

MDS och MDS/MPN

Nationellt vårdprogram för
myelodysplastiska neoplasier (MDS) och
MDS/myeloproliferativa neoplasier (MPN)

2024-09-17 Version: 1.1



Innehållsförteckning

Kapitel 1	9
Sammanfattning.....	9
 Kapitel 2	 12
Inledning.....	12
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	12
2.2 Tidigare versioner.....	12
2.3 Standardiserat vårdförlopp	13
2.4 Lagstöd	13
2.5 Metod vid framtagning av vårdprogrammet	14
2.6 Evidensgradering	14
2.7 Lista med förkortningar.....	16
 Kapitel 3	 19
Mål med vårdprogrammet	19
 Kapitel 4	 20
Bakgrund och orsak	20
4.1 Epidemiologi	20
4.2 Naturalhistoria och etiologi	20
4.3 Påverkbara faktorer för att minska risken för MDS	22
 Kapitel 5	 24
Ärftlighet.....	24
5.1 Vilka bör övervägas för utredning av ärftlig MDS?	25
 Kapitel 6	 27
Symtom och tidig utredning	27
6.1 Symtom och kliniska fynd.....	27
6.1.1 Sjukhistoria	27
6.1.2 Kliniska fynd	28
6.1.3 När ska remiss till hematologisk klinik skickas?.....	28
6.2 Differentialdiagnoser	29



6.3	Klonal hematopoies: Patienter som inte uppfyller kriterier för MDS: CCUS, CHIP, ICUS, samt IDUS	30
6.3.1	CCUS – Clonal cytopenia of undetermined significance.....	30
6.3.2	CHIP – Clonal hematopoiesis of indeterminate potential.....	31
6.3.3	ICUS – Idiopathic cytopenia of undetermined significance	31
6.3.4	IDUS – Idiopathic dysplasia of indeterminate significance	32

Kapitel 735

Diagnostik35

7.1	Diagnostik	35
7.1.1	Rekommenderade analyser för diagnos.....	36
7.1.2	Morfologi.....	36

Kapitel 839

Kategorisering av tumören39

8.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	39
8.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	39
8.3	Anamnestisk remissinformation.....	40
8.4	Klassificering av MDS	40
8.4.1	Myelodysplastiskt syndrom, MDS	40
8.4.2	MDS/MPN, Kronisk myelomonocytleukemi, KMML	41

Kapitel 942

Prognostiska system.....42

9.1	IPSS för MDS (International Prognostic Scoring System).....	42
9.2	IPSS-R score för MDS (Revised International Prognostic Scoring System).....	42
9.3	IPSS-M score för MDS (International Prognostic Scoring System Molecular)	43
9.4	Förenklade riskgrupper (IPSS-R och IPSS-M)	45

Kapitel 10.....47

MDS/MPN och Kronisk myelomonocytleukemi (KMML)47

10.1	Översikt MDS/MPN inklusive Kronisk myelomonocytleukemi, KMML	48
10.1.1	KMML	48
10.2	Diagnostik	49
10.2.1	Diagnoskriterier	49
10.3	Riskbedömning	50

10.4	Behandling	51
10.5	Övrig MDS/MPN.....	53
10.5.1	MDS/MPN-U	53
10.5.2	MDS/MPN-RS-T	53
10.5.3	Atypisk KML (aKML)	54
Kapitel 11	55
Multidisciplinär konferens	55
11.1	MDK vid diagnos	55
11.2	MDK vid diskussion om allogen HSCT	55
11.3	MDK vid misstanke om ärftlig predisposition	56
Kapitel 12	57
Behandling av MDS med lägre risk	57
12.1	Behandling och uppföljning av MDS med lägre risk.....	58
12.1.1	Definition av lågrisk, intermediärrisk och högrisk.....	58
12.2	Behandling av anemi med erytropoietin-stimulerande medel (ESA)	59
12.2.1	Bakgrund	59
12.2.2	Behandlingsindikation ESA.....	59
12.2.3	Dosering ESA	59
12.2.4	G-CSF-behandling.....	60
12.2.5	Lenalidomid	60
12.2.6	Immunosuppressiv behandling	61
12.2.7	Azacitidin	61
12.2.8	Luspatercept.....	61
Kapitel 13	63
Behandling av MDS med högre risk	63
13.1	Definition av högre risk.....	64
13.2	Behandling	65
13.2.1	Azacitidin (AZA).....	65
13.2.2	AML-lik intensiv cytostatikabehandling	66
13.2.3	Lågdos cytostatikabehandling	67
13.2.4	Kortikosteroider	67
13.3	Läkemedel som inte har indikation för MDS men som är bra att känna till.....	67
13.3.1	Venetoclax	67
13.3.2	Decitabin.....	68
Kapitel 14	69
Allogen stamcellstransplantation	69



14.1	Inledning	69
14.2	Vilka patienter med MDS är aktuella för allo-HSCT?	70
14.3	Sjukdomsreducerande behandling innan transplantationen	72
14.4	Kort om donatorval och konditionering	73
14.5	Uppföljning efter allo-HSCT	74
14.6	Återfallsbehandling.....	75
Kapitel 15.....		76
Understödjande vård.....		76
15.1	Erytrocyttransfusion	76
15.1.1	Omvårdnad vid transfusioner.....	76
15.2	Kelatbehandling	77
15.2.1	Bakgrund	77
15.2.2	Indikation	78
15.3	Behandling av trombocytopeni	79
15.4	Handläggning vid ökad infektionsrisk	80
Kapitel 16.....		81
Palliativ vård och insatser.....		81
16.1	Inledning	81
16.2	Palliativa behandlingar	82
16.3	Palliativregistret.....	83
16.4	Närståendepenning.....	83
16.5	Fördjupad information	83
Kapitel 17.....		84
Omvårdnad och rehabilitering.....		84
17.1	Översikt.....	84
17.1.1	Kontaktsjuksköterska.....	84
17.1.2	Min vårdplan	85
17.1.3	Aktiva överlämningar	85
17.2	Löpande cancerrehabilitering	85
17.2.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	85
17.2.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	86
17.3	Omvårdnad	86
17.3.1	Psykosocialt omhändertagande.....	86
17.3.2	Fatigue.....	86
17.3.3	Infektionsförebyggande åtgärder	87

17.3.4	Munhälsa	88
17.3.5	Nutrition	88
17.3.6	Illamående	89
17.3.7	Gastrointestinala biverkningar: förstoppning och diarré	89
17.3.8	Sexualitet	90
17.3.9	Fertilitet	90
Kapitel 18	91
Egenvård	91
18.1	Levnadsvanor	91
18.2	Rökning	91
18.3	Komplementär och alternativ medicin	92
18.4	Alkohol	92
18.5	Fysisk aktivitet	92
18.6	Matvanor	92
18.7	Solvanor	92
18.8	Vaccinationer	93
18.9	Vid akuta besvär	93
18.10	Kunskap och stöd till patienter och närstående	93
Kapitel 19	94
Uppföljning	94
19.1	Uppföljning	94
19.2	Ansvar	94
Kapitel 20	95
Underlag för nivåstrukturering	95
Kapitel 21	96
Kvalitetsregister	96
21.1	Nationellt kvalitetsregister för MDS och MDS/MPN	96
21.2	Cancerregistret	97
Kapitel 22	99
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	99
22.1	Kvalitetsindikatorer som följs i MDS-registret	99



22.2	Gemensamma kvalitetsindikatorer för samtliga delregister i Blodcancerregistret	99
Kapitel 23		100
Referenser		100
Kapitel 24		114
Förslag på fördjupning		114
Kapitel 25		115
Vårdprogramgruppen		115
25.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	115
25.2	Vårdprogramgruppens medlemmar.....	115
25.3	Jäv och andra bindningar	116
25.4	Vårdprogrammets förankring.....	117
Bilaga 1		119
Ärftliga myeloiska maligniteter		119
Bilaga 2		124
Att tänka på vid utredning av låga blodvärden		124
Bilaga 3		125
Provtagningsanvisning för benmärg och blod		125
Remissuppgifter		125
Provmärkning		125
Provmaterial		125
Andra undersökningar		126
Referenser		127
Bilaga 4		128
Klassifikation av MDS enligt WHO 5th edition och International Consensus Classification (ICC)		128
Bilaga 5		130
Klassifikation av MDS/MPN		130



Bilaga 6.....	131
Uppbyggnad av IPSS-M och dess variabler.....	131



KAPITEL 1

Sammanfattning

Myelodysplastiska neoplasier (MDS) är en grupp av sjukdomar som karaktäriseras av att det finns

- cytopenier i en eller fler av benmärgens cellinjer
- dysplastiska drag i benmärgen
- man kan ha specifika kromosomförändringar eller mutationer men det är inte obligat.

Det är en heterogen grupp sjukdomar, som spänner från tillstånd med lätta besvär som endast behöver observeras till sjukdomar där gränsdragningen mot akut myeloisk leukemi (AML) kan vara svår. Sjukdomar som har både myelodysplastiska och myeloproliferativa drag (MDS/MPN), speciellt kronisk myelomonocytleukemi (KMML), kommer också att omtalas här.

MDS och MDS/MPN har en incidens i Sverige på 4,2/100 000 [1], där 80 % av fallen är MDS och 20 % MDS/MPN. Medianåldern är cirka 75 år. Cirka 60 % av patienterna är män.

I Sverige är MDS och MDS/MPN sjukdomar som diagnostiseras och följs upp på över 70 sjukhus. Det är viktigt att patienter med högrisksjukdom, där det kan vara aktuellt med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT), diskuteras med eller remitteras till regionala centrum.

Utredningen initieras om patienten har varaktig cytopeni under 2–4 månader och efter att vanliga differentialdiagnoser har uteslutits. En fullständig utredning bör innefatta

- benmärgsutstryk
- benmärgsbiopsi
- kromosomanalys
- sekvensering av gener, kallad Next Generation Sequencing (NGS), en metod i ständig utveckling.

Man behöver i regel upprepa benmärgsundersökningen en tid senare för att säkra att förändringarna inte är reaktiva eller att patienten har gått över i en AML. Patienter med MDS eller MDS/MPN bör tas upp på en multidisciplinär

konferens (MDK) med både kliniker och diagnostiker innan diagnosen kan fastställas. Med dagens avancerade diagnosmetoder har man även definierat vissa tillstånd som är patologiska, men som inte uppfyller kraven till en MDS-diagnos: Clonal Cytopenia of Unknown Significance (CCUS) och Clonal Cytopenia of Indetermined Significance (CHIP). Dessa patienter ska planeras för fortsatt uppföljning.

I 2022 har det presenterats två olika klassifikationer: den 5:e WHO-klassifikationen för myeloida maligniteter [2] och International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias (ICC) [3]. ICC har sänkt blastandelen för AML till 10%, under förutsättning av fynd av vissa mutationer i NGS-analysen. WHO har inte definierat någon procentandel för AML-specifika mutationer samt mutation i NPM1. För övriga mutationer kommer dock blastgränsen ligga kvar på 20 %. Detta understryker värdet av att göra sekvensering av gener (NGS)

Tills vidare kommer vi att rapportera in WHO 2016 till MDS-registret.

Riskklassifikationen har också utvecklats, genom att man har lagt till NGS-resultat till International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R). Det nya IPSS molecular (IPSS-M) förutsäger risk betydligt bättre, något som får konsekvenser för valet av behandling. Vissa mutationer (som *TP53*) kan vara avgörande för valet av behandling.

Behandling av patienter med MDS ges utifrån riskindelning. Patienterna delas in i högre, intermediär och lägre risk. För patienter med lägre risk handlar det oftast om behandlingar som kan förbättra livskvaliteten, som tillskott av erythropoietin, blodtransfusioner och behandling för att avlägsna järn i kroppen. Det finns få specifika behandlingar, men lenalidomid vid MDS med lägre risk med 5q- är en sådan. För MDS med högre risk är förstahandsbehandlingen hypometylerande medel (HMA) som azacitidin eller decitabin, vilket har visat sig kunna förlänga överlevnaden men inte bota sjukdomen. Både patienter med lägre, intermediär och högre risk kan bli föremål för ren palliativ behandling, och det är viktigt att identifiera när man kommer i en sådan situation.

För yngre patienter med lägre risk och ett kroniskt transfusionsbehov och för patienter med högre risk måste man ta ställning till om det är aktuellt med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT). Nya behandlingar som inte är godkända än (till exempel venetoklas) diskuteras kort.

För KMML ingår ofta hydroxyurea som förstaval för att reducera antalet vita blodkroppar. Högre risk KMML kan som MDS behandlas med azacitidin, och där bör man också tidigt värdera om patienten ska diskuteras för allo-HSCT.



Den enda kurativa behandlingen för MDS och KMML är allo-HSCT. Både patienter med lägre, intermediär och högre risk kan bli föremål för ren palliativ behandling, och det är viktigt att identifiera när man kommer i en sådan situation.

Alla patienter bör, oavsett om behandlingsmålet är bot eller palliation, ha en kontaktsjuksköterska för att få kontinuitet och uppföljning av behandlingsplanen. Psykosocialt stöd till patienten och de närstående är mycket viktigt. Det team som ansvarar för vården bör ha väl upparbetade rutiner för kontakter med palliativ specialistkompetens.

Alla patienter med MDS och MDS/MPN ska registreras i det nationella kvalitetsregistret för MDS (MDS-registret). Tills vidare ska man sätta diagnoser efter WHO2016, så i en övergångsfas måste man ha tillgång till både WHO 2016 och de två versioner från 2022 (WHO 2022 och ICC). De patienter som får palliativ vård i livets slutskede bör även registreras i Svenska Palliativregistret.

Kvalitetsindikatorer för MDS-registret är att

- > 90 % av alla patienter har gjort kromosomanalys vid diagnos
- > 80 % av alla patienter har gjort NGS vid diagnos.
- Andel patienter < 70 år med transplantationsintention vid diagnos, målvärde > 25 %.

Vårdgivarna bör säkerställa rutiner för att kunna inkludera patienter i kliniska studier där nya behandlingsalternativ utvärderas.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Myelodysplastiska syndrom (MDS) är en grupp blodcancersjukdomar som kännetecknas av mognadsstörningar i blodceller som leder till brist på blodkroppar och risk för utveckling av akut leukemi. Vårdprogrammet omfattar även den närbesläktade sjukdomsgruppen myelodysplastiskt syndrom/myeloproliferativ neoplasi (MDS/MPN) som har drag av både MDS och en annan grupp blodcancersjukdomar, myeloproliferativa neoplasier (MPN).

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-09-17. Beslut om implementering tas i respektive region enligt överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Mellansverige.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2023-06-27	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan

2.2 Förändringar jämfört med tidigare versioner

Version 1.1 2024-09-17

Revidering i avsnitt 12.2.8 med anledning av beslut från NT-rådet.

Version 1.0 2023-06-27

Detta är det första svenska vårdprogrammet för MDS och MDS/MPN. Man har tidigare använt "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia (NCP)" skrivet av Nordic MDS Group [4].



2.3 Standardiserat vårdförlopp

Vi har inget standardiserat vårdförlopp (SVF) för MDS.

För att en MDS-diagnos kan fastslås bör man upprepa benmärgsundersökningen med ett par månaders mellanrum för att utesluta reaktiva förändringar. Vid misstanke om högre risk-MDS bör intervallet mellan de två undersökningarna vara kortare, till exempel 2–3 veckor.

Vid höge risk MDS där man har mer uttalad cytopeni kommer dessa fall fångas upp av SVF leukemier. Det kan ta tid och *måste* i en del fall ta tid att fastställa diagnosen MDS eller MDS/MPN, därför lämpar dessa sjukdomar sig inte för ett standardiserat vårdförlopp. Övriga MPN-sjukdomar som polycytemia vera och essentiell trombocytos ingår i vårdförlopp för MPN.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30 9 kap. 1 §) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen (2014:821 3 kap.) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet

att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt.

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).

2.5 Metod vid framtagning av vårdprogrammet

Vårdprogramgruppen är sammansatt av specialister i hematologi, genetik och patologi, samt sjuksköterskor med lång erfarenhet inom hematologi, samt en patientrepresentant. Det finns representanter från alla sjukvårdsregioner med. De olika kapitel är skrivit av 2–3 representanter med särskild erfarenhet inom respektive område. Relevanta referenser är tagit med. Man har tagit del av tidigare internationella vårdprogram och The Nordic Care Programme for MDS [4].

2.6 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att tillförlitligheten till en effekt för ett vetenskapligt utfall graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där



studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

2.7 Lista med förkortningar

Förkortning	Förklaring
AGS	Andra generationens släkting: barnbarn, far- och morföräldrar, fastrar och farbröder, mostrar och morbröder
aKML	Atypisk KML
Allo-HSCT	Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
ANC	Absolute neutrophil count = B-neutrofila
AZA	Azacitidin
BCR	Blodcancerregistret
BM	Benmärg
BMF	Bone marrow failure syndromes
BSC	Best supportive care
CCUS	Clonal cytopenia of unknown significance
CH	Clonal hematopoiesis
CHIP	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CN-LOH	Copy neutral loss of heterozygosity – speciellt vid <i>TP53</i> -mutation, indikerar en sämre prognos
CR	Komplett remission
CsA	Cyklosporin A
DAR	Darbopoetin
DLI	Donator lymfocyt infusion
ddPCR	Digital droplet polymerase-chain-reaction
EFS	Event-free survival
EPO	Erythropoietin
FDA	Food and Drug Administration
FGS	Första generationens släkting: helsyskon, föräldrar, barn
FISH	Fluorescent in Situ Hybridization
G-CSF	Granylocyt-koloni-stimulerande faktor
GVHD	Graft-versus-host disease
Hb	Hemoglobin
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index



HLA	human leukocyte antigen ("transplantationsantigen")
HMA	Hypomethylating agents, t.ex. azacitidin, decitabin
ICC	International Consensus Classification
ICUS	Idiopathic cytopenia of unknown significance
IDUS	Idiopathic dysplasia of unknown significance
INCA	Informationsnätverk för cancervården
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-M	International Prognostic Scoring System-Molecular
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ITP	Immunologisk trombocytopeni purpura
KMML	Kronisk myelomonocytleukemi
KMML-MD	Kronisk myelomonocytleukemi med myelodysplastiska förändringar
KMML-MP	Kronisk myelomonocytleukemi med myeloproliferativa förändringar
LOH	Loss of heterozygosity, bortfall av heterozygitet
LPK	Vita blodkroppar
MAC	Myeloablative konditionering, stark cellgiftbehandling innan transplantation
MBL	Monoklonal B-cellslymfocytos
MCV	Erythrocyter Medelcellvolym, mått på de röda blodkropparnas storlek
MDK	Multidisciplinär konferens
MRD	Measurable residual disease - mätbar kvarvarande sjukdom
MDS	Myelodysplastiskt syndrom = myelodysplastisk neoplasia
MDS/MPN-RS-T	MDS/MPN med ringsideroblaster och trombocytos
MDS-RS	MDS med ringsideroblaster
MGG-färgning	May-Grünwald Giemsa-färgning
MGUS	Monoklonal gammopati av oklar signifikans
MPN(MPD)	Myeloproliferativa neoplasier

NCP	Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia by NMDS
NGS	Next Generation Sequencing
NMDSG	Nordiska MDS-gruppen
NVP	Nationellt vårdprogram
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PS	Performance status
RIC	Reduced intensity conditioning, reducerad mängd cytostatika inför allo-HSCT
s-MDS	Sekundär MDS
SNBMTG	Svensk-norska BMT-gruppen
SVF	Standardiserat vårdförlopp
TRM	Transplantationsrelaterad mortalitet
t-MDS	Terapirelaterad MDS
TPK	Trombocyter, blodplättar
VAF	Variantallefrekvens, dvs. hur ofta en genmutation förekommer. Ca 50 % eller 100 % talar för en medfödd mutation
VEXAS	V acuoles, E 1 enzyme, X -linked – mutation i UBA-genen som sitter på X-kromosomen, A utoinflammatory, S omatic



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Vårt mål är att vårdprogrammet ska bidra till internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med MDS och MDS/MPN i Sverige. Vidare syftar det till att införliva nya, förbättrade rutiner och behandlingar i vården av dessa patienter och därmed successivt förbättra behandlingsresultat, överlevnad och livskvalitet.

Det nationella kvalitetsregistret för MDS och MDS/MPN (MDS-registret) ger oss en möjlighet att utvärdera möjlighet att utvärdera behandlingsresultat, överlevnad samt följsamhet till vårdprogram. Det är viktigt att kliniker aktivt anmäler patienter till registret, eftersom diagnosen MDS även kan ställas genom en sammanvägd klinisk bedömning utifrån laboratorievärden, benmärgsundersökning och cyto- och molekyärgenetiska avvikelser. Om en patolog inte kan ställa diagnos MDS på enbart benmärgsmorfologi kommer annars patienten inte att registreras i Cancerregistret eller MDS-registret. Se även [kapitel 21 Kvalitetsregister](#) och [kapitel 22 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#).

KAPITEL 4

Bakgrund och orsak

4.1 Epidemiologi

År 2009 startade Nationella kvalitetsregistret för MDS, vilket i Maj 2023 omfattade cirka 5670 patienter. Varje år inrapporteras till registret i genomsnitt 320 fall av MDS och 80 fall av MDS/MPN, vilket motsvarar en årlig incidens på 3,4 respektive 0,8 fall per 100 000 invånare. Denna incidens är jämförbar med rapporteringen internationellt [5]. Det är dock möjligt att det finns en viss underrapportering, eftersom äldre patienter med lindriga laboratorieavvikelser inte alltid utreds. Det kan ibland också vara svårt och ta lång tid att sätta en slutlig MDS-diagnos.

Sjukdomen finns i alla åldrar och även bland barn, men incidensen ökar kraftigt med ålder. Endast 28 % är yngre än 70 år och medianåldern är 75 år. Män har lite större risk än kvinnor att drabbas av MDS.

4.2 Naturalhistoria och etiologi

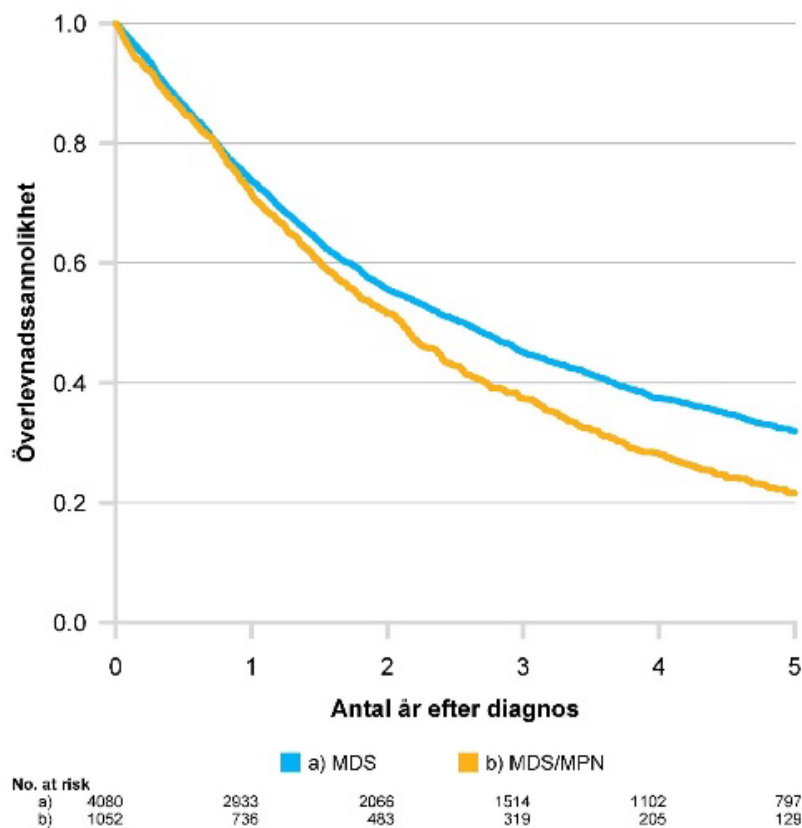
Det har länge varit känt att tidigare behandling med cytostatika och strålbehandling kan orsaka MDS. Till MDS-registret rapporteras att cirka 15 % av patienterna tidigare behandlats med cytostatika och/eller strålning. Dessa betraktas ha så kallad terapielaterad MDS eller MDS/MPN. För den största andelen fall är således etiologin okänd. Under senare tid har man dock på grund av möjlighet till ökad molekyllärgenetisk utredning upptäckt att en större andel än man tidigare trott beror på ärftlig benägenhet att utveckla MDS (se även [kapitel 5 Ärftlighet](#)). På senare år har även kunskapen ökat om att så kallad klonal hematopoies är vanligt förekommande i den allmänna befolkningen, speciellt vid hög ålder (se även [kapitel 6 Symtom och tidig utredning](#)). Mutationerna leder till ökad risk för att utveckla MDS [6] och andra hematologiska maligniteter. Övriga föreslagna riskfaktorer för MDS är rökning, övervikt och exponering för bensen.

Prognosen varierar och för prognostisering och beslut om lämplig behandling är det därför av stor vikt med adekvat diagnostik inklusive kartläggning av genetiska förändringar för att beräkna vilken riskgrupp patienten tillhör (se [kapitel 9 Prognostiska system](#)). Under senare år har snabb utveckling av molekyllärgenetiska tekniker medfört att vi nu kan identifiera återkommande mutationer vid MDS och prognostisk betydelse av dessa. Den enda botande

behandlingen är allogen stamcellstransplantation vilket är aktuellt för patienter med högrisksjukdom. Dock är det endast genomförbart för en mindre andel på grund av hög ålder och samsjuklighet. För många patienter är behandlingsmålen att öka blodvärden och förbättra livskvaliteten. Patienter med terapi-relaterad MDS har generellt sett sämre prognos [7] liksom de patienter som utvecklar sekundär AML [8].

