

Zespoły mielodysplastyczne niskiego ryzyka z delecją 5q

Low risk myelodysplastic syndromes with del5q

Aleksandra Butrym^{1,2}, Justyna Dietczenia¹, Grzegorz Mazur³

STRESZCZENIE

Zespół del5q stanowi jednostkę chorobową należącą do zespołów mielodysplastycznych. Charakteryzuje się ona niedokrwistością makrocytarną z towarzyszącą nadpłytkowością. Występuje najczęściej u kobiet i związany jest z niskim ryzykiem transformacji do ostrej białaczki. Obecnie standardową terapią jest leczenie lenalidomidem, które pozwala na osiągnięcie wyższego odsetka niezależnienia od transfuzji oraz odpowiedzi cytogenetycznych w grupie chorych z delecją 5q.

Słowa kluczowe: zespół mielodysplastyczny, zespół del5q, lenalidomid

SUMMARY

Del5q syndrome is myelodysplastic syndrome with well-known clinical manifestation of disease in the form of macrocytic anemia, which can be commonly accompanied by thrombocythemia. The disease is more common in women and is characterized by a relatively low percentage of transformation in acute myeloid leukemia. Currently the treatment of choice in this group of patients is lenalidomide, which allows to achieve higher rate of transfusion independence and cytogenetic responses.

Key words: Myelodysplastic syndrome, del5q, Lenalidomide

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 30.11.2012
Zaakceptowano: 3.12.2012

- ¹ Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski
² Katedra Fizjologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. Ludmiła Borodulin-Nadzieja
³ Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nacisnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Kierownik: dr hab. Grzegorz Mazur, prof. nadzw.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Aleksandra Butrym
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: 71 784 2755, fax: 71 784 01 12
e-mail: aleksandra.butrym@gmail.com

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (4): 331-335

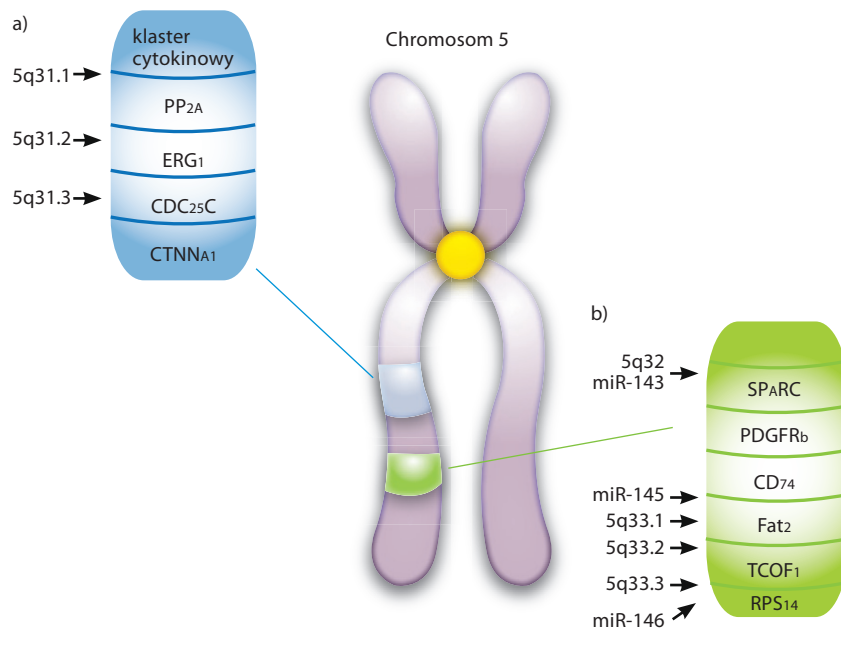
Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) to klonalne zaburzenia hematopoetycznej komórki macierzystej, które charakteryzują się obecnością bogatokomórkowego szpiku z cechami dyshematopoezy oraz obecnością cytopenii krwi obwodowej. Choroby te mogą przybierać postać o niskim ryzyku, w której celem jest leczenie cytopenii i zmniejszenie transfuzjozależności lub postać agresywną wysokiego ryzyka, kiedy znacząco ulega zwiększeniu ryzyko transformacji do ostrej białaczki mieloblastycznej. Delecja ramion długich chromosomu 5 jest jedną z najczęściej występujących rearanżacji obecnych w zespołach mielodysplastycznych i może pojawiać się jako samodzielna aberracja bądź też zespół złożonych zaburzeń cytogenetycznych. Na podstawie najnowszej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO; *World Health Organization*) wyodrębniono jednostkę chorobową izolowanej delecji, którą scharakteryzowano poprzez dobrze znane objawy kliniczne choroby: obecność mieloblastów w szpiku poniżej 5% oraz brak pałeczek Aurera [1]. Chorzy z izolowaną delecją 5q to najczęściej kobiety z niedokrwistością makrocytarną krwi obwodowej i towarzyszącą jej prawidłową wartością płytek lub też nadpłytkowością. Choroba charakteryzuje się stosunkowo niskim odsetkiem (10%) transformacji w ostrą białaczkę mieloblastyczną (AML;

