). Afgezien van deze variabelen, bepalen ook de leeftijd en de eventuele transfusieafhankelijkheid de prognose van de individuele patiënt. Secundaire MDS en therapiegerelateerde MDS kennen een slechte prognose, onder andere vanwege het sterk verhoogde risico op leukemische transformatie. Op grond van deze factoren kan men de therapeutische opties voor de individuele patiënt wegen.

### WHO Prognostische Score Systeem: WPSS en WPSS-'refined'

De aanwezigheid van transfusieafhankelijkheid heeft invloed op de prognose van patiënten met MDS. Derhalve hebben onderzoekers uit Italië en Duitsland een variant op de IPSS voorgesteld, namelijk een op de WHO 2001 gebaseerd prognostisch score-systeem (WPSS).<sup>24</sup> Dit prognostische model hanteert 3 parameters namelijk: de WHO 2001-classificatie, dezelfde karyotyperingindeling als in de IPSS en de aan- of afwezigheid van transfusieafhankelijkheid. Door dezelfde groepen werd onlangs een herziening van de WPSS voorgesteld; de WPSS-'refined'-classificatie van MDS.<sup>25</sup> Transfusieafhankelijkheid als relatief subjectieve parameter wordt nu vervangen door een score van 1 indien tijdens diagnose het hemoglobine  $< 5,6$  mmol/l is voor mannen of  $< 5,0$  mmol/l voor vrouwen. Tevens kunnen extra punten worden toegekend indien er sprake is van gemiddelde/ernstige

**Tabel 6.** Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS)-risicogroepen.

Risicogroepen	Punten	Levensverwachting in jaren (mediaan)
laag risico	0	5,7
intermediair-1	0,5-1,0	3,5
intermediair-2	1,5-2,0	1,2
hoog risico	$> 2,0$	0,4



**Tabel 7.** WHO Prognostische Score Systeem (WPSS en WPSS-'refined')-risicogroepen.

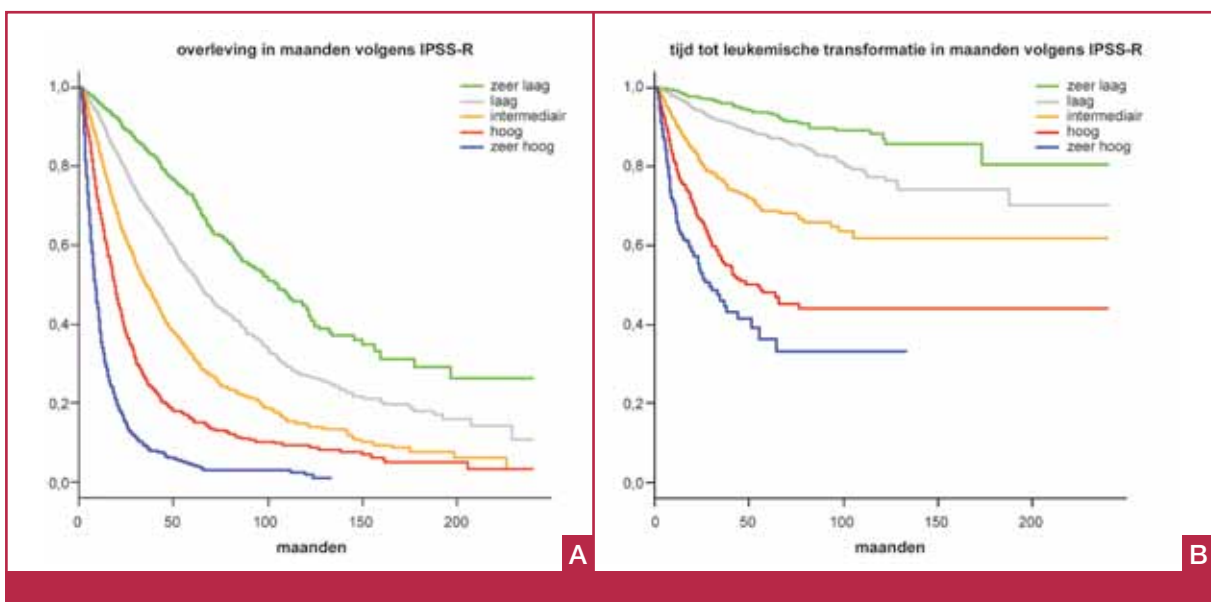
	0	1	2	3
WHO*	RA/RARS/del(5q)	RCMD+/-RS	RAEB-1	RAEB-2
karyotype**	goed	intermediair	slecht	
transfusie*** of hemoglobine (Hb)	nee of Hb >grenswaarde****	ja of Hb <grenswaarde****		