Överlevnadsdata nedan är hämtade från MDS-registret. MDS är en allvarlig sjukdom där endast 46 % av patienter med MDS och 37 % av de med MDS/MPN lever efter 3 år (figur 4.2 a). Överlevnaden är sämre för patienter med högre riskgrupp enligt IPSS-R (figur 4.2 b), terapi-relaterad sjukdom och hög ålder.

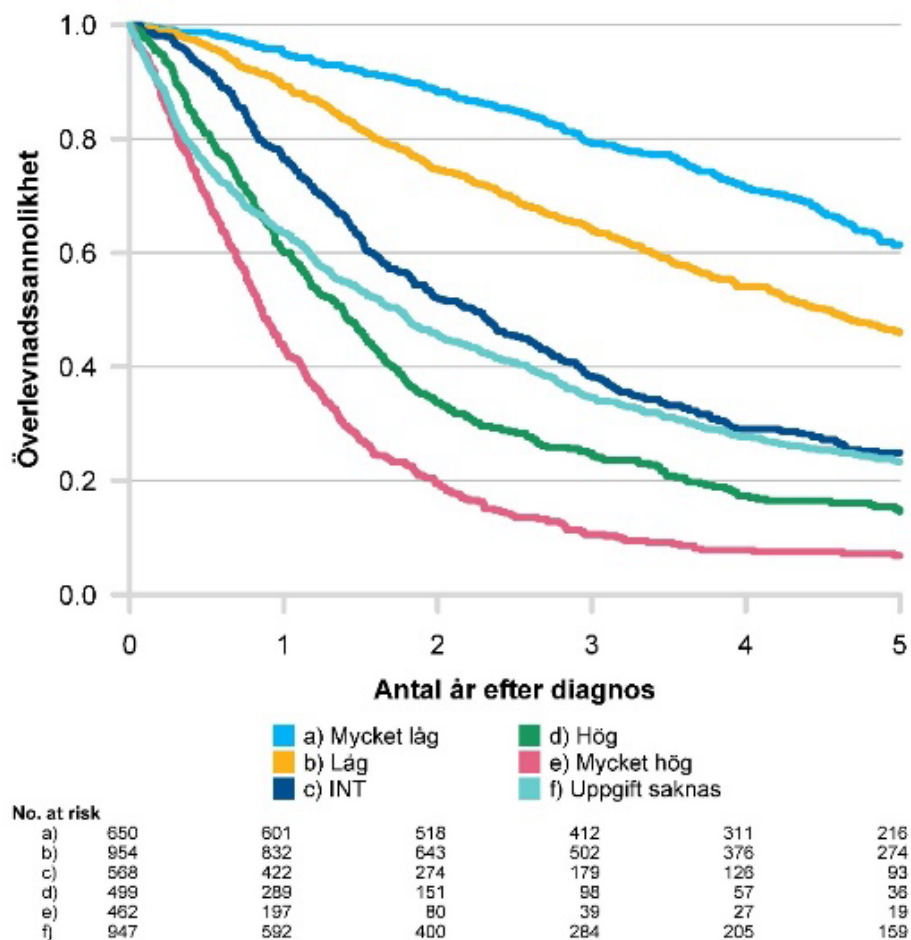
Figur 4.2 a. Total överlevnad för patienter med MDS och MDS/MPN uppdelat på diagnos.



Från Rapport myelodysplastiskt syndrom (MDS) - nationell kvalitetsrapport för 2009–2020.

Figur 4.2 b. Total överlevnad för MDS uppdelat på IPSS-R-grupper.

Här är kurvorna delat in efter IPSS-R, med bäst överlevnad i gruppen Mycket låg risk och sämst överlevnad i Mycket hög risk-gruppen. Gruppen Uppgift saknas är de där man t ex inte har gjort cytogenetiska undersökningar.



Från Rapport myelodysplastiskt syndrom (MDS) - nationell kvalitetsrapport för 2009–2020.

4.3 Påverkbara faktorer för att minska risken för MDS

Den europeiska kodexen mot cancer lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor och utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.



I epidemiologiska studier har det rapporterats att rökning, alkohol och exponering för bensen ökar risken för MDS [9, 10]. Dock är riskökningen oftast relativt liten och mekanismerna är inte helt kända. Den enskilt största riskfaktorn för MDS är tidigare behandling med cytostatika och strålning.

KAPITEL 5

Ärftlighet

Rekommendationer

- Patienter som misstänks ha en ärftlig form av MDS bör diskuteras med och vid behov remitteras till en klinisk genetisk verksamhet för ytterligare utredning samt ev. genetisk vägledning (++).
- Det är viktigt att patienten är fullt införstådd med utredningens syfte.
- Den kliniska handläggningen bör ske i samråd med hematologisk expertis som är förtrogen med handläggning av ärftliga former av leukemi.

MDS kan förekomma i ärftliga former både inom ramen för syndrom som predisponerar för utveckling av myeloisk malignitet och i familjer med ansamling av hematologiska maligniteter utan andra symtom.

Ärftliga former av myeloida maligniteter har tidigare ansetts vara sällsynta, men under senare år har allt fler former beskrivits. Som det framgår av den nya WHO-klassifikationen för myeloiska maligniteter [2, 3], kan MDS förekomma inom ramen för medfödda tillstånd som predisponerar för utveckling av myeloid malignitet. I sådana fall kan MDS uppträda antingen med eller utan tidigare cytopenier, alternativt vara en manifestation av ett syndrom där flera organ kan drabbas, till exempel Fanconis syndrom, *GATA2*-relaterade eller telomer-relaterade sjukdomar. Tabellen i [bilaga 1 Ärftliga myeloiska maligniteter](#) [11] listar de gener som oftast är kopplade till ärftliga former av MDS eller annan myeloid malignitet samt motsvarande syndrom eller sjukdomsbild.

Penetransen för MDS varierar mellan olika tillstånd. Medfödda mutationer kan också uppkomma *de novo*, det vill säga under embryots utveckling. Frånvaro av positiv familjeanamnes utesluter alltså inte att patientens MDS är del i ett syndrom med genetisk predisposition för myeloida maligniteter. En adekvat familjeanamnes (sjukhistoria hos minst förstegradssläktingar) bör därför tas hos patienter med MDS.

Av flera skäl är det viktigt att identifiera patienter med ärftliga former av MDS, i synnerhet vid eventuell indikation för allo-HSCT. Påvisandet av ärftlig predisposition är särskilt viktigt, och bör ske skyndsamt, vid valet av donator



inför allo-HSCT, eftersom man måste utesluta att donatorn bär på anlaget alternativt välja en obesläktad registergivare. Patienter med vissa syndrom (till exempel Fanconis syndrom och telomer-relaterad sjukdom) förknippade med ökad känslighet för cytostatika bör ges mildare konditionering inför allo-HSCT. [12] (++). Därutöver kan kunskapen om ärftlig predisposition vara viktig för patientens släkt.

5.1 Vilka bör övervägas för utredning av ärftlig MDS?

Utredning av ärftliga former av MDS bör övervägas hos följande:

- 1) En patient med MDS (den s.k. probanden) med symtom som ger misstanke om ett ärftligt tillstånd som predisponerar för myeloid neoplasi (se [bilaga 1 Ärftliga myeloiska maligniteter](#)).
- 2) En patient med MDS som har positiv familjeanamnes definierat som: (se [bilaga 1 Ärftliga myeloiska maligniteter](#))
 - En patient med en första generationssläkting (FGS) eller en andra generationssläkting (AGS) med MDS, AML eller trombocytopeni, varav en är yngre än 50 år vid diagnos.
 - En FGS eller AGS till probanden har symtom som tyder på ett tillstånd som predisponerar för hematologiska maligniteter. Detta gäller främst "bone marrow failure (BMF) syndromes" och *GATA2*-relaterade sjukdomar ([bilaga 1 Ärftliga myeloiska maligniteter](#)).
 - Två FGS eller AGS till probanden har invasiv cancer, varav en är yngre än 50 år vid diagnos.
 - Tre eller flera släktingar (inklusive probanden) har MDS, AML eller trombocytopeni oberoende av ålder.
- 3) En patient med MDS där misstänkta germlinemutationer upptäckts under utredning för somatiska varianter. Det gäller främst sådana mutationer i *DDX41*, *RUNX1*, *GATA2* och *ETV6* som tolkas vara heterozygota (40–60 % variantallelfrekvens, VAF) eller homozygota (90–99 % VAF).
- 4) En patient med MDS med monosomi 7 eller der(1;7) som är yngre än 50 år vid diagnos.

Utredning av MDS-patienter som uppfyller dessa kriterier bör diskuteras med klinisk genetisk expertis och utredas genetiskt förutsatt att patienten samtycker [11] (++). Det är viktigt att patienten själv är införstådd med utredningens

syfte. I de fall utredningen initieras bör den göras via en klinisk genetisk avdelning.

För mer utförlig information om utredning av ärftlig predisposition vid MDS (och AML), se nyligen publicerade nordiska riktlinjer [\[11\]](#).



KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Rekommendationer

- Det är primärvårdens ansvar att starta en utredning av patienter med låga blodvärden. Cytopenier kan ha många olika orsaker. MDS förutsätter att andra differentialdiagnoser är uteslutna.
- Kontroll av Hb, LPK, TPK, MCV, eventuellt även differentialräkning av leukocyter bör utföras när en person söker för trötthet, allmänsymtom och/eller blödningssymtom utan uppenbar orsak. Förekomst av minst en cytopeni är *nödvändig* för att diagnostisera MDS.
- Fynd av omogna celler (blaster) vid differentialräkning är en varningssignal och bör leda till att patienten remitteras till hematolog, överväg i så fall remiss som SVF leukemi.

6.1 Symtom och kliniska fynd

Myelodysplastiskt syndrom är en klonal hematopoetisk neoplasma som karaktäriseras av en kombination av *varaktig* cytopeni/-er utan annan förklaring, och förekomst av dysplasi/-er, med en benägenhet att utveckla benmärgsvikt och/eller akut myeloisk leukemi.

6.1.1 Sjukhistoria

- Detaljerad familjehistoria minst i två generationer bakåt, gällande eventuell förekomst av cancer, benmärgssviktsjukdomar, lever- eller lungsjukdomar eller tidig död.
- Hos yngre patienter (< 50 år) är familjehistoria särskilt viktigt.
- Tidigare behandling med cytostatika eller strålning, yrkesexposition (bensen), alkoholkonsumtion, läkemedel, rökning.

Initiala symtom relaterar till graden av cytopeni, som kan vara allt från mild anemi till uttalad pancytopeni [13, 14].

- Trötthet, svaghet, dyspné, yrsel och nedsatt kognitiv förmåga.
- Normocytär eller makrocytär anemi ses hos 60–90 % vid diagnos.
- Infektioner – neutropeni (50–60 %).
- Blödningar, blåmärken – trombocytopeni (40–60 %).
- Pancytopeni (10–15 %).
- Autoimmuna manifestationer – ovanligt men kan förväxlas med primär reumatisk sjukdom [15, 16].

6.1.2 Kliniska fynd

- Status inklusive mjältstorlek.
- Hudförändringar – Sweets syndrom (febril neutrofil dermatos), erytema nodosum, pustulösa hudförändringar [17].

6.1.3 När ska remiss till hematologisk klinik skickas?

Det är primärvårdens ansvar att utreda anemi, neutropeni och trombocytopeni. När man har uteslutit andra potentiella orsaker, som vitaminbrist, järnbrist, alkoholöverkonsumtion, hypotyreos, inflammation, infektion eller hemoglobinopatier, kan man värdera MDS.

Förekomst av minst en cytopeni är *nödvändig* för att diagnostisera MDS. Patienter bör remitteras till hematologisk klinik vid varaktig anemi och när man har uteslutit andra orsaker till anemin, och/eller vid samtidigt låga neutrofila och trombocytopeni. Det är svårt att ange exakta siffror, eftersom patientgruppen är heterogen.

Gränserna för vad som är *normalt* i blodstatus är:

- Hb > 130 g/L (män) > 120 g/L (kvinnor)
- Neutrofila granulocyter > 1,8*
- Trombocyter > 150

*Vissa etniska grupper har ett lägre normalt referensintervall, vilket bör beaktas när neutropeni är den enda cytopenin.

Misstanke om allvarlig blodsjukdom kräver betydligt lägre värden, och vi rekommenderar remiss till hematolog om **neutrofila < 1,0 och/eller TPK < 100 och/eller Hb < 100**. Om man får varning om blaster vid differentialräkning, eller låga värden i flera linjer (se SVF leukemier) kan det vara en viktig varningssignal och man bör kontakta hematolog snarast.

MDS *kan* förekomma vid milda cytopenier [18, 19].



Vid osäkerhet om patienten bör remitteras rekommenderar vi kontakt med hematolog.

6.2 Differentialdiagnoser

Det kan vara svårt att diagnostisera MDS, särskilt hos patienter med < 5 % blaster i benmärgen och när dysplasier inte går över 10 %. Det finns ingen morfologisk avvikelse som är diagnostisk för MDS och det är viktigt att komma ihåg att MDS kvarstår som en uteslutningsdiagnos. Se [bilaga 2 Att tänka på vid utredning av låga blodvärden](#). Differentialdiagnostiska överväganden: Högt MCV är vanligt vid MDS och bör tas i utredningen.

- Brist på B12/folat
- Nyligen genomgången cytostatikabehandling
- HIV/HCV/HBV/Parvovirus B19/CMV/EBV-infektion, TBC och andra kroniska infektioner
- Anemi sekundär till kronisk sjukdom (leversjukdom/njursjukdom)
- Tyreoideasjukdom
- Autoimmuna cytopenier (hemolys, immunologisk trombocytopeni)
- Alkoholöverkonsumtion
- Tungmetaller (arsenik, bly, brist på spårmetaller som koppar, zink)
- Läkemedelsutlösta cytopenier (nonsteroidal antirheumatisal drugs), perorala cytostatika
- Andra blodsjukdomar som påverkar stamcellerna, till exempel akuta leukemier, aplastiska anemier, pure red cell aplasi, myelofibros och paroxysmal nocturnal hemoglobinuri (PNH)
- Lymfoida neoplasier (till exempel hårcellsleukemi, LGL-leukemi, myelom)
- Benmärgsinfiltration av annan cancer
- Kongenitala cytopenier/benmargssviktsjukdomar

6.3 Klonal hematopoes: Patienter som inte uppfyller kriterier för MDS: CCUS, CHIP, ICUS, samt IDUS

Rekommendationer

- **CCUS:** Cytopeni. Minst en MDS-relaterad mutation ($VAF \geq 2\%$). Uppnår inte övriga MDS-diagnoskriterier.
- **CCUS** med något av följande bör följas med regelbundna kontroller och låg tröskel till fördjupad diagnostik. $VAF > 10\%$, eller fler än en mutation, eller singelmutation *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *U2AF1*, *JAK2*, *RUNX1*, *TP53*.
- **CHIP:** Ej cytopeni. Minst en MDS-relaterad mutation ($VAF \geq 2\%$). Uppnår inte övriga MDS-diagnoskriterier. Förekommer hos uppåt 10 % av dem äldre än 70 år. Generellt låg risk för sjukdomsutveckling. Individuell uppföljning förordas. För stöd, se tabell 1.
- Beakta ökad kardiovaskulär risk vid CHIP.
- **ICUS:** Cytopeni. Ingen MDS-relaterad mutation. Uppfyller inte övriga MDS-diagnoskriterier.

I analogi med monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS) och monoklonal B-cells-lymfocytos (MBL) har klonal hematopoes med eller utan cytopeni, men som inte uppfyller aktuella diagnoskriterier för myeloida maligniteter, på senare år blivit ett expanderande forskningsområde. Sedan 2014 har ett flertal forskargrupper påvisat mutationsmönster associerat med myeloida maligniteter hos i övrigt friska individer. Nomenklaturen och terminologin vid dessa pre-MDS-liknande tillstånd har också reviderats successivt. Likaså pågår en fortlöpande diskussion kring de kliniska konsekvenser som uppstår och lämpligaste handläggning med tanke på de tämligen varierande prognostiska och interventionella möjligheterna [20-23].

6.3.1 CCUS – Clonal cytopenia of undetermined significance

CCUS definieras likt CHIP men med förekomst av cytopeni. Gränsdragningen mot MDS kan vara svår [21]. Risken för utveckling mot malign sjukdom är betydligt högre än vid övriga pre-MDS-tillstånd. Den 5-åriga kumulativa risken för progression är 82 %. Vid $VAF > 20\%$ är progressionsrisken mot myeloid malignitet inom en 10-årsperiod 95 % [24]. Förekomst av fler än en mutation, $VAF > 10\%$ samt mutation i *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*, *U2AF1*, *JAK2*, *RUNX1*



eller co-mutationer tillsammans med *TET*, *ASXL1* eller *DNMT3A* ger signifikanta positiva prediktiva värden avseende MDS-utveckling och avsaknad av ovan ger höga negativa prediktiva värden [24, 25]. Likt för CHIP saknas evidensbaserade riktlinjer för uppföljning. ASH education program rekommenderar blodstatus/diff. var 3–6:e månad. Uppföljningsbesök varje till vartannat år, förnyad benmärgsundersökning vid aggraverade cytopenier, samt bedömning av kardiovaskulär risk [26].

6.3.2 CHIP – Clonal hematopoiesis of indeterminate potential

Diagnosen CHIP ställs vid klonal hematopoes och fynd av mutationer (VAF $\geq 2\%$) associerade med myeloida maligniteter utan samtidig cytopeni, samt att övriga MDS-diagnoskriterier inte uppnås [27, 28]. De vanligaste CHIP-mutationerna är *DNMT3A*, *TET2* och *ASXL1* [29]. Förekomsten ökar med stigande ålder – prevalensen är cirka 10 % vid 70 års ålder [6]. Risken för sjukdomsutveckling kan bedömas utifrån ett flertal faktorer såsom storlek på VAF, typ av mutation, antal mutationer och grad av anisocytosindex/red cell distribution width (rdw). Sammantaget ses en årlig progressionsrisk kring 0,5–1 % [6, 28, 30]. Mutationer i splicing-gener medför sannolikt ökad risk för malignitetsutveckling [29]. Det finns även väl beskrivet att CHIP är associerat med ökad kardiovaskulär sjuklighet [31]. Evidensbaserade riktlinjer för uppföljning saknas. Individuell bedömning förordas. Överväg hälsokontroll varje eller vartannat år, med blodstatus/diff. samt bedömning av kardiovaskulär risk [26]. Vissa rekommenderar uppföljning likt lågrisk-MDS [21]. Icke-sjukdomsassocierade CHIP-kloner kan detekteras post AML-behandling/allo-HSCT vilket kan försvåra MRD-bedömningar [32].

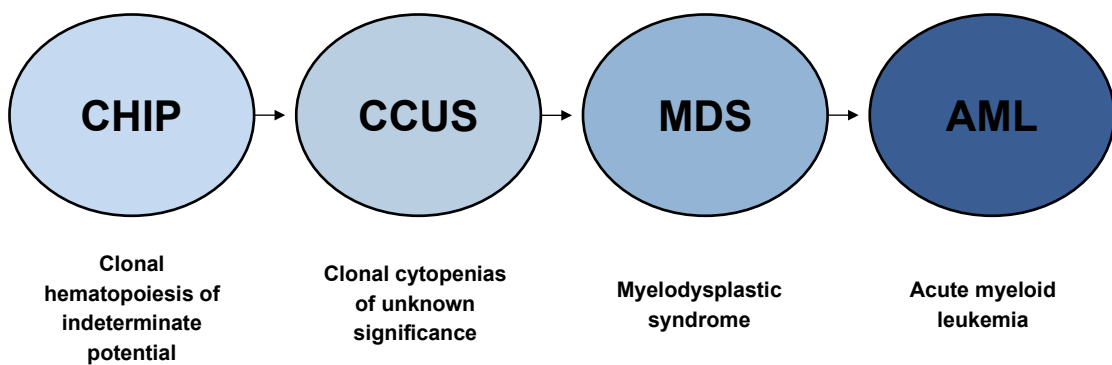
6.3.3 ICUS – Idiopathic cytopenia of undeterminate significance

ICUS diagnostiseras vid cytopeni utan annan förklaring, och som inte uppfyller MDS-diagnoskriterier och inte heller har någon klonal genetisk avvikelse associerad med myeloida maligniteter [21]. Risken för progression mot MDS/AML är betydligt lägre än vid CCUS. Individuell variation förekommer men oftast är förloppet indolent. Föreslagen uppföljning med blodstatus/diff. samt somatisk undersökning varje till vartannat år [26].

6.3.4 IDUS – Idiopathic dysplasia of undeterminate significance

IDUS är ett tillstånd utan cytopeni men med mild morfologisk dysplasi (uppnår dock inte MDS-kriterier) och heller ingen genetisk avvikelse associerad med myeloid malignitet. Oftast är detta en reaktiv process eller övergångsdiagnos innan MDS- eller CHIP-kriterier är uppfyllda [21].

Figur 6. Förenklad schematisk bild av klonal evolution och utveckling från uppkomst av klonal hematopoes till manifest sjukdom



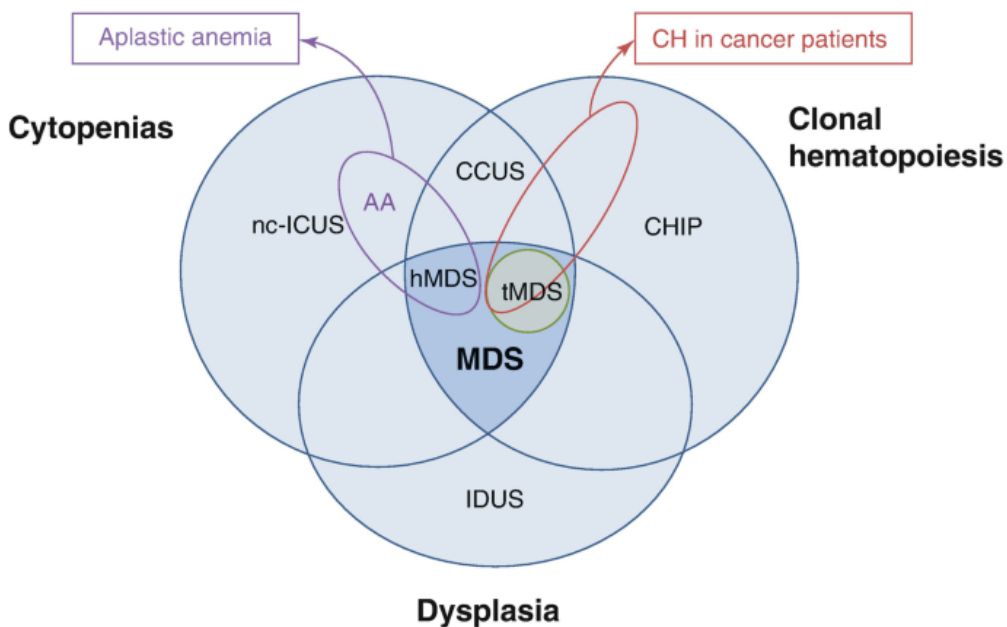
Figuren är hämtad från American Society of Hematology. (2022), [Myeloid Malignancy Precursor Conditions: What Fellows Need to Know](#).



Tabell 6.3.4.1. Jämförelse mellan MDS och tillstånd som inte uppfyller de diagnostiska kraven för MDS

Sjukdoms-tillstånd	Cyto-peni	Morfo-logisk dysplasi	Blast-ökning	Progressions-risk MDS/AML	Kända mutationer	Föreslagen uppföljning
MDS	Ja	Ja	Ja	Låg–hög	<i>SF3B1</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>DNMT3A</i> . Se annan del av NVP.	Enl. NVP
CCUS	Ja	Ev. mild	Nej	Låg–medel	<i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>TP53</i> , <i>U2AF1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>JAK2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ZRSR2</i> , <i>IDH1-2</i> .	Individuell bedömning. Uppföljning vid hematologisk klinik. Om högrisk genetisk profil – regelbunden NGS från blod eller benmärg. Blodstatus/diff. var 3–6:e månad. Somatisk us varje–vartannat år inkl. kardiovaskulär risk-bedömning. Utvidgad diagnostik vid tilltagande peni.
CHIP	Nej	Ev. mild	Nej	Mycket låg	<i>DNMT3A</i> , <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>PPM1D</i> , <i>JAK2</i> , <i>TP53</i>	Individuell bedömning. Uppföljning hos primärvård eller specialistvård. Konsultera hematolog vid behov. Somatisk us samt blodstatus/diff. varje–vartannat år inkl. kardiovaskulär risk-bedömning.
ICUS	Ja	Ev. mild	Nej	Mycket låg	-	Individuell bedömning. Blodstatus/diff. och somatisk us varje–vartannat år.

Figur 6.3.4.1a. Översikt av överlappningen och emellanåt svårigheten av gränsdragning mellan de olika MDS/MDS-liknande tillstånden



Figuren är hämtad från Bejar, R. (2020). MDS Mimics Including CHIP, ICUS, and CCUS. In: Nazha, A. (eds) Diagnosis and Management of Myelodysplastic Syndromes. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51878-3_6.

Tabell 6.3.4.2. Diagnoser med osäker betydelse

Diagnos-kod ICD10	Namn
D758B	Idiopatisk cytopeni av okänd signifikans (ICUS)
D758C	Klonal cytopeni av okänd signifikans (CCUS)
D758D	Klonal cytopeni av obestämd potential (CHIP)
D75W	Annan specificerad sjukdom i blod och blodbildande organ



KAPITEL 7

Diagnostik

Rekommendationer

- Diagnosen MDS vilar till stor del på morfologiska fynd av benmärgsdysplasi hos patienter med kliniska och genetiska tecken på nedsatt hematopoies som manifesteras av cytopenier.
- Kromosomavvikelser detekteras i cirka 50 % av nydiagnostiserade MDS och kromosomanalys bör utföras i alla fall med misstänkt MDS. (+++)
- Detektion av mutationer med nästa generations sekvensering (NGS) ses i > 90 % av fallen och ger viktig diagnostisk och prognostisk information. (+++).
- Arbete pågår för validering av analyser av *TP53*-allelstatus. Denna (när den är tillgänglig) samt analys av *KMT2A-PTD* bör genomföras i samband med diagnostisk NGS-analys.
- Flödescytometri är inte obligatoriskt, men kan vara ett värdefullt verktyg för att detektera avvikande antigenuttrycksmönster eller patologiska blastpopulationer vid diagnos och under uppföljning. Det är också viktigt att utesluta lymfoproliferativa sjukdomar vid diagnos. (+++)
- Diagnosen MDS kräver integration av samtliga fynd.