acute myeloid leukemia) [2]. Jednak nie wszystkie przypadki zespołów mielodysplastycznych związanych z del5q powinny być traktowane jednakowo, gdyż na poziomie cytogenetycznym i histologicznym są odmiennymi jednostkami chorobowymi [3–6]. W swojej pracy Holtan i wsp. [3] wykazali, że na 130 chorych z zespołami mielodysplastycznymi i obecnością del5q, jedynie 5% spełniało kryteria typowego zespołu del5q [3].

Patogeneza molekularna zespołu del5q

Pierwszy raz zespół 5q- został opisany w roku 1974 przez grupę pod kierunkiem Van den Berghe [7]. W zespole mielodysplastycznym del5q i w ostrej białaczce mieloblastycznej z tą aberracją znajdują się dwa regiony ulegające delecji (CDR; *commonly deleted regions*) na chromosomie 5: region proksymalny, początkowo wiązany z zaawansowanym MDS i AML, oraz segment rozciągający się pomiędzy 5q31 i 5q32, wiązany z zespołem del5q9 [8]. W tym ostatnim zlokalizowanych jest 44 genów, które mogłyby być związane z patogenezą zespołu 5q- [9]. Ich ekspresja jest znacząco obniżona i związana z utratą jednego allelu. Do kandydatów należą geny supresorowe *SPARC*, *RPS14*, *α-catenina (CTNNA 1)* i *EGR-1 (early growth response gene-1)*. Stosując ba-



Ryc. 1. Lokalizacja bliższego i dalszego rejonu CDR, związanego z zespołem 5q- (na podstawie Padron i wsp. [2]). a) rejon proksymalny CDR – geny istotne z uwagi na wrażliwość na lenalidomid oraz związane z zaawansowaną postacią MDS i AML; b) rejon dystalny

danie przesiewowe interakcji funkcjonalnego RNA dla każdego z genów zlokalizowanych w CDR, wykazano, że jedynie wyłączenie genu *RPS14* upośledzało proliferację linii erytroidalnej, a z kolei nadekspresja rybosomalnego białka *RPS14* była wystarczająca do zachowania prawidłowej erytropoezy w pierwotnym zespole 5q-.

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że upośledzona biogeneza rybosomów może prowadzić do stabilizacji bądź aktywacji p53, co wpływa na powstanie niedokrwistości hipoplasytycznej i wzmożonej apoptozy prekursorów erytroidalnych w zespole 5q-. Jądrowe uwalnianie wolnych białek rybosomalnych jest wynikiem upośledzonej biogenezy rybosomów. W efekcie dochodzi do degradacji ludzkiego homologu białka *MDM2* (*Mouse double minute 2*) i stabilizacji p53 w uszkodzonych progenitorach [10]. W badaniach na modelu mysim ludzkiego zespołu 5q- wykazano, że inaktywacja TP53 prowadzi do całkowitego zachowania hematopoetycznego fenotypu, co pośrednio wskazuje na zależność patogenyzy choroby od p53 [10].