\* WHO 2001.  
 \*\* goed=normaal, -Y, del(5q), del(20q); slecht=complex (≥ 3 afwijkingen) of chromosoom-7-afwijkingen; intermediair=andere afwijkingen.  
 \*\*\* transfusieafhankelijk: >2 eenheden/maand gedurende ten minste 4 maanden.  
 \*\*\*\* Hb <5,6 mmol/l voor mannen en Hb <5,0 mmol/l voor vrouwen.  
**Risicogroepen:** zeer laag (score=0), laag (score=1), intermediair (score=2), hoog (score=3-4), zeer hoog (score=5-6).  
**Extra punten:** extra 1 scorepunt indien sprake van matige/ernstige beenmergfibrose en/of comorbiditeit.

fibrose en comorbiditeit. Op deze manier kunnen 5 prognostische subgroepen worden gevormd (zie Tabel 7).

Het is de vraag of er binnen het IPSS-systeem voldoende zwaarte wordt toegekend aan de verschillende cytogenetische afwijkingen zoals die door middel van karyotypering zijn vastgesteld. In een grote retrospectieve analyse betreffende de invloed van cytogenetische afwijkingen op de uitkomst van

MDS-patiënten blijkt dat er ten minste 5 prognostische subgroepen bestaan (zeer goed, normaal, intermediair-1 en -2 en een slechte prognostische subgroep).<sup>14</sup> Hierbij valt op dat de vermeende slechte prognose van bijvoorbeeld chromosoom-7-afwijkingen, inclusief monosomie 7, minder ongunstig is dan aanvankelijk werd aangenomen. Met name complexe chromosomale afwijkingen (>3 afwijkingen) behoren tot de prognostisch meest ongunstige subgroep. Ook wordt



**Figuren 1A en 1B.** Overleving en tijd tot leukemische evolutie volgens het gereviseerde Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS-R).<sup>26</sup>

**Tabel 8A.** Indeling van het gereviseerde Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS-R).

variabele	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
karyotype*	zeer goed		goed		intermediair	slecht	zeer slecht
beenmerg- blasten (%)	≤2		>2-<5		5-10	>10	
hemoglobine (mmol/l)	>6,2		5-6,2	<5,0			
trombocyten (x10 <sup>9</sup> /l)	≥100	50-100	<50				
ANC (x10 <sup>9</sup> /l)	≥0,8	<0,8					

\* Voor definitie van prognostische cytogenetische subgroepen zie referentie J Schanz et al [2011].

**Tabel 8B.** Risico-indeling van het gereviseerde Internationale Prognostische Score Systeem (IPSS-R).

Risicogroep (risicoscore)	Overleving in jaren (mediaan)
zeer laag (≤1,5)	8,8
laag >1,5-3	5,3
intermediair (>3-4,5)	3,0
hoog (>4,5-6)	1,6
zeer hoog (>6)	0,8

in deze analyse de waarde duidelijk van de zogenoemde del(5q)-afwijkingen. De geïsoleerde del(5q) kent een goede prognose zoals bekend. De aanwezigheid van 1 additionele chromosomale afwijking verandert dit echter in ongunstige zin. Additionele complexe afwijkingen laten zelfs een mediane overleving zien van minder dan een jaar. Door analyses van enorme cytogenetische gegevensbestanden hebben ook zeldzame cytogenetische afwijkingen bij MDS een plaats gekregen in de cytogenetische subgroepering.

**Gereviseerd Internationaal Prognostische Score Systeem: IPSS-‘revised’**  
Onlangs is een revisie van de IPSS ontwikkeld.<sup>26</sup> Toe-

nemend inzicht in de bijdrage in de verschillende cytogenetische subgroepen, de mate van cytopenie in elke cellijn afzonderlijk en het percentage blasten op overleving van MDS-patiënten heeft geleid tot revisie van de IPSS (IPSS-R). Binnen de IPSS-R worden nu 5 risicogroepen onderscheiden met een duidelijk verschil in prognose (zie *Figuren 1A* en *1B*, pagina 9). Dit is weergegeven in *Tabellen 8A* en *8B* met de corresponderende mediane overleving uitgedrukt in jaren. De beide prognostische scoresystemen, IPSS en IPSS-R, zullen de komende jaren naast elkaar worden gebruikt voor individuele therapiekeuze en in klinisch onderzoek ook binnen klinische studies van HOVON. Tevens wordt aanbevolen, indien discrepanties bestaan tussen de verschillende prognostische

scoresystemen, de individuele patiënt in te delen in de prognostisch meest ongunstigste categorie.