7.1 Diagnostik

Utredningen vid misstänkt MDS syftar till att kategorisera sjukdomen morfologiskt och genetiskt, vilket har stor betydelse för prognosbedömning och behandling med eller utan överväganden om allo-HSCT. Kromosomanalys och molekulärgenetiska analyser ger ofta värdefull information vid behandlingsbeslut även hos de äldre patienterna.

För att ställa en MDS-diagnos krävs kronisk cytopeni (vanligen 4 månader eller längre) samt tecken till morfologisk dysplasi i > 10 % celler i åtminstone en av cellinjerna. Vid dysplasi i megakaryocyter är mikromegakaryocyter mest specifika och högre andel abnorma megakaryocyter kan krävas vid andra dysplastiska former (30 %). De flesta MDS-fall visar tecken till klonal hematopoies (90 % av patienterna har somatiska mutationer och 50 % av patienterna har kromosomavvikelser), men diagnosen kan ställas vid avsaknad

av genetiska avvikelser om kriterier enligt ovan är uppfyllda. Vissa genetiska avvikelser kan definiera MDS hos en patient med cytopeni även vid avsaknad av morfologisk dysplasi: monosomi 5, 7, eller 13; 5q, 7q och 13q deletioner; i(17p) och t(17p); 11q deletion; 9q eller 12p deletion eller t(12p), idic (X)(q13) (enl.WHO 2016, ref 32). I WHO 5th(ref nr 2) är entiteten ”MDS, unclassified” borttagen och ersatt av CCUS, och i ICC (ref nr3) står endast -7, del(7q) & complex med i tabell över MDS, NOS without dysplasia.

Cytogenetisk analys och NGS är även viktiga för att utesluta AML-definierande avvikelser.

7.1.1 Rekommenderade analyser för diagnos

- *Blodutstryk* för MGG-färgning och mikroskopi (skickas med benmärgsprovet). Hb, LPK, TPK och B-celler.
- *Benmärgsaspirat*: MGG-färgning av utstryk. God kvalitet av utstryk är ytterst viktig för att bedöma dysplasi. För detaljer, se KVAST-gruppens rekommendationer (se kapitel 29, [bilaga 3. Provtagningsanvisning för benmärg och blod](#) eller www.svfp.se)
- *Benmärgsbiopsi*: Rekommenderas eftersom ett flertal MDS-fall visar fibros och differentialräkning på blodtillblandade utstryk kan vara missvisande när det gäller andel blaster. Biopsi är även viktig för att bedöma megakaryocytdysplasi. Immunhistokemi avseende CD34 och CD117 positiva omogna celler samt CD61-färgning av megakaryocyter kan vara till hjälp. Immunfärgning för p53 kan hjälpa till att identifiera fall med p53-mutation (se nedan).
- *Flödescytometri* är inte obligatorisk för att etablera MDS-diagnosen men kan hjälpa till genom att detektera avvikande blastpopulationer samt mognadsstörning, särskilt vid differentialdiagnos av fall med borderline dysplasi. Flödescytometri görs även för att utesluta lymfoproliferativa sjukdomar, och kan vara värdefullt för att skilja mellan reaktiva och patologiska monocytkloner
- *Kromosomanalys och Next Generation Sequencing (NGS)*: NGS-baserad myeloisk genpanelanalys rekommenderas på alla patienter I MDS-registret är det en kvalitetsindikator att patienter skall göra kromosomanalys i 90% av fallen, och att NGS göras på 80% av patienter < 75 år.

7.1.2 Morfologi

Diagnostisk upparbetning kräver utvärdering av benmärgsutstryk och perifera blodutstryk för att bedöma dysplasi, procentandel av blaster och förekomst av



ringsideroblaster tillsammans med histologisk undersökning av en benmärgsbiopsi med tillhörande immunfärgningar. Upprepade benmärgsundersökningar inom några veckor eller månader kan vara nödvändiga för att fastställa diagnosen MDS och för att identifiera fall med snabb sjukdomsprogression. Vid ogynnsam genetik, svår pancytopeni eller ökat blastantal ska behandlingen inte skjutas upp med en ytterligare benmärgsundersökning.

Signifikant dysplasi inom minst en hematopoetisk cellinje (erytro-, granulo- eller megakaryopoies) definieras som $\geq 10\%$ av celler med dysplastiska egenskaper; ett tröskelvärde på 30% rekommenderas för megakaryocyter. Vid varierande megakaryocytmorfologi bör dysplasi baseras på utvärdering av ≥ 30 megakaryocyter.

Räkning av blaster bör baseras på utvärdering av minst 500 kärnförsedda benmärgsceller (inklusive erytroida prekursorer) och ett differentialtal på 200 leukocyter i perifert blod. Upprepade undersökningar av blod kan behövas för att fastställa blastförekomst (2% eller 1% åtminstone 2 ggr definierar MDS med överskott av blaster [\[33\]](#)).

Benmargshistologi/immunhistokemi: Utvärdering av histologi ger ytterligare information inklusive cellularitet, tecken på fibros, förändrad mägarkitektur, megakaryopoies och närvaro av fokala infiltrat. Histologi hjälper till att utesluta andra sjukdomar som kan leda till cytopeni och/eller dysplasi.

Immunhistokemi för CD34 och p53 rekommenderas vid diagnos och uppföljning. Närvaron av celler med stark nukleär p53-färgning kan indikera en underliggande *TP53*-mutation [\[34\]](#).

7.1.2.1 Cytogenetisk analys

Kromosomanalys är en screeningmetod för att detektera numeriska och strukturella kromosomavvikelser, vilka benämns enligt International System for Human Cytogenetic Nomenclature's (ISCN:s) riktlinjer. Laboratoriet bör eftersträva att utföra analysen på minst 20 metafaser. Vid fynd av del(5q), -7/del(7q) eller -17/del(17p) bör Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) användas för att bestämma klonens storlek, även om man endast hittar förändring i en metafas. Denna analys ska helst göras på benmärgsutstryk alternativt på celler efter kortidsodling. Ev. kan man använda bionanoteknik i stället.

7.1.2.2 Next Generation Sequencing (NGS)

Mutationer förekommer i > 90 % av fallen och ger viktig diagnostisk och prognostisk information. Därför har den nya generationens sekvenseringsteknik (NGS) blivit en del av MDS-diagnostiken. I dag är praxis vid de flesta svenska kliniskt genetiska laboratorier att använda en gemensam genpanel som består av 150–200 olika gener, och som uppdateras i takt med kunskapsläget. Genpanelen kan även omfatta gener som kan bära medfödda varianter associerade med ökad risk för myeloiska maligniteter (se [kapitel 5 Ärftlighet](#)). För varje genetisk variant som påvisas anges vanligen en bedömning av variantens patogenicitet/klinisk relevans samt värdet på variantallelfrekvensen (VAF). VAF-värdet beskriver i hur stor andel av läsningarna vid sekvensering som man finner en variant. Variantens patogenicitet redovisas oftast som patogen, troligen patogen och oklar. Varianter med oklar patogenicitet/klinisk relevans bör inte användas som underlag för kliniska beslut.

Vi rekommenderar att man gör kromosomanalys och NGS på alla patienter.

Hos patienter där misstanken om MDS eller annan hematologisk malignitet är stark, rekommenderas att man gör detta vid första benmärgsundersökning, vid mer osäkra fall vid 2a benmärgsundersökning.



KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

- MDS är i slutändan en klinisk diagnos.
- Blodutstryk, benmärgsutstryk och benmärgsbiopsi bör bedömas av hematopatolog.
- Aktuell rekommenderad klassifikation är WHO 2016, men två nya klassifikationer har kommit under 2022.
- Slutlig diagnos bör sammanhålla fynd från blodutstryk och benmärgsutstryk, benmärgsbiopsi samt cytogenetisk analys och NGS.
- Detta görs bäst på en multidisciplinär konferens mellan diagnostiserande specialiteter och kliniker.

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Blodutstryk och benmärgsutstryk samt benmärgsbiopsi bör bedömas av en patolog med särskilt kompetens för hematopatologi. Det är viktigt att slutdiagnosen och klassifikation ställs när resultatet av genetisk/molekylär utredning är klart och med full information om kliniska fynd (till exempel vid multidisciplinär konferens).

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Följ provtagningsanvisningarna för benmärg och blod från KVASt:s Hematopatologigrupp (<https://svfp.se/kvast/hematopatologi/kvast-dokument/>).

8.3 Anamnestisk remissinformation

Relevant klinisk anamnes anges. Det är av särskild vikt att ange eventuell tidigare diagnos och behandlingar. Indikationen för benmärgsprovtagningen ska framgå. Aktuella värden för Hb, MCV, LPK, diff. och TPK är obligatoriska. Resultaten av andra relevanta analyser anges om de är tillgängliga.

8.4 Klassificering av MDS

8.4.1 Myelodysplastiskt syndrom, MDS

Den aktuella rekommenderade klassifikationen [33, 35] WHO 2016 (Tabell 8.4.1) baseras på cytopeni(er), bedömning av dysplasi, andel blaster i blod och benmärgsutstryk, cytogenetik och NGS. Under 2022 har det kommit två nya klassifikationer: WHO 2022 [2] (tabell 1 i bilaga 4) och International Consensus Classification (ICC) [3] (tabell 2 i bilaga 4). Tills vidare är det beslutat att vi ska använda klassifikationen från WHO 2016. Diagnostiserande specialister kommer sannolikt att uppge vilken diagnos man sätter enligt de nya klassifikationerna.

I de nya klassifikationerna är det tre specifika genetiska aberrationer som definierar tre undergrupper av MDS:

***SF3B1*-mutation** (> 10 % VAF i avsaknad av multi-hit *TP53*- eller *RUNX1*-mutation, komplex karyotyp, isolerad, del.5q, -7/de(7q) och abn3q26.2) definierar kategorin MDS med muterad *SF3B* (MDS-*SF3B1*).

Cytogenetik definierar MDS med **deletion 5(q)** och som tidigare en ytterligare avvikelse (med undantag av -7/del7q) samt alla mutationer med undantag av multi-hit *TP53* är tillåtna.

En ny genetiskt definierad MDS-kategori [2] (tabell 1 i bilaga 4 och tabell 2 i bilaga 4) [3] (ICC) inkluderar fall med så kallade **multi-hit *TP53*-mutationer** definierade som två distinkta *TP53*-mutationer (> 10 % VAF i varje) eller en mutation med 17p deletion eller VAF > 50 % eller ”copy neutral loss of heterozygosity” (CN-LOH) vid 17p *TP53*-locus.

Om dessa subtyper av MDS har uteslutits klassificeras MDS beroende på blastfrekvens i MDS-AML (> 10 % av blaster i blod och/eller benmärg), MDS med överskott av blaster (blod ≥ 2 %, BM ≥ 5 %) och MDS-Not otherwise specified (MDS-NOS) utan dysplasi, med unilineär dysplasi och multilineär dysplasi (tabellen i bilaga 1) [2].



I de senaste klassifikationerna från 2022 ändrar man tröskeln för blastandel från > 20 % till > 10 % när det gäller definitionen av AML, under förutsättning av att specifika AML-mutationer förekommer. Alla MDS-fall hos patienter med tidigare exponering för cytostatika och/eller strålbehandling klassificeras som terapirelaterade., med ett tillägg, till exempel: ”MDS med muterad TP53, terapirelaterad.”

Om en germline predisposition-associerad mutation eller syndrom har detekterats bör detta inkluderas i diagnosen. Obs.: Även vid t-myeloid neoplasi (MN) ska subklasser inkluderas.

MDS är slutligen en klinisk diagnos, där man måste sammanhålla kliniska fynd, morfologi, cytogenetik, NGS och ev. flödescytometri innan man kan säkerställa diagnosen.

Tabell 8.4.1. Klassifikation av MDS (WHO 2016) enl. Arber [33]

Myelodysplastiska syndrom (MDS)
MDS med unilineär dysplasi
MDS med ringsideroblaster (MDS-RS) <ul style="list-style-type: none"> • MDS-RS med unilineär dysplasi • MDS-RS med multilineär dysplasi
MDS med multilineär dysplasi
MDS med överskott av blaster
MDS med isolerad del(5q)
MDS, oklassificerbar
<i>Provisorisk entitet: Refraktär cytopeni i barnaålder</i>
Myeloid neoplasi med germline predisposition

8.4.2 MDS/MPN, Kronisk myelomonocytleukemi, KMML

Se [kapitel 10 MDS/MPN och Kronisk myelomonocytleukemi \(KMML\)](#).

KAPITEL 9

Prognostiska system

Rekommendationer

- Alla patienter bör bedömas med IPSS-R och IPSS-M vid diagnos.
- NGS-analys med bred panel (med fördel GMS Sweden's panel) är en förutsättning för att kunna klassificera enligt IPSS-M, och bör genomföras under utredning hos MDS-patienter

9.1 IPSS för MDS (International Prognostic Scoring System)

IPSS [\[36\]](#) räknas nu som förlegat, och vi inkluderar inte det i vårdprogrammet.

9.2 IPSS-R score för MDS (Revised International Prognostic Scoring System)

IPSS-R score för MDS presenterades 2012 som en förbättring av IPSS [\[37\]](#).

Baserat på hemoglobin-, leukocyt- och trombocytvärdet, andel blaster i benmärgen och karyotyp identifierar IPSS-R fem grupper utifrån överlevnad och risken för AML-transformation. IPSS-R utesluter dock sekundär/terapirelaterad MDS (s/t-MDS) och KMML med leukocyttal $> 12 \times 10^9/L$.



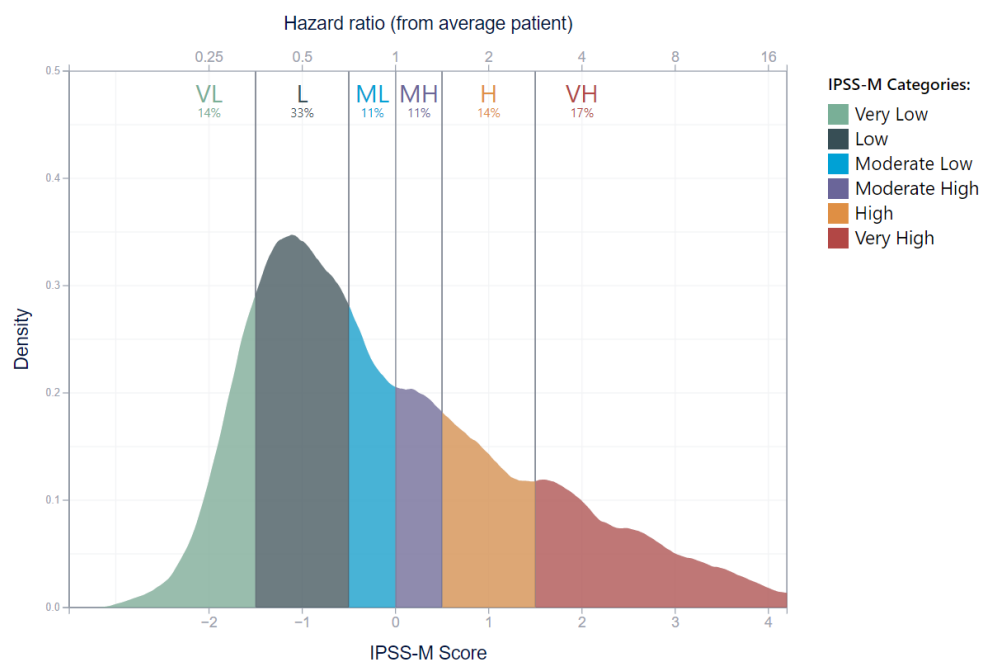
Tabell 9. IPSS-R cytogenetiska variabler

Prognostisk subgrupp %	Cytogenetiska avvikelser	Mediantid till 25% av patienterna har övergått i en AML (år)	Medianöverlevnad (år)
Mycket god 3–4 % (VR)	-y, del(11q)	Not Reached (NR)	5.4
God 66–72 % (G)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), dubbla inkl. del(5q)	9,4	4.8
Intermediär 13–19 % (INT)	Der(7q), +8, +19,i(17q), alla övriga enkla eller dubbla oberoende kloner	2,5	2.7
Dålig 4–5 %	-7, inv (3) /t(3q), dubbla inkl. 7/del(7q), Komplex: 3 avvikelser	1,7	1.5
Mycket dålig 7%	Komplex: > 3 avvikelser	≤ 0,7	0.7

9.3 IPSS-M score för MDS (International Prognostic Scoring System Molecular)

[IPSS-M WEB CALCULATOR \(nmds.org\)](http://nmds.org)

Baserat på IPSS:s variabler och dels med tillägg av molekyllära fynd från den diagnostiska NGS-analysen räknar IPSS-M ut en unik risk-score för den enskilda patienten, men delar också upp patienterna i sex riskgrupper [38]. IPSS-M kan beräknas för patienter med leukocyttal < 13 x 10⁹/L men är validerad för s/t-MDS. IPSS-M ledde till restratifiering av 46 % av patienter från IPSS-R (74 % av dessa mot högre riskgrupper och 26 % mot lägre riskgrupper vid restratifiering från IPSS-R till IPSS-M). För detaljerad information om IPSS-M score, se [bilaga 6 Uppbyggnad av IPSS-M och dess variabler](#).

Figur 7. Fördelning av patienter utifrån riskgrupp i IPSS-M

Källa: mds-risk-model.com.

Tabell 9.3. Sammanfattning av prognos för 2 701 patienter efter IPSS-M riskkategori

Table 2. Summary of Clinical Outcomes for 2701 Patients by IPSS-M Risk Category.*						
Characteristic	IPSS-M Risk Category					
	Very Low	Low	Moderate Low	Moderate High	High	Very High
Patients — No. (%)	381 (14)	889 (33)	302 (11)	281 (11)	379 (14)	469 (17)
Risk score	≤−1.5	>−1.5 to −0.5	>−0.5 to 0	>0 to 0.5	>0.5 to 1.5	>1.5
Hazard ratio (95% CI)†	0.51 (0.39–0.67)	1.0 (Reference)	1.5 (1.2–1.8)	2.5 (2.1–3.1)	3.7 (3.1–4.4)	7.1 (6.0–8.3)
Median LFS (25–75% range) — yr‡	9.7 (5.0–17.4)	5.9 (2.6–12.0)	4.5 (1.6–6.9)	2.3 (0.91–4.7)	1.5 (0.80–2.8)	0.76 (0.33–1.5)
Median OS (25–75% range) — yr	10.6 (5.1–17.4)	6.0 (3.0–12.8)	4.6 (2.0–7.4)	2.8 (1.2–5.5)	1.7 (1.0–3.4)	1.0 (0.5–1.8)
AML-t — %						
By 1 yr	0.0	1.7	4.9	9.5	14.3	28.2
By 2 yr	1.2	3.4	8.8	14.0	21.2	38.6
By 4 yr	2.8	5.1	11.4	18.9	29.2	42.8
Death without AML — %						
By 1 yr	2.2	8.5	12.0	18.0	19.3	30.6
By 2 yr	7.0	16.2	19.8	31.1	39.8	45.6
By 4 yr	15.9	29.5	33.6	51.1	54.2	51.3

* Key metrics are presented across clinical end points per IPSS-M risk category. AML denotes acute myeloid leukemia; AML-t, acute myeloid leukemia transformation; CI, confidence interval; IPSS-M, International Prognostic Scoring System with Molecular; LFS, leukemia-free survival; and OS, overall survival.

† Hazard ratio is for the risk of leukemic transformation or death. Because the low category had the largest size, it was used as the reference level.

‡ The 25 to 75% range represents the central interquartile interval. For example, for a 25 to 75% OS range from A to B years, 50% of patients lived longer than A years and died before B years.

Källa: [38]

9.4 Förenklade riskgrupper (IPSS-R och IPSS-M)

För behandlingsval i den kliniska vardagen men också för inklusion av patienter i kliniska prövningar använder man sig av förenklade riskkategorier. IPSS-R riskgrupperna förenklas till ”lägre risk-MDS” (mycket låg eller lågrisk IPSS-R), ”intermediärisk-MDS IPSS-R” och ”högre risk-MDS” (hög- och mycket hög risk IPSS-R). För IPSS-M gäller lägre risk för Very low, Low, Moderate Low, och högre risk för Moderate High, High och Very High. Andra riskfaktorer:

- MDS comorbidity index (MDS-CI) [39] är en score baserad på närvaro av hjärt-, njur-, lung- eller leversjukdomar eller annan solid tumör hos patienter med MDS. Den delar upp patienter i 3 riskgrupper: låg, intermediär och hög. (Tabell 9.5.1)
- Benmärgsfibros grad 2 och 3 har visats vara associerad med sämre prognos [40–42].
- Det finns en association mellan *TP53*-, RAS pathway-mutationer (*NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *CBL*, *NF1*, *RIT1*, *FLT3* och *KIT*) och hög risk för återfall

efter allo-HSCT [43]. *DDX41*-mutation utgör vanligen en konstitutionell variant, men enbart somatiska varianter kan förekomma. *DDX41*-mutation är associerad med bättre prognos vid MDS [44, 45].

- Antalet patogena varianter i NGS-panelen är associerat med prognosen [38, 46, 47].

Tabell 9.4.1 MDS Comorbidity Index (MDS-CI) [48]

Komorbiditet	Score
Hjärtsjukdom	2
Moderat till allvarlig leversjukdom	1
Allvarlig lungsjukdom	1
Njursjukdom	1
Annan cancer	1

Riskgrupper: Låg (score 0), Intermediär (score 1–2), Hög (score > 2).



KAPITEL 10

MDS/MPN och Kronisk myelomonocytleukemi (KMML)

Rekommendationer KMML

- **Diagnostik:** Flödescytometri av perifert blod kan göras vid monocytos och KMML-misstanke. Diagnostiken görs i övrigt som vid MDS med benmärgsutstryk, biopsi, cytogenetik samt myeloid genpanel.
- **Riskklassificering:** Alla KMML bör klassificeras enligt CPSS-mol (*ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SETBP1*). Om man överväger allo-HSCT bör IPSS-M räknas för myelodysplastisk KMML.
- **Behandling:** Hydroxyurea vid myeloproliferativ sjukdom utan blastökning. Azacitidin har retrospektivt visats ha en överlevnadsfördel vid KMML med blastökning. Transplantabla patienter med högrisk sjukdomsbild bör genomgå pretransplantationsutredning med sikte på allo-HSCT.
- **Allmänt:** Myeloproliferativ KMML har sämre prognos än myelodysplastisk KMML, medan det inte kunnat visas någon skillnad i överlevnad beroende på blasttal.

Rekommendationer övrig MDS/MPN

- Patienter med MDS/MPN-RS-T är oftast lågriskpatienter. Vid progress, diskutera med regional expert.
- IPSS-R, IPSS-M, CPSS-mol kan inte användas för någon av MDS/MPN-U, aKML eller MDS/MPN-RS-T och det finns inga specifika risk-scores för dessa diagnoser.
- Patienter med MDS/MPN-U och aKML har ofta dålig prognos. Om patienten kan vara aktuell för allo-HSCT, diskutera med regional expert.

10.1 Översikt MDS/MPN inklusive Kronisk myelomonocytleukemi, KMML

Gruppen MDS/MPN utgörs i huvudsak av KMML (75%). Definitionen av KMML i WHO2016 krävde förekomst av monocytos $\geq 1 \times 10^9/L$ och $\geq 10\%$ av LPK [33, 35] (tabell 10.1) men i den nya WHO klassificeringen 2022 [2, 3] räcker monocytos ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ samt $\geq 10\%$ av LPK), cytopeni (i de flesta fall), $< 20\%$ blaster i blod och BM, detekterad klonal hematopoes (avvikande cytogenetik och/eller 1 myeloidassocierad mutation $\geq 10\%$ VAF, avsaknad av BCR-ABL1 och avvikelser som vid myeloida neoplasier med eosinofili). I avsaknad av klonal hematopoes krävs monocytos $> 1 \times 10^9/L$ samt $\geq 10\%$ av LPK, ökning av blaster ($\geq 5\%$ BM, $\geq 2\%$ blod), eller morfologisk dysplasi eller avvikande immunfenotyp som överensstämmer med KMML. Benmärgsbiopsi bör utesluta andra tillstånd som AML eller MPN associerad med monocytos. Fynd av mutation i CSF3R är ovanligt vid aKML och bör ge misstanke om kronisk neutrofil leukemi.

De nya versionerna av MDS/MPN- klassificeringen enligt WHO 2022 finns i tabell 1 i bilaga 5 [2], samt tabell 2 i bilaga 5 [3].

10.1.1 KMML

KMML har en incidens på cirka 0,4 per 100 000 invånare, ungefär 67 % av patienterna är män och medianålder vid diagnos är cirka 70 år [49]. Risken för AML-transformation har angivits till 15–20 % [50] (++)), således möjligen något lägre än för MDS. Inflammation och autoimmun sjukdom är vanligt vid MDS och ännu vanligare vid KMML; cirka 25 % av de svenska KMML-patienterna har autoimmun sjukdom [49] (+++). Patienterna kan ha högt CRP, Sweets syndrom, erytema nodosum, vaskulit och muskel- och ledvärk. Det är ännu inte visat om MDS- eller KMML-sjukdomen driver inflammationen eller om kronisk inflammation bidrar till sjukdoms patogensen. Den prognostiska betydelsen av systemisk inflammation och autoimmun sjukdom vid KMML är oklar.