Ważną rolę w mechanizmie molekularnym choroby wydają się także odgrywać krótkie niekodujące RNA (microRNA, miR), które oddziałują poprzez promowanie degradacji lub translacji ich mRNA komplementarnych produktów genowych. Wykazano, że zlokalizowane na 5q33.1 i 5q33 miR-145 oraz miR-146 regulują *TIRAP* i *TRAF6* – efekторы wrodzonych sygnałów immunologicznych (Ryc.1) [2, 11]. Utrata alleliczna miR-145 i miR-146 u chorych z delecją 5q wiązała się z trombocytozą, neutropenią oraz dysplazją megakariocytów [12]. Dodatkowo uważa się, że

nadpłytkowość w zespole 5q- jest zależna od interleukiny 6 (IL-6), gdyż zarówno jej poziom, jak i ekspresja mRNA dla IL-6 są podwyższone.

Leczenie zespołu 5q-

Naturalny przebieg zespołów mielodysplastycznych jest bardzo zróżnicowany i w dużej mierze zależy od stratyfikacji ryzyka choroby. Jednakże zespół 5q- z definicji przynależy do grupy o niskim ryzyku, stąd w bardzo wielu przypadkach stosowane jest jedynie leczenie wspomagające. Większość chorych z klasycznym zespołem del5q z czasem staje się transfuzjozależna z towarzyszącym temu procesowi przeładowaniem żelazem [13]. Wykazano, że wiek, konieczność transfuzji w momencie rozpoznania oraz cechy dysgranulopoezy są niezależnymi czynnikami wpływającymi na skrócenie przeżycia u chorych z zespołem delecji ramienia długiego chromosomu 5 [14]. Początkowo strategie lecznicze były kierowane na cytokiny, których działanie miało nasilać apoptozę hematologicznych prekursorów (*tumor necrosis factor alpha* – *TNF-α*, *IL1-β*, *transforming growth factor* – *TGF-β*). Początkowo podjęto próbę zastosowania talidomidu, należącego do pierwszej generacji leków immunomodulujących, hamującego syntezę tych cytokin. Z jego zastosowaniem u około 20% chorych udało się uzyskać krótkotrwałą poprawę w zakresie linii erytroidalnej, jednak działania neurotoksyczne i umiarkowana aktywność kliniczna ograniczyły zastosowanie talidomidu w zespołach mielodysplastycznych.

Dopiero wprowadzenie bardziej skutecznego oraz mniej toksycznego lenalidomidu dało szansę uzyska-

nia długich odpowiedzi u chorych z zespołem del5q [11, 15–17]. W 2005 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; *Food and Drug Administration*) zaaprobowwała lenalidomid do leczenia chorych transfuzjozależnych z niedokrwistością w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim pośrednim-1 stopniu ryzyka oraz z obecnością del5q. Od tego czasu wykazano znaczącą poprawę efektów terapii w tej grupie chorych.

Mechanizm działania lenalidomidu w zespole 5q-

Mechanizm działania lenalidomidu w zespole del5q nadal pozostaje niejasny [18–20]. Niektóre z proponowanych aktywności zakładają: supresję cytokin, bezpośrednią cytotoksyczność oraz demetylację histonów [12]. Lek wykazuje aktywność hamującą wzrost erytroblastów del5q, ale nie wpływa na normalne komórki [21]. Indukuje on ekspresję genu *SPARC*, kodowanego przez region CDR zarówno u chorych z MDS 5q-, jak i zdrowych dawców. Lek indukuje apoptozę specyficzną dla komórek z aberracją 5q- po zahamowaniu cyklu komórkowego w fazie G2, poprzez blokadę kluczowych fosfataz (*Cdc25C* i *PP2A-Cα*), kodowanych przez proksymalny region CDR. Odkrycie, że lenalidomid oddziałuje na komórki w aktywnej fazie cyklu komórkowego, nie do końca wydaje się być zgodne z dotychczasowym rozumieniem biologii choroby. Z drugiej strony wiadomo, że upośledzona biogeneza rybosomów prowadzi do stabilizacji p53 i zahamowania cyklu komórkowego, co odpowiada za hipoplazję linii erytroidalnej w MDS [10]. Ostatnie doniesienia pokazały, że lenalidomid znosi zahamowanie p53 i pozwala komórce na ponowne aktywne wejście w cykl komórkowy właśnie poprzez zahamowanie fosfatazy PP2A. Nadekspresja *PP2A-Cα* w komórkach progenitorowych z del5q jest wystarczająca do przełamania działania lenalidomidu i reaktywacji p53 [22].

