

Smjernice Guidelines

SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE BOLESNIKA S MIJELODISPLASTIČNIM SINDROMOM

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

NJETOČKA GREDELJ ŠIMEC, GORDANA KAIĆ, ANITA ŠKRTIĆ, ZORAN ŠIFTAR,
RUŽICA LASAN-TRČIĆ, TONI VALKOVIĆ, BILJANA JELIĆ PUŠKARIĆ, INGA MANDAC ROGULJ,
VIKTOR ZATEZALO, DAMIR NEMET, SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ*

Deskriptori: Mijelodisplastični sindrom – dijagnoza, genetika, klasifikacija, patologija, liječenje; Krvotvorne matične stanice – patologija; Koštana srž – patologija; Stanice koštane srži – patologija; Akutna mijeloična leukemija – patologija; Citološke tehnike – metode; Imunofenotipizacija; Citogenetska analiza; Prognoza; Analiza preživljenja; Procjena rizika – metode; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Radna skupina za mijelodisplastični sindrom Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM), Referalni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za dijagnostiku i liječenje mijelodisplastičnog sindroma te Hrvatsko hematološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora izradili su hrvatske smjernice za dijagnozu i liječenje mijelodisplastičnog sindroma (MDS). MDS je heterogena grupa klonskih bolesti matične hematopoetske stanice karakteriziranih neučinkovitim hematopoezom, displazijom, citopenijom i rizikom od transformacije u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Dijagnoza se postavlja na temelju morfoloških karakteristika stanica hematopoeze uz nadopunu citogenetskom analizom i imunofenotipizacijom koštane srži. Zbog velikih razlika u prirodnom tijeku bolesti, odnosno u vremenu do progresije u AML i u očekivanom preživljenju razvijeno je više sustava bodovanja kojima se određuje stupanj rizika od bolesti. Liječenje pacijenta s MDS-om temelji se na stupnju rizika od bolesti i individualnom riziku od liječenja.

Descriptors: Myelodysplastic syndrome – classification, diagnosis, genetics, pathology, therapy; Hematopoietic stem cells – pathology; Bone marrow – pathology; Bone marrow cells – pathology; Leukemia, myeloid, acute – pathology; Cytological techniques – methods; Immunophenotyping; Cytogenetic analysis; Prognosis; Survival analysis; Risk assessment – analysis; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Myelodysplastic syndrome Working Group of the Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (KROHEM), Referral center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia for diagnostics and treatment of MDS, as well as the Croatian Society for Haematology of the Croatian Medical Association have made Croatian guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). MDS is a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell disorders characterized by ineffective hematopoiesis, dysplasia, cytopenia and risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML). Diagnosis is based on morphological characteristics of hematopoietic cells supplemented with the cytogenetic analysis and bone marrow flow cytometry. Due to great differences in the natural course of the disease, i.e. time to progression to AML and the expected time of survival several scoring systems have been developed to determine the disease risk. The treatment of patients with MDS is based on the risk factors of the disease as well as the individual risk of treatment.

Liječ Vjesn 2017;139:1–11

Mijelodisplastični sindrom (MDS) heterogena je grupa klonskih bolesti matične hematopoetske stanice karakteriziranih neučinkovitim hematopoezom koja se morfološki očituje displazijom, citopenijom u perifernoj krvi te povećanim rizikom od transformacije bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).¹ Incidencija MDS-a u općoj populaciji iznosi 3 – 5/100.000 stanovnika, uz znatan porast incidencije u višoj životnoj dobi te u populaciji starijih od 70 godina doseže 40 – 50/100.000.^{2–6} Najčešće je uzrok nastanka MDS-a nepoznat, a u oko 10% bolesnika može se povezati s ranijom izloženosti citostatskom liječenju, radioterapiji ili transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica i solidnih organa.^{7–9} Mnogobrojne genske abnormalnosti govore u prilog činjenici da u patogenezi MDS-a sudjeluju različiti molekularni mehanizmi.¹⁰ Dijagnoza se postavlja na temelju citološke analize aspirata koštane srži, no za određivanje stupnja rizika od bolesti uz poznavanje klinič-

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KB Merkur** (dr. sc. Njetočka Gredelj Šimec, dr. med.; Inga Mandac Rogulj, dr. med.; Viktor Zatezalo, dr. med.; prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić, dr. med.), **Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, KB Merkur** (prim. dr. sc. Gordana Kaić, dr. med.; Biljana Jelić Puškarić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur** (doc. dr. sc. Anita Škrtić, dr. med.), **Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, KB Merkur** (mr. sc. Zoran Šiftar, spec. med. biokem.), **Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med.), **Citogenetski laboratorij, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (mr. sc. Ružica Lasan-Trčić, dipl. ing. biol.), **Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Nj. Gredelj Šimec, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KB Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail: njgredelj@gmail.com

Primljeno 26. listopada 2015., prihvaćeno 10. studenoga 2016.

kih i laboratorijskih parametara potrebna je citogenetska analiza. Zbog izuzetno heterogenoga prirodnog tijeka bolesti odluka o načinu liječenja, kao i o vremenu njegova početka često je izazov. Određeni broj bolesnika s MDS-om može se godinama samo klinički pratiti, uz očekivano preživljenje koje se neće bitno razlikovati od preživljenja opće populacije iste dobi. S druge strane, dio bolesnika treba što raniji početak aktivnog i agresivnog liječenja, uključujući i transplantaciju alogeničnih matičnih stanica.¹¹

Ove su smjernice donesene konsenzusom članova Krohema na temelju izlaganja i prijedloga članova Radne skupine za MDS bez financijske pomoći, a u skladu s dostupnim literaturnim podacima i dijagnostičkim i terapijskim postupnicima europskih i američkih grupa za liječenje MDS-a. Smjernice su namijenjene svim liječnicima koji sudjeluju u dijagnostičkom postupku i u liječenju bolesnika s MDS-om. Prilagođene su trenutačnim mogućnostima zdravstvene skrbi o bolesnicima s MDS-om u Hrvatskoj, ali u nekim dijelovima predviđaju i njezino unapređenje.

