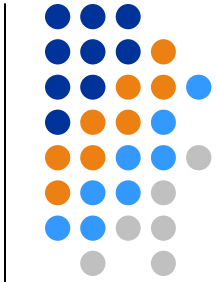
Workshop Flowcytometrie in MDS – 5 september 2012



Prognostische toepassing van flowcytometrie bij het myelodysplastisch syndroom

Canan Alhan

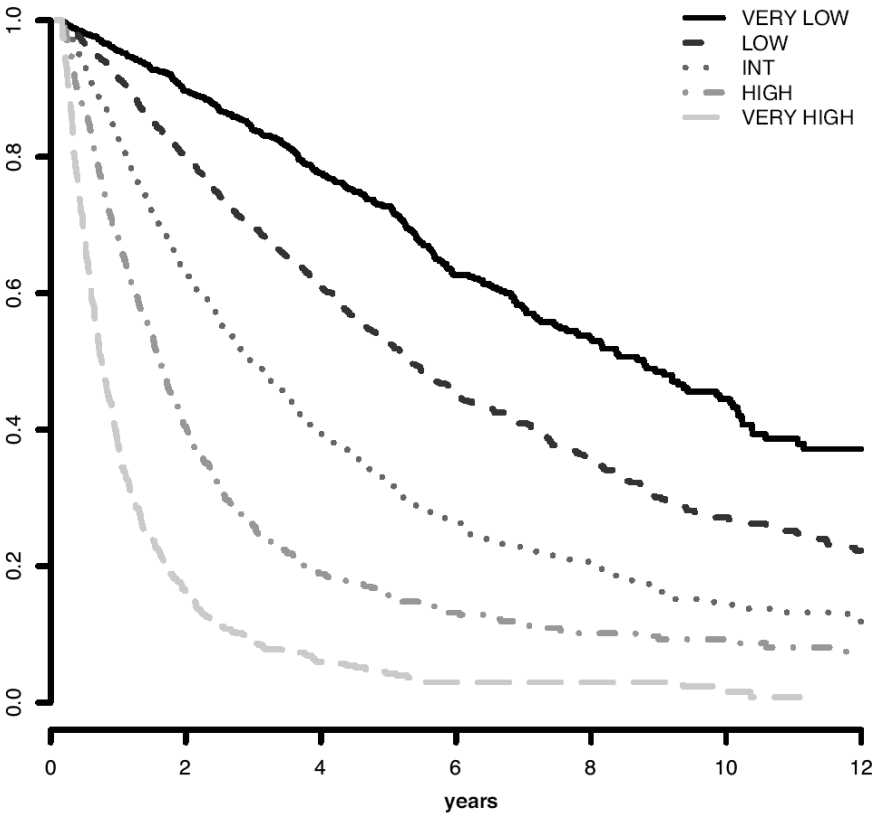
VU Medisch Centrum – Cancer Center Amsterdam

Klinische prognostische score systemen voor MDS
de nieuwe IPSS (IPSS-R)

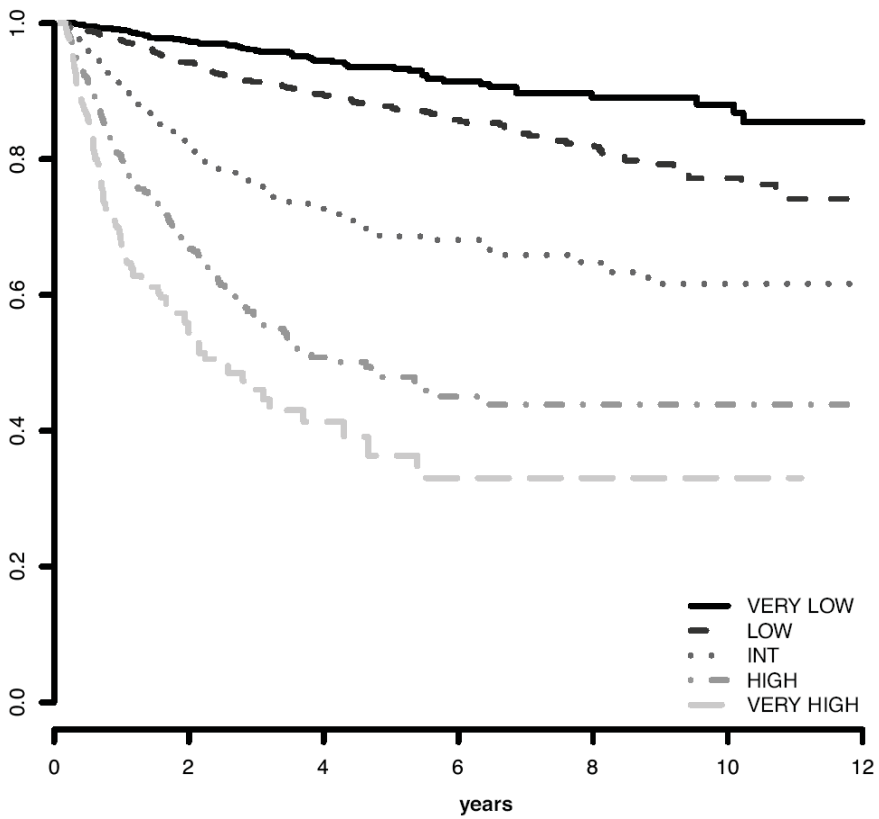
Variabele	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Intermediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	≤2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin (mmol/L)	≥6.2		5-<6.2	<5			
Platelets (*10e9/L)	≥100	50-<100	<50				
ANC (*10e9/L)	≥0.8	<0.8					