Lenalidomid w leczeniu MDS 5q-

Wykazano, że lenalidomid jest aktywny hematologicznie u chorych z MDS niskiego ryzyka, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie erytropoetyną. Przy czym pacjenci z del5q charakteryzowali się wyższym odsetkiem odpowiedzi (83%) w porównaniu z chorymi z prawidłowym kariotypem (57%) oraz z innymi aberracjami chromosomalnymi (12%) [23]. W swojej późniejszej pracy List i wsp. wykazali wysoką skuteczność lenalidomidu u chorych z niskim i pośrednim-1 stopniem ryzyka MDS oraz z zespołem del5q. U 76% badanych pacjentów wykazano zmniejszenie potrzeby transfuzji, a 67% chorych osiągnęło niezależność od transfuzji [24]. Odpowiedź cytogenetyczną na leczenie obserwowano u 73% chorych. Około

90% chorych osiągnęło niezależność od transfuzji w ciągu trzech miesięcy leczenia (zakres 1–49 tygodni, mediana 4,6 tygodnia). Analiza wieloczynnikowa w tym badaniu wykazała, że odpowiedź na lenalidomid była negatywnie uwarunkowana istnieniem małopłytkowości oraz zwiększonym zapotrzebowaniem na transfuzje.

W randomizowanym badaniu III fazy MDS-004 porównywano skuteczność dwóch dawek lenalidomidu (5 i 10 mg) u pacjentów transfuzjozależnych, z niskim i pośrednim-1 stopniem ryzyka [23]. Wykazano niezależność od transfuzji przez 26 tygodni i dłużej u 56% chorych leczonych lenalidomidem w dawce 10 mg, u 41% chorych leczonych lenalidomidem w dawce 5 mg i u 6% chorych leczonych placebo ($p < 0,001$ w ramionach 10 mg i 5 mg *versus* placebo). 24% chorych w ramieniu leczonym 10 mg uzyskało całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, natomiast w ramieniu leczonym 5 mg lenalidomidu – 11% (ramię placebo – 0%). Działania niepożądane w postaci neutropenii 3.–4. stopnia wystąpiły u 74% i 75% chorych odpowiednio do dawki lenalidomidu (15% w ramieniu placebo), natomiast małopłytkowość u 33% i 41% chorych leczonych odpowiednio 10 mg i 5 mg lenalidomidu (w ramieniu placebo u 2% chorych). Analiza chorych, którzy osiągnęli leczeniem lenalidomidem czas wolny od transfuzji >26 tygodni, wykazała, że jest to czas wolny od transformacji w ostrą białaczkę szpikową dłuży niż u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ($p = 0,021$). Czynniki przed leczeniem wpływającymi na przeżycie wolne od progresji do AML oraz całkowite przeżycie były: wyższy poziom ferrytyny, starszy wiek, duża liczba transfuzji. Odsetek mieloblastów w szpiku, cytopenie, zaburzenia cytogenetyczne oraz IPSS nie korelowały z ryzykiem progresji choroby.

W badaniu Le Bras i wsp. opisano leczenie lenalidomidem przez 48 tygodni w grupie 95 pacjentów z niskim i pośrednim-1 stopniem ryzyka MDS z del5q [21]. 63% chorych uzyskało leczeniem transfuzjonezależność. Mediana czasu do uzyskania uniezależnienia od transfuzji wynosiła 16 tygodni, natomiast średnie całkowite przeżycie po 16 miesiącach wynosiło 86%. W ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia neutropenia w stopniu 3.–4. wystąpiła u 62%, natomiast małopłytkowość w stopniu 3.–4. u 25% chorych, co prowadziło do redukcji dawki u 55% chorych.