Dijagnostički postupak

Dijagnoza se postavlja na temelju morfoloških karakteristika stanica hematopoeze uz nadopunu nalaza citogenetskom analizom i imunofenotipizacijom koštane srži.

Dijagnostički postupak treba započeti neinvazivnim procedurama radi isključivanja drugih uzroka citopenije, u prvom redu detaljnom anamnezom s kliničkim pregledom te krvnom slikom, osnovnim biokemijskim pretragama i citološkom analizom perifernoga krvnog razmaza.

Kod sumnje na MDS anamneza mora biti detaljna s posebnim osvrtom na prijašnje bolesti i liječenje, kao i podatke o izloženosti toksičnim tvarima i ionizirajućem zračenju.

Klinički pregled također mora biti detaljan i treba obuhvatiti sve organske sustave, uz dodatne testove ovisno o dobi i komorbiditetu. Kod svih bolesnika nužno je napraviti rendgenogram srca i pluća, EKG i ultrazvuk abdomena.

Od laboratorijskih pretraga uz krvnu sliku potrebno je odrediti broj retikulocita, jetrene i bubrežne funkcionalne testove, razinu željeza, zasićenost transferina i feritin, razinu beta2-mikroglobulina u serumu te koncentraciju eritropoetina, vitamina B₁₂ i folne kiseline u serumu.

Dijagnostički će se postupak ovisno o tim nalazima te kliničkoj sumnji na mogući drugi uzrok citopenije nadopuniti Coombsovim testom, elektroforezom hemoglobina, određivanjem hormona štitnjače, markerima hepatitisa, serologijom na citomegalovirus ili parvo-B19 virus ili drugim potrebnim testovima.

Kod dijela bolesnika potrebno je isključiti paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju (PNH) određivanjem hemosiderina u prvome jutarnjem urinu i zastupljenosti CD55 i CD59 na granulocitima i eritrocitima periferne krvi. Dijagnostiku PNH potrebno je napraviti i kod bolesnika s hipoplastičnim MDS-om, kao i kod onih s aplastičnom anemijom, jer je poznato preklapanje ovih triju entiteta¹² (tablica 1.).

U dijela bolesnika s citopenijom ni nakon višestruko provedene i opsežne dijagnostičke obrade nije nađen hematološki ili nehematološki uzrok citopenije niti su zadovoljeni minimalni kriteriji za postavljanje dijagnoze MDS-a. Ako citopenija traje duže od 6 mjeseci, odnosno ako je prisutna anemija definirana vrijednostima hemoglobina ispod 110 g/L i/ili neutropenija s vrijednostima neutrofila ispod $1,5 \times 10^9/L$ i/ili trombocitopenija definirana vrijednošću trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ bez znatne displazije i bez prisutnih kromosomskih anomalija, možemo reći da se radi o idiopatskoj citopeniji nejasna značenja (*idiopathic cytopenia of uncer-*

Tablica 1. Dijagnostička obrada citopenije pri sumnji na mijelodisplaziju

Table 1. Diagnostic workup in suspected myelodysplasia

Obavezna početna obrada Essential initial workup	– kompletna krvna slika, retikulociti / complete blood count, reticulocytes – biokemijske pretrage (AST, ALT, GGT, LDH, GUK, bilirubin, kreatinin, željezo, UIBC, TIBC, feritin, beta-2-mikroglobulin, elektroforeza serumskih bjelančevina) / biochemistry (AST, ALT, GGT, LDH, glucose, bilirubin, creatinine, iron, UIBC, TIBC, ferritin, beta2-microglobulin, serum protein electrophoresis) – koncentracija eritropoetina, koncentracija vitamina B ₁₂ i folne kiseline / erythropoietin level, concentration of vitamin B12 and folic acid – citološki leukogram, citološka analiza aspirata koštane srži, biopsija koštane srži, kariogram, fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija / peripheral blood smear, bone marrow aspirate, bone marrow biopsy, karyogram, fluorescent <i>in situ</i> hybridization – elektrokardiogram, rendgen organa srca i pluća, ultrazvuk abdomena / electrocardiogram, chest X-ray, abdominal ultrasound
Proširena obrada Additional workup	– protočna citometrija punktata koštane srži / flow cytometry of bone marrow aspirate – protočna citometrija periferne krvi na CD55 i CD59, hemosiderin u urinu / flow cytometry of peripheral blood on CD55 and CD 59, urine hemosiderin – Coombsov test, elektroforeza hemoglobina / Coombs test, hemoglobin electrophoresis – hormoni štitnjače / thyroid hormones – markeri hepatitisa, serologija na citomegalovirus i parvo-B19 virus / serum markers of hepatitis, cytomegalovirus and parvo B19 virus serology – ehokardiografija / echocardiography

tain significance – ICUS). Ako postoji znatna displazija (> od 10%) bez prisutne citopenije ili uz minimalnu citopeniju, radi se o idiopatskoj displaziji nejasna značenja (*idiopathic dysplasia of uncertain significance* – IDUS).¹³⁻¹⁶ Unatoč tomu što ovi entiteti nisu uvršteni u klasifikaciju mijeloidnih neoplazma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008.,¹³ oni se sve više rabe u svakodnevnoj praksi, a sve je više uvriježeno mišljenje da se radi o ranoj fazi MDS-a. Bolesnici s ICUS-om i IDUS-om moraju biti pažljivo praćeni zbog dva razloga; prvi je mogućnost razvoja MDS-a, a drugi je moguća pogreška pri postavljanju dijagnoze, odnosno zamjena ICUS-a ili IDUS-a s MDS-om niskog rizika.¹⁷

Analiza koštane srži: citomorfološka analiza, patohistološka analiza, citogenetska analiza i protočna citometrija

Citomorfološka analiza razmaza periferne krvi (PK) i aspirata koštane srži (AKS) važna je karika u kliničkoj obradi citopenija, dijagnostici MDS-a i diferencijalnoj dijagnozi prema drugim uzrocima i bolestima. Klinički citolog mora dati detaljan i sveobuhvatan morfološki nalaz uključujući tip i stupanj displazije hematopoetskih loza (eritropoeze, granulopoeze, trombopoeze), postotak nezrelih stanica u PK i AKS-u te postotak patoloških, prstenastih (engl. *ring*) sideroblasta prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2008. godine¹³ (tablica 2.).