Tabell 10.1. Klassifikation av MDS/MPN (WHO 2016) [33, 35]

Myelodysplastiska/myeloproliferativa neoplasier (MDS/MPN)
Kronisk myelomonocytileukemi (KMML)
Atypisk KML (aKML; <i>BCR-ABL1</i> -neg)
Juvenil myelomonocytileukemi (JMML)
MDS/MPN med ringsideroblaster och trombocytos (MDS/MPN-RS-T)
MDS/MPN, oklassificerbar

10.2 Diagnostik

Enl. WHO 2016 [33] krävdes persisterande monocytos i blodet $> 1 \times 10^9/L$ och över 10 % av LPK, i över 3 månader utan att annan förklaring till monocytosen finns [33, 35] för KMML-diagnos. I de nya klassificeringarna 2022 (ref 2 och 3) har gränsen för monocytos sänkts till $> 0,5 \times 10^9/L$ och över 10% av LPK i blodet. KMML kan vara av främst myeloproliferativ karaktär (KMML-MP) med leukocytos $\geq 13 \times 10^9/L$ eller myelodysplastisk typ (KMML-MD) med LPK $< 13 \times 10^9/L$, dock krävs i princip signifikant dysplasi i minst en linje för diagnos (om dysplasierna är minimala, vilket är ovanligt, kan man dock ställa diagnos om klonalitet kan bevisas). Nomenklaturen KMML-MD och KMML-MP kommer från FAB-klassifikationen 1994 [51] och det är sedan länge känt att MP har sämre prognos än MD (++++). Enligt WHO 2016 [33] delas KMML in i tre kategorier: KMML-0, 1 och 2 baserat på procent blaster och blastekvivalenter (dvs. promonocyter) i benmärg och blod, men denna indelning har ingen klar prognostisk information [50, 52] (++++). I WHO 2022 har man återinfört KMML-1 och KMML-2. I litteraturen anges medianöverlevnaden för KMML till 12–36 månader, men vissa patienter har en betydligt längre överlevnad.

10.2.1 Diagnoskriterier

- Persisterande monocytos ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ samt monocyter $\geq 10\%$ av LPK) utan annan förklaring.
- Uppfyller inte kriterier för AML, KML, PMF, PV eller ET *BCR-ABL1* får ej förekomma vid KMML.
- Vid eosinofili bör *PDGFRA*, *PDGFRB* och *FGFR1* rearrangemang och *PCM1-JAK2* uteslutas.
- Signifikant dysplasi i minst en cellinje.*

*Om dysplasier saknas kan diagnosen ställas om det finns klonala genetiska förändringar eller om monocytosen persisterat i 3 månader och alla andra orsaker är uteslutna.

Flödescytometri på perifert blod med uppdelning av subklasser av monocyter har visat sig effektiv för att skilja reaktiv mot klonal monocytos. En patient med KMML har vanligtvis över 94 % klassiska monocyter (CD14+ och CD16-) [53] (+++).

Genetiskt har 70 % av KMML-patienterna normal karyotyp. Somatiska myeloida mutationer ses hos nästan alla patienter, där loss of function *TET2*-mutation är vanligast och finns hos cirka 60 % av patienterna följt av *SRSF2* och *ASXL1* [50] (++++). *ASXL1* är sedan länge förknippat med dålig prognos vid KMML [54] (++++), liksom vid andra myeloida maligniteter. Vid KMML har *TET2*-mutation en skyddande effekt både som singelmutation samt om flera mutationer i *TET2*-genen finns samtidigt [55] (++) . Mutationer i RAS-associerade gener (främst *NRAS* och *KRAS*) är också vanliga vid KMML, främst KMML-MP.

10.3 Riskbedömning

IPSS och IPSS-R för MDS gäller inte för KMML med $\text{LPK} \geq 12 \times 10^9/\text{L}$ och IPSS-M gör inte heller anspråk på att inkludera KMML med $\text{LPK} \geq 13 \times 10^9/\text{L}$. Det finns flera specifika KMML risk-scores där CPSS-mol är den som rekommenderas [56] (++++). KMML med $\text{LPK} < 13 \times 10^9/\text{L}$ är inkluderade i det nya IPSS-M [46].

Tabell 10.3.1. CPSS-mol molekyler risk-score för KMML.

Genetisk risk-score	0	1	2
Cytogenetisk risk	låg	intermediär	hög
<i>ASXL1</i>	icke muterad	muterad	-
<i>NRAS</i>	icke muterad	muterad	-
<i>RUNX1</i>	icke muterad	-	muterad
<i>SETBP1</i>	icke muterad	muterad	-

Prognostisk variabel	0	1	2	≥3
Genetisk risk-score (se ovan)	låg	Intermediär-1	Intermediär-2	hög
Blaster i benmärgen %	< 5	≥ 5	-	-
LPK x 10 ⁹ /L	< 13	≥ 13	-	-
Transfusionsberoende (erytrocyter)	nej	ja	-	-

Total CPSS-mol riskpoäng	Total CPSS-mol risk
0	Lågrisk
1	Intermediär-1 risk
2–3	Intermediär-2 risk
≥ 4	högrisk

Den genetiska risken bestäms först med hjälp av cytogenetisk risk. (Lågrisk är normal karyotyp och isolerad -Y, högrisk är trisomi 8 och komplex karyotyp med tre eller fler aberrationer, och alla kromosom 7 aberrationer. Alla andra cytogenetiska fall är intermediärrisk.) Dessutom fastställs mutation eller inte i *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1* och *SETBP1*. Man blir genetisk lågrisk om man får 0 poäng, genetisk intermediär-1 om man får 1 poäng, genetisk intermediär-2 risk med 2 poäng och genetisk högrisk om man får tre eller fler poäng. Den genetiska risk-scoren i poäng enligt ovan räknas sedan in "prognostisk variabel" med de kliniska parametrarna. Det totala antalet poäng blir en CPSS-mol-risk som är låg (0p), intermediär-1 (1 p), intermediär-2 (2–3 p) eller hög (4 eller fler poäng).

10.4 Behandling

Behandlingsindikationer är B-symtom, cytopenier, signifikant leukocytos vilket empiriskt ligger ungefär vid 30-40 x 10⁹/L, symtomatisk splenomegali eller sjukdomsprogress med ökande blaster. Andra leukemiska manifestationer kan också vara indikation för behandling (låggradig DIC, gingivahyperplasi, hudmanifestationer av KMML, kronisk inflammation).

- Det finns ingen specifik behandling för KMML.
- Vid proliferativ KMML utan blastökning används främst hydroxyurea [50] (++).
- För lågrisk-KMML med anemi används erytropoietin på samma sätt som vid MDS.
- Icke-proliferativ KMML har inkluderats i kliniska studier med hypometylerande medel (azacitidin, decitabin) och har liknande responschans som annan MDS. Det publicerades nyligen en stor retrospektiv studie bara med KMML-patienter som visade att det finns en överlevnadsfördel för HMA-behandling vid KMML med högre blasttal [57] (+++). Azacitidin har enligt FASS indikationen myelodysplastisk KMML med blastökning, eftersom endast myelodysplastisk KMML inkluderades i registreringsstudien för azacitidin. Kliniskt rekommenderas azacitidin för myelodysplastisk KMML med blastökning. För myeloproliferativ KMML kan azacitidin också vara effektivt, och kan kombineras med hydroxyurea (+). Azacitidin har ofta god effekt på inflammatoriska tillstånd associerade med KMML. För KMML med blasttal nära AML-gränsen, överväg AML-lik behandling.
- Allo-HSCT är den enda möjliga boten och de nordiska resultaten av 64 transplanterade KMML-patienter har nyligen sammanställts [58] (+++). Man bör överväga allo-HSCT till alla patienter med intermediär eller hög risk som inte har för hög biologisk ålder eller omfattande samsjuklighet. KMML patienter bör riskbedömas enligt CPSS-mol och för de med LPK $<13 \times 10^9/L$ med IPSS-M. Yngre patienter med låg risk kan i vissa fall bli aktuella för allo-HSCT. För övriga rekommendationer om utredning, bedömning, donatorval och sjukdomsreducerande behandling se kapitel 14 om allogen HSCT.



10.5 Övrig MDS/MPN

Enligt WHO-klassificeringen 2016 [33] ingår fem specifika proliferativa diagnosentiteter i MDS/MPN: KMML, MDS/MPN-U, atypisk KML (aKML), MDS/MPN med ringsideroblaster och trombocytos (MDS/MPN-RS-T, förut RARS-T), samt juvenil myelomonocytleukemi (JMML). Nedan följer en kort beskrivning av MDS/MPN-U, aKML och MDS/MPN-RS-T.

10.5.1 MDS/MPN-U

Den här sjukdomsentiteten etablerades vid WHO-klassifikationen 2001 som en MDS/MPD med trombocytos och leukocytos. Enligt nuvarande definition [33] utgör MDS/MPN-U cirka 2–3 % av alla myeloida maligniteter. Diagnosen kräver signifikant dysplasi i minst en linje utan att uppfylla kriterierna för KMML eller annan MDS/MPN. De flesta patienterna (70 %) har normal karyotyp. Molekylärt finns inget specifikt mönster men *ASXL1*-mutation är vanligt och ses hos 30–55 % av patienterna, följt av *TET2*-, *SRSF2*-, *SETBP1*- och *JAK2*-mutationer. Medianöverlevnaden anges till 12–32 månader och även om det inte finns några specifika risk-scores för MDS/MPN-U, är ålder över 60 år, trombocytos och benmärgsblaster över 5 % markörer för dålig prognos.

Det finns ingen specifik behandling för MDS/MPN-U. Azacitidin är mindre effektiv än vid MDS, med 20–30 % behandlingssvar. Immunmodulerande läkemedel såsom interferon och mer nyligen ruxolitinib plus azacitidin har prövats i kliniska studier. Data varierar på hur det går efter allo-HSCT, sannolikt för att bara cirka 5 % av patienterna kan komma i fråga för allo-HSCT och ännu färre genomgår allo-HSCT.

10.5.2 MDS/MPN-RS-T

Patienter med MDS/MPN-RS-T (förut RARS-T) har vanligen anemi, $TPK \geq 450 \times 10^9/L$, och i benmärgen dyserytropoes, ringsideroblaster som utgör minst 15 % av erytroida prekursorer, samt stora och atypiska megakaryocyter. Patienterna har vanligen normal karyotyp och *SF3B1*-mutation påvisas hos 85 % av patienterna. *JAK2V617F* ses hos 50 %, medan *CALR*- och *MPL*-mutationer är ovanliga. Trombocytos-relaterade symtom såsom erytromelalgi, huvudvärk och vasomotorsymtom, liksom arteriell och venös trombos, är lika vanligt vid MDS/MPN-RS-T som vid essentiell trombocytos.

Behandlingen av MDS/MPN-RS-T är erytropoietin mot anemi, ofta acetylsalicylsyra och hydroxyurea för att minska trombocytosen och minska trombosrisken. Användandet av cytoreduktiv behandling är dock

omdebatterad och kan förvärra anemi, men om cytoreduktion är nödvändig rekommenderas hydroxyurea (++). Prognosen vid MDS/MPN-RS-T är god, liknande prognosen vid SF3B1-muterad MDS-RS, som vanligen föregår den myeloproliferativa transformationen. De flesta patienterna klassificeras som lågrisk enligt IPSS-R.

10.5.3 Atypisk KML (aKML)

Atypisk KML är en sjukdom med dålig prognos och hög risk för transformation till akut leukemi. Blod och benmärgsbilden liknar den vid KML men patienterna saknar BCR::ABL1 fusionen. Patienter som är tillgängliga för allo-HSCT bör transplanteras [59] (++). De flesta patienter (65 %) har normal karyotyp, och de vanligaste myeloida mutationerna är *SETBP1* och *ETNK1* i upp till 30 % av fallen, men även *ASXL1*, *NRAS*, *KRAS*, *SRSF2* och *TET2*, medan klassiska MPN-relaterade mutationer som *JAK2*, *MPL* och *CALR* är ovanliga [60].



KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Alla patienter bör diskuteras på en multidisciplinär konferens med klinisk och diagnostisk kompetens.
- Patienter som är aktuella för allo-HSCT bör diskuteras på en multidisciplinär konferens mellan benmärgstransplantationsenheten och behandlande kliniker.
- Patienter med misstänkt genetisk predisposition bör diskuteras på en lokal eller nationell multidisciplinär konferens för AML och MDS.

11.1 MDK vid diagnos

Slutgiltig diagnos av MDS eller MDS/MPN, inklusive korrekt subklassificering, innebär en sammanvägning av sjukhistoria (tidigare cytostatika- eller strålbehandling), morfologi, immunfenotyp samt genetiska fynd där NGS-baserade genpaneler nu ingår i diagnostiken. Detta kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbetet mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter, framför allt hematopatologi och klinisk genetik. Goda erfarenheter finns här av lokala eller regionala telemedicinska multidisciplinära konferenser.

11.2 MDK vid diskussion om allogen HSCT

Beslutet att genomföra eller avstå från allo-HSCT är mycket avgörande och ibland svårt. Beslutet innefattar alltid ett ingående samråd mellan den primärt ansvariga hematologen, patienten och det transplanterande teamet.

Vid mer behandlingsorienterade multidisciplinära konferenser bör alltid den primärt ansvariga hematologen, som är väl insatt i patientens funktionsstatus och samsjuklighet, delta. Det är önskvärt att även patientens kontaktsjuksköterska deltar.

11.3 MDK vid misstanke om ärftlig predisposition

Svenska MDS-gruppen har i samarbete med svenska AML-gruppen och kliniska genetiker skapat en nationell, regelbundet återkommande, telemedicinsk MDK där man kan diskutera utredning (typ av analys, provmaterial och ev. familjeutredning) och behandling av patienter som har MDS eller AML med misstänkt ärftlig predisposition (kontaktperson Panagiotis Baliakas, Klinisk Genetik, Uppsala).

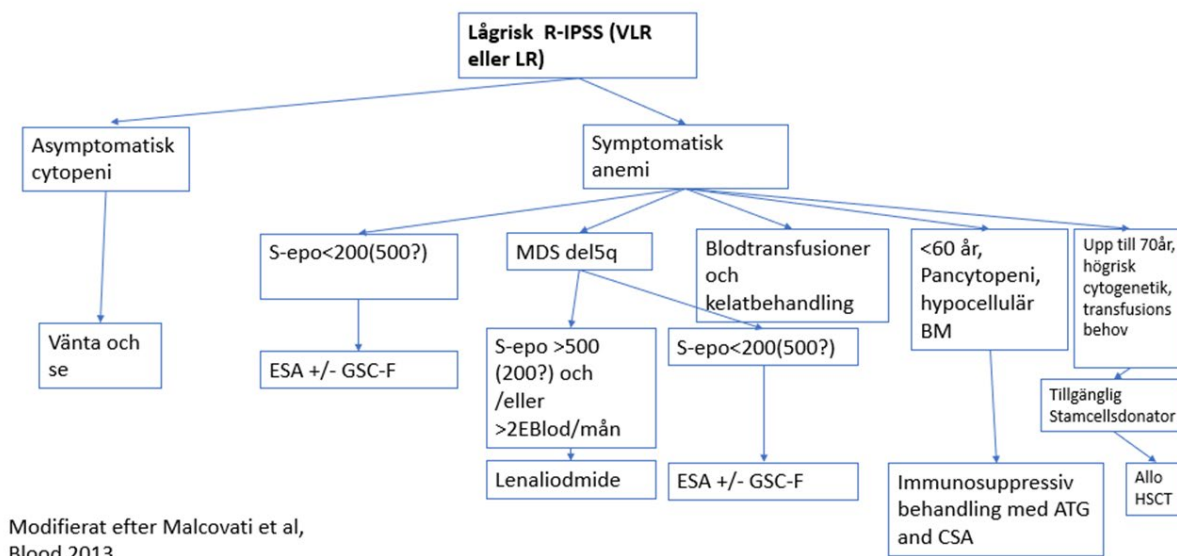


KAPITEL 12

Behandling av MDS med lägre risk

Rekommendationer

- Bedöm om potentiellt botande behandling (allo-HSCT) för patienter med intermediär risk (moderate low/high) speciellt hos patienter med extra riskfaktorer (högrisk genetik eller -mutationer, benmärgsfibros, högt transfusionsbehov, uttalad trombocytopeni eller neutropeni).
- För patienter med anemi och S-EPO < 500 är erytropoietin-stimulerande medel (ESA) +/- G-CSF förstahandsval (+++).
- Behandling med lenalidomid är aktuellt för patienter med MDS del(5q), låg och intermediär risk utan *TP53*-mutation, som inte svarar på EPO-behandling (++). Man ska vara försiktig med lenalidomid till yngre patienter som kan vara aktuella för allo-HSCT.
- Immunsuppressiv behandling kan vara aktuellt, speciellt hos patienter med hypoplastisk MDS utan högrisk genetik.
- Behandling med erytrocyttransfusion med individuella transfusionsgränser när EPO inte är aktuellt.
- Kelatbehandling rekommenderas om ferritin > 1 000 (++).
- Patienter med uttalad cytopeni och/eller transfusionsbehov som har sviktat på andra relevanta behandlingar bör värderas för studier.

Figur 8. Behandlingsalgoritm för MDS med lägre risk

12.1 Behandling och uppföljning av MDS med lägre risk

12.1.1 Definition av lågrisk, intermediärrisk och högrisk

De riskstratifieringsverktyg som publicerats för MDS delar alla in sjukdomen i lågrisk, intermediärrisk och högrisk. När det kommer till behandling finns dock bara två vägar att gå. Lågriskbehandling eller högriskbehandling. Detta innebär att intermediärriskgruppen behöver delas in i de patienter som gagnas av att behandlas som högrisk respektive lågrisk. För att förtydliga att även intermediärriskpatienter omfattas av detta benämner vi det som MDS med högre, respektive lägre risk när vi avser behandlingar.

Med lägre risk menar vi enligt IPSS-R Very low eller Low risk. För IPSS-M räknas Very low, Low och Intermediate low som lägre risk.

Vi rekommenderar att alla nydiagnostiserade patienter bedöms på ett centrum med hematologisk expertis. De bör följas upp med regelbundna kontroller inklusive blodstatus, Hb, LPK, TPK och differentialräkning. Om patienten bedöms behöva behandling, bör man göra nya benmärgsundersökningar.

MDS är en mycket heterogen sjukdomsgrupp, och behandlingsmöjligheterna varierar från observation till allo-HSCT. Vilken behandling man ska välja är



svårt. Det är viktigt att patienten bedöms med tanke på kurativ behandling vid diagnos.

12.2 Behandling av anemi med erytropoietin-stimulerande medel (ESA)

12.2.1 Bakgrund

Behandling med ESA kan höja hemoglobinvärdet och signifikant förlänga tiden till transfusionsbehov vid lägre risk MDS [61]. Ett högre Hb kan höja livskvaliteten [62]. Tillägg av G-CSF har en synergistisk effekt på Hb, och kan ge responser hos EPO-refraktära patienter [63, 64]. En prospektiv studie visade respons hos 50 % av ESA-behandlade vs 4,8 % för placebo-behandlade patienter med lågrisk MDS utan transfusionsbehov och S-EPO < 500. Hos motsvarande grupp med transfusionsbehov var responsandelen 22,4 % respektive 5,6 % [65] (++).

Retrospektiva studier indikerar en överlevnadsfördel och även prospektiva observationsstudier [64] indikerar förlängd överlevnad för patienter som startar EPO innan transfusionsbehov [66] (++).

12.2.2 Behandlingsindikation ESA

- MDS med lägre risk (IPSS-R very low, low or intermediate; IPSS-M VR, L, Moderate-L).
- Symtomatisk anemi, individuell bedömning, men sällan aktuellt att starta behandling med Hb > 100 g/L.
- Ingen eller enstaka blodtransfusioner innan start.
- S-EPO < 500 [65, 67].
- Ingen järnbrist.

12.2.3 Dosering ESA

- **Erytropoietin (EPO):** Börja med EPO 30 000 IE/vecka. Öka till 30 000 IE två ggr/vecka om ingen respons efter 6–8 veckor. Doser upp till 80 000 IE kan ges till patienter > 90 kg.
- **Darbopoetin (DAR):** Börja med 300 µg/14 dag eller 150 µg/vecka (reducera dosen vid nedsatt njurfunktion eller låg kroppsvikt). Öka till 300 µg/vecka om ingen respons efter 8 veckor. Undvik att börja med 300 µg/vecka, eftersom detta kan resultera i en för snabb Hb-ökning. Detta kan öka risken för trombos. Målvärdet för Hb är

120. Om Hb stiger till > 130 , avvakta med ytterligare behandling och börja om med en lägre dos.

- **G-CSF:** Lägg till G-CSF 30 ME 1–3 ggr/vecka om man inte har något svar efter 8 veckor med EPO eller DAR,. Pegylerad G-CSF har inte evaluerats hos MDS-patienter.
- Med respons på epo menas att patienten har ett blodvärde $> 100\text{g/L}$, och att man kan hålla patienten fri för transfusioner.

12.2.4 G-CSF-behandling

G-CSF-injektioner kan ges som profylax för patienter med svåra och återkommande infektioner eller under en allvarlig infektion. Det finns begränsade data om G-CSF vid MDS [68].

12.2.5 Lenalidomid

Lenalidomid binder direkt till cereblon, en komponent i ett E3-ubikvitinligasenzymkomplex, varpå specifika substratproteiner bryts ner, vilket resulterar i direkt cytotoxiska och immunmodulerande effekter. Vid MDS-del (5q) hämmar lenalidomid selektivt den avvikande klonen genom att öka apoptosen av del (5q)-celler.

Patienter med MDS med del(5q) och låg eller intermediär-1 risk enligt IPSS-R samt transfusionsberoende anemi randomiserades i en fas 3-studie till antingen behandling med lenalidomid (10 mg i 21 dagar i 28-dagarscykler eller 5 mg dagligen) eller placebo. I behandlingsarmen lyckades 46,2–56,1 % av patienterna bli transfusionsoberoende i över 26 veckor och 25–50 % nådde cytogenetisk remission [69]. Svarsfrekvensen var högre i 10 mg-armen. Den vanligaste biverkningen i behandlingsarmen var myelosuppression [70]. En oro är dock att TP53-muterade celler är mindre känsliga för lenalidomid-behandling, vilket skulle kunna resultera i att TP53-klonen selekteras fram [71]. Förekomst av TP53 mutation i dessa patienter var förknippad med högre risk för progress till AML [34]

12.2.5.1 Dosering

10 mg lenalidomid dagligen i 21 dagar i upprepade 28 dagars långa cykler; lägre dos (5 mg, även 5 mg x3/vecka) kan övervägas till sköra patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion.



12.2.6 Immunosuppressiv behandling

12.2.6.1 Bakgrund

Behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antitymocyoglobulin (ATG) och cyklosporin (CsA) har i flera studier visat effekt på hypo- och normocellulära patienter med låg till intermediär risk MDS utan fibros [72-74]. Behandlingen kan leda till långvariga responser i en eller flera cellinjer. Faktorer som medför högre chans till respons är: yngre ålder, hypocellulär benmärg, normal karyotyp (trisomi 8 undantaget), HLA-DR 15-positivitet och förekomst av PNH-klon. Häst-ATG (ATGAM) har vid aplastisk anemi visat sig ge signifikant bättre responser än kanin-ATG, men om detta gäller även vid MDS är oklart [75]. Behandlingssvar kan dröja upp till 6–8 månader. Långvariga behandlingssvar > 10 år har rapporterats. För doseringsförslag, se vårdprogrammet för aplastisk anemi ([Riktlinjer - Svensk Förening för Hematologi \(sfhem.se\)](#)). Behandlingen med ATG bör göras vid universitetssjukhus då det är en potentiellt farligt behandling som bör övervakas noggrant.

12.2.7 Azacitidin

Azacitidin har i mindre prospektiva studier visat sig kunna inducera hematologiska responser med förbättrade blodvärden hos en mindre andel patienter med lägre risk MDS [76-79]. Behandlingen är dock förenad med risk för aggraverade cytopenier och rekommenderas i första hand endast inom ramen för studier. Patienter med inflammatoriska symtom (inklusive patienter med *UBA1*-mutation och VEXAS syndrom) har ofta en god symtomlindrande effekt av azacitidin med minskad inflammation som följd och hos dessa patienter kan azacitidin övervägas även vid lägre risksjukdom [80, 81]

12.2.8 Luspatercept

Luspatercept är ett rekombinant fusionsprotein som hämmar SMAD2/3-signalering, vilket resulterar i mognad av erythrocyter genom differentiering av normoblaster. Behandling med luspatercept har undersökts i en dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie där patienter med MDS med ringsideroblaster och väldigt låg, låg eller intermediär risk enligt IPSS-R samt regelbundet transfusionsbehov och utebliven respons/förväntad svikt på EPO-behandling randomiserades till läkemedlet eller placebo. Signifikant högre andel patienter i luspatercept-armen blev transfusionsoberoende i 8 veckor eller längre (38 % vs 13 % i placeboarmen). De vanligaste biverkningarna till behandlingen är trötthet, yrsel, illamående och diarréer [82]. Luspatercept är godkänd för

indikationen MDS av EMA och pivotalstudien visade signifikant primärt resultatmått, men blev inte godkänt av NT-rådet i juni 2024 och kan därför inte rekommenderas till användning i Sverige.