Badanie pod kierownictwem Gohringa i wsp. [25] wykazało, że chorzy z del5q, którzy nie osiągnęli remisji cytogenetycznej ani odpowiedzi w zakresie linii erytroidalnej po leczeniu lenalidomidem, mają większe ryzyko transformacji w ostrą białaczkę. Po trzech i pięciu latach obserwacji od wejścia do badania odsetek kumulacyjny występowania AML wynosił 10% i 21%, odpowiednio, u chorych z odpowiedzią cytogenetyczną, natomiast u chorych, którzy nie uzy-

skali odpowiedzi, odpowiednio 46% i 60%. Progresa do AML wystąpiła u 37% chorych z MDS i izolowaną del5q oraz prawidłową liczbą blastów w szpiku, natomiast klonalną ewolucję cytogenetyczną obserwowano u 87% chorych. W ostatnio opublikowanej pracy Tehrani i wsp. [26] wykazano istnienie rzadkiej i wyróżniającej się fenotypowo macierzystej komórki nowotworowej del5q, która była oporna na leczenie lenalidomidem w momencie całkowitej klinicznej i cytogenetycznej remisji. Najprawdopodobniej istnienie takiej komórki macierzystej może warunkować nawroty choroby po okresach remisji, mimo trwającego leczenia lenalidomidem. Ciekawy przypadek transformacji w ostrą białaczkę opisali Breccia i wsp. [27]. U chorego z zespołem del5q, który uzyskał całkowitą remisję cytogenetyczną leczeniem lenalidomidem, po 16 miesiącach leczenia doszło do transformacji w AML. Z kolei opublikowana w 2011 roku analiza grupy francuskiej, porównująca przeżycie i częstość transformacji do AML u chorych leczonych lenalidomidem, nie wykazała różnic w częstości transformacji do ostrej białaczki w grupie z zastosowanym lekiem w porównaniu z grupą kontrolną [28, 29]. Przedstawione przypadki sugerują, że wszyscy chorzy odpowiadający na leczenie lenalidomidem powinni być ściśle monitorowani co 3–6 miesięcy, nie tylko badaniem FISH, ale i konwencjonalną analizą cytogenetyczną.

Lenalidomid także wykazuje aktywność u chorych uprzednio nim leczonych, u których uzyskano odpowiedź, odstawiono lek, a następnie doszło do nawrotu. Radkowski i wsp. przedstawili retrospektywną analizę pięciu pacjentów niskiego ryzyka z del5q MDS, po reekspozycji na lenalidomid. Wszyscy chorzy uzyskali niezależność od transfuzji po leczeniu lenalidomidem, a następnie obserwowano u nich nawrót do transfuzjozależności [30]. Chorzy ponownie otrzymywali leczenie w dawkach od 5 mg co drugi dzień do 10 mg w dniach 1.–21./28 dni. 3 z 5 (60%) uzyskało transfuzjoniezależność po reekspozycji, przy czym mediana wzrostu wartości hemoglobiny w czasie leczenia wynosiła 4,4 g%, a mediana trwania niezależności od transfuzji – 27,3 miesiąca.

Według obecnie dostępnych danych, lenalidomid w dawce 10 mg pozostaje wyborem pierwszej linii w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z aberracją 5q-, ponieważ powoduje uzyskanie wyższych odsetków transfuzjoniezależności i odpowiedzi cytogenetycznej na leczenie.

Nowe kierunki w leczeniu MDS 5q-

Lenalidomid wykazuje dużą skuteczność w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z delecją ramienia chromosomu 5, jednakże po odstawieniu leku często dochodzi do nawrotu choroby w postaci trans-

fuzjozależności. Nowe leki ukierunkowane są na przywrócenie homeostazy p53 poprzez zastosowanie antysensownych oligonukleotydów (np. cenersen) lub nedylujących inhibitorów białek rybosomalnych (np. MLN4294) [31]. Inną grupę poddaną obecnie badaniom stanowią leki oparte na białkach MAPK (*mitogen activated protein kinase*), do których należy P38 α . Odgrywają one kluczową rolę w regulacji odpowiedzi apoptotycznej na cytokiny hamujące hematopoezę w prekursorach hematopoetycznych. W fazie badań znajduje się inhibitor MAPK – ARRAY-614 mający na celu przywrócenie prawidłowej hematopoezy. Nowe leki celujące bezpośrednio w patomechanizm choroby mogą w przyszłości zapewnić dłuższe odpowiedzi na leczenie u chorych z zespołami 5q-.

Piśmiennictwo:

- Hasserjian R, Le Beau MM, List AF. Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). [In] Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008:102–103.
- Padron E, Komrokji R, List AF. Biology and treatment of the 5q- syndrome. *Expert Rev Hematol* 2011;4:61–69.
- Holtan SG, Santana-Davila R, Dewald GW i wsp. Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the pre-lenalidomide era. *Am J Hematol* 2008;83:708–713.
- Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q). *Hematologia* 2010;1:71–79.
- List A, Kurtin S, Roe DJ i wsp. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549–557.
- Geyer JT, Verma S, Mathew S i wsp. Bone marrow morphology predicts additional chromosomal abnormalities in patients with myelodysplastic syndrome with del(5q). *Hum Pathol* 2012; doi:pii: S0046-8177(12)00198-0. 10.1016/j.humpath.2012.05.022.
- Van den Berghe H, Cassiman JJ i wsp. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature* 1974;251:437–438.
- Komrokji RS, List AF. Role of lenalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 2011;38:648–657.
- Giagounidis AA, Germing U, Wainscoat JS, Boulwood J, Aul C. The 5q- syndrome. *Hematology* 2004;9:271–277.
- Barlow JL, Drynan LF, Hewett DR i wsp. A p53-dependent mechanism underlies macrocytic anemia in a mouse model of human 5q- syndrome. *Nat Med* 2010;16:59–66.
- Oliva EN, Cuzzola M, Aloe Spiriti MA. i wsp. Biological activity of lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del5q: results of gene expression profiling from a multi-center phase II study. *Ann Hematol*. 2012 Sep 16. [Epub ahead of print]

12. Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B i wsp. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. *Nat Med* 2010;16:49–58.
13. Douet-Guilbert N, Basinko A, Eveillard JR i wsp. Three rearrangements of chromosome 5 in a patient with myelodysplastic syndrome: an atypical deletion 5q, a complex intrachromosomal rearrangement of chromosome 5, and a paracentric inversion of chromosome 5. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203:303–308.
14. Komrokji RS, Sekeres MA, List AF. Management of Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Art and Evidence. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:145–153.
15. Mukherjee S, Tiu RV, Sekeres MA. Blood consult: treating del(5q) myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:342–344.
16. Himmelmann A, Tchinda J. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients after short term therapy with lenalidomide: 2 new cases. *Leuk Res* 2012;36:656–657.
17. Butrym A, Mędraś E, Potoczek S, Wróbel T, Dziętczenia J, Mazur G. Długotrwała remisja choroby po zastosowaniu lenalidomidu w zespole del5q(-) – doświadczenie własne. *Acta Haematol Pol* 2011;42:325–330.
18. Boulwood J, Pellagatti A, McKenzie ANJ, Wainscoat JS. Advances in the 5q- syndrome. *Blood* 2010;116:5803–5811.
19. Kurtin SE, Demakos EP. An update on the treatment of myelodysplastic syndromes. *Clin J Oncol Nur* 2010;14:E29–E44.
20. Belickova M, Cermak J, Dostalova Merkerova M i wsp. Changes associated with lenalidomide treatment in the gene expression profiles of patients with del(5q). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:375–383.
21. Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, i wsp. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion—the GFM experience. *Leuk Res*. 2011 Nov;35(11):1444–8.
22. Wei S, Chen X, Rocha K et al. A critical role for phosphatase haplodeficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:12974–12979.
23. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D i wsp. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. *Blood* 2011;118:3765–3776.
24. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis i wsp. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456–1465.
25. Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, i wsp. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Ann Hematol*. 2010;89(4):365–74.
26. Tehranchi R, Woll PS, Anderson K i wsp. Persistent malignant stem cells in del(5q) Myelodysplasia in Remission. *N Engl J Med* 2010; 363:1025–1037.
27. Breccia M, Cennella L, Latagliata R i wsp. Sudden acute 21. leukemia transformation in MDS patient with del(5q) in complete cytogenetic remission after lenalidomide. *Leuk Res* 2011;doi:10.1016/j.leukres.2010.12.019
28. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM i wsp. WHO-defined 27. myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia* 2010;24:1283–1289.
29. Adès L, Le Bras F, Sebert M i wsp. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2012;97:213–218.
30. Radkowski RM i wsp. Lenalidomide Reexposure After Short Interruption in Del(5q) MDS Patients at Relapse of Transfusion Dependence. *Blood*. 2010;116:abstract 1204.
31. Zhang Y, Lu H. Signaling to p53: ribosomal proteins find their way. *Cancer cell* 2009;16:369–377.