Overleving en tijd tot ontwikkelen van acute myeloide leukemie volgens de IPSS-R

Overleving

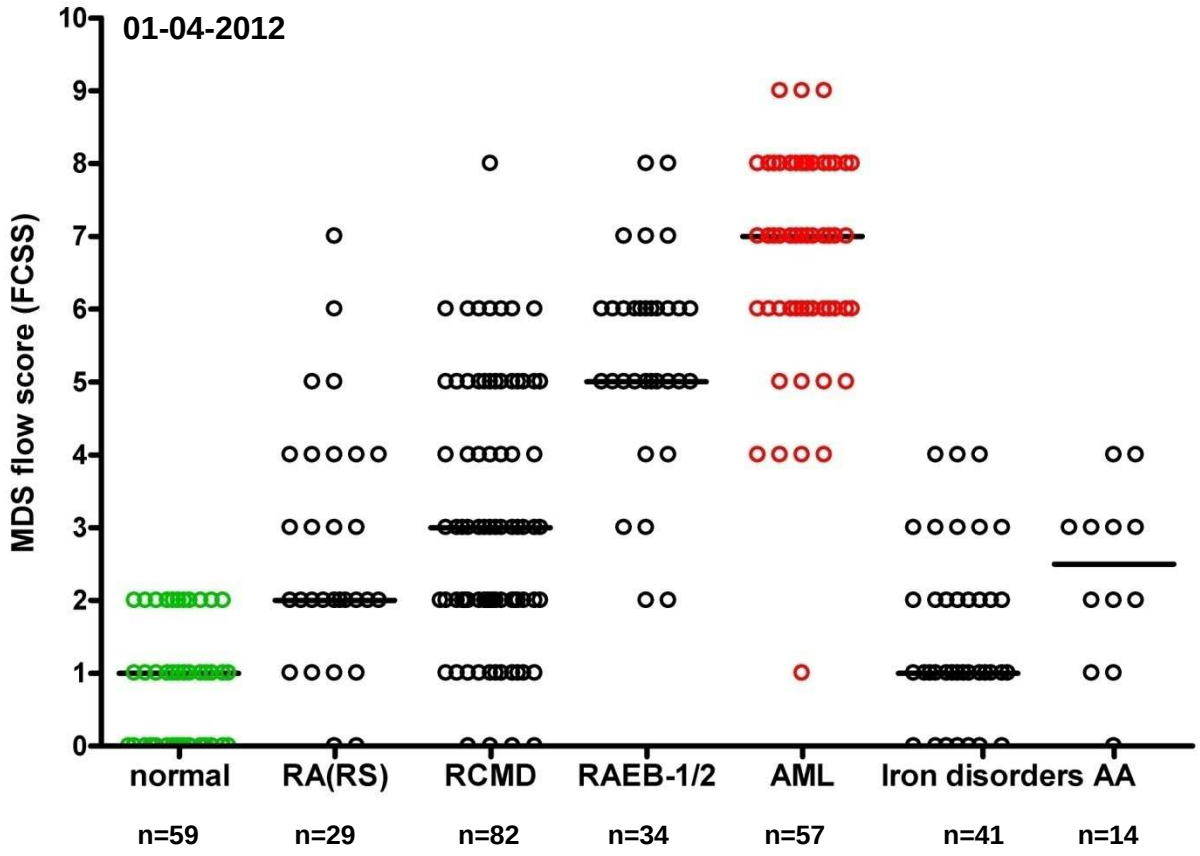


Progressie naar AML



Greenberg et al. Blood 2012

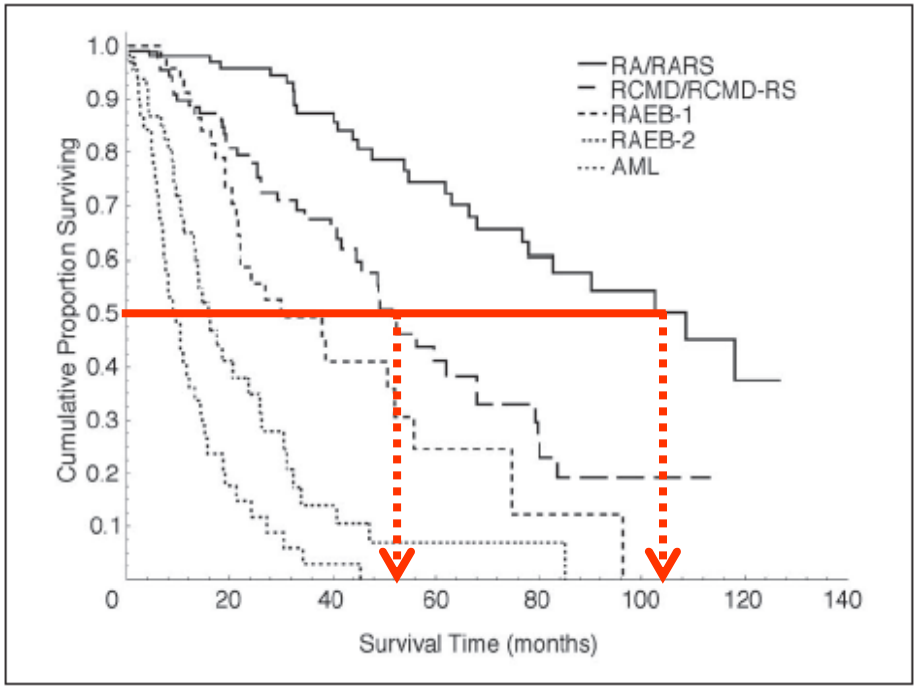
Flow cytometric scoring system and WHO2008 (n=261; controls: n=55)



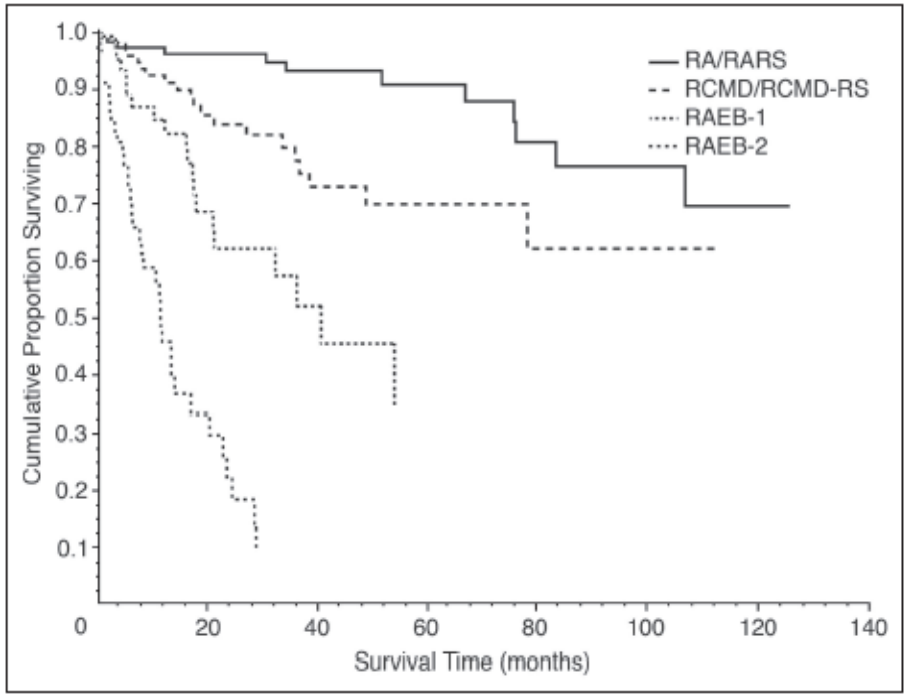
Van de Loosdrecht and Westers et al., Blood, 2008
Westers et al., unpublished data (May; 2012)

Waarom is het belangrijk om dysplasie goed te kunnen beoordelen?