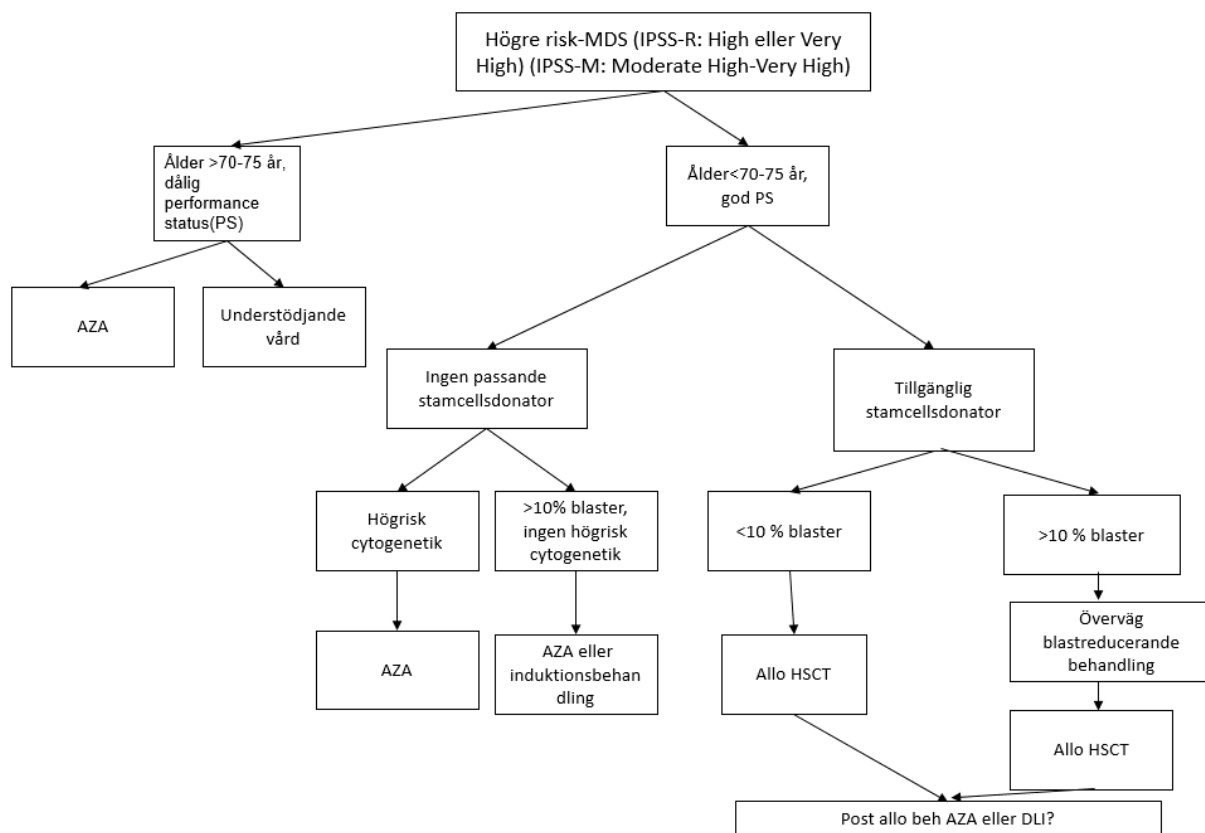


KAPITEL 13

Behandling av MDS med högre risk

Rekommendationer

- Man bör tidigt överväga allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT), eftersom detta är den enda potentiellt botande behandlingen (+++).
- Azacitidin är den enda behandling som på ett övertygande sätt förbättrar totalöverlevnaden (OS) och minskar transfusionsbehov och övergång i akut leukemi hos patienter som inte genomgår allogen stamcellstransplantation (++++)
- Intensiv cytostatikabehandling kan övervägas inför transplantation (+).
- Innan behandlingsstart bör inklusion i klinisk studie övervägas.

Figur 9. Algoritm för 1:a linjens behandling av MDS med högre risk

13.1 Definition av högre risk

MDS med högre risk har i behandlingsstudier definierats som intermediär-2 och högrisk enligt IPSS och det är på denna indikation som azacitidin är godkänt i Europa. Sedan dess har två nya risk-scores publicerats, IPSS-R och IPSS-M vilka rekommenderas. Vi rekommenderar att man beräknar båda. IPSS-R högrisk och mycket högrisk räknas som högre risk MDS. IPSS-M intermediate high och uppåt räknas som högre risk.

För intermediärrisk-grupperna enligt IPSS-R och intermediate low IPSS-M blir bedömningen individuell, där hänsyn tas till andra riskfaktorer såsom benmärgsfibros, transfusionsbehov, mutationer (antal, typ och VAF-%) samt ålder och samsjuklighet. Om allogen stamcellstransplantation inte är ett alternativ kan azacitidinbehandling övervägas vid intermediärrisk, i synnerhet om patienten placerar sig riskmässigt nära högrisk samt om det finns behandlingskrävande cytopenier eller signifikant associerad autoimmun problematik.



13.2 Behandling

Man bör tidigt överväga allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT), eftersom detta är den enda potentiellt botande behandlingen. Om detta inte är möjligt är behandlingens horisont palliativ och syftet är att förlänga livet och förbättra livskvaliteten. Innan behandlingsstart bör man överväga inklusion i klinisk studie.

Azacitidin är den enda behandling som på ett övertygande sätt förbättrar totalöverlevnaden (OS) och minskar transfusionsbehov och övergång i akut leukemi hos patienter som inte genomgår allogen stamcellstransplantation [83]. Detta preparat är därför den rekommenderade förstahandsbehandlingen i de allra flesta fall.

13.2.1 Azacitidin (AZA)

13.2.1.1 Bakgrund

Det anses att azacitidin har en hypometylerande effekt och på så sätt kan påverka cancercellernas genuttryck [84], men den exakta verkningsmekanismen in vivo är fortfarande oklar. 2002 publicerades den första fas-3 studien på 191 MDS-patienter (låggrisk och högrisk) varvid azacitidin jämfördes med best supportive care (BSC). Både OS och tid till leukemitransformation förlängdes och livskvaliteten förbättrades i azacitidin-gruppen [78]. 2009 publicerades den fas 3-studie som fastslog azacitidinetts ledande roll i MDS-behandlingen.

Azacitidin randomiserades mot physician's choice som kunde vara AML-lik induktionsbehandling, cytarabin i lågdos eller BSC. 175 patienter behandlades i azacitidin-armen och 165 i övriga armar där flertalet fick BSC. Azacitidin var signifikant bättre än både BSC och cytarabin i lågdos med avseende på OS och tid till leukemitransformation. Azacitidin var dessutom förknippat med mindre cytopenier än cytarabin i lågdos. Jämfört med den mindre gruppen som fick intensiv cytostatikabehandling, sågs ingen signifikant överlevnadsvinst. Svar på behandlingen kunde komma mycket sent. Efter 6 cykler sågs ett första svar hos 91 % av de som svarade på behandlingen. 48 % fick dock ett bättre svar med fortsatt behandling. Azacitidin sågs förlänga OS hos alla patienter som svarade inklusive de med enbart hematologisk förbättring [83] (+++).

13.2.1.2 Praktisk användning

Azacitidin ges som subkutan injektion. Den studerade dosen är 75 mg/m² dagligen i 7 dagar med en cykellängd på 28 dagar. God erfarenhet finns av att ge den mer praktiska 100 mg/m² dagligen i 5 dagar, men detta är inte studerat. Det finns data på att azacitidin också kan ges intravenöst i samma doser till exempel vid svåra hudbiverkningar. Interaktioner tycks vara få och

kontraindikationer är enbart svår leversjukdom medan det kan ges med viss dosreduktion vid njursvikt.

Cytopenier är vanligt under de första cyklerna och bör inte föranleda dossänkning eller uppskjutna kurer annat än vid svår blödnings- eller infektionsproblematik. G-CSF samt profylaktisk antimikrobiell behandling kan övervägas vid svår infektionsproblematik, men det finns ingen evidens för primärprofylax. Nadir för blodvärden ses i regel veckan före nästa kur.

Illamående är vanligt men mycket varierande i intensitet och antiemetikaregim behöver individualiseras. Gastrointestinal problematik förekommer men kan även bero på antiemetisk behandling snarare än azacitidinbehandlingen i sig. Behandlas i första hand med makrogollaxantia. Feber kan förekomma och kan ibland kuperas med lågdos steroider. Rodnad och ömhet kring injektionsställena ses regelmässigt och kan motverkas med lokal NSAID-gel. Injektionstekniken är viktig. Biverkningsfrekvensen minskar över tid [85]. Många patienter kan med fördel få hembehandling.

Utvärdering av behandlingen med benmärgsundersökning bör ske senast efter 6 månader, men vid sikte på allo-HSCT bör utvärderingen göras tidigare (efter 1–2 kurer). Vid oklarheter avseende cytopenier eller misstanke om progress kan benmärgsundersökning genomföras tidigare och bör då inkludera biopsi för att utvärdera cellhalten. Låg cellhalt talar för toxicitet medan hög cellhalt talar för kvarstående sjukdom.

När benmärgsundersökning gjorts görs en samlad bedömning av om behandlingen gagnar patienten. Även patienter med oförändrad benmärgsbild men förbättrade hematologiska parametrar fick förlängd overall survival i registreringsstudien av behandlingen. Det förekommer också senare svar än 6-månader. När man bedömt att behandlingen gagnar patienten bör den ges till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet [86] (+).

Erfarenheten är att patienter som med god effekt behandlats under lång tid (> 1 år) ofta kan sänka dosen eller öka intervallen med bibehållen effekt.

13.2.2 AML-lik intensiv cytostatikabehandling

Studier har publicerats med olika kombinationer av intensiv cytostatikabehandling vid MDS med högre risk. Endast ett fåtal har varit randomiserade och då ofta jämfört intensiv cytostatikabehandling med eller utan tillägg av G-CSF. Intensiv kemoterapicytostatikabehandling ger större chans till komplett remission (CR) (40–60 %) än azacitidin, men toxiciteten är hög och varighet av remissionen kort och det finns ingen evidens för nyttan av konsolideringskurer [87-89] (++) .



Intensiv cytostatikabehandling kan övervägas till yngre patienter utan samsjuklighet och lågrisk cytogenetik, inför allogen stamcellstransplantation. Vi rekommenderar att man använder sitt lokala AML-protokoll.

13.2.3 Lågdos cytostatikabehandling

Det finns otillräckliga data för att rekommendera lågdos cytostatikabehandling, men det kan övervägas hos selekterade patienter för blastreduktion och/eller förbättring av cytopenier. Förstahandsvalet torde då vara lågdos melfalan som kan ges peroralt och har uppvisat rimlig toxicitet. Doseringen har varit 2 mg/dag till respons (6–8 veckor). I tre små fas 2-studier har detta rapporterats ge respons hos 30 % av patienterna. Bäst svar finns vid normo- eller hypocellulär mjärg med normal karyotyp [90-92] (++).

13.2.4 Kortikosteroider

Kortikosteroider används och är effektivt mot MDS-associerade autoimmuna manifestationer. En majoritet svarar på behandling men många bibehåller steroidberoende eller återfaller efter utsättning. Autoimmuna manifestationer av MDS är vanligare vid MDS med högre risk [93], KMML och vid det nyligen karakteriserade tillståndet VEXAS [94]. Vår rekommendation är att i första hand överväga azacitidinbehandling om det bedöms rimligt utifrån sjukdomens riskprofil. Steroider rekommenderas när azacitidin inte är lämpligt eller vid autoimmunitet som är refraktär mot azacitidinbehandling. Eftersom långvarig remission sällan åstadkoms bör dosen hållas så låg som möjligt.

13.3 Läkemedel som inte har indikation för MDS men som är bra att känna till

13.3.1 Venetoclax

Kombinationen av azacitidin och venetoclax är nyligen godkänd som förstahandsbehandling till äldre personer med AML (ref120 diNardo). I den studien användes WHO2016 där blastgränsen för AML är 20%. Registreringsstudien för azacitidin hade en blastgräns på 29%. ICC-klassifikationen från 2022 förskjuter gränsländet mellan AML och MDS ner till 10% blaster. Gränsdragningen mellan MDS och AML är alltså flytande. Med det sagts ges ingen rekommendation för kombinationsbehandling vid MDS utifrån de data som finns idag men kombinationen används i Sverige i utvalda fall vid behandlingssvikt eller relaps. Det behöver därför nämnas i detta vårdprogram. Vår rekommendation är att ej initiera behandling med azacitidin-

venetoclax utan att rådgöra med regional expertis och man ska vara medveten om att det är en behandling med mycket större hematologisk toxicitet än azacitidin i monoterapi.

13.3.2 Decitabin

Hypometylerande cytostatika liknande azacitidin. Godkänt vid AML, men inte vid MDS. Ges intravenöst i dosen 20 mg/m² i 5–10 dagar. Har i randomiserade studier inte kunnat visa den överlevnadsvinst som visats med azacitidin och är därför inte godkänt vid MDS, men kan vara ett alternativ till patienter som reagerar allergiskt på azacitidin [[95](#), [96](#)].



KAPITEL 14

Allogen stamcellstransplantation

14.1 Inledning

Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) är den enda botande behandlingen vid MDS, där studier visar en klar överlevnadsfördel vid högre risk MDS jämfört med annan behandling (++++) [[97-100](#)]. Eftersom allo-HSCT medför risk för transplantationsrelaterad dödlighet samt sjuklighet, som till exempel graft-versus-host disease (GVHD) och infektioner, måste riskerna beräknas noggrant och vägas mot den förväntade överlevnadsvinsten. Sedan reducerad konditionering börjat användas har äldre och skörare patienter kunnat genomgå allo-HSCT vid MDS, men trots detta transplanteras endast en mindre andel på grund av samsjuklighet som till viss del är kopplat till MDS-insjuknande i hög ålder.

Utfallet efter allo-HSCT kan kopplas till

- sjukdomsfaktorer såsom blastandel, kromosomavvikelser och mutationer [[101](#)]
- patientrelaterade faktorer där samsjuklighet har stor betydelse
- transplantationsfaktorer som t.ex. konditioneringstyp och matchningsgrad.

I en äldre större registerstudie från EBMT 2000–2016 redovisas en 5-årsöverlevnad runt 40 %, en transplantationsrelaterad dödlighet på 30 % och en lika stor andel som fick återfall [[102](#)]. Med modernare selektion och behandlingsstrategier är resultaten bättre, till exempel i den randomiserade studien av Beelen et al. [[103](#)] där 3-årsöverlevnaden var 67 % respektive 56 % beroende på typ av konditionering.

14.2 Vilka patienter med MDS är aktuella för allo-HSCT?

Rekommendationer

- Gör tidigt en övervägning om indikation för allo-HSCT kan föreligga och samråd i sådant fall med en transplantationsenhet om att omgående inleda HLA-typning och donatorsökning med målet att korta tiden från diagnos till transplantation.
- Om misstanke om ärftlig MDS finns bör genetisk utredning snarast utföras.
- Förebyggande järnkclering bör ges till patienter som riskerar sekundär hemokromatos till följd av högt transfusionsbehov.
- **Indikation för allo-HSCT finns vid:**
 - IPSS-R high och very high.
 - IPSS-R intermediate om andra högriskfaktorer finns, till exempel högriskmutationer, allvarliga cytopenier med stort transfusionsbehov eller progredierande sjukdom.
 - Unga patienter som har en lägre riskprofil kan bli föremål för transplantation vid tecken till sjukdomsprogress. Därför bör lämplig monitoreringsalgoritm utarbetas tillsammans med transplantationsenhet.
 - IPSS-M som inkluderar mutationsprofil är ännu inte validerat i transplantationsstudier, men rekommenderas som en del i den övriga riskbedömningen.
- Slutgiltigt HSCT-beslut tas tillsammans med patienten först när risk-nyttokalkylen är klar, det vill säga när sjukdomen är karakteriserad, donatorssituationen känd, patienten är fullständigt utredd avseende samsjuklighet och i övrigt bedöms kunna klara av transplantationsprocessen.
- MDS med *TP53*-mutation och komplex karyotyp har mycket hög återfallsrisk även efter allo-HSCT. Transplantation bör därför utföras efter särskilt övervägande inkluderande patienten och MDK.

Redan vid MDS-diagnos ska indikation för allo-HSCT bedömas, och om det inte är aktuellt då ska det fortlöpande omvärderas. Potentiella kandidater för allo-HSCT bör genomgå karyotypering och myeloid mutationspanel för att kunna fastställa risk-scores (IPSS, IPSS-R och IPSS-M), där IPSS och IPSS-R i nuläget är det bäst dokumenterade i transplantationssammanhang [100]. HLA-typning och donatorsökning initieras tidigt om patienten är transplantationskandidat för att minimera tiden från diagnos till



transplantation. Beslut om att göra donatorsökning skall tas av en transplantationsenhet eller i samråd med en sådan.

Patientens möjlighet att tåla behandlingen bör värderas tidigt, eftersom patienter med hög risk för transplantationsrelaterad sjuklighet och dödlighet sällan är aktuella för transplantation och då inte heller behöver utredas vidare. Avvägningen mellan risk och nytta kan vara särskilt svårvärderad vid MDS med intermediär risk. Viktiga hjälpmedel i denna värdering är samsjuklighetsindex HCT-CI [104, 105], performance status (PS) och vid behov en strukturerad geriatrisk bedömning [106]. Patientens motivation och compliance är också tungt vägande faktorer i risk-nyttokalkylen. HCT-CI och PS har större påverkan än ålder för utfallet vid allo-HSCT för MDS [99, 100] (++). Ingen definitiv övre åldersgräns kan därför sättas, men få individer över 70–75 år klarar belastningen av en transplantation i händelse av komplikationer.

Patienter med MDS med högre risk (minst IPSS-R high eller IPSS-M moderate high) har kort förväntad överlevnad och därmed större överlevnadsvinst vid allo-HSCT, medan de med stabil lågrisksjukdom rekommenderas genomgå transplantation först vid progress på grund av de risker en transplantation innebär vad gäller sjuklighet och dödlighet [107, 108] (+++). Vid IPSS-R intermediate och andra riskfaktorer som benmärgsfibros, terapirelaterad MDS eller förekomst av vissa mutationer som till exempel ASXL1 och RUNX1 [42, 109] (++), stärks indikationen för allo-HSCT. Allvarliga cytopenier och högt transfusionsbehov stärker också indikationen. Återfallsrisken efter transplantation bör beaktas, där komplex karyotyp och samtidig *TP53*-mutation intar en särställning [43, 110, 111] (+++).

Studier talar för att patienter med järnbelastning har en sämre överlevnad efter allo-HSCT [112] (++). Kelering rekommenderas därför där så är möjligt i väntan på allo-HSCT och återupptas i stabilt skede efter transplantationen, såvida inte flebotomier kan utföras med eller utan stöd av erytropoietin.

Risk-nyttobedömning inför allo-HSCT är en komplex process. Beslut om att genomgå allo-HSCT bör därför endast tas efter att indikationen är fastställd, donator identifierats, pre-transplantationsutredning är utförd och patienten fått en noggrann muntlig och skriftlig information om transplantationsprocessen och accepterat de generella och individuella riskerna i relation till den förväntade nyttan. Beslut tas därefter med fördel på MDK, se kapitel 11.

14.3 Sjukdomsreducerande behandling innan transplantationen

Rekommendationer

- Indikation för cytoreduktiv behandling stärks om blastandel > 10 % eller om sjukdom med lägre blastandel bedöms ha hög risk för progress i väntan på allo-HSCT.
- Vid stabil, lågproliferativ sjukdom bör snabb transplantation prioriteras framför att ge cytoreduktiv behandling.
- Val mellan AML-liknande behandling och HMA avgörs av ålder på patienten, samsjuklighet, blastandel och cytogenetiska och molekylära karaktäristika.

Blastreducerande behandling kan vara till nytta om blastandelen överstiger 10 % [100] (++) eller om bedömningen i övrigt är att risken är stor för progress innan allo-HSCT hunnit genomföras. Detta beslut tas med fördel efter en sammanvägning av sjukdomskaraktäristika, donatortillgång och patientfaktorer i en MDK.

Det allmänna kunskapsläget vad gäller sjukdomsmodifierande behandling innan transplantation är begränsat. Några studier pekar på att en lägre blastandel vid transplantation ger bättre överlevnad [98, 113, 114] (++), men det finns en farhåga att behandling före allo-HSCT kan leda till selektion av resistent kloner [115]. Blastreducerande behandling är av större värde för att minska återfallsrisk när reducerad konditionering ges och vid aggressiv sjukdom som riskerar att återfalla under den tidiga perioden efter allo-HSCT innan graft-versus-leukemia (GVL)-effekten hunnit bli stark. Huruvida sjukdomsmodifierande behandling till exempel i syfte att minska mutationsbörda oavsett blastnivå förbättrar överlevnad är hittills inte klarlagt. Sjukdomsmodifierande behandling ter sig logisk om högriskklonerna med säkerhet kommer att svara på behandlingen, men konklusiva studier saknas idag.

Man bör eftersträva att ge så få behandlingar som möjligt innan transplantationen för att korta tiden till den potentiellt botande behandlingen och därmed minska risken för kumulativ toxicitet, infektioner och sjukdomsprogress som gör att patienten aldrig kommer till transplantation [97].

Retrospektiva studier har inte kunnat påvisa någon säker skillnad i effekt mellan AML-liknande cytostatika och hypometylerande behandling (HMA) [116, 117] (++). Valet av cytoreduktiv behandling beror på patientens ålder, PS



och cytogenetiska/molekylära karaktärstika. Eftersom HMA har en lägre riskprofil används detta oftast i praktiken.

14.4 Kort om donatorval och konditionering

Specifika rekommendationer för donator- och konditioneringsval lämnas inte i detta vårdprogram, eftersom dessa beslut ska tas av en transplantationsexpert i samråd med patienten.

Matchad syskondonator och matchad obesläktad registerdonator ger liknande utfall vid allo-HSCT för MDS [100] (+++). Det stärker tesen att en väl matchad ung obesläktad registerdonator är att föredra framför en äldre HLA-identisk syskondonator.

Vid misstanke om ärftlig MDS (se kapitel 5) är ofta en välmatchad obesläktad donator att föredra om inte genetisk utredning ännu utförts av både patient och syskondonator, speciellt när en transplantation bedöms vara brådskande. I frånvaro av matchad donator har retrospektiva studier visat att haploidentisk donator kan vara ett bra alternativ [118, 119] (++), dock saknas randomiserade studier som jämför haploidentisk donator med syskondonator och matchad obesläktad donator.

Konditioneringsregim anpassas individuellt med hänsyn till ålder och samsjuklighet samt sjukdomskaraktärstika.

Det vanligaste konditioneringsvalet idag är en reducerad konditionering med fludarabin/treosulfan (Flu/Treo). Några studier som ligger till grund för detta val redovisas nedan:

- Retrospektiva data talar för att RIC ger lägre TRM och högre risk för återfall än MAC men med likvärdig överlevnad [120].
- Reducerad konditionering gav likvärdiga resultat som myeloablative i gruppen < 65 år i den randomiserade RICMAC-studien [121] (++++).
- Flu/Treo är en säker och effektiv reducerad konditionering vid MDS [122].
- Flu/Treo10 ger bättre överlevnad än Flu/Bu8 för äldre i en randomiserad studie med AML och MDS [103, 123] (++++).

Se SNBMTG:s rekommenderade konditioneringsval [124] vid allogen och autolog stamcellstransplantation (SCT).

14.5 Uppföljning efter allo-HSCT

Rekommendationer

- MRD (Measurable residual disease/mätbar kvarvarande sjukdom) bör mätas minst var 3:e månad första året och var 6:e månad andra året, eller tätare och under längre tid om MRD är påvisbar.
- Ett tidigt benmärgsprov med bestämning av MRD vid 4–6 veckor rekommenderas för högrisksjukdom för att kunna styra uttrappningstakten av immunsuppressionen.
- Vid stigande MRD rekommenderas åtgärder som ökar GVL (minskad immunsuppression och DLI), azacitidin i kombination med DLI kan också bli aktuellt beroende på återfallens dynamik.
- Tolkeningen av olika typer av MRD efter allo-HSCT är komplex och val av åtgärd beror på många faktorer varför inklusion i studier uppmuntras.

Specifika och validerade MRD-markörer saknas ofta vid MDS. Därför bör man i varje individuellt fall identifiera vilken metod som har bäst känslighet för att följa eventuellt kvarvarande sjukdom. Chimerism [125, 126], NGS [127], ddPCR [128], specifik FACS-fenotyp (LAIP) [129] och immunhistokemi har alla olika för- och nackdelar och kan även användas i kombination för att lättare kunna fånga ett begynnande återfall (++).

NGS med Twist-metod finns idag generellt tillgänglig. Vid specifik förfrågan om NGS-MRD till genetiklaboratoriet kan känslighet ned till VAF 1 % uppnås, beroende på mutationsprofil. Skräddarsydd ddPCR-MRD finns för närvarande uppsatt vid klinisk genetik i Stockholm och Uppsala där till exempel ddPCR för *TP53* kan utföras med högre känslighet än Twist.

I normalfallet rekommenderas att följa benmärgsprov minst var 3:e månad under det första året och därefter var 6:e månad upp till 2 år efter transplantationen, eller tätare vid detekterad MRD (var 4-8:e vecka).

En noggrann uppföljning av sjukdomsstatus efter transplantationen är viktig. Eftersom MDS tenderar att återfalla i långsammare takt än AML, kan det finnas en möjlighet att tidigt vidta åtgärder för att öka GVL-effekten och därigenom stoppa återfallet:

- Immunsupprimerande behandling kan minskas eller sättas ut i förtid.
- Donatorlymfocytinfusioner kan användas vid stigande MRD eller hotande återfall efter att immunsuppressionen satts ut och om patienten inte utvecklat GVHD.



Att vidta åtgärder medan sjukdomsbördan är låg (MRD-nivå) har större chans att lyckas än behandling vid hematologisk relaps när sjukdomsbördan är stor [125, 126] (++). Vid högrisksjukdom rekommenderas därför ett tidigt benmärgsprov, 4–6 veckor efter transplantationen för att bedöma om det finns restsjukdom. Det bör dock poängteras att varje åtgärd som ökar GVL också ökar risken för GVHD och därtill kopplad sjuklighet och dödlighet. Därför bör dessa åtgärder noggrant förklaras för och diskuteras med patienten. Omvänt kan en negativ MRD föranleda bibehållen immunsuppression under längre period för att minska GVHD-risker.

I en studie har frånvaro av mutationerna *TP53*, *TET2* och *DNMT3A* visat sig vara kopplat till lägre återfallsrisk [110], och i framtiden lär man kunna påvisa fler samband mellan mutationsprofil och återfallsrisk som kan leda oss till bättre individanpassade strategier.