Displastične promjene stanica granulopoeze očituju se pseudo - Pelger-Huětovom anomalijom, bizarnim segmentiranjem jezgara te hipogranuliranošću citoplazme (disgranulopoeza). Diseritropoeza uključuje megaloblastoidne promjene, pupanje i fragmentiranje jezgara, međunuklearne mostiče, multinukleaciju te prisutnost prstenastih sideroblasta. Prisutnost patuljastih megakariocita (mikromegakariocita), hipobululacija i multinukleacija jezgara megakariocita karakteriziraju distrombopoezu.^{18,19}

Tablica 2. Karakteristike periferne krvi i koštane srži u mijelodisplastičnim sindromima (MDS)
Table 2. Characteristics of peripheral blood and bone marrow in myelodysplastic syndromes (MDS)

Podtip MDS-a Subtype of MDS	Karakteristike periferne krvi Characteristics of peripheral blood	Karakteristike koštane srži Characteristics of bone marrow
Refraktorna citopenija s unilinijskom displazijom / Refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD)	<ul style="list-style-type: none"> • Unicitopenija ili bicitopenija / unicytopenia or bicytopenia • < 1% blasta / < 1% blasts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilinijska displazija: ≥ 10% stanica u jednoj mijeloidnoj lozi / unilineage dysplasia: ≥ 10% cells in a one myeloid lineage • < 5% blasta / < 5% blasts • < 15% prstenastih sideroblasta / < 15% ring sideroblasts
Refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima / Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemija / anemia • Bez blasta / no blasts 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 15% prstenastih sideroblasta / ≥ 15% ring sideroblasts • Samo eritroidna displazija / erythroid dysplasia only • < 5% blasta / < 5% blasts
Refraktorna citopenija s multilinijskom displazijom / Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenija/je / cytopenia/s • < 1% blasta / < 1% blasts • Bez Auerovih štapića / no Auer rods • < 1 x 10⁹/L monocita / < 1 x 10⁹/L monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> • Displazija na ≥ 10% stanica u ≥ dvije mijeloidne loze / dysplasia in ≥ 10% cells and in ≥ two myeloid lineages • < 5% blasta / < 5% blasts • Bez Auerovih štapića / no Auer rods • ± 15% prstenastih sideroblasta / ± 15% ring sideroblasts
Refraktorna anemija s viškom blasta 1 / Refractory anemia with excess of blasts-1 (RAEB-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenija/je / cytopenia/s • < 5% blasta / < 5% blasts • Bez Auerovih štapića / no Auer rods • < 1 x 10⁹/L monocita / < 1 x 10⁹/L monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilinijska ili multilinijska displazija / uni- or multilineage dysplasia • 5 – 9% blasta / 5 – 9% blasts • Bez Auerovih štapića / no Auer rods
Refraktorna anemija s viškom blasta 2 / Refractory anemia with excess of blasts-2 (RAEB-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenija/je / cytopenia/s • 5 – 19% blasta / 5 – 19% blasts • Auerovi štapići ± / Auer rods ± • < 1 x 10⁹/L monocita / < 1 x 10⁹/L monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilinijska ili multilinijska displazija / uni- or multilineage dysplasia • 10 – 19% blasta / 10 – 19% blasts • Auerovi štapići ± / Auer rods ±
MDS s izoliranom del(5q) / MDS associated with isolated del(5q) (MDS-del(5q))	<ul style="list-style-type: none"> • Anemija / anemia • Normalan ili povećan broj trombocita / normal or increased platelet count • < 1% blasta / < 1% blasts 	<ul style="list-style-type: none"> • Normalan do povećan broj megakariocita s hipolobuliranim jezgrama / normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei • < 5% blasta / < 5% blasts • Izolirana del(5q) / isolated del(5q) • Bez Auerovih štapića / no Auer rods
Neklasificirani mijelodisplastični sindrom / Myelodysplastic syndrome-unclassified (MDS-U)	<ul style="list-style-type: none"> • Citopenija/je / cytopenia/s • ≤ 1% blasta / ≤ 1% blasts 	<ul style="list-style-type: none"> • Displazija na < 10% stanica u jednoj ili više mijeloidnih loza uz prisutnost citogenetskih abnormalnosti koje se povezuju s MDS-om / dysplasia in < 10% cells in one or more myeloid lineages with cytogenetic abnormality presumptive for MDS • < 5% blasta / < 5% blasts
Refraktorna citopenija dječje dobi / Refractory cytopenia of childhood (RCC)	<ul style="list-style-type: none"> • < 2% blasta / < 2% blasts 	<ul style="list-style-type: none"> • U 75% slučajeva izražena hipocelularnost koštane srži / 75% of cases show bone marrow hypocellularity • Prisutnost displastičnih promjena / presence of dysplastic changes • < 5% blasta / < 5% blasts

Podtipovi refraktorne citopenije s unilinijskom displazijom (RCUD) jesu refraktorna anemija (RA), refraktorna neutropenija (RN) i refraktorna trombocitopenija (RT).

Kod refraktorne anemije s prstenastim sideroblastima (RARS) prisutne su displastične promjene samo na eritroidnoj lozi, nezrele stanice nisu umnožene, a glavna je značajka prisutnost 15% ili više prstenastih sideroblasta u AKS-u.

Refraktornu citopeniju s multilinijskom displazijom (RCMD) karakteriziraju citopenija/je s displazijom dviju ili više mijeloidnih loza. Broj blasta u PK manji je od 1%, a u AKS-u manji od 5%. Broj monocita manji je od 1 × 10⁹/L. Prstenasti sideroblasti mogu biti prisutni u broju manjem ili većem od 15%. Auerovi se štapići ne nalaze.