### Comorbiditeit

Comorbiditeit lijkt ook een van de nieuwe prognostische parameters te gaan worden. Verschillende comorbiditeitscoresystemen zijn in gebruik, de HCT-CI (hematopoëtische celtransplantatie comorbiditeitsindex; een modificatie van de Charlson comorbiditeitsindex toegepast op de situatie voor de patiënt die een allogene hematopoëtische celtransplantatie ondergaat) en de Charlson comorbiditeitsindex (CCI).<sup>27-30</sup> Beide methoden zijn niet primair ontwikkeld voor patiënten met MDS. De HCT-CI is echter wel van toepassing bij hematologische maligniteiten, terwijl de CCI een algemene comorbiditeitsmethode voor diverse ziektebeelden is gebleken. Beide methoden blijken in een multivariate analyse, waarbij ook factoren als eerder hierboven vermeld (zoals FAB-subgroepen), een onafhankelijke factor te zijn bij met name laag en intermediair-1-risico-MDS-patiënten.

### Conclusie

MDS is een zeer heterogene ziekte. De diagnostische en therapeutische mogelijkheden hebben de afgelopen jaren tot een enorme verandering in de benadering van de MDS-patiënt geleid. Het diagnostisch arsenaal zoals in dit overzicht besproken dient optimaal te worden benut en zal resulteren in een juiste diagnose en goede inschatting van de prognose. In een tweede document van de Nederlandse richtlijnen rondom MDS zal dieper worden ingegaan op de huidige therapeutische mogelijkheden.

### Referenties

1. Malcovati L, Bowen, D, Cermak J, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults. Recommendations from the European Leukemia Net 2013 (submitted).
2. Van de Loosdrecht AA, Huls G, Wijermans P, et al. Het myelodysplastisch syndroom: richtlijnen voor behandeling 2013. Ned Tijdschr Hematol 2013 (in press).
3. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. Leuk Res 2007;31:727-36.
4. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid

- tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). IARC, Lyon, 2008.
5. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica 2008;93:1712-7.
6. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, et al.; International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. Haematologica 2009;94:994-7.
7. Houwerzijl EJ, Pol HW, Blom NR, et al. Erythroid precursors from patients with low-risk myelodysplasia demonstrate ultrastructural features of enhanced autophagy of mitochondria. Leukemia 2009;23:886-91.
8. Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. Leukemia 2008;22:1308-19.
9. Verburgh E, Achten R, Maes B, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2003; 21:273-82.
10. Valent P, Orazi A, Büsche G, et al. Consensus statements in standards in hematopathology in myelodysplastic syndromes. OncoTarget 2010;1:483-96.
11. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009;27:754-62.
12. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007;110:4385-95.
13. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. J Clin Oncol 2011;29:1963-70.
14. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012; 30:820-9.
15. Van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, et al. Identification of distinct prognostic subgroups in low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. Blood 2008;111:1067-77.
16. Westers TM, Alhan C, Chamuleau ME, et al. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment. Blood 2010;115:1779-84.
17. Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. Leukemia 2012;26:1730-41.
18. Langemeijer SM, Thiele RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. Nat Genet 2009;41:838-42.
19. Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. Nat Genet 2010;42:665-7.
20. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mu-

- tations in myelodysplastic syndromes. *New Eng J Med* 2011;364:2496-506.
21. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30:3376-82.
22. Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-9.
23. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;1997:2079-88.
24. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
25. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433-40.
26. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
27. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:602-5.
28. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:729-32.
29. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:4246-54.
30. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011;29:2240-6.
- Ontvangen 3 december 2012, geaccepteerd 3 december 2012.*

---

© Copyright 2013, Ariez Publishing, een onderdeel van Ariez B.V., Wormer.

Onderdelen van deze publicatie mogen zonder schriftelijke toestemming van de uitgever niet worden gebruikt of gekopieerd voor commerciële doeleinden of gebruik door derden. De meningen weergegeven in deze publicatie zijn niet noodzakelijk die van de uitgever en vallen niet onder de verantwoordelijkheid van de uitgever. De inhoudelijke verantwoordelijkheid voor deze uitgave ligt geheel bij de auteurs.

De uitgever heeft alle mogelijke zorgvuldigheid betracht bij het samenstellen van deze publicatie. Desondanks kunnen fouten in de tekst niet worden uitgesloten. De uitgever is niet aansprakelijk voor eventuele fouten in de tekst of mogelijke schadelijke gevolgen die hieruit voortvloeien.