2022 startar en ny studie i Nordiska MDS-gruppens regi där ”skräddarsydd” ddPCR-baserad MRD-metodik används för uppföljning och behandlingsbeslut efter allo-HSCT. <https://www.nmds.org/index.php/clinical-trials/73-nmdsg14b>

14.6 Återfallsbehandling

Manifest återfall < 6 månader efter allo-HSCT har extremt dålig prognos (11 % 2-årsöverlevnad), medan återfall > 1 år har något bättre långtidsöverlevnad (51 % 2-årsöverlevnad) [130]. Hypometylerande behandling (HMA) azacitidin/decitabin har använts i flera studier med hög initial remissionsfrekvens (65 % hematologisk respons) [131, 132] (++). Remissionerna blir vanligtvis inte långa, men kan konsolideras med DLI, eller om patienten tål det, en ny allo-HSCT. Värde av en ny transplantation är dock inte säkert bättre än DLI-behandling [132], men det kan övervägas till en yngre patient utan annan samsjuklighet med återfall sent efter den första HSCT:n. Se även SFH:s riktlinjer [124] ”DLI till vuxen patient”.

Kombinationen av HMA och venetoklas är mindre väldokumenterat, men har använts i några retrospektiva studier vid återfall av AML och MDS efter allo-HSCT med initiala remissionsfrekvenser på 28–64 % [133, 134].

KAPITEL 15

Understödjande vård

Rekommendationer

- Behandling med erytrocyttransfusion med individuella transfusionsgränser när EPO inte är aktuellt.
- Kelatbehandling rekommenderas om ferritin > 1 000 (++).
- Neutropena patienter med feber > 38 grader bör kontakta sjukvården för behandling. Profylaktisk behandling med antibiotika kan inte rekommenderas.
- Viktigt att uppmärksamma patientens psykiska mående
- Viktigt att patienten får en bra vårdcentralskontakt.

15.1 Erytrocyttransfusion

Ett högre Hb kan höja livskvaliteten [\[62\]](#) (se även avsnitt 18.3.2 Fatigue). Använd filtrerade blodprodukter. Ge transfusion vid symtom på anemi. Ansvarig läkare ordinerar transfusionsgränser för varje patient. Gränserna är individuella; yngre och patienter med bra fysisk kondition kan klara ett Hb på 75, medan äldre och sköra patienter kan behöva blodtransfusion vid Hb på 90–95.

15.1.1 Omvårdnad vid transfusioner

Att vara beroende av blodtransfusioner innebär en stor påverkan på det dagliga livet, och transfusionerna bör därför planeras och ges så långt som möjligt efter patientens önskemål.

Kontaktsjuksköterskan har en viktig funktion i att underlätta samordning runt blodtransfusionerna och lägga upp en plan för dessa i samråd med patienten. Transfusionerna bör ges nära patientens bostad, exempelvis via hemsjukvårdsteam eller primärvård, för att underlätta det dagliga livet.

Många patienter känner av anemisyntom när blodvärdet är på väg ned, och bör då uppmuntras att höra av sig till sjukvården och sin kontaktsjuksköterska, eller gå och lämna blodprov tidigare än planerat. Överenskommelse kan



exempelvis göras med patienten om att lägga in extra provtagningsremisser för detta behov.

15.2 Kelatbehandling

15.2.1 Bakgrund

För varje påse transfunderat blod tillförs också järn. Detta järn kan kroppen inte göra sig av med. I stället lagras järnet i kroppens inre organ. Patienten kan utveckla en sekundär hemokromatos, med liknande symtom och risker som vid primär hemokromatos. Man räknar med att patienten efter cirka 20 E erytrocytkoncentrat är i riskzonen för att lagra för mycket järn.

Kelatbehandling är en metod för att ta bort järnet ur kroppen utan blodtappning. Ferritin är ett surrogatmått för järnhalten i kroppen, och grovt sätt säger man att man bör starta kelering vid ferritin > 1 000, och om patienten har en förväntad överlevnad på > 2 år.

Målet med kelatbehandling är att behålla en rimlig järnkonzentration i vävnaderna utan toxisk påverkan.

Det finns tre tillgängliga kelerare i Sverige:

Deferoxamin (DFO) som kan ges intravenöst eller subkutant, **deferasirox** och **deferipron** som båda kan ges peroralt. Två stora prospektiva fas 2-studier har gjorts med deferasirox hos MDS-patienter. I den ena blev 341 patienter med MDS behandlade med deferasirox i ett år [135]

I TELESTO-studien [136] blev 225 patienter randomiserade 2:1 mot placebo. I båda studierna såg man en reduktion i median ferritinnivå och i labilt plasmajärn. Preparatet har en del biverkningar gastrointestinalt och renalt. I TELESTO-studien ökade median event-free survival (EFS) med 0,9 år från 3 till 3,9 år i behandlingsarmen jämfört med studiearmen.

Det har gjorts två prospektiva observationsstudier från ett europeiskt och ett kanadensiskt register [137, 138], som båda visar att patienter som keleras har en förbättrad överlevnad (++)

15.2.2 Indikation

- Järnkatering rekommenderas hos patienter med MDS med lägre risk och med ett långvarigt transfusionsbehov. Man kan starta behandling när patienten har fått 20–25 E erytrocytkoncentrat och/eller när ferritin > 1 000 µg/L -R.
- För transfusionsberoende patienter som är aktuella för allo-HSCT, är det viktigt att undvika järninlagring, och man bör därför starta katering i ett tidigare skede (ferritin > 800).

15.2.2.1 Dosering

Deferasirox: Patienten ska ha normal njur- och leverfunktion innan start. Starta med halva dosen som står i FASS, och titrera upp till full dos under några veckor. Kreatinin och leverfunktion kontrolleras varje vecka de första 4 veckorna.

Deferipron: 75 mg/kg 3 ggr dagligen. En liten andel patienter har blivit neutropena, så därför måste man kontrollera blodstatus varannan vecka de första 4 veckorna. Rekommenderas inte till neutropena patienter.

Man kan eventuellt lägga till C-vitamin 2–3 g för att potentiera effekten av katering, starta 3–4 veckor efter behandlingsstart.

Deferoxamin: Kan ges antingen som subkutan infusion under natten 3–5 dagar/vecka, eller som Homepump, som t ex kopplas till en sc venport 5 dagar efter varje given transfusion.

15.2.2.2 Kombinationsbehandling

En del patienter svarar inte på enbart ett preparat, och man kombinera till exempel deferasirox med deferoxamin eller deferipron.



15.3 Behandling av trombocytopeni

Rekommendationer

- Trombocyttransfusion till trombocytopena patienter med pågående blödning. Vid intervention bör i de flesta fall transfusion ges med målvärde TPK ≥ 50 (TPK ≥ 100 vid blödning i CNS). (++)
- Individuell bedömning bör tas avseende gräns för profylaktisk trombocyttransfusion.
- Tranexamsyra kan övervägas vid aktiv blödning och trombocytopeni. (++)

Trombocytopeni är beskrivet med en prevalens på 65 % hos obehandlade MDS-patienter. Rapporterad blödningsincidens har rapporterats mellan 3 och 53 % [139]. Blödning är beskrivet som dödsorsak hos 9,8 % av MDS-patienter. I samma studie sågs en signifikant ökad blödningsrisk vid TPK < 20 [140]. Funktionella trombocytdefekter hos MDS-patienter likaväl som parallellt bruk av trombocythämmande läkemedel kan ytterligare påverka blödningsrisken [141]. Hypometylerande behandling samt lenalidomid kan förvärra trombocytopeni [95, 142].

Det saknas tydlig evidens för hur trombocytopeni vid MDS bör hanteras. Idag rekommenderas trombocyttransfusion för att uppnå TPK kring 50 i de flesta kliniska situationer med pågående blödning, högre gräns vid CNS-blödning (TPK > 100). Individuellt ställningstagande i profylaxsituationer (operativt ingrepp, tandläkare etc.) rekommenderas i enlighet med övriga tillstånd förenade med trombocytopeni, exempelvis ITP. Se lokala riktlinjer alternativt NVP ITP, s. 19 [143].

Tranexamsyra kan övervägas vid trombocytopeni och aktiv blödning, framför allt i slemhinnor. Studieresultat från registrerade RCT inväntas ännu [144, 145].

Trombocyttransfusion innebär risk för allergisk reaktion, överföring av virus/bakterier, allo-immunisering och TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury). Efter upprepade trombocyttransfusioner blir många patienter refraktära [146]. Brittiska riktlinjer rekommenderar därför att man avstår profylaktiska trombocyttransfusioner hos stabila MDS-patienter, utan pågående intensiv cytostatikabehandling eller aktiv blödning (\geq grad 2 enligt Modifierad WHO Bleeding Score) [147-149].

För definition och kategorisering av blödning samt handläggning av olika blödningstillstånd inklusive hantering av tranexamsyra, hänvisar vi till Svenska

sällskapet för trombos och hemostas - Råd och riktlinjer, SSTH.se, samt "Modified WHO definition of bleeding events" [\[149\]](#).

Tre trombopoietinreceptor (TPO)-agonister finns för närvarande tillgängliga på den svenska marknaden, eltrombopag, romiplostim och avatrombopag, ingen med indikation MDS enligt Läkemedelsverket eller EMA. Begränsad erfarenhet finns av behandling med avatrombopag vid MDS.

Cochrane Review från 2017 har analyserat romiplostim/eltrombopag vid MDS. Det beskrivs där signifikant lägre blödningsrisk vid behandling med romiplostim/eltrombopag jämfört med placebo, dock ses ingen skillnad jämfört med placebo i dödlighet, övergång till AML eller transfusionsbehov [\[146\]](#). Tidigare studier har väckt farhågor om blastökning och övergång till AML vid behandling med romiplostim, men femårsuppföljning av dessa patienter har inte påvisat någon signifikant ökad transformation [\[150\]](#).

15.4 Handläggning vid ökad infektionsrisk

Patienter med MDS har en ökad risk för infektioner, och bör starta behandling med antibiotika tidigt vid feber $> 38^{\circ}$, se individuell vårdplan. Profylaktisk behandling med antibiotika kan inte rekommenderas. Beroende på infektionsrisk och långvarig neutropeni rekommenderas profylaktisk behandling med aciklovir mot virus och antifungal behandling hos patienter med högrisk-MDS som får blastreducerande behandling. Patienter bör av sin läkare få information om vad de ska göra vid feber. Neutropena patienter bör kontakta sjukhuset vid feber $> 38^{\circ}$ [\[151\]](#)



KAPITEL 16

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- MDS och MDS/MPN är inte botbara sjukdomar om patienten inte genomgår allo-HSCT, och brytpunktsamtal bör hållas i ett tidigt skede.
- Blod- och trombocytttransfusioner är en del av den palliativa behandlingen och ska ges på ett individuellt sätt.

16.1 Inledning

För flertalet patienter med MDS, utom för dem som blir aktuella för allo-HSCT, kommer palliativ vård i antingen ett tidigt eller sent skede av palliation egentligen att initieras redan vid diagnos. Eftersom MDS-sjukdomen inte är botbar på annat sätt än med allo-HSCT blir patienten palliativ, men det utesluter inte att många av dem som inte genomgår allo-HSCT kan leva länge med MDS.

Palliativ vård innefattar insatser som syftar till att förbättra livskvaliteten för patienter (och dess anhöriga) som drabbas av livshotande (icke-botbar) sjukdom genom att förebygga och lindra lidandet genom tidig upptäckt, noggrann analys och behandling av smärta och andra fysiska, psykosociala och existentiella symtom (ref: WHO:s definition, se Nationellt vårdprogram för palliativ vård, s. 9). Det är viktigt att komma i gång och planera tidigt palliativa insatser som kan behöva smygande eller abrupt ökas med tiden. Det är också viktigt att tidigt diskutera vad patienten vill och hur hen vill ha det.

Behandling och uppföljning skräddarsys och dokumenteras i journalen i samarbete mellan patientens ansvariga läkare och kontaktsjuksköterska, inklusive Min vårdplan enligt RCC:s rekommendation (ref: nationella vårdprogrammet för palliativ vård) i samråd med patienten, och beaktar patientens egna önskemål. Palliativa enheter utanför sjukhus (ASIH eller SAH och liknande) bör om möjligt kopplas in redan i ett tidigt skede. Palliativa konsultteam ska finnas tillgängliga på alla sjukhus (ref: nationella vårdprogrammet för palliativ vård).

Behandlingsbegränsningar och brytpunktssamtal kan upplevas som stora förändringar men är egentligen något som bör diskuteras i ett tidigt skede och tas ställning till tillsammans med patienten. Brytpunktssamtal är något som man kan ha flera gånger under ett sjukdomsförlopp och som är viktigt att dokumentera i journalen. Det ger också patienten och närstående en möjlighet att besluta om hur hen vill ha det under den sista tiden.

Patienten och närstående ska försäkras tillgång till psykologiskt och existentiellt stöd.

16.2 Palliativa behandlingar

För flertalet patienter med MDS, utom för dem som blir aktuella för allo-HSCT, är vårdens inriktning palliativ i en tidig eller sen palliativ fas, redan vid diagnos.

Vid MDS och MDS/MPN, eller annan icke-botbar sjukdom, går patienten genom olika sjukdomsfaser med olika behandlingsintention: botbar, livsförlängande, tidig och sen palliativ intention. Övergången mellan faserna är inte alltid tydlig och en patient kan befinnas i flera faser samtidigt (t.ex. livsförlängande azacitidinbehandling med behov av palliativ blodtransfusion). Patienten kommer att passera olika brytpunkter där innehållet och intentionen med behandlingen förändras och vid dessa tillfällen bör patientens ansvariga läkare tydliggöra den nya situationen för patienten genom ett brytpunktssamtal. Vid en sjukdom som MDS eller MDS/MPN är det att förvänta att flera brytpunktssamtal kommer att behövas, eftersom patientens tillstånd vanligen förändras och försämras successivt. Att upprepa brytpunktssamtalen underlättar för patienten och de närstående att förbereda sig på kommande förändringar och försämringar. Det är viktigt att komma i gång tidigt och planera för palliativa insatser, och att diskutera vad patienten vill och hur hen vill ha det och vad hen hoppas på i de olika sjukdomsfaserna.

Brytpunktssamtalen bör dokumenteras i patientjournalen och eventuella beslut om behandlingsbegränsningar i ett senare skede av den palliativa fasen bör tydliggöras i samtalen och i journalen [\[152\]](#).

Palliativ medicinsk behandling, understödjande insatser och uppföljning bör skräddarsys och dokumenteras i journalen i samarbete mellan patientens ansvariga läkare och kontaktsjuksköterska. RCC rekommenderar dokumentation i patientens vårdplan. Beroende på vilka behov patienten har (fysiska, psykiska, sociala eller existentiella) kan andra resurser behövas, såsom fysioterapeut, arbetsterapeut, kurator, psykolog eller religiös sjuksjörare.



Specialister i palliativ vård kan konsulteras och i samråd med dessa kan man besluta om att överlåta vårdansvaret för den palliativa vården till primärvården (allmän palliativ vård) eller den specialiserade palliativa vården (för fördjupning se Vårdprogram för palliativ vård).

En individuell behandlingsplan med behandlingsmål inkluderande strategier och mål med transfusioner bör dokumenteras i patientens journal och kontinuerligt utvärderas med fokus på livskvalitet och symtomlindring.

För en del MDS- eller MDS/MPN-patienter kan *steroidbehandling* bli aktuell. Dagarna med azacitidinbehandling kan det underlätta med en låg dos kortison för de som har mycket besvär med illamående, aptitlöshet och trötthet eller får reaktioner av läkemedlet i form av utslag eller klåda. Även i senare stadier av sjukdomen kan en låg dos kortison höja livskvaliteten.

16.3 Palliativregistret

Svenska palliativregistret strävar efter att registrera samtliga dödsfall i landet och särskilt mäta vårdkvaliteten för dem som dör en förväntad död (<https://palliativregistret.se>). Socialstyrelsen betraktar användandet av detta kvalitetsregister som en kvalitetsindikator.

16.4 Närståendepenning

Närstående kan få närståendepenning, om de avstår från arbete för att vara ett stöd för patienten vid svår sjukdom eller sjukdomstillstånd som innebär ett påtagligt hot mot patientens liv. För information om hur man ansöker om närståendepenning, se Försäkringskassan, Utlåtande om Närståendepenning. Läkare utfärdar intyg för att närståendepenning ska kunna tas ut. Vid behov kan närstående få hjälp med ansökan av en kurator.

16.5 Fördjupad information

- [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#)
- Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede
- SOSFS 2011:7 Livsuppehållande behandling

KAPITEL 17

Omvårdnad och rehabilitering

17.1 Översikt

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd, behandlingars biverkningar och rätten till en ny medicinsk bedömning ([patientlag 2014:821](#)).

Omvårdnad är en angelägenhet för hela vårdteamet och innebär generellt att patientens allmänmänskliga och personliga behov tillgodoses, och att individens egna resurser tillvaratas för att hen ska bevara eller återvinna optimal hälsa. Omvårdnad i cancervården innebär således alltid ett moment av rehabilitering [[153](#)].

Sjukvårdsteamets uppgift är att stödja patienten genom sjukdomen, finnas till hands, lyssna och ge adekvat information. Utöver teamet av läkare och sjuksköterskor är det nödvändigt att patienten vid behov har tillgång till professioner såsom kurator, arbetsterapeut, dietist, fysioterapeut och psykolog.

17.1.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.



17.1.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>.

17.1.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

17.2 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Nedan beskrivs endast rehabilitering och insatser specifika för MDS och KMML. I övrigt, se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

17.2.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel psykosocialt stöd, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller en annan

person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning eftersom hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap. 7 §.

17.2.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Patienter med MDS är en heterogen grupp med varierande symtom beroende på sjukdomens allvarlighetsgrad. Detta bör beaktas vid behovsbedömning och planering av rehabiliteringsinsatser.

17.3 Omvårdnad

17.3.1 Psykosocialt omhändertagande

Rekommendationer

- Vilken typ av psykosocialt stöd som behöver ges bör värderas och bedömas individuellt av det behandlande teamet.

Patienten bör ges basalt psykosocialt stöd av läkare och sjuksköterska. Behov utöver detta kan tillgodoses av kurator eller annan profession. Att stödja närstående innebär att indirekt stödja patienten. Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående, speciellt eftersom MDS ofta har en palliativ inriktning redan från diagnos. Se även vårdprogrammet för cancerrehabilitering [153] om existentiella, psykologiska och psykiatriska aspekter.

17.3.2 Fatigue

Rekommendationer

- Patienter med MDS och MDS/MPN bör i varje kontakt med sjukvården bedömas på ett systematiskt sätt med avseende på fatigue.
- Högre hemoglobinnivåer och fysisk aktivitet bör rekommenderas vid cancerrelaterad fatigue.



Många patienter med MDS och MDS/MPN upplever nedsatt livskvalitet relaterat till fatigue [154]. Fatigue är ofta mer besvärande vid allvarligare typer av MDS [155].

I den återkommande dialogen mellan patienten, de närstående och vårdpersonalen bör utrymme ges för information och evidensbaserade råd. Sjuksköterskan ansvarar för den fortlöpande uppföljningen och dokumentationen (ref: 1177/Trötthet vid cancersjukdom – fatigue).

Anemi försvårar symtom av fatigue och kan minskas genom högre hemoglobinnivåer. Studier visar att blodtransfusioner med syfte att höja hemoglobinnivåerna minskar känslan av fatigue [62, 156].

Fysisk aktivitet är en rekommenderad intervention vid cancerrelaterad fatigue. Den bör ske regelbundet och om möjligt utökas successivt samt ske utifrån individens förmåga. En fysioterapeut bidrar med information om lämplig träning, ofta i samråd med en arbetsterapeut, för att finna bra strategier i vardagen. Ett gott nutritionsstatus kan också minska symtom av fatigue [153]. Även ett samtal kring energisparande åtgärder i vardagen samt behov av att planera in kortare vilostunder under dagen kan lindra känslan av fatigue hos patienter med MDS [157].

17.3.3 Infektionsförebyggande åtgärder

Rekommendationer

- Patienter med MDS och MDS/MPN behöver få information om risken för ökad infektionskänslighet, framför allt i samband med antitumoral behandling.
- Informationen bör balanseras och individualiseras så att patienterna och de närstående inte isolerar sig i onödan.
- Personal som sköter MDS-patienter bör vaccinera sig mot säsonginfluensa och covid-19 för att undvika smittspridning.

Patienter med MDS och KMML kan ha neutropeni i perioder, på grund av både sjukdomen i sig och den antitumoral behandling. Vårdgivaren bör informera patienten när värdena är låga och hur patienten och de närstående bör förhålla sig till detta i hemmet. Exempelvis genom att tillämpa god personlig hygien inklusive handhygien, undvika att träffa personer som är sjuka samt undvika stora folkmassor och kollektivtrafik. Patienten bör också informeras om att söka sjukvård vid feber, se avsnitt 16.4 vid akuta besvär.

17.3.3.1 Infarter

Patienter med MDS, särskilt de som är transfusionskrävande, kan behöva någon typ av central infart (t.ex. subkutan venport eller PICC-line). En central infart kan vara ingångsport för infektioner. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är ett mycket viktigt infektionsförebyggande åtgärd.

För utförlig beskrivning av principer och tekniker, se Vårdhandboken.

17.3.4 Munhälsa

Rekommendationer

- En god munhygien kan förebygga infektioner som förekommer i eller utgår från munhålan samt lindra komplikationer i munhålan.

Under perioder med neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan ofta med vanligt vatten och/eller kolsyrat vatten [158].

I efterförloppet kan patienten vara berättigad till särskilt tandvårdsbidrag, se <https://www.forsakringskassan.se/privatpers/tandvard/tandvardsstod>.

17.3.5 Nutrition

Rekommendationer

- Sjuksköterskor, undersköterskor och läkare bör tidigt i sjukdomsförloppet identifiera riskpatienter för undernäring och vid behov koppla in dietist.

Patienter med MDS och KMML är en riskgrupp när det gäller undernäring. Exempelvis kan antitumoral behandling orsaka aptitlöshet och illamående. En förstörd mjälte kan leda till tidig mättnadskänsla och vikttnedgång [159]. Nutritionsstatus bör följas på alla patienter med MDS, från diagnos och under hela sjukdomsförloppet för att motverka vikttnedgång och undernäring [153].

En strukturerad riskbedömning bör baseras på en sammanvägning av följande faktorer [153, 160]:

- ofrivillig viktförlust
- ätsvårigheter
- undervikt.



Det är viktigt att lindra symtom som orsakar eller försvårar näringsintag, till exempel genom god munvård, profylax mot illamående och god smärtlindring.

17.3.5.1 Kost vid neutropeni

Värdet (från infektionsrisksynpunkt) av mer rigorösa kostrestriktioner för patienter med cytostatikainducerad neutropeni är inte visat [161].

Patienten bör följa de rekommendationer som ges av Livsmedelsverket. [ref: www.livsmedelsverket.se]

17.3.6 Illamående

Rekommendationer

- Illamående vid antitumoral behandling är vanligt och bör bedömas kontinuerligt och förebyggas med antiemetika.

Antiemetikabehandlingen bör individualiseras beroende på typ av cytostatika och patientens tidigare respons.

RCC har tagit fram svenska riktlinjer för bedömning och utvärdering, se [Antiemetika vuxen, Kunskapsbanken, RCC](#). Sammanställningen utgår från internationella riktlinjer såsom MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) [MASCC Guidelines - MASCC](#) och ESMO (European Society for Medical Oncology) Antiemetic Guideline.

17.3.7 Gastrointestinala biverkningar: förstoppning och diarré

Rekommendationer

- Gastrointestinala besvär är vanligt och bör bedömas individuellt i förebyggande syfte.

Förstoppning och/eller diarré är vanliga biverkningar av understödjande läkemedel, såsom antiemetika (5-HT₃-antagonister) och opiater men också av antitumoral behandling, till exempel azacitidin.

För ytterligare råd om tarmbesvär hänvisas till [Tarmfunktion i Vårdhandboken](#).

17.3.8 Sexualitet

Rekommendationer

- Det är viktigt att tidigt i sjukdomsförloppet samtala med patienten och eventuell partner om sexuell hälsa och därigenom minska risken för kommande bekymmer.

Sexuell hälsa är mer än ett aktivt sexliv. Närhet är ett av våra grundläggande behov och i samband med cancer är det vanligt att behovet till närhet ökar [153].

Låga blodvärden är inget hinder för samlag. Patienten bör dock avvakta med att försöka bli gravid till efter avslutad cytostatikabehandling.

Män bör också informeras om att använda kondom i samband med aktiv behandling, eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 72 timmar efter behandling. Om partnern är en kvinna i fertil ålder måste hon dessutom använda adekvat skydd med hög skyddseffekt (lågt Pearl Index) för att undvika graviditet.

För mer information om hur behandlingen påverkar sexualiteten, och rekommendationer för hur vårdteamet bör hantera detta, se nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering. Se även Blodcancerförbundets hemsida om *Sex och samlevnad* samt foldern ”Sex och samlevnad vid blodsjukdom” (Sesaminfo) eller Cancerfondens skrift ”Sex och cancer”, (www.cancerfonden.se/om-cancer/sex-och-cancer).

17.3.9 Fertilitet

Rekommendationer

- En yngre patient med MDS och KMML bör erbjudas fertilitetsbevarande åtgärder.

Behandling av MDS och MDS/MPN innebär i olika utsträckning en risk för långvarig eller permanent påverkan av fertiliteten. Störst risk innebär antitumoral behandling som Hydrea och Vidaza. Infertilitet är inte aktuellt för huvuddelen av patienterna med MDS på grund av sjukdomens åldersprofil. Dock är detta viktigt för yngre patienter i fertil ålder. Flera läkemedel som används vid behandling av MDS kan också orsaka fosterskador. Remiss till fertilitetsenhet bör erbjudas.



KAPITEL 18

Egenvård

Rekommendationer

- Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt och givetvis individualiseras.
- Patienten bör tydligt informeras om vad som gäller vid akuta besvär och kontakt med sjukvården.