Refraktorna anemija s viškom blasta (RAEB) karakterizirana je povećanim udjelom blasta u PK i/ili AKS-u. Na temelju broja blasta razlikujemo RAEB-1 (< 5% u PK, 5 – 9% u AKS-u) i RAEB-2 (5 – 19% u PK, 10 – 19% u AKS-u).

Kao poseban podtip izdvaja se MDS s izoliranom del(5q) karakteriziran anemijom s drugim citopenijama ili bez njih i čestom trombocitopenijom. Koštana srž obično je normocelularna ili hipocelularna uz izraženu eritroidnu hipoplaziju, normalan ili povećan broj megakariocita, pretežno hipolobuliranih jezgara. Broj je blasta u PK < 1%, a u AKS-u < 5%.

U neklasificirani MDS (MDS-U) svrstavaju se njegovi oblici koji ne zadovoljavaju kriterije prije navedenih kategorija: RCUD ili RCMD s 1% blasta u PK, RCUD udružen

s pancitopenijom te MDS s citopenijom, ≤ 1% blasta u PK, < 5% blasta u AKS-u i displazijom izraženom na < 10% stanica jedne ili više mijeloidnih loza uz prisutnost kromosomskih abnormalnosti koje se povezuju s MDS-om.

AKS se obavezno nadopunjuje analizom iglene biopsije koštane srži (BKS) jer i jedna i druga morfološka metoda zasebno imaju ograničenja. Analiza BKS nužna je za određivanje celularnosti i arhitekture koštane srži, zbog čega ima posebnu važnost kod postavljanja dijagnoze hipocelularnog MDS-a (MDS-hipo)^{20,21} te određivanja stupnja fibroze koštane srži, odnosno postavljanja dijagnoze MDS-a s fibrozom (MDS-F).^{22,23}

Pri određivanju tipa MDS-a nužno je odrediti koje su stanične linije zahvaćene displazijom. Stanična displazija eritroidne i granulocitne loze analizira se ponajprije u citološkim razmazima PK i AKS-a. Displazija megakariocita prikladnije se može analizirati u BKS-u pogotovo u slučajevima kada se u AKS-u nalazi tek nekoliko megakariocita.

Morfološka analiza nezrelih hematopoetskih stanica/blastu u BKS-u ima ulogu u klasifikaciji MDS-a. Udio CD34-pozitivnih nezrelih stanica koristan je biljeg u razlikovanju MDS-a niskog rizika (RA, RARS, RCMD) od MDS-a visokog rizika (RAEB-1, RAEB-2). Atipične mnogožarišne nakupine CD34-pozitivnih stanica (engl. *abnormal multifocal accumulation of CD34+ cells* – AMA-CD34) pojavljuju se samo u MDS-u visokog rizika.

BKS je najčešće potrebno nadopuniti i imunohistokemijskim bojenjem, a osnovni biljezi koji bi se trebali rabiti u dijagnostici MDS-a uključuju mijeloperoksidazu, CD34, CD117/KIT, triptazu, CD61 ili CD42b, CD68 KP1 ili CD68 PG-M1 ili CD14, CD20, CD3, glikoforin A ili glikoforin C.

Za postavljanje dijagnoze ICUS-a i IDUS-a također je nužno napraviti analizu BKS-a.

Kod svih bolesnika s MDS-om potrebno je napraviti citogenetsku analizu koštane srži. Za tu analizu potreban je dovoljan broj stanica u diobi, odnosno valja analizirati najmanje 20 metafaza. Karakteristične citogenetske abnormalnosti identificiraju se konvencionalnom analizom kariotipa i/ili fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH).

Jednostavne kromosomske promjene uključuju numeričke promjene (monosomiju ili trisomiju), strukturnu promjenu u koju je uključen samo jedan kromosom (npr. inverzija ili intersticijska delecija ili intersticijska duplikacija) ili rjeđe balansirana translokacija u koju su uključena dva kromosoma. Najčešće kromosomske abnormalnosti MDS-a jesu delecija 5q, monosomija ili delecija 7q, trisomija +8, delecija 20q i gubitak Y-kromosoma. Gubitak tog kromosoma nalazi se i u osoba koje nisu hematološki pacijenti te se smatra da nema uloga u patogenezi MDS-a.^{24,25} Vrijednosti variraju prema tehnici koja se rabi u obradi koštane srži. Izolirana delecija 5q prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji klasificirana je kao 5q- sindrom.¹³ Ovakva citogenetska promjena smatra se prognostički povoljnom i s dobrim odgovorom na terapiju. No, kada je del(5q) ili rearanžman 5q uključen u kompleksni kariotip s drugim kromosomskim promjenama, očekuje se nepovoljan ishod. U 10 – 15% pacijenata javlja se kompleksni kariotip s multiplim abnormalnostima, odnosno s 3 ili više abnormalnosti.^{26,27}

Ponavljane kromosomske abnormalnosti detektiraju se u stanicama koštane srži u približno 50% pacijenata s primarnim MDS-om. Ove su vrijednosti nešto niže nego one u pacijenata s *de novo* AML-om gdje se javljaju u 70 – 80% slučajeva, dok kod uznapredovalog MDS-a sličnosti u kromosomskim aberacijama rastu i približavaju se onima u *de novo* AML-u.

Osim pri postavljanju dijagnoze citogenetika ima važno mjesto i u praćenju bolesti. Poznato je da tijekom progresije bolesti dolazi do novih citogenetskih abnormalnosti. Zbog toga se kod bolesnika koji pri postavljanju dijagnoze nisu imali kromosomske abnormalnosti ili su one bile niskog rizika, u slučaju znatne kliničke progresije bolesti preporučuje uz ponovnu analizu AKS-a napraviti i ponovnu citogenetsku analizu. Kod bolesnika s kromosomskim abnormalnostima citogenetikom se može pratiti odgovor na liječenje. Postizanje kompletne citogenetske remisije jedan je od krajnjih ciljeva liječenja.