Overleving

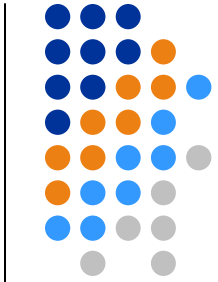


Progressie naar AML



Malcovati et al. J Clin Oncol 2005

Vertaling van flowcytometrische afwijkingen naar een flowcytometrisch scoringssysteem



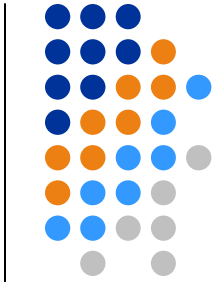
Flow cytometric scoring system (FCSS)

- Myeloïde progenitoren
- Neutrofiele granulocyten
- Monocyten

} Flow score

Wells et al. Blood 2003

Variabelen in de FCSS



myeloid blasts	**granulocytes (maturing myeloid cells)**	**monocytes**
increased percentage abnormal granularity* abnormal expression** of CD45 abnormal expression of CD34 abnormal expression of CD117 abnormal expression of CD13 abnormal expression of CD33 abnormal expression of HLA-DR expression of CD11b expression of CD15 expression of lineage infidelity markers CD5, CD7, CD19 or CD56	decreased myeloid/lymphoid ratio (<1) abnormal granularity* abnormal expression of CD45 abnormal CD11b/CD13 pattern abnormal CD16/CD13 pattern abnormal expression of CD15 abnormal expression of CD33 expression of HLA-DR expression of CD34 asynchronous shift to the left expression of lineage infidelity markers CD5, CD7, CD19 over expression of CD56	decreased/increased number as compared to lymphocytes abnormal granularity* abnormal expression of CD45 abnormal expression of CD14 abnormal CD11b/HLA-DR pattern abnormal expression of CD13 abnormal expression of CD33 abnormal expression of CD36 abnormal expression of HLA-DR expression of CD34 expression of lineage infidelity markers CD5, CD7, CD19 over expression of CD56

Wells et al. Blood 2003, Scott et al. Blood 2008
van de Loosdrecht et al. Blood 2008

(Gewogen) scoren voor afwijkingen in de FCSS

score	definition
0	no FC aberrancies in either subpopulation analyzed
1	- a single aberrancy in either granulocytes or monocytes
2	- a single aberrancy in both granulocytes and monocytes or … - two or three aberrancies in either granulocytes and monocytes or … - expression of CD34 or lineage infidelity markers on either granulocytes or monocytes
3	- four or more aberrancies in either granulocytes and monocytes
4	- two or three aberrancies in both granulocytes and monocytes
+ 1	- decreased myeloid/lymphoid ratio (<1) - normal percentage of myeloid blasts (<5%) with flow cytometric aberrancies
+ 2	- increased percentage of abnormal myeloid blasts (5-10%)
+ 3	- increased percentage of abnormal myeloid blasts (11-20%)
+ 4	- increased percentage of abnormal myeloid blasts (>20%)

Totaal flow score:

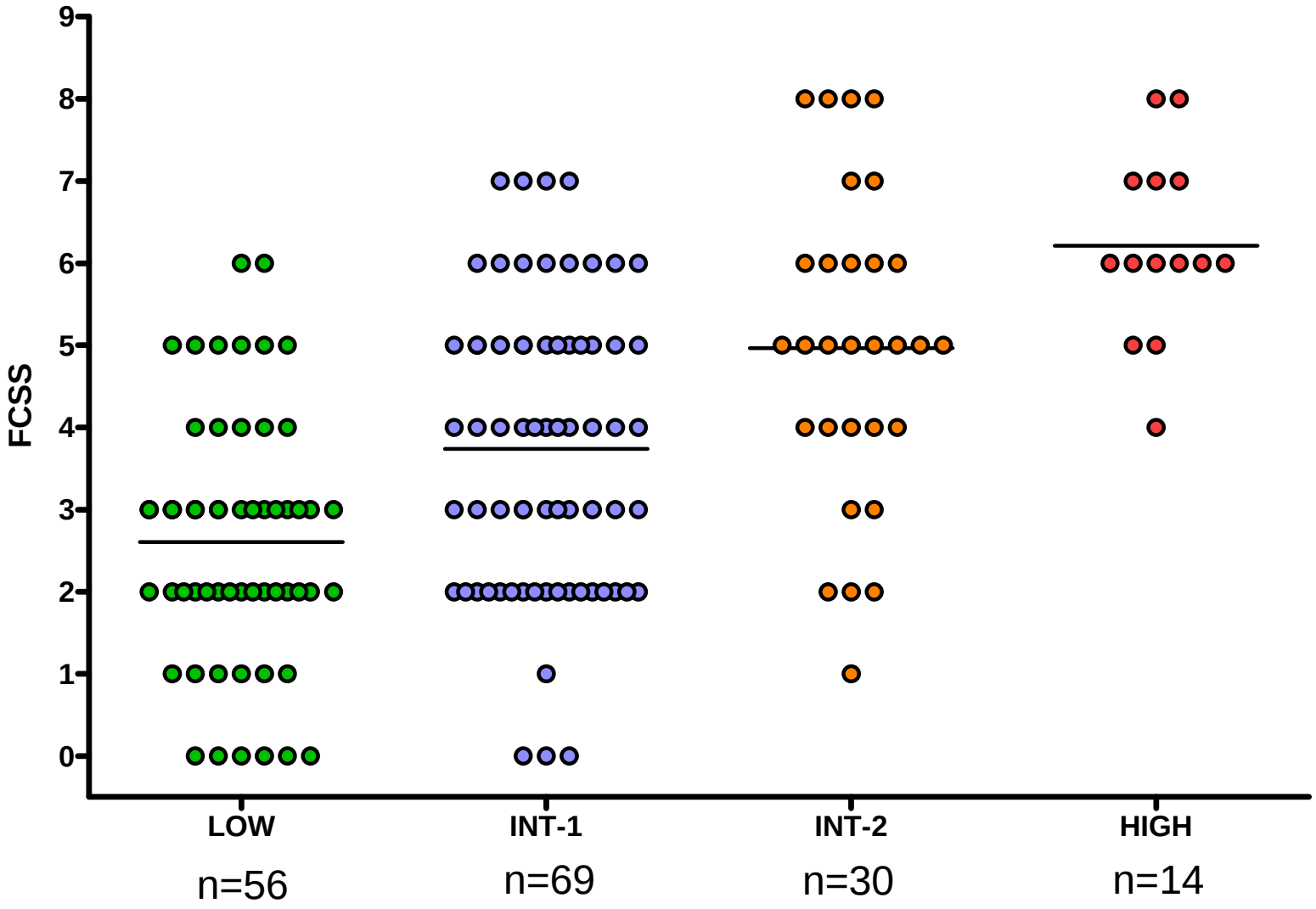
0-1: normaal

2-3: matig

4-9: ernstig

Wells et al. Blood 2003, Scott et al. Blood 2008
van de Loosdrecht et al. Blood 2008

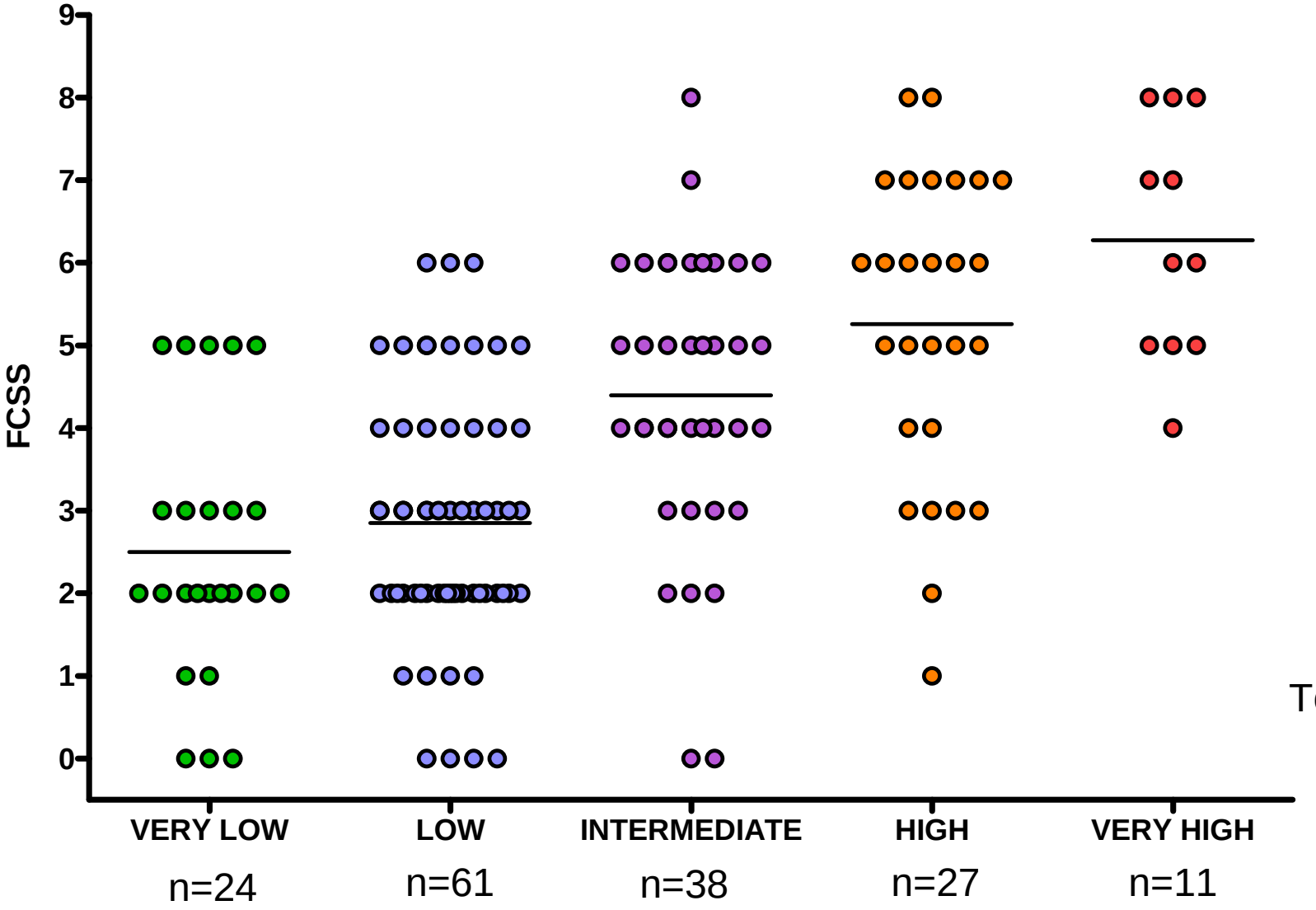
De FCSS correleert met de ‘international prognostic scoring system’ (IPSS)



Totaal n=169

Van de Loosdrecht et al, gedeeltelijk gepubliceerd in Blood 2008

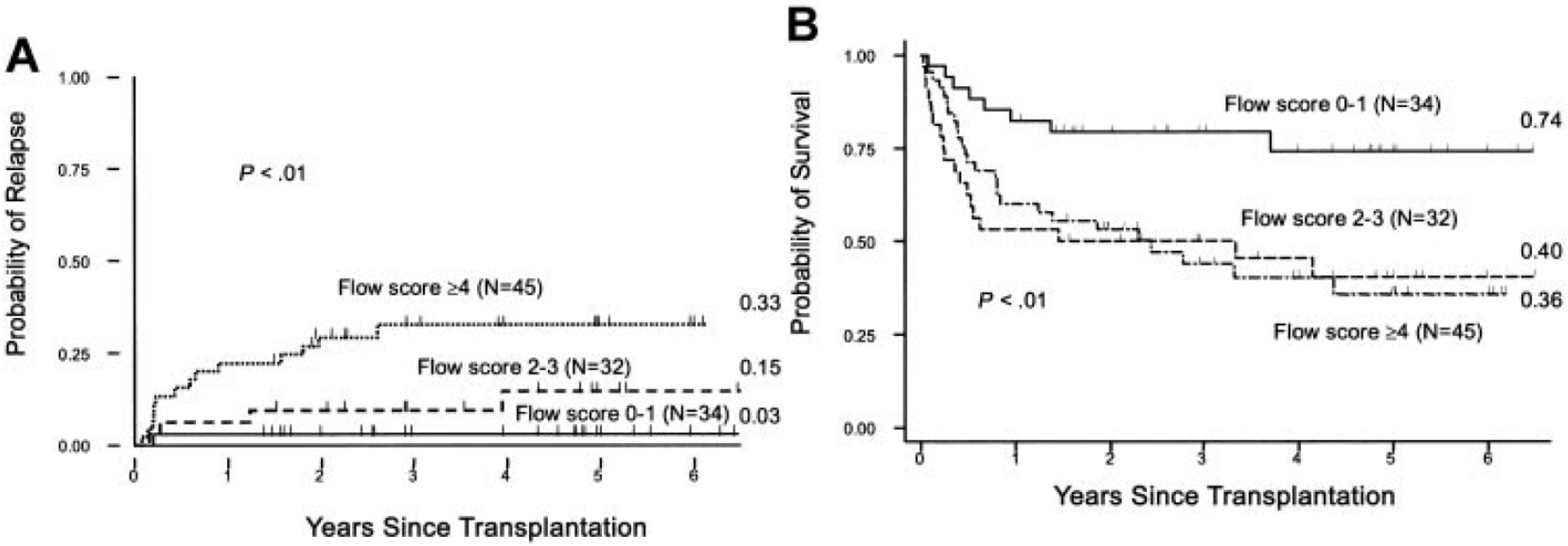
De FCSS correleert met de gereviseerde ‘international prognostic scoring system’ (IPSS-R)



Totaal n=161

Ongepubliceerde data, manuscript in voorbereiding

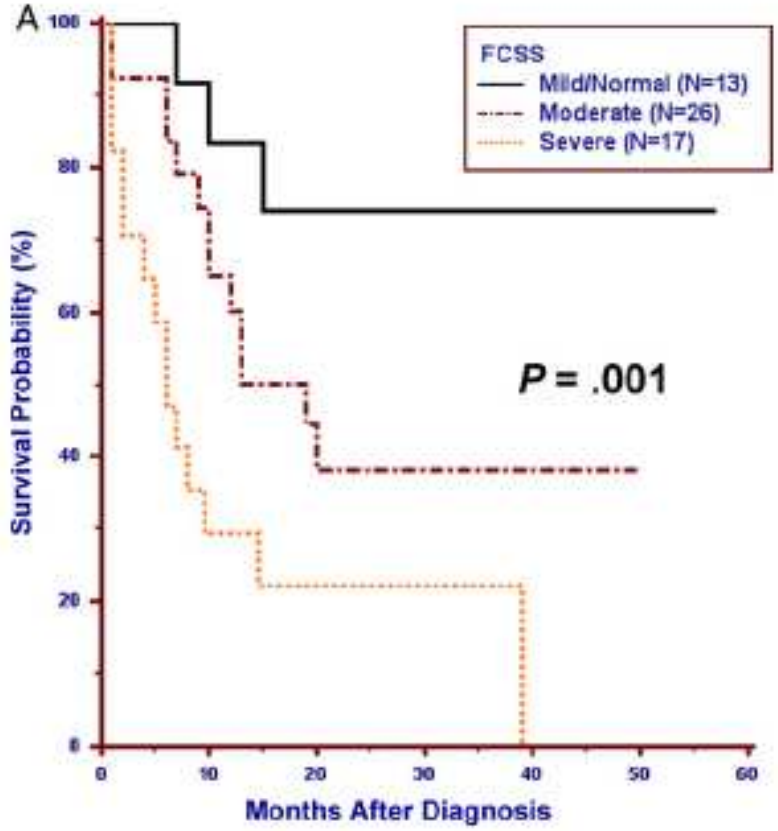
Een hoge FCSS geeft een hogere kans op ‘relapse’ na allogene stamceltransplantatie dan een lage FCSS



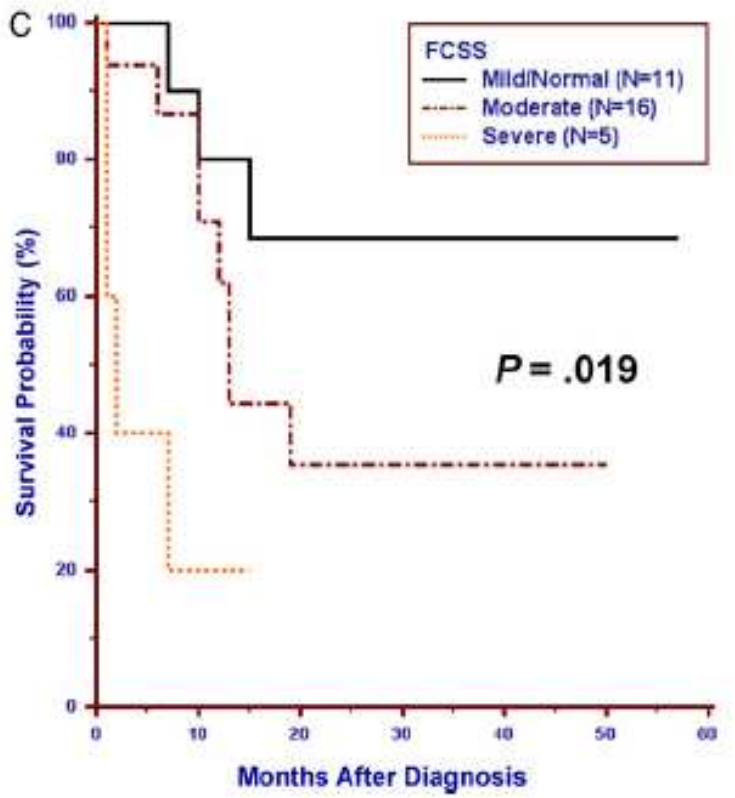
Wells et al. Blood 2003, Scott et al. Blood 2008

MDS patiënten met een normale FCSS hebben een Betere overleving dan patiënten met een ernstige FCSS

Hele groep MDS patiënten



RCMD patiënten

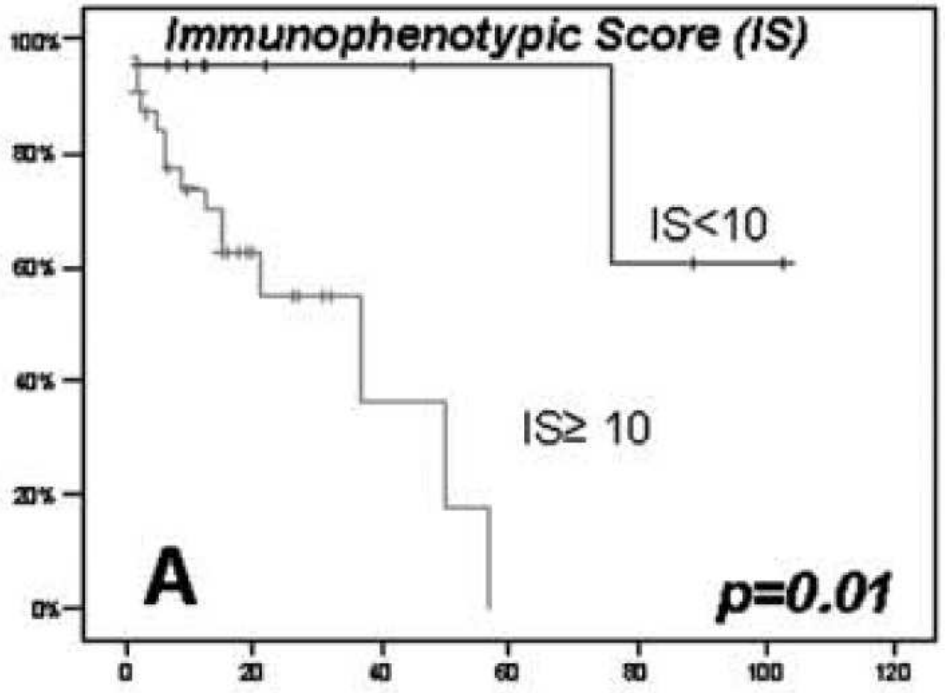


Chu et al. Leuk Res 2011

MDS patiënten met een normale FCSS hebben een betere overleving dan patiënten met een ernstige FCSS

83 variabelen uit

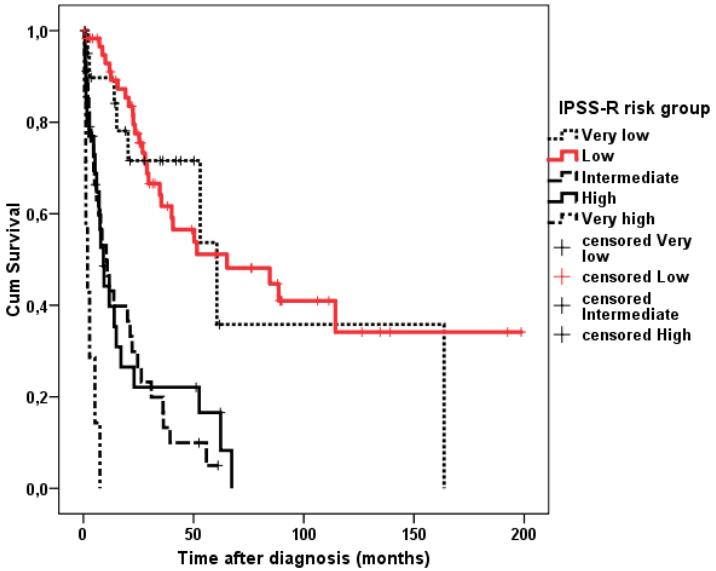
- Onrijp myeloïde en onrijp B lymfoïde cellen
- Uitrijpend myelomonocytair cellen
- Erytroïde cellen
- Basofiele granulocyten, pDC's mestcellen, rijpe B cellen

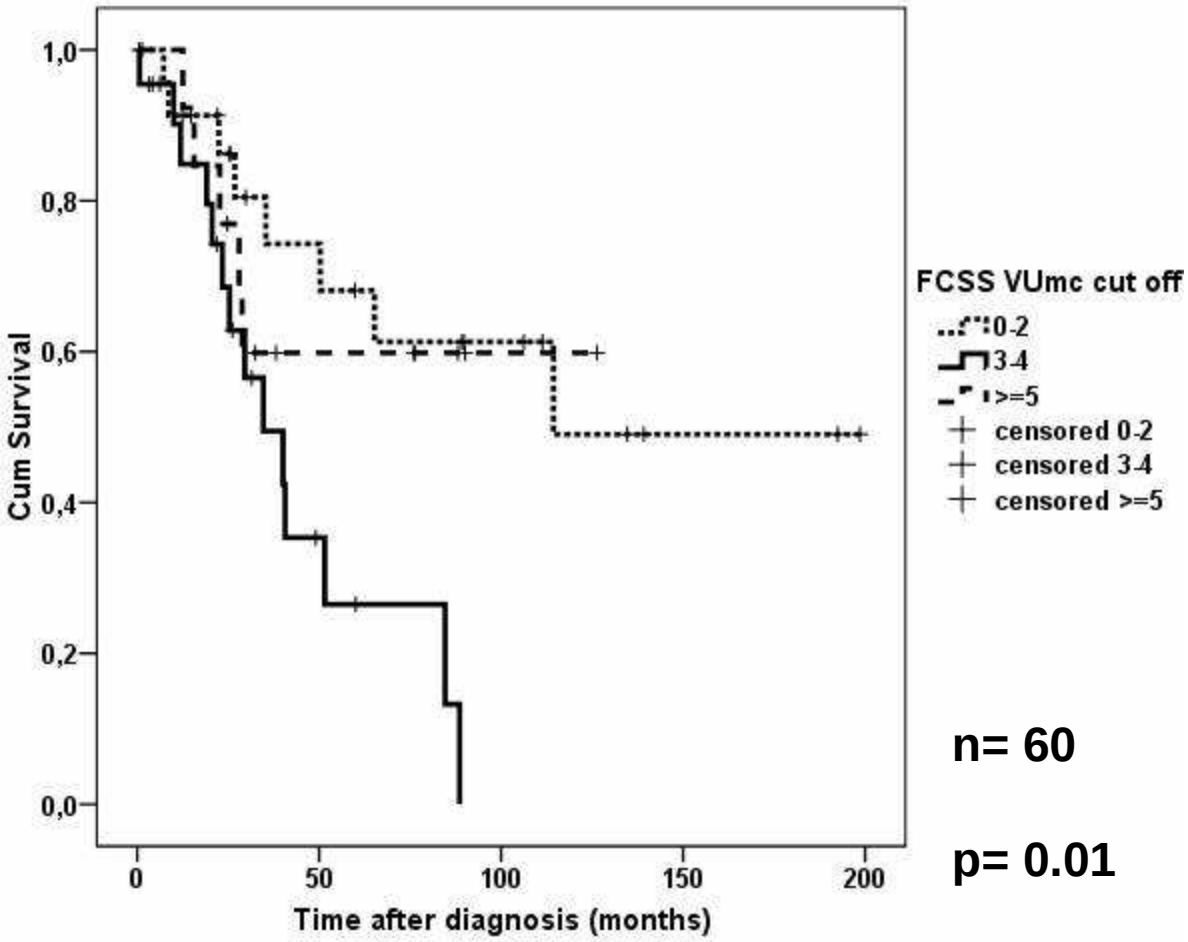


n=56

Matarraz et al. Clinical Cytometry 2010

The FCSS onderscheidt prognostische subgroepen binnen de IPSS-R laag risico groep



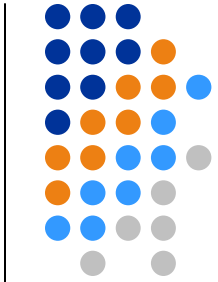


n= 60

p= 0.01

Ongepubliceerde data, manuscript in voorbereiding

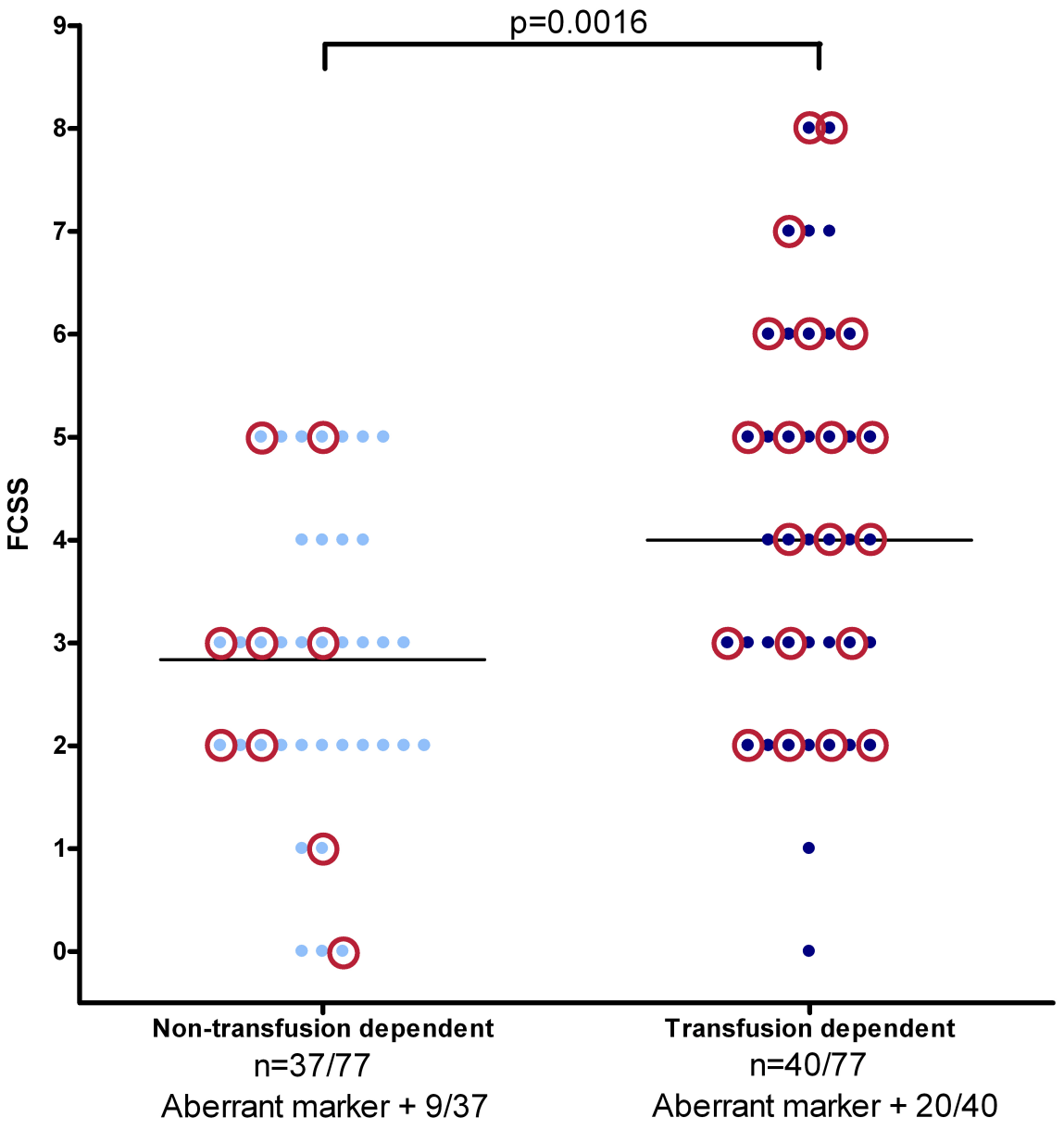
Toekomst



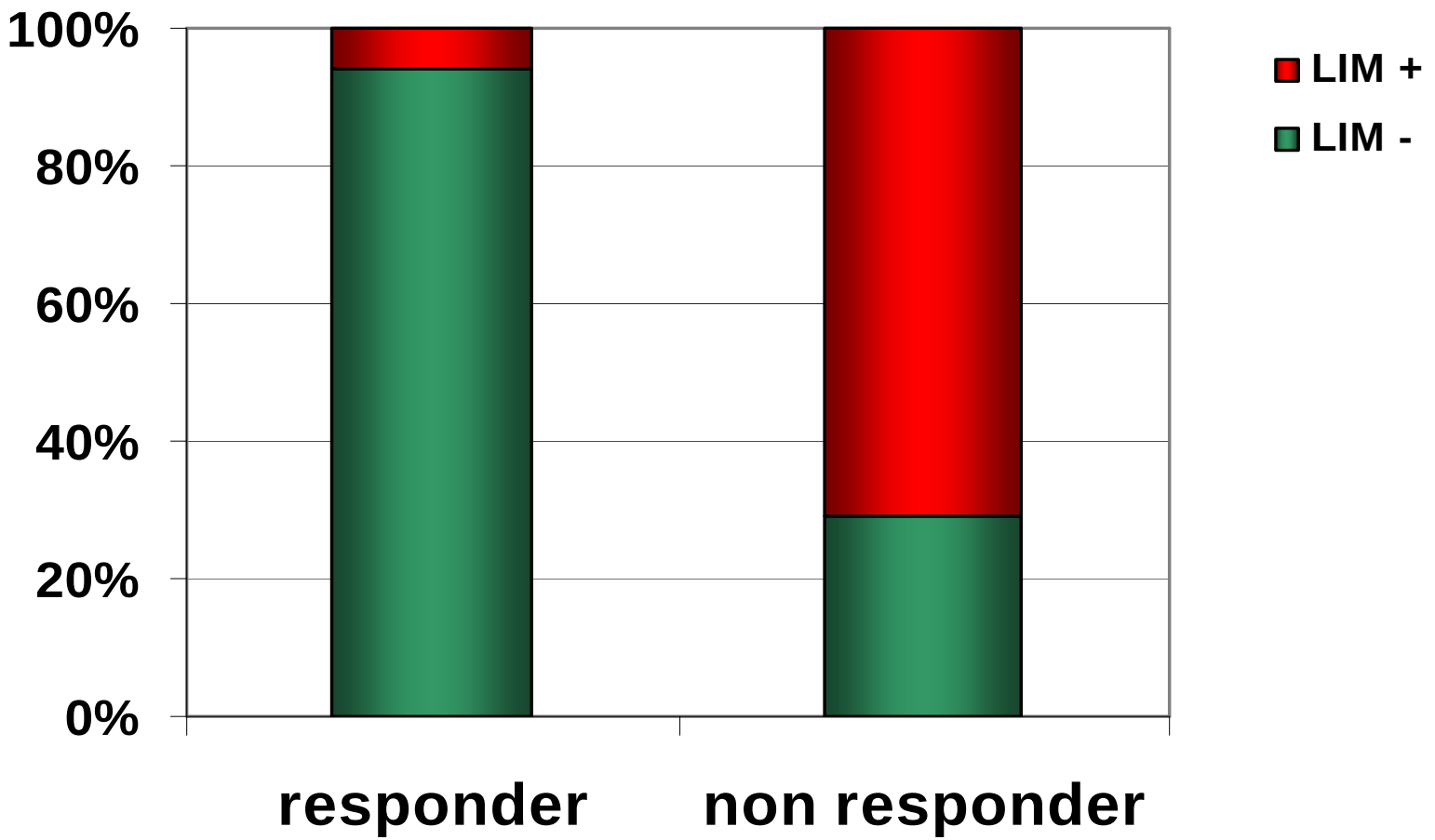
- Simplificeren en objectiveren flow cytometrische methode voor prognose

- Validatie onder andere door (inter)nationale samenwerking (Nederlandse werkgroep en European LeukemiaNet)

Transfusie afhankelijke patienten hebben vaker aberrante myeloide progenitoren dan transfusie onafhankelijke patienten

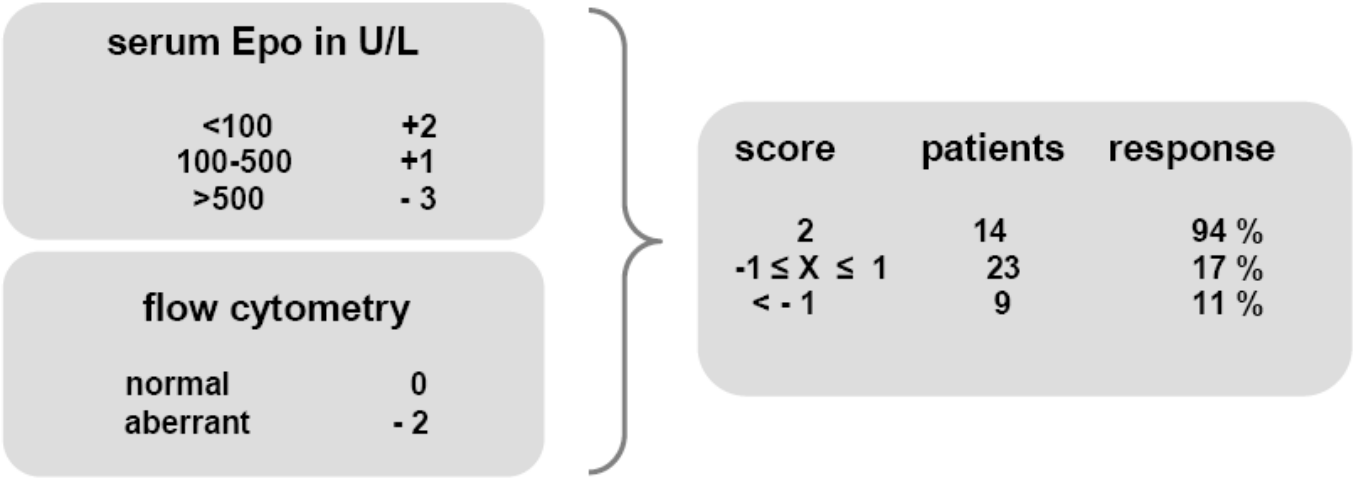


Vaker aberrante myeloïde progenitoren bij patiënten die niet responderen op Epo/G-CSF behandeling



Westers TM et al, Blood 2010

Voorspellen van de respons op behandeling met EPO/G-CSF in laag en intermediar-1 risico MDS patiënten



Westers TM et al, Blood 2010

Conclusie

Rol weggelegd voor flowcytometrie voor prognose van MDS

echter,

Versimpeling van methodes nodig met behoud van maximale prognostische informatie

Toekomst: validatiestudies

Doel: opname van flow cytometrie in klinische prognostische score systemen (nieuwe IPSS/WHO classificatie)