18.1 Levnadsvanor

Kontaktsjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor

Det finns även ett nationellt kliniskt kunskapsstöd i dessa frågor, se [Nationellt kliniskt kunskapsstöd/Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

18.2 Rökning

Om patienten är rökare bör läkare och kontaktsjuksköterska informera om rökningens negativa effekter, inklusive försämrade effekt av cancerbehandlingen. Patienten bör hänvisas till primärvården eller den specialiserade vården för rökavvänjning (NVP Cancerrehabilitering). Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (<http://slutarokalinjen.org/>). För egenvård kan internetbaserat ([1177/Hjälp att sluta röka](#)) eller tryckt material erbjudas patienten.

18.3 Komplementär och alternativ medicin

Patienten bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerbehandlingen. I de fall patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras. Patienten bör erbjudas information om eventuella interaktioner [153, 162].

En broschyr om komplementär och alternativ medicin (KAM) [Komplementär och alternativ medicin - RCC \(cancercentrum.se\)](https://cancercentrum.se/om-kam) har tagits fram av RCC för att ge stöd i mötet med patienter och bidra till att skapa en bättre dialog kring komplementära och alternativa metoder mellan patienter och vården.

18.4 Alkohol

Patienten bör informeras om att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [153].

18.5 Fysisk aktivitet

Patienten bör informeras om att fysisk aktivitet kan minska biverkningar i samband med behandling på både kort och lång sikt. Under behandlingen ger fysisk aktivitet minskad trötthet och oro samt bättre sömn och livskvalitet [153]. Det är dock viktigt att ta hänsyn till behandlingsintensitet, infektionskänslighet och blodvärden, framför allt vid låga trombocytvärden. Vid TPK-värde < 50 finns en viss ökad blödningsrisk. Patienten bör avrådas från träning som kan riskera blödning, exempelvis kampsport, boxning och utförsåkning [163].

18.6 Matvanor

Patienten bör informeras om att hälsosamma matvanor bidrar till att bättre klara av de biverkningar som orsakas av behandlingen. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem [153].

18.7 Solvanor

Patienten bör rekommenderas att använda solskydd med hög solskyddsfaktor och vistas i skuggan. Behandling med antitumoral läkemedel, till exempel hydroxyurea och azacitidin, ökar känsligheten i huden och ökar risken för att utveckla hudcancer [164].



18.8 Vaccinationer

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har nedsatt immunförsvar att vaccinera sig mot säsongsinfluensan, pneumokocker och covid-19. Mer exakt tidpunkt i förhållande till behandlingen bör diskuteras med behandlande läkare. Ev. behov av andra vaccinationer bör diskuteras med behandlande läkare. Patienter som har genomgått en allogen HSCT bör få ett särskilt vaccinationsschema.

Även närstående, inklusive äldre barn, bör vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

18.9 Vid akuta besvär

I Min vårdplan bör respektive enhet specificera när och hur patienter med MDS och MDS/MPN med eller utan pågående antitumoral behandling ska kontakta vården.

18.10 Kunskap och stöd till patienter och närstående

Patienter och närstående bör informeras om patientföreningen Blodcancerförbundet.se, Cancerfonden.se och 1177.se. Här finns aktuell och saklig information om diagnos, cytostatikabehandling, att vara närstående, efter cancerbeskedet med mera. Genom patientföreningen kan man även få en stödperson. Blodcancerförbundets stödpersonsverksamhet riktar sig till patienter och närstående.

Det är också av värde att informera patienter med MDS och MDS/MPN om att de själva kan se sina provsvar på 1177 Vårdguiden (gäller inte alla regioner än). Detta bör kunna öka patienternas känsla av förståelse för sin sjukdom och delaktighet i behandlingen.

KAPITEL 19

Uppföljning

19.1 Uppföljning

Patienter med lägre risk MDS kan följas med 6–12 månaders intervaller på sjukhusets mottagning med hematologikunnig läkare.

Patienter som är transfusionsberoende bör kontrolleras regelbundet av sjuksköterska avseende transfusionsbehovet. Det ska finnas en behandlingsplan med transfusionsgränser inskrivna.

Patienter med aktiv behandling, till exempel azacitidin, bör följas minst en gång per månad av läkare inför start av nästa behandling.

19.2 Ansvar

Det ska vara fastställt vem som ansvarar för sjukskrivning och receptförskrivning, och patienten ska informeras om vem som har ansvaret för detta. Patienter som får aktiv behandling i öppenvården ska följas avseende blodsjukdomen. Patienter med lägre risk MDS utan behandlingskrävande sjukdom ska i huvudsak följas i primärvården, som också ansvarar för receptförskrivning.



KAPITEL 20

Underlag för nivåstrukturer

Rekommendationer

- Utredning och behandling av MDS och MDS/MPN kan ske vid alla sjukhus med hematologisk kompetens i Sverige.
- Att delta på MDK vid diagnos och vid frågor om allo-HSCT kan säkra en mer trygg och jämlik vård, även på mindre sjukhus. Dock är det viktigt att utredning sker efter de riktlinjer som är uppsatta här (se kapitel 6 och 7).
- Kontakt med MDS-kunnig specialist på regionsjukhus bör tas (second opinion) om man är osäker på vidare behandling, speciellt i fall där det kan vara aktuellt med allo-HSCT.
- ATG-behandling bör ges vid universitetssjukhus.

KAPITEL 21

Kvalitetsregister

Rekommendationer

- Alla patienter med diagnosen MDS eller MDS/MPN ska anmälas till MDS-INCA-registret både av patolog/klinisk kemi och av kliniker. Då anmäls de automatiskt till Cancerregistret.
- Registerrapporter utkommer årligen. Hittills har drygt 5 000 patienter inkluderats i registret, 80 % med MDS och 20 % med MDS/MPN.

21.1 Nationellt kvalitetsregister för MDS och MDS/MPN

Samtliga patienter med nyupptäckt MDS eller MDS/MPN som är 16 år eller äldre (undantaget de 16–19-åringar som behandlas vid pediatrik klinik) ska anmälas till MDS-registret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister som ingår i Blodcancerregistret (BCR). Anmälningarna ska göras med diagnoser enligt WHO 2016. Rapporteringen görs elektroniskt till RCC:s INCA-databas när diagnosen MDS eller MDS/MPN är klar. Kvalitetsregisteranmälan gäller som klinikkens lagstadgade anmälan och vidarebefordras till

Cancerregistret. Eftersom diagnosen MDS eller MDS/MPN inte alltid enbart ställs på benmärgsprov utan kan vara en sammanvägd klinisk bedömning, är det viktigt att kliniker aktivt anmäler till registret så snart som möjligt efter att diagnosen ställts. Om slutdiagnosen MDS eller MDS/MPN saknas på PAD-svar från benmärgsprov sker ingen automatisk registrering till Cancerregistret. Således är registrering till Cancerregistret och MDS-registret avhängig av klinikens anmälan.

Registrering till kvalitetsregistret för MDS förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se [Dokument - RCC \(cancercentrum.se\)](#).

Det svenska kvalitetsregistret för MDS startades i januari 2009 av den svenska delen av nordiska MDS-gruppen (NMDSG) där representation finns från alla sjukvårdsregioner i Sverige. MDS-registret har utvecklats i samverkan med RCC Mellansverige. MDS-registret omfattar anmälan med data från diagnos samt uppföljande registreringar 1 samt 3 år efter diagnos och därefter var 3:e



år. Ett huvudsyfte med MDS-registret är att med utgångspunkt från registerdata förbättra kvaliteten i utredning och behandling av patienter med MDS eller MDS/MPN samt analysera om det finns ojämlikheter i vården.

Den senaste rapporten från MDS-registret [165] bygger på 4 559 patienter med MDS eller MDS/MPN, diagnostiserade 2009–2020. Av dessa patienter har 80 % MDS och 20 % MDS/MPN. Sedan 2020 finns en interaktiv rapport från MDS-registret (<https://statistik.incanet.se/MDS>). Den interaktiva rapporten ger större flexibilitet vad gäller information för till exempel olika diagnosgrupper och tidsperioder och man kan själv välja ut data på region- och sjukhusnivå för egna jämförelser och förbättringsarbeten. Den interaktiva rapporten uppdateras två gånger per år.

En förbättrad rapportmall introducerades 2020 för att underlätta rapporteringen med förbättrade logiska kontroller och hjälpfunktioner. Uppdateringar av registret på senare år omfattar bland annat automatisk uträkning av risk-score, rapportering om ärftlighet och utökad registrering av molekyllärgenetiska avvikelser.

De senaste registerrapporterna tillsammans med variabelförteckning, registerformulär och patientinformation finns på [RCC:s webbplats](#).

Mer information om Blodcancerregistret finns även på [SKR:s webbplats för kvalitetsregister](#).

21.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Registrering av MDS i Cancerregistret har inte utförts lika länge som för andra blodcancersjukdomar, eftersom MDS först år 2000 enligt WHO blev klassat som en cancersjukdom.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till Cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till Cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar, utan även vissa

tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

De diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

För ytterligare information: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/>



KAPITEL 22

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

22.1 Kvalitetsindikatorer som följs i MDS-registret

Kvalitetsindikator	Målnivå
Andel patienter med cytogenetisk analys vid diagnos.	> 90 %
Andel patienter < 70 år med transplantationsintention vid diagnos.	> 25 %
Andel överlevande patienter med IPSS högrisk och intermediär-2 ("Högrisk-MDS") ett år efter diagnos.	> 50 %
Andel patienter < 75 år med utförd NGS.	> 80 %

För närvarande är kvalitetsindikatorerna definierat som i tabellen ovan. Det är önskvärd att så många som möjligt gör NGS, då denna metod detekterar flera förändringar och ger mer information än traditionell cytogenetisk analys. Sannolikt vill kvalitetsindikatorerna ändras eftersom NGS-metoden blir mer etablerad.

22.2 Gemensamma kvalitetsindikatorer för samtliga delregister i Blodcancerregistret

Kvalitetsindikator	Målnivå
Andel patienter registrerade i INCA inom 3 månader.	> 70 %
Andel patienter registrerade i INCA inom 12 månader.	> 95 %

KAPITEL 23

Referenser

- 1 Cancercentrum i samverkan. Nationell kvalitetsrapport, Myelodysplastiskt syndrom (MDS) 2022 [Cited: 20230119]. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelodysplastiskt-syndrom-mds/kvalitetsregister/rapporter/>.
- 2 Khoury JD, Solary E, Abala O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
- 3 Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
- 4 Group TNM. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia 2021 [Cited: 2023-06-15]. Available from: <https://nmds.org/index.php/guidelines/121-guidelines-for-the-diagnosis-and-treatment-of-myelodysplastic-syndrome-and-chronic-myelomonocytic-leukemia>.
- 5 Pulte D, Jansen L, Brenner H. Incidence and survival estimates for patients with myelodysplastic syndrome in the early 21st century: no evidence of improvement over time. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(8):1964-9.
- 6 Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-87.
- 7 Moreno Berggren D, Garelus H, Willner Hjelm P, Nilsson L, Rasmussen B, Weibull CE, et al. Therapy-related MDS dissected based on primary disease and treatment-a nationwide perspective. *Leukemia*. 2023;37(5):1103-12.
- 8 Martínez-Cuadrón D, Megías-Vericat JE, Serrano J, Martínez-Sánchez P, Rodríguez-Arbolí E, Gil C, et al. Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: a PETHEMA registry study. *Blood Adv*. 2022;6(4):1278-95.
- 9 Jayasekara H, MacInnis RJ, Juneja S, Bassett JK, Bruinsma F, Lynch BM, et al. Smoking, alcohol consumption, body fatness, and risk of myelodysplastic syndromes: A prospective study. *Leuk Res*. 2021;109:106593.

- 10 Yarosh R, Roesler MA, Murray T, Cioc A, Hirsch B, Nguyen P, et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). *Cancer Causes Control*. 2021;32(3):241-50.
- 11 Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere*. 2019;3(6):e321.
- 12 Team telomere. Telomere Biology Disorders Diagnosis and Management Guidelines [cited: 2023-06-15]. Available from: <https://teamtelomere.org/telomere-biology-disorders-diagnosis-and-management-guidelines-downloads/>.
- 13 Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, Tinsley S, Jurcic JG, Martins Y, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica*. 2016;101(6):781-8.
- 14 Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788-93.
- 15 Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009;100(5):822-8.
- 16 Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf Å R, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2897-903.
- 17 Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, Müller CA, Waller HD. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol*. 1993;84(2):356-8.
- 18 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2016;128(16):2096-7.
- 19 van Zeventer IA, de Graaf AO, van der Klauw MM, Vellenga E, van der Reijden BA, Schuringa JJ, et al. Peripheral blood cytopenias in the aging general population and risk of incident hematological disease and mortality. *Blood Adv*. 2021;5(17):3266-78.
- 20 Bejar R. Implications of molecular genetic diversity in myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(2):73-8.
- 21 Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. *Pathobiology*. 2019;86(1):30-8.
- 22 Heuser M, Thol F, Ganser A. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(18):317-22.
- 23 Bewersdorf JP, Ardasheva A, Podoltsev NA, Singh A, Biancon G, Halene S, et al. From clonal hematopoiesis to myeloid leukemia and what happens in between: Will improved understanding lead to new therapeutic and preventive opportunities? *Blood Rev*. 2019;37:100587.

- 24 Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129(25):3371-8.
- 25 Mitchell SR, Gopakumar J, Jaiswal S. Insights into clonal hematopoiesis and its relation to cancer risk. *Curr Opin Genet Dev*. 2021;66:63-9.
- 26 Osman A. When are idiopathic and clonal cytopenias of unknown significance (ICUS or CCUS)? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):399-404.
- 27 Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16.
- 28 Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465).
- 29 Osman A, Patel JL. Diagnostic Challenge and Clinical Dilemma: The Long Reach of Clonal Hematopoiesis. *Clin Chem*. 2021;67(8):1062-70.
- 30 Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, Niemeyer E, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559(7714):400-4.
- 31 Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-98.
- 32 Hasserjian RP, Steensma DP, Graubert TA, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(20):1729-38.
- 33 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
- 34 Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica*. 2014;99(6):1041-9.
- 35 WHO. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J editor 2017.
- 36 Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
- 37 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
- 38 Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Ossa JEA, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*. 2022;1(7):EVIDoA2200008.

- 39 Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011;96(3):441-9.
- 40 Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García FM, Suárez-Vilela D, Benito R, Fuertes M, et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotarget*. 2016;7(21):30492-503.
- 41 Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008;22(2):313-22.
- 42 Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):754-62.
- 43 Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376(6):536-47.
- 44 Quesada AE, Routbort MJ, DiNardo CD, Bueso-Ramos CE, Kanagal-Shamanna R, Khoury JD, et al. DDX41 mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, TP53 mutations and high-risk disease. *Am J Hematol*. 2019;94(7):757-66.
- 45 Sébert M, Passet M, Raimbault A, Rahmé R, Raffoux E, Sicre de Fontbrune F, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood*. 2019;134(17):1441-4.
- 46 Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-27; quiz 99.
- 47 Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2496-506.
- 48 Porta MGD, Kuendgen A, Malcovati L, Zipperer E, Pascutto C, Travaglino E, et al. Myelodysplastic Syndrome (MDS)-Specific Comorbidity Index for Predicting the Impact of Extra-Hematological Comorbidities on Survival of Patients with MDS. *Blood*. 2008;112(11):2677-.
- 49 Moreno Berggren D, Kjellander M, Backlund E, Engvall M, Garelius H, Lorenz F, et al. Prognostic scoring systems and comorbidities in chronic myelomonocytic leukaemia: a nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2021;192(3):474-83.
- 50 Patnaik MM. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2022;107(7):1503-17.
- 51 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol*. 1994;87(4):746-54.

- 52 Loghavi S, Sui D, Wei P, Garcia-Manero G, Pierce S, Routbort MJ, et al. Validation of the 2017 revision of the WHO chronic myelomonocytic leukemia categories. *Blood Adv.* 2018;2(15):1807-16.
- 53 Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2015;125(23):3618-26.
- 54 Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2428-36.
- 55 Coltro G, Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Pophali P, Carr R, et al. Clinical, molecular, and prognostic correlates of number, type, and functional localization of TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-a study of 1084 patients. *Leukemia.* 2020;34(5):1407-21.
- 56 Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2016;128(10):1408-17.
- 57 Pleyer L, Leisch M, Kourakli A, Padron E, Maciejewski JP, Xicoy Cirici B, et al. Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e135-e48.
- 58 Wedge E, Hansen JW, Dybedal I, Creignou M, Ejerblad E, Lorenz F, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia: Clinical and Molecular Genetic Prognostic Factors in a Nordic Population. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(12):991.e1-.e9.
- 59 Gotlib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2017;129(7):838-45.
- 60 Langabeer SE, Andrikovics H, Asp J, Bellosillo B, Carillo S, Haslam K, et al. Molecular diagnostics of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2015;95(4):270-9.
- 61 Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med.* 2017;281(3):284-99.
- 62 Nilsson-Ehle H, Birgegård G, Samuelsson J, Antunovic P, Astermark J, Garelius H, et al. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/L with darbepoetin alfa \pm filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur J Haematol.* 2011;87(3):244-52.
- 63 Hellström-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 1993;11(3-4):221-8.

- 64 Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3607-13.
- 65 Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia.* 2018;32(12):2648-58.
- 66 Garelius H, Smith A, Bagguley T, Taylor A, Fenaux P, Bowen D, et al. S168: ERYTHROPOIETIN STIMULATION AGENTS SIGNIFICANTLY IMPROVES OUTCOME IN LOWER RISK MDS. *Hemasphere.* 2022;6:69-70.
- 67 Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120(6):1037-46.
- 68 Hutzschenreuter F, Monsef I, Kreuzer KA, Engert A, Skoetz N. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:Cd009310.
- 69 Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011;118(14):3765-76.
- 70 Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol.* 2014;93(5):429-38.
- 71 Mossner M, Jann JC, Nowak D, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze K, et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). *Leukemia.* 2016;30(9):1956-9.
- 72 Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157(3):312-20.
- 73 Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelsstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):303-9.

- 74 Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2004;18(3):460-5.
- 75 Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365(5):430-8.
- 76 Komrokji R, Swern AS, Grinblatt D, Lyons RM, Tobiasson M, Silverman LR, et al. Azacitidine in Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis of Data from Prospective Studies. *Oncologist*. 2018;23(2):159-70.
- 77 Tobiasson M, Dybedahl I, Holm MS, Karimi M, Brandefors L, Garelius H, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer J*. 2014;4(3):e189.
- 78 Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2429-40.
- 79 Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, Gozzini A, Rivellini F, Lunghi M, et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes : a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer*. 2010;116(6):1485-94.
- 80 Fraison JB, Mekinian A, Grignano E, Kahn JE, Arlet JB, Decaux O, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2016;43:13-7.
- 81 Mekinian A, Zhao LP, Chevret S, Desseaux K, Pascal L, Comont T, et al. A Phase II prospective trial of azacitidine in steroid-dependent or refractory systemic autoimmune/inflammatory disorders and VEXAS syndrome associated with MDS and CMML. *Leukemia*. 2022;36(11):2739-42.
- 82 Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140-51.
- 83 Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
- 84 Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell*. 1980;20(1):85-93.
- 85 Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Silverman LR, List A, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine*. *Eur J Haematol*. 2010;85(2):130-8.

- 86 Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011;117(12):2697-702.
- 87 Hast R, Hellström-Lindberg E, Ohm L, Björkholm M, Celsing F, Dahl IM, et al. No benefit from adding GM-CSF to induction chemotherapy in transforming myelodysplastic syndromes: better outcome in patients with less proliferative disease. *Leukemia*. 2003;17(9):1827-33.
- 88 de Witte T, Suci S, Peetermans M, Fenaux P, Strijckmans P, Hayat M, et al. Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia*. 1995;9(11):1805-11.
- 89 Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007;110(2):345-52.
- 90 Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, Brugger W, Kanz L. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;108(1):93-5.
- 91 Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Katayama Y, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1996;10(4):609-14.
- 92 Robak T, Szmigielska-Kaplon A, Urbańska-Ryś H, Chojnowski K, Wrzesień-Kuś A. Efficacy and toxicity of low-dose melphalan in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. *Neoplasma*. 2003;50(3):172-5.
- 93 Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):291-300.
- 94 Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021;137(26):3591-4.
- 95 Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106(8):1794-803.
- 96 Lübbert M, Suci S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1987-96.

- 97 Kröger N, Sockel K, Wolschke C, Bethge W, Schlenk RF, Wolf D, et al. Comparison Between 5-Azacytidine Treatment and Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Advanced MDS According to Donor Availability (VidazaAllo Study). *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3318-27.
- 98 Robin M, Porcher R, Adès L, Raffoux E, Michallet M, François S, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. *Leukemia*. 2015;29(7):1496-501.
- 99 Nakamura R, Saber W, Martens MJ, Ramirez A, Scott B, Oran B, et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3328-39.
- 100 de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-62.
- 101 Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, van Lint MT, Malcovati L, Pascutto C, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014;123(15):2333-42.
- 102 Shimoni A, Robin M, Iacobelli S, Beelen D, Mufti GJ, Ciceri F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A report of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Br J Haematol*. 2021;195(3):417-28.
- 103 Beelen DW, Stelljes M, Reményi P, Wagner-Drouet EM, Dreger P, Bethge W, et al. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: Final analysis of a prospective randomized trial. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1023-34.
- 104 Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
- 105 HCT-CI. Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) [Cited:230203]. Available from: <http://www.hctci.org/>.
- 106 Rafael F. Duarte, Sánchez-Ortega I. EBMT Handbook. 7 th ed2019.
- 107 Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85.
- 108 Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, Rossi M, Bacigalupo A, van Lint MT, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic

- stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*. 2017;31(11):2449-57.
- 109 Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014;124(9):1513-21.
- 110 Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2691-8.
- 111 Murdock HM, Kim HT, Denlinger N, Vachhani P, Hambley B, Manning BS, et al. Impact of diagnostic genetics on remission MRD and transplantation outcomes in older patients with AML. *Blood*. 2022;139(24):3546-57.
- 112 Lee JW, Kang HJ, Kim EK, Kim H, Shin HY, Ahn HS. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(12):793-7.
- 113 Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, Maertens J, Bourhis JH, Passweg JR, et al. Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1615-20.
- 114 Yahng SA, Kim M, Kim TM, Jeon YW, Yoon JH, Shin SH, et al. Better transplant outcome with pre-transplant marrow response after hypomethylating treatment in higher-risk MDS with excess blasts. *Oncotarget*. 2017;8(7):12342-54.
- 115 Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2017;49(2):204-12.
- 116 Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1211-8.
- 117 Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4533-40.
- 118 Kunacheewa C, Ungprasert P, Phikulsod P, Issaragrisil S, Owattanapanich W. Comparative Efficacy and Clinical Outcomes of Haploidentical Stem Cell Transplantation to Other Stem Sources for Treatment in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720904965.

- 119 Robin M, Porcher R, Ruggeri A, Blaise D, Wolschke C, Koster L, et al. HLA-Mismatched Donors in Patients with Myelodysplastic Syndrome: An EBMT Registry Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(1):114-20.
- 120 Martino R, Henseler A, van Lint M, Schaap N, Finke J, Beelen D, et al. Long-term follow-up of a retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic transplantation from matched related donors in myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(8):1107-12.
- 121 Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2157-64.
- 122 Ruutu T, Volin L, Beelen DW, Trenscher R, Finke J, Schnitzler M, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial. *Haematologica.* 2011;96(9):1344-50.
- 123 Beelen DW, Trenscher R, Stelljes M, Groth C, Masszi T, Reményi P, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e28-e39.
- 124 hematologi Sff. Riktlinjer SFH [Cited:230203]. Available from: <https://www.sfhem.se/riktlinjer>.
- 125 Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):653-60.
- 126 Dominiotto A, Pozzi S, Miglino M, Albarracin F, Piaggio G, Bertolotti F, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood.* 2007;109(11):5063-4.
- 127 Shapiro RM, Kim DDH. Next-generation sequencing-based minimal residual disease monitoring in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(6):425-32.
- 128 Galimberti S, Balducci S, Guerrini F, Del Re M, Cacciola R. Digital Droplet PCR in Hematologic Malignancies: A New Useful Molecular Tool. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6).
- 129 Hou C, Zhou L, Yang M, Jiang S, Shen H, Zhu M, et al. The Prognostic Value of Early Detection of Minimal Residual Disease as Defined by Flow Cytometry and Gene Mutation Clearance for Myelodysplastic Syndrome Patients After Myeloablative Allogeneic

- Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Front Oncol.* 2021;11:700234.
- 130 Schmid C, de Wreede LC, van Biezen A, Finke J, Ehninger G, Ganser A, et al. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2018;103(2):237-45.
- 131 Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltmann F, Kiani A, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia.* 2012;26(3):381-9.
- 132 Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, Germing U, Kobbe G. Hypomethylating agents for treatment and prevention of relapse after allogeneic blood stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2018;107(2):138-50.
- 133 Aldoss I, Yang D, Pillai R, Sanchez JF, Mei M, Aribi A, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2019;94(10):E253-e5.
- 134 Joshi M, Cook J, McCullough K, Nanaa A, Gangat N, Foran JM, et al. Salvage use of venetoclax-based therapy for relapsed AML post allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Cancer J.* 2021;11(3):49.
- 135 Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010;34(9):1143-50.
- 136 Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(8):513-22.
- 137 Hoeks M, Yu G, Langemeijer S, Crouch S, de Swart L, Fenaux P, et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. *Haematologica.* 2020;105(3):640-51.
- 138 Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol.* 2017;179(1):83-97.
- 139 Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2007;109(9):1705-14.
- 140 Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2016;95(6):937-44.