Premda je imunofenotipizacija protočnom citometrijom u dijagnostici MDS-a uključena kao neobavezna dijagnostička metoda, multiparameterska analiza sve se više prepoznaje kao važno oruđe u dijagnozi i prognozi MDS-a. Literaturni podatci pokazuju da se analizom protočnom citometrijom mogu dokazati fenotipske abnormalnosti u mijeloidnoj i monocitnoj populaciji stanica kojima se razlikuju pacijenti s MDS-om od onih s drugim hematološkim bolestima.^{28–30} Otkrivanje prisutnosti višestrukih imunofenotipskih aberacija ima veću prediktivnu vrijednost od pojedinačne.¹¹ Preduvjet za široku primjenu u kliničkoj praksi jesu standardizirane i međunarodno prihvaćene smjernice koje uključuju validaciju postojećih analiza i dogovor o primjenjenim tehnikama. Bodovni sustav validiran protočnom citometrijom (*flow cytometric scoring system* – FCSS) koji

korelira s IPSS-om objavili su Wells i sur. 2003.²⁹ Standardizirani protokol za analizu displazija protočnom citometrijom pacijenata sa sumnjom na MDS prihvaćen je i publikiran od *European LeukemiaNet Working Group* 2012.²⁸ Protokol uključuje uzorkovanje, rukovanje i obradu uzoraka, kao i minimalnu kombinaciju protutijela u 4-bojnoj ili višebojnoj analizi.

Analizom predloženih ključnih biljega treba se karakterizirati citopenija kao normalan nalaz, sugestivan ili dijagnostički nalaz za MDS. Nalaz bi trebao sadržavati i opis oblika fenotipskih abnormalnosti kao što su npr. nenormalan izražaj antigena na mijeloidnim progenitorskim stanicama, disgranulopoeza i/ili dismonocitopoeza ako su nađene najmanje dvije abnormalnosti.

Određivanje stupnja rizika

Budući da u ovoj heterogenoj grupi bolesti postoje velike razlike u prirodnom tijeku, odnosno u riziku od progresije u AML i u očekivanom preživljenju, preporuke o načinu liječenja MDS-a temelje se na njegovoj podjeli prema stupnju rizika, uz uzimanje u obzir dobi i komorbiditeta bolesnika.³¹ Prije početka liječenja za svakog je bolesnika nužno odrediti individualni rizik od liječenja te faktore rizika bolesti.³²

Dob je nezavisni negativni prognostički faktor preživljenja kod bolesnika s MDS-om, osobito ako se radi o MDS-u niskog rizika.³³ Drugi važan prognostički faktor preživljenja vezan za bolesnika jest ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) „performans status”.²⁶ Pokazalo se da u trenutku postavljanja dijagnoze više od 50% bolesnika ima barem jedan važni komorbiditet.³² S obzirom na navedeno, predloženo je više sistema bodovanja komorbiditeta koji su se pokazali dobrim prediktorima preživljenja.^{32,34,35} Prije početka liječenja ili pri promjeni strategije liječenja preporučuje se uz određivanje ECOG-statusa i određivanje MDS-CI (*MDS Specific Comorbidity Index*)³² ili CCI (*Chalson Comorbidity Index*)³⁶ te HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity*).

Izračun rizika prema *International Prognostic Scoring System* – IPSS – temelji se na broju blasta u koštanoj srži, stupnju citopenije i citogenetskim promjenama. Pokazalo se da se bolesnici klasificirani ovim bodovnim sustavom u četiri skupine rizika statistički značajno razlikuju prema preživljenju, kao i u vremenu do progresije u AML.³⁸ Najvećim nedostatkom IPSS-a smatra se činjenica da se među pacijentima s niskorizičnim MDS-om ne mogu razlikovati oni s vrlo dobrom prognozom od onih s intermedijarnom prognozom.^{39,40} *WHO classification-based Prognostic Scoring System* – WPSS – u bodovni sustav uvrštava i podtipove MDS-a prema klasifikaciji WHO-a, ponajprije jer je dokazano da uz refraktornu anemiju s ekscesom blasta tipa I i tipa II (RAEB 1 i RAEB 2) prognostičku vrijednost ima i podtip refraktorna citopenija s multilinijskom displazijom (RCMD). Osim navedenoga ovaj je sustav uključio i kategoriju ovisnosti o transfuzijama koja se također pokazala nezavisnim prediktorom preživljenja.^{33,39}

IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*) stratificira pacijente u pet kategorija jednako kao i WPSS, ali za razliku od IPSS-a i WPSS-a klasificira citogenetske abnormalnosti u pet kategorija te uključuje detaljniju stratifikaciju na temelju broja blasta u koštanoj srži, razine hemoglobina, broja neutrofila i trombocita.⁴¹ IPSS-R i WPSS potvrdili su svoju visoku prediktivnu vrijednost.⁴² S obzirom na to da su lijekovi koji se rabe u liječenju MDS-a odobreni na temelju studija u kojima su bolesnici klasificirani prema IPSS-u, nadalje je uz određivanje rizika prema

IPSS-R-u i WPSS-u, potrebno odrediti i IPSS. Stratifikacija prema IPSS-u i IPSS-R-u prikazana je u tablicama 3. i 4.

Postoji i niz faktora koji imaju prognostičko značenje, a nisu uvršteni u predložene sustave određivanja rizika. Dokazano je da je feritin nezavisni prediktor preživljenja kod pacijenata koji su ovisni o transfuzijama i u bolesnika nakon transplantacije.⁴³ Jednako je tako dokazana prognostička vrijednost LDH i beta2-mikroglobulina.⁴⁴ Poznato je da su nalaz fibroze koštane srži 2. ili 3. stupnja, kao i nakupina CD34+ stanica nezavisni negativni prediktori preživljenja.⁴⁵

Predloženo je više različitih prognostičkih skorova baziranih na nalazu protočne citometrije, no ni jedan od njih još nije preporučen kao rutinska metoda određivanja stupnja rizika kod MDS-a.^{46,47}

Dokazano je da su neke od mutacija kao što su TP53, RUNX1, EZH2, ETV 2, ASXL1, SFSF2, IDH1/IDH2, U2AF1 i ZRSFR2 povezane s lošijom prognozom nezavisno od IPSS-a, dok su druge kao TET2, SF3B1 i DNMT3A povezane s dobrom prognozom.⁴⁸ Na temelju recentnih dokaza o značenju somatskih mutacija čini se da će neke

od njih u budućnosti biti uključene u skorove rizika kod MDS-a.⁴⁹⁻⁵¹

Bez obzira na moguće veliko kliničko značenje parametara rizika vezanih uz rezultate protočne citometrije i somatske mutacije, ove metode još nisu našle svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao ni u smjericama za dijagnostiku MDS-a.^{11,31}

Liječenje MDS-a niskog rizika

Pacijenti koji imaju MDS niskog rizika i koji nisu ovisni o transfuzijama krvi mogu biti samo klinički praćeni. Ova preporuka rezultat je retrospektivne studije koja je pokazala da se očekivano preživljenje kod bolesnika s RA i izoliranom delecijom 5q, koji su stariji od 70 godina, bitno ne razlikuje od onoga opće populacije.⁴⁹ Jednako se tako pokazalo da se preživljenje pacijenata s MDS-om vrlo niskog rizika prema WPSS-u ne razlikuje znatno od onoga opće populacije iste dobi.³⁹

Kad se kod bolesnika razvije ovisnost o transfuzijama, potrebno je učiniti reevaluaciju stanja bolesti i dogovoriti terapijski pristup.

Rano otkrivanje bolesnika čija je bolest klasificirana kao niskorizična, ali koji imaju neki od prediktora loše prognoze, nov je pristup bolesnicima s MDS-om niskog rizika.⁵² Faktori nepovoljne prognoze kod bolesnika s niskim rizikom jesu mijelofibroza 2. i 3. stupnja, kromosomske anomalije svrstane u kategoriju nepovoljnih i vrlo nepovoljnih te prisutnost mutacije TP53, kao i niza drugih somatskih mutacija, koje imaju dokazanu ili moguću negativnu prediktivnu vrijednost, ali koje tek trebaju potvrditi svoje kliničko značenje.⁵³ Kako somatske mutacije još nisu uključene u službene smjernice grupe ELN MDS, zasad ih ne preporučujemo u rutinskoj obradi bolesnika s MDS-om. Mlađi bolesnici s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima kandidati su za rano liječenje transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.⁵⁴

Liječenje anemije

Anemija je glavni klinički problem bolesnika s MDS-om niskog rizika. U vrijeme dijagnosticiranja MDS-a 80% bolesnika ima anemiju, a njih oko 50% ima razinu hemoglobina nižu od 100 g/L,⁵⁵ s medijanom vrijednosti hemoglobina oko 95 g/L.⁵⁶ Vrijednost hemoglobina kod muškaraca ispod

Tablica 3. Internacionalni prognostički sustav bodovanja (IPSS)
Table 3. International Prognostic Scoring System (IPSS)

Varijabla Variable	Bodovi / Scores				
	0	0,5	1	1,5	2
Postotak blasta u koštanoj srži / Blasts in marrow	< 5	5 – 10	–	11–20	21–30
Kariotip / Karyotype*	Dobar / good	Intermedijarni / Intermediate	Loš / Poor	–	–
Broj citopenija / Cytopenias**	0 – 1	2 – 3	–	–	–

Stratifikacija rizika prema bodovima: Niski rizik (0); int-1 rizik (0,5 – 1,0); int-2 rizik (1,5 – 2,0); visoki rizik (≥ 2,5) / Risk stratification according to score: Low risk (0); int-1 risk (0.5 – 1.0); int-2 risk (1.5 – 2.0), high risk (≥ 2.5)

* Kariotip: Dobar: Normalan; –Y; delecija (5q); delecija (20q). Loš: Kompleksan (≥ 3 abnormalnosti); abnormalnost kromosoma 7. Intermedijarni: sve ostale abnormalnosti / Karyotype: Good: Normal; –Y; deletion (5q); deletion (20q). Poor: Complex (≥ 3 abnormalities); chromosome 7 abnormality. Intermediate: all other abnormalities

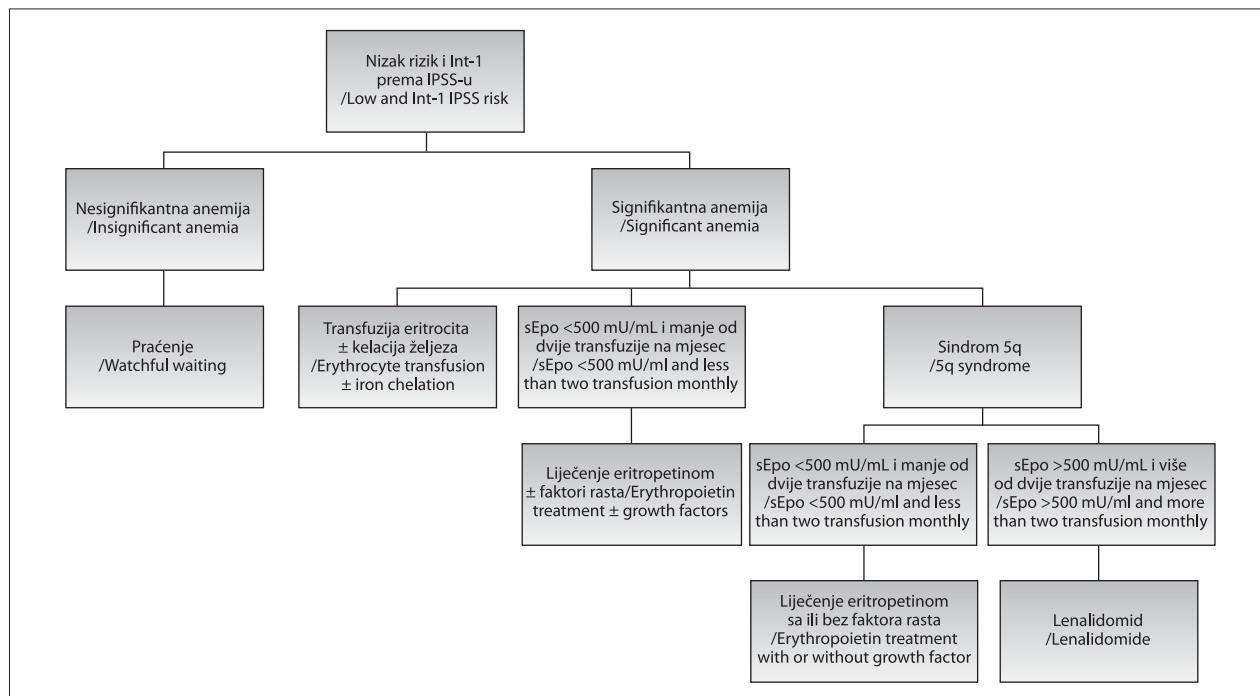
** Citopenije: Hemoglobin < 100 g/L; Neutrofili: < 1800/mikroL; Trombociti: < 100 x 10⁹/L / Cytopenias: Hemoglobin < 100 g/L; Neutrophils < 1800/mikroL; Platelets: < 100 x 10⁹/L

Tablica 4. Revidirani internacionalni prognostički sustav bodovanja (IPSS-R)
Table 4. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

Varijabla Variable	Bodovi / Scores						
	0	0,5	1	1,5	2,0	3,0	4,0
Kariogram / Karyogram*	Vrlo dobar / Very good	–	Dobar / Good	–	Intermedijarni / Intermediate	Loš / Poor	Vrlo loš / Very poor
Postotak blasta u koštanoj srži / Marrow blasts	≤ 2	–	> 2 to < 5	–	5 to 10	> 10	–
Hemoglobin / Hemoglobin (g/L)	> 100	–	80 – 100	–	< 80	–	–
Trombociti / Platelets (x10 ⁹ /L)	≥ 100	50 to 100	< 50	–	–	–	–
Apsolutni broj neutrofila / Absolute neutrophil count	≥ 0,8	< 0,8	–	–	–	–	–

Stratifikacija rizika prema bodovima: vrlo niski (0 – 1,5); niski (2,0 – 3,0); intermedijaran (3,5 – 4,5); visoki (5,0 – 6,0), vrlo visoki (> 6,0) / Risk stratification according to score: Very low (0 – 1.5); low (2.0 – 3.0); intermediate (3.5 – 4.5); high (5.0 – 6.0), very high (> 6.0)

* Kariogram: Vrlo dobar: –Y, delecija (11q). Dobar: Normalan, delecija (5q), delecija (12p), delecija (20q), delecija (5q). Intermedijarni: delecija (7q), +8, +19, i(17q), bilo koji pojedinačni ili dvostruki nezavisni klon. Loš: –7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including –7/del(7q), kompleksan: 3 abnormalnosti. Vrlo loš: kompleksan: >3 abnormalnosti / Karyogram: Very good: –Y, deletion (11q). Good: Normal, deletion (5q), deletion (12p), deletion (20q), deletion (5q). Intermediate: deletions (7q), +8, +19, i(17q), any single or double independent clone. Poor: –7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including –7/del(7q), complex: 3 abnormalities. Very poor: complex: > 3 abnormalities



Slika 1. Liječenje niskog i Int-1 rizika prema IPSS-u
Figure 1. Low and Int-1 IPSS risk treatment

90 g/L, a kod žena ispod 80 g/L nezavisni je prediktor preživljenja te znatno povećava rizik od smrti nevezane za transformaciju u AML i smrtnosti zbog srčanih komplikacija.¹ Jednako je tako poznato da vrijednosti hemoglobina iznad 120 g/L pozitivno utječu na kvalitetu života.⁵⁷

Lijekovi za stimuliranje eritropoeze (ESA) mogu smanjiti ili minimizirati potrebu za transfuzijama kod pacijenata s niskim ili umjereno rizičnim oblicima MDS-a. Eritropoetin potiče eritropoezu sprečavanjem apoptoze eritroidnih progenitora, a do nedjelotvornosti endogenog eritropoetina dolazi zbog jake upalne citokinske aktivnosti, poremećene signalizacije receptora, neadekvatne reakcije na hipoksiju u smislu preniske sekrecije eritropoetina te pojačane apoptoze kao značajke MDS-a.⁵⁸

Prema modelu Nordijske grupe za predviđanje odgovora na terapiju ESA, najbolji odgovor (61%) može se očekivati kod pacijenata s razinom serumskog eritropoetina ≤ 500 mU/mL, a koji su ovisni o transfuzijama eritrocita i trebaju manje od 2 jedinice koncentrata tih stanica (KE) na mjesec.⁵⁹ Preporuke za primjenu početne doze eritropoetina (EPO) alfa ili beta kreću se u široku rasponu doza od 30.000 do 80.000 IU sc. na tjedan^{11,60} ili darbepoetina alfa 150 – 300 μg na tjedan, odnosno 300 – 500 μg svaka dva tjedna.^{11,31,52,60} Kod bolesnika sa zadovoljavajućim terapijskim odgovorom može se očekivati njegovo trajanje od približno 2 godine.^{61–63}

Ako na uvodnu terapiju ESA-om nije došlo do odgovora nakon 8 tjedana, potrebno je povisiti dozu ESA-a ili dodati čimbenik rasta granulocita (G-CSF).⁶⁴ Odgovor na terapiju ESA-om i G-CSF-om znatno je jači od odgovora na povišene doze ESA-a te se on može očekivati u 50% bolesnika koji nisu reagirali na ESA.^{65,58}

PREPORUKE: Vrijednosti hemoglobina potrebno je održavati transfuzijama eritrocita iznad 80 g/L, uz izbjegavanje vrijednosti ispod 70 g/L. Kod simptomatskih bolesnika i

onih koji imaju značajan komorbiditet potrebno je vrijednost hemoglobina održavati iznad 100 g/L.

Pacijente s razinom serumskog eritropoetina ≤ 500 mU/mL, koji su ovisni o manje od 2 jedinice KE na mjesec treba pokušati liječiti s EPO alfa ili beta u dozi od 30.000 IU svakih 7 dana ili darbepoetina alfa 300 – 500 μg svakih 14 dana tijekom 8 tjedana. Izostane li odgovor nakon 8 tjedana, potrebno je povisiti dozu ESA-a ili dodati filgrastim 300 $\mu\text{g}/\text{sc}$. dvaput na tjedan (preporuka IA).

Liječenje trombocitopenije

Oko 30% bolesnika s MDS-om niskog rizika ima vrijednost trombocita ispod $50 \times 10^9/\text{L}$.⁵³ Nije poznato kod kojih se vrijednosti trombocita u bolesnika s MDS-om značajno povećava rizik od krvarenja te je zbog tog razloga prihvateno stajalište da kod bolesnika u kojih se provodi samo potporno liječenje treba izbjegavati profilaktičku primjenu trombocita zbog opasnosti od aloimunizacije.

Testiranjem učinkovitosti i sigurnosti agonista trombopoetinskog receptora (TPO), romiplostina i eltrombopaga, u liječenju trombocitopenije kod bolesnika s MDS-om,^{66–69} u 41% bolesnika liječenih romiplostinom dobio se zadovoljavajući odgovor, odnosno smanjenje incidencije teških krvarenja, kao i potrebe za transfuzijama. No, dokazano je i povećanje broja blasta te su zbog opasnosti od povećanja rizika od transformacije u AML potrebna daljnja istraživanja, koja će odrediti sigurnost liječenja romiplostinom.^{70,71}

Iz navedenih razloga ovog trenutka ne može se preporučiti rutinska primjena ni jednog od agonista trombopoetinskog receptora u liječenju trombocitopenije kod bolesnika s MDS-om, a daljnja istraživanja trebaju odrediti mjesto ove skupine lijekova u liječenju MDS-a.

PREPORUKE: Profilaktička primjena transfuzija trombocita preporučuje se kod vrijednosti trombocita $< 10 \times 10^9/\text{L}$, odnosno kod vrijednosti $< 20 \times 10^9/\text{L}$ ako postoje dodatni faktori rizika od krvarenja, kao što su poremećaji

koagulacije, povišena temperatura, invazivne procedure i drugo (preporuka IIA).

Liječenje sindroma 5q–

Sindrom 5q– uvršten je u klasifikaciju WHO-a kao jedini podtip MDS-a koji je definiran citogenetskom promjenom. Izdvojen je u prvom redu zbog jasno definiranih morfoloških promjena, zbog specifične kliničke prezentacije i vrlo dobre prognoze.

Preporuke za liječenje bolesnika s ovim sindromom odgovaraju preporukama za liječenje bolesnika s MDS-om niskog rizika, no može se očekivati manja stopa odgovora na ESA, kao i njegovo kraće trajanje.⁷² Brojne su studije pokazale učinkovitost lenalidomida u liječenju sindroma del5q.^{73–76} Uz terapiju lenalidomidom 26 – 56% bolesnika izgubit će ovisnost o transfuzijama, dok će citogenetski odgovor imati oko 50%, uključujući i kompletnu citogenetsku remisiju kod 19% bolesnika.^{75,76} Najčešće teške nuspojave jesu neutropenija 3. – 4. stupnja kod 30% bolesnika i trombocitopenija kod 25% bolesnika.⁷⁶

Bolesnici sa sindromom del5q u kojih je prisutna i mutacija TP53 imaju znatno veći rizik od transformacije u AML te kod njih treba razmotriti druge oblike liječenja.⁷⁷

PREPORUKE: Liječenje lenalidomidom u dozi od 10 mg na dan tijekom 21 dana u 28-dnevnom ciklusu preporučuje se bolesnicima s MDS-om niskog i srednjeg rizika koji imaju izoliranu deleciju 5q i kod kojih nije došlo do odgovora ili nisu podobni za liječenje ESA-om (preporuka IA).

Transplantacija alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica

Mlade osobe koje boluju od MDS-a s niskim IPSS rizikom, koje imaju znatnu bicitopeniju ili pancitopeniju, mijelofibrozu 2. i 3. stupnja ili kromosomske anomalije svrstane u kategoriju nepovoljnih i vrlo nepovoljnih prema IPSS-R-u, kandidati su za liječenje transplantacijom alogeničnih matičnih stanica u ranijoj fazi bolesti.⁵³

PREPORUKA: Bolesnike s MDS-om niskog rizika koji su mlađe životne dobi i imaju prisutan neki od prediktora loše prognoze treba što prije prezentirati transplantacijskom centru te započeti HLA-tipizaciju rođaka, odnosno traženje nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja (preporuka IIIA).

Liječenje MDS-a visokog rizika

Transplantacija alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica

Transplantacija alogeničnih matičnih stanica jedina je metoda izlječenja bolesnika s MDS-om visokog rizika.^{78,79} Faktori koji utječu na ishod transplantacije jesu dob, komorbiditet, IPSS i IPSS-R-skor rizika, nalaz citogenetske analize, ovisnost o transfuzijama eritrocita, reopterećenje željezom, protokol kondicioniranja te izbor darivatelja.⁸⁰ Jednako su tako neki od najvažnijih čimbenika za ishod liječenja i broj blasta u koštanoj srži, odnosno faza bolesti u kojoj se bolesnik transplantira te vrijeme od dijagnoze do transplantacije.^{81–83} Unatoč navedenom nadalje ostaje otvoreno pitanje idealnog vremena za transplantaciju, kao i pitanje koje bolesnike i kako treba liječiti prije transplantacije te koji je cilj takvog liječenja. Kod bolesnika koji imaju manje od 5% blasta u koštanoj srži, a svrstani su u MDS visokog rizika, liječenje transplantacijom treba provesti odmah, odnosno najranije moguće. Kod bolesnika s RAEB-2, prije transplantacije treba pokušati smanjiti broj blasta na < 10% terapijom hipometilirajućim lijekovima (HMA) ili intenzivnom

kemoterapijom (IC) nekim od induksijskih protokola za AML. Općenito je prihvaćeno stajalište, temeljeno na karakteristikama opće populacije bolesnika s MDS-om, da je bitno postići realan cilj uz što manju toksičnost, jer