- 141 Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):426-33.
- 142 List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65.
- 143 Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1630-8.
- 144 Desborough M, Hadjinicolaou AV, Chaimani A, Trivella M, Vyas P, Doree C, et al. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):Cd012055.
- 145 Estcourt LJ, Desborough M, Brunskill SJ, Doree C, Hopewell S, Murphy MF, et al. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in people with haematological disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):Cd009733.
- 146 Dodillet H, Kreuzer KA, Monsef I, Skoetz N. Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):Cd009883.
- 147 Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2021;194(2):267-81.
- 148 Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017;176(3):365-94.
- 149 Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1771-80.
- 150 Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, Kuendgen A, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(3):e117-e26.
- 151 Cancercentrum i samverkan. Nationella arbetsgrupper cancerprevention [Cited: 2023-06-15]. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/prevention/arbetsgrupp/>.
- 152 White N, Kupeli N, Vickerstaff V, Stone P. How accurate is the 'Surprise Question' at identifying patients at the end of life? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017;15(1):139.
- 153 Cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering [Cited: 20230119]. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/>.
- 154 Oliva EN, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, LeBlanc TW, Patel BJ, et al. Targeting health-related quality of life in patients with

- myelodysplastic syndromes - Current knowledge and lessons to be learned. *Blood Rev.* 2021;50:100851.
- 155 Efficace F, Cottone F, Oswald LB, Cella D, Patriarca A, Niscola P, et al. The IPSS-R more accurately captures fatigue severity of newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes compared with the IPSS index. *Leukemia.* 2020;34(9):2451-9.
- 156 Ryblom H, Hast R, Hellström-Lindberg E, Winterling J, Johansson E. Self-perception of symptoms of anemia and fatigue before and after blood transfusions in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Oncol Nurs.* 2015;19(2):99-106.
- 157 Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med.* 2019;8(2):543-53.
- 158 Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer.* 2015;23(1):223-36.
- 159 Garza J, Anderson JM, Scherber RM. Assessing Symptom Burden in Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm Overlap Patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34(2):475-89.
- 160 Sveriges Regioner och Kommuner. Vårdhandboken, [Cited: 20230119].
- 161 van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):Cd006247.
- 162 Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3200-1.
- 163 FYSS. Fysisk aktivitet vid cancer 2017 [Cited: 2023-06-15]. Available from: https://www.fyss.se/wp-content/uploads/2017/09/Cancer_rekommendation.pdf.
- 164 Läkemedelsindustri föreningen. FASS [Cited: 20230119].
- 165 Cancercentrum i samverkan. Nationellt kvalitetsregister myelodysplastiskt syndrom [Cited: 20230119]. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelodysplastiskt-syndrom-mds/kvalitetsregister/>.
- 166 Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1358-74.
- 167 DeFilipp Z, Ciurea SO, Cutler C, Robin M, Warlick ED, Nakamura R, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(2):71-81.

KAPITEL 24

Förslag på fördjupning

Myelodysplastic Syndromes, M.D.M. Cazzola, NEJM, 2020 [[166](#)]

[Nationellt vårdprogram för akut myeloisk leukemi](#)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel, De Witte et al. [[100](#)]

Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines, DeFilipp et al. [[167](#)]



KAPITEL 25

Vårdprogramgruppen

25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Hege Garelius*, överläkare, med.dr, ordförande i vårdprogramgruppen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Andreas Björklund, bitr. överläkare, med.dr, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Anna Porwit, överläkare, professor (emerita) Lunds universitet, Labmedicin Skåne, Klinisk patologi, Lund

Bengt Rasmussen*, överläkare, doktorand, Universitetssjukhuset, Örebro

Bianca Tesi, specialistläkare, med.dr, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Bo Karlsson, patientrepresentant, Blodcancerförbundet

Daniel Moreno Berggren, ST-läkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Elisabeth Ejerblad, överläkare, docent, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Eva Hellström-Lindberg, överläkare, professor, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Evangelia Baimpa, specialistläkare, Skånes universitetssjukhus

Inger Andersson, sjuksköterska, fil.dr i omvårdnad, sektionen för Hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Johanna Ungerstedt*, överläkare, docent, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Johannes Bålfors*, specialistläkare, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Jörg Cammenga, överläkare/senior lecturer, docent, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus, Lund

Karin Olsson, vårdprogramhandläggare, RCC Mellansverige

Lars Nilsson*, överläkare, med.dr, Skånes universitetssjukhus, Lund

Lars Skagerlind, sjuksköterska, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Magnus Tobiasson, överläkare, PhD docent, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Maria Creignou, bitr. överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Maria Knutsson, sjuksköterska, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Petter Willner Hjelm*, specialistläkare, Universitetssjukhuset Linköping

Sara Pettersson, sjuksköterska, VO Hematologi, Onkologi och strålfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund

* = representant från respektive sjukvårdsregion som RCC utsett till arbetsgruppen för nationellt vårdprogram MDS.

25.3 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har bedrivits utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer.

Några medlemmar i vårdprogramgruppen har uppdrag som föreläsare arvoderade av läkemedelsföretag. Flera av medlemmarna har varit huvudprövare för kliniska studier.

Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer går att få från Regionalt cancercentrum Mellansverige.



25.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Hege Garelius till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

Fysioterapeuterna, sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
Hematologen NUS
Hematologen Uppsala
Kunskapsteam Cancersjukdomar, akademiskt primärvårdscentrum, Region Stockholm
BMS
NAC, Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel
NAG Cancerprevention, RCC
Nationella primärvårdsrådet
RCC Norr PNR
RCC Väst PNR
RCC Norr
Region Halland
Region Kronoberg
Region Skåne
Region Stockholm
Region Värmland
Region Örebro län
Region Jönköpings län,
Region Kalmar län
Region Östergötland
Region Uppsala
Region Västmanland
Region Västra Götaland
SBU
Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
Stockholm/RCC ordf. NVP cancerrehab
Svensk förening för Hematologi
SFPM
Svenska BMT gruppen
Sveriges Arbetsterapeuter
SWEDPOS
TLV

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Ärftliga myeloiska maligniteter

Nedanstående tabell är anpassad från [Nordiska riktlinjer](#). (1)

Gen/gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvningsmönster
<i>RUNX1</i>	CNV, mutation	TF	FPD/AML	ALL, AML, bifenotypisk leukemi, blödningar (som vid von Willebrands sjukdom), MDS, trombocytopeni	AD
<i>CEBPA</i>	Mutation	TF	N/A	AML	AD
<i>ANKRD26</i>	Mutation	Okänd	N/A	AML, MDS, trombocytopeni-2	AD
<i>GATA2</i>	CNV, mutation	TF	Emberger, MonoMAC	AML, Emburger (GATA2 deficiency syndromes), MDS, MonoMAC	AD
<i>DDX41</i>	Mutation	DNA helicase	N/A	AML, MDS	AD
<i>ETV6</i>	Mutation	TF	N/A	ALL, trombocytopeni-5	AD
<i>PAX5</i>	Mutation	TF	B-cell development	ALL	AD
<i>SH2B3</i>	Mutation	JAK-STAT	N/A	AI, ALL	AR
<i>WAS</i>	Mutation	Cytoskeletal signalering	Wiskott-Aldrich	ALL, lymfom	X-bunden

Gen/ gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings- mönster
<i>TP53</i>	CNV, mutation	Cellcykel	Li-Fraumeni	ALL, AML, Li- Fraumeni- relaterade tumörer, MDS	AD
<i>EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Mutation	DNA mismatch- reparation	Constitutional mismatch repair deficiency	ALL (B- och T-cell), AML, Lynchs syndrom- relaterade tumörer, MDS, NHL (B- och T-cell)	AD
<i>ATG2B, GSKIP</i>	CNV	Okänd	N/A	MPN	AD
<i>RBBP6</i>	Mutation	Degradering av TP53	N/A	MPN	AD
<i>ELANE</i>	Mutation	Neutrofil elastase	Severe congenital/cyclic neutropenia	AML, MDS, svår medfödd neutropeni	AD
<i>GATA1</i>	Mutation	Erytroid differentiering	DBA	AML, anemi	X-bunden
<i>RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPL36, RPS1, RPS7, RPS10, RPS15, RPS17</i>	CNV, mutation	Ribosomal syntes	DBA	Anemi, MDS, AML, BMF, DBA (= kortväxthet, arm-, hjärt-, kraniofacial- och uro-genitalmiss- bildningar)	AD, X-bunden



Gen/ gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings- mönster
<i>BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51, RAD51C, SLX4</i>	CNV, mutation	FA- komplement- erande grupper, DNA- reparation	FA	FA-fenotyp: BMF, hyper- eller hypopigmentering, kortväxthet, urogenital-, hjärt-, CNS- och skelettdysplasier	AD, AR, X-bunden
<i>SBDS</i>	Mutation	Mognad av ribosomer	Shwachman-Diamond	AML, BMF, bukspottkörtel-svikt, immunbrist, kortväxthet, MDS, metaphyseal dysplasia	AR
<i>DNAJC21</i>	Mutation	Ribosomal biogenes	N/A	AML, BMF	AR
<i>PTPN11</i>	Mutation	RAS pathway, fosfatas	Noonan	ALL, AML, bred nacke, hjärntumörer, hjärtfel, JMML, koagulopati, kortväxthet, neuroblastom, rabdomyosarkom, speciellt utseende	AD

Gen/ gener	Typ av avvikelse	Genfunktion	Syndrom	Sjukdomsbild	Nedärvnings- mönster
<i>NF1</i>	CNV, mutation	RAS pathway	Neurofibromatos	AML, café au lait- fläckar, JMML, kärl- och skelettdysplasier, Lisch noduli (pigmentknutor på ytan av regnbågshinnan), neurofibrom, ökad fräknighet i armhålor och ljumskar	AD
<i>SAMD9</i>	Mutation	Hämning av celltillväxt	MIRAGE	AML, BMF, endokrinopatier, MDS	AD
<i>SAMD9L</i>	Mutation	Hämning av celltillväxt	Ataxi- pancytopeni	AML, ataxi- pancytopeni, BMF, MDS	AD
<i>CTC1, DKC1, NAF1, NOP10, NHP2, PARN, POT1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53</i>	CNV, mutation	Underhåll av telomerer	DC, telomer- förlust	AA, AML, BMF, DC, HHS, IPF, MDS	AD, AR, X- bunden

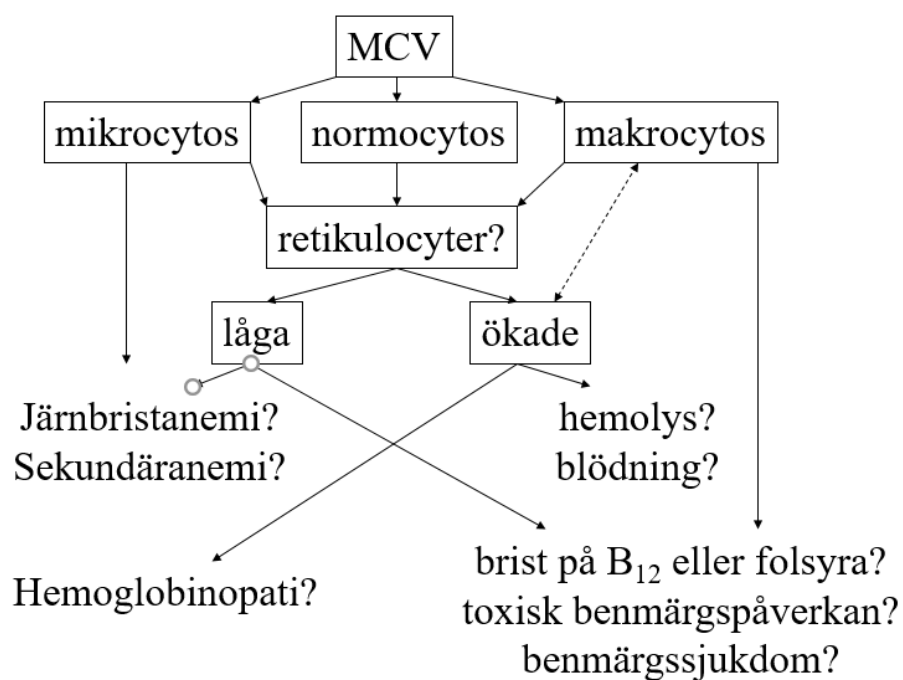
AA, aplastisk anemi; AD, autosomt dominant; AI, autoimmun sjukdom; ALL, akut lymfatisk leukemi; AML, akut myeloisk leukemi; AR, autosomt recessivt; BMF, bone marrow failure; CNV, copy number variant; DBA, Diamond-Blackfarns anemi; DC, dyskeratosis congenita; FA, Fanconis anemi; FPD/AML, familial platelet disorder with predisposition to AML; HHS, Hoyeraal-Hreidarssons syndrom; JMML, juvenil myelomonocytleukemi; IPF, interstitiell lungfibros; MDS, myelodysplastiskt syndrom; MIRAGE, myelodysplasia, infection, restriction of growth, adrenal hypoplasia, genital phenotypes, and enteropathy; MonoMAC; monocytopenia and mycobacterial infection; MPN, myeloproliferativ neoplasia; N/A, not applicable; NHL, Non-Hodgkins lymfom; TF, transkriptionsfaktor.



1. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, et al. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere*. 2019;3(6):e321.

BILAGA 2

Att tänka på vid utredning av låga blodvärden





BILAGA 3

Provtagningsanvisning för benmärg och blod

KVAST:s hematopatologigrupp (<http://www.svfp.se>) Reviderat mars 2019.

Utförliga internationella riktlinjer finns publicerade (1).

Remissuppgifter

Relevant anamnes anges. Det är av särskild vikt att ange eventuell tidigare satt diagnos och givna behandlingar. Indikationen för benmärgsprovtagningen ska framgå. Aktuella värden för Hb, LPK och TPK är obligatoriska. Information om resultat av andra relevanta analyser (S-EPO, JAK2, BCR/ABL, cytogenetik etc.).

Provmärkning

Socialstyrelsen har givit ut bestämmelser för hur märkning ska göras (SOSFS 1989:1, punkt 7.2). Objektglas med mattslipad kant märkta med blyertspenna rekommenderas (ange personnummer + namn, eventuellt initialer). Skilj genom märkning på blod- och benmärgsutstryk. Biobankslagen medger av patientsäkerhetsskäl undantag för cytologiprover från principen att prover som sparas inte får märkas med patient-id. Vid känd eller misstänkt blodsmitta ska detta anges med etikett på såväl preparatburk/rör som remiss.

Provmaterial

Material till benmärgsutstryk tas före eventuellt material för andra undersökningar som flödescytometri, cytogenetiska/molekylärgenetiska analyser och mikrobiologiska undersökningar (se nedan). Undantag är MRD-analys, eftersom den första portionen av aspiratet bör användas till flödescytometrisk analys för att undvika blodtillblandning.

- 1) Blodutstryk (kapillärt eller venöst prov): minst tre (lufttorkas).
- 2) Benmärgsutstryk eller imprintspreparat: minst sex (lufttorkas); vid leukemimistanke minst åtta.
- 3) Material för histologisk undersökning (helst grovnålsbiopsi eftersom koagel ofta är inadekvat för diagnostik) fixeras i neutral, buffrad formalinlösning 10 % (4 % formaldehyd). Grovnålsbiopsi bör inte understiga 2 cm i längd. Grovnålsbiopsi kan göras före eller efter benmärgsaspiraten för utstryksdiagnostik. (Obs! Se till att formalin inte läcker ut från kärlet med benmärgskula/grovnålsbiopsi – formalinånga förstör utstryksglasen.) För adekvat diagnostik rekommenderas grovnålsbiopsi (cristabiopsi), särskilt
 - vid misstanke om aplastisk anemi (bilaterala biopsier)
 - vid misstanke om myelodysplastiskt syndrom
 - vid misstanke om myeloproliferativ neoplasi.
- 4) Vid provtagning för immunologisk diagnostik med flödescytometri sprutas 2–3 ml benmärgsaspirat i heparinrör (grön kork) eller EDTA-rör (lila kork). Innan benmärgsaspiratet sprutas ned i rören tillsätts cirka 2 ml fysiologisk koksaltlösning eller odlingsmedium, till exempel RPMI. Vid prov för MRD-analys bör den första portionen av aspiratet användas till flödescytometrisk analys för att undvika blodtillblandning. I de fall då man tvingas avstå från benmärgsaspiration skickas enbart blod. Rören skickas snarast och måste nå laboratoriet senast morgonen efter provtagningen för att kunna analyseras inom 24 timmar. Kontakta gärna laboratoriet enligt lokala rekommendationer innan provet skickas.

Om benmärgen inte kan aspireras ("dry tap") kan en benmärgsbiopsi på 2 cm läggas i odlingsmedium, till exempel RPMI, i ett sterilt rör. Kvaliteten på sådana undersökningar blir dock sämre på grund av större mängd celldebris och döda celler. Provrören måste förpackas på ett sådant sätt att de inte blir nedfrysta under transporten.

Andra undersökningar

- Provtagning för cytogenetisk analys bör samlas enligt lokala rekommendationer, helst i sterila rör med odlingsmedium till exempel RPMI med 10 % fetalt kalvserum för god viabilitet. Om benmärgen inte kan aspireras läggs en benmärgsbiopsi på 2 cm i odlingsmedium med 10 % fetalt kalvserum.



- Provtagning för molekylära undersökningar såsom PCR eller RT-PCR bör också samlas enligt lokala rekommendationer, ofta i EDTA-rör.
- Prov för mikrobiologiska undersökningar bör samlas i sterila rör eller inokuleras i speciellt odlingsmedium enligt det lokala mikrobiologiska laboratoriets rekommendationer.

Det är KVAŠT-gruppens uppfattning att det samlade provmaterialet – för en optimal bedömning – bör skickas till en och samma mottagare.

Referenser

1. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Int J Lab Hematol. 2008;30(5):349–64.

BILAGA 4

Klassifikation av MDS enligt WHO 5th edition och International Consensus Classification (ICC)

Tabell 1. WHO 5th edition (Khoury, Leukemia 2022)

Myelodysplastiskt syndrom (MDS)
MDS with defining genetic abnormalities <ul style="list-style-type: none"> • MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q) • MDS with low blasts and SF3B1 mut (MDS-SF3B1) • MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)
MDS morphologically defined <ul style="list-style-type: none"> • MDS with low blasts (MDS-LB) (< 5 % BM, < 2 % PB) • MDS, hypoplastic (MDS-h) • MDS with increased blasts (MDS-IB) <ul style="list-style-type: none"> • MDS-IB1 (5–9 % BM or 2–4 % PB) • MDS-IB2 (10–19 % BM or 5–19 % PB or Auer rods) • MDS with fibrosis (5–19 % BM or 2–19 % PB)
Childhood myelodysplastic neoplasms (MDS) <ul style="list-style-type: none"> • With low blasts (< 5 % BM, < 2 % PB) • With increased blasts (5–9 % BM or 2–19 % PB)



Tabell 2. Klassifikation enligt ICC (Arber 2022)

Myelodysplastiskt syndrom (MDS)
<ul style="list-style-type: none"> • MDS with mutated <i>SF3B1</i> • MDS with del(5q) • MDS with mutated <i>TP53</i>
MDS, not otherwise specified (MDS, NOS) <ul style="list-style-type: none"> • MDS, NOS without dysplasia • MDS, NOS with single lineage dysplasia • MDS, NOS with multilineage dysplasia • MDS with fibrosis (5–19 % BM or 2–19 % PB)
Myelodysplastic syndrome with excess blasts (MDS-EB) <ul style="list-style-type: none"> • With low blasts (< 5 % BM, < 2 % PB) • With increased blasts (5–9 % BM, or 2–19 % PB)
Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML) <ul style="list-style-type: none"> • MDS/AML with mutated <i>TP53</i> • MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations • MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities • MDS/AML, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable

BILAGA 5

Klassifikation av MDS/MPN

Tabell 1. WHO 5th edition (Khoury, Leukemia 2022)

Myelodysplastiska/myeloproliferativa neoplasier (MDS/MPN)
Chronic myelomonocytic leukemia <ul style="list-style-type: none"> • Myelodysplastic CMML WBC < 13 x 10⁹/L • Myeloproliferative CMML WBC > 13 x 10⁹/L CMML-1: < 5 % blast + promonocytes in PB and < 10 % in BM CMML-2: 5–19 % blast + promonocytes in PB and 10–19 % in BM
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with neutrophilia (former atypical CML)
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with SF3B1 and thrombocytosis
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, not otherwise specified

Tabell 2. Klassifikation av MDS/MPN (Arber 2022) (ICC)

Myelodysplastiska/myeloproliferativa neoplasier (MDS/MPN)
Clonal cytopenia with monocytosis of undetermined significance (CCMUS)
Clonal monocytosis of undetermined significance (CMUS)
Chronic myelomonocytic leukemia
Atypical chronic myeloid leukemia
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with thrombocytosis and <i>SF3B1</i> mutation
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis, not otherwise specified
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified



BILAGA 6

Uppbyggnad av IPSS-M och dess variabler

IPSS-M-algoritmen delar upp de molekylära fynden i två kategorier:

- I den första kategorin ingår gener som har visats ha störst prognostiskt värde ("main effect genes"). Unika individuella matematiska vikter har tilldelats varje muterad gen i den kategorin (baserat på varje muterad gens prognostiska värde) och bidrar därmed olika mycket i den totala scoren. Totalt ingår 16 gener i den kategorin där *SF3B1* är uppdelad i två separata entiteter, *SF3B1* med isolerat del5q (*SF3B1^{5q}*) och *SF3B1* utan andra mutationer i specifika gener (*SF3B1^{alpha}*: utan mutationer i *BCOR*, *BCORL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *STAG2*, *SRSF2* eller del(5q)).
- I den andra kategorin ("residual genes") ingår gener som har prognostiskt värde men i mindre utsträckning än "main effect genes". Dessa har inte tilldelats individuella vikter men antalet av muterade "residual genes" (0, 1 eller 2 muterade gener) räknas som en egen parameter i den totala scoren.

För en optimal användning av IPSS-M krävs tillgång till en bred NGS-panel. I Sverige används med fördel NGS-panelen från GMS Sweden. Utöver den nuvarande GMS-genpanelen krävs även en analys av antalet *TP53*-mutationer och av "loss of heterozygosity" (LOH) vid *TP53*-locuset för bestämning av *TP53*-allelstatus. Även analys av *KMT2A-PTD* bör ingå. Om någon eller några av molekylära analyser inte är tillgängliga kan algoritmen i de flesta fallen ändå räkna ut en score, dock med mindre säkerhet och ett bredare konfidensintervall.

Tabell 1. Prognostiska variabler vid uträkning av IPSS-M

Table 1. IPSS-M Risk Score Construction from an Adjusted Cox Multivariable Regression for Leukemia-Free Survival.*		
Category and Variable	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)†	Model Weight‡
Clinical		
Bone marrow blasts — %	1.07 (1.05–1.09)	0.0704
min(Platelets,250) — $\times 10^9/l$	0.998 (0.997–0.999)	–0.00222
Hemoglobin — g/dl	0.84 (0.81–0.88)	–0.171
Cytogenetic		
IPSS-R cytogenetic category§	1.33 (1.21–1.47)	0.287
Gene main effects (17 variables, 16 genes)¶		
<i>TP53</i> ^{multihit}	3.27 (2.38–4.48)	1.18
<i>MLL</i> ^{PTD}	2.22 (1.49–3.32)	0.798
<i>FLT3</i> ^{ITD+TKD}	2.22 (1.11–4.45)	0.798
<i>SF3B1</i> ^{5q}	1.66 (1.03–2.66)	0.504
<i>NPM1</i>	1.54 (0.78–3.02)	0.430
<i>RUNX1</i>	1.53 (1.23–1.89)	0.423
<i>NRAS</i>	1.52 (1.05–2.20)	0.417
<i>ETV6</i>	1.48 (0.98–2.23)	0.391
<i>IDH2</i>	1.46 (1.05–2.02)	0.379
<i>CBL</i>	1.34 (0.99–1.82)	0.295
<i>EZH2</i>	1.31 (0.98–1.75)	0.270
<i>U2AF1</i>	1.28 (1.01–1.61)	0.247
<i>SRSF2</i>	1.27 (1.03–1.56)	0.239
<i>DNMT3A</i>	1.25 (1.02–1.53)	0.221
<i>ASXL1</i>	1.24 (1.02–1.51)	0.213
<i>KRAS</i>	1.22 (0.84–1.77)	0.202
<i>SF3B1</i> ^α	0.92 (0.74–1.16)	–0.0794
Gene residuals (1 variable, 15 genes; possible values of 0, 1, or 2)		
min(Nres,2)	1.26 (1.12–1.42)	0.231

* CI denotes confidence interval; IPSS-M, International Prognostic Scoring System–Molecular; IPSS-R, International Prognostic Scoring System–Revised; ITD, internal tandem duplication; min, minimum; PTD, partial tandem duplication; and TKD tyrosine kinase domain.

† Hazard ratio is for the risk of leukemic transformation or death, adjusted for age, sex, and secondary/therapy-related versus primary myelodysplastic syndrome. Cox regression was performed for 2428 patients with available covariables and leukemia-free survival data.

‡ Model weights were derived from the logarithm of the raw hazard ratios up to three significant digits. The following formula applies: IPSS-M score = $1.15467 + (\sum_{\text{variables } j} w_j x_j) / \log(2)$, where w_j denotes the weight of variable j , and x_j the value of the variable j observed in a given patient.

§ IPSS-R cytogenetic categories were as follows: 0 denotes very good, 1 good, 2 intermediate, 3 poor, and 4 very poor.

¶ *SF3B1*^{5q} is the *SF3B1* mutation in the presence of isolated del(5q) — that is, del(5q) only or with one additional aberration excluding -7/del(7q). *SF3B1*^α is the *SF3B1* mutation without comutations in *BCOR*, *BCORL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *STAG2*, *SRSF2*, and del(5q).

|| Nres is defined as the number of mutated genes within the following list: *BCOR*, *BCORL1*, *CEBPA*, *ETNK1*, *GATA2*, *GNB1*, *IDH1*, *NF1*, *PHF6*, *PPM1D*, *PRPF8*, *PTPN11*, *SETBP1*, *STAG2*, and *WT1*. The variable min(Nres,2) can therefore take the value 0, 1, or 2.

Källa: Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Ossa JEA, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*. 2022;1(7):EVIDoA2200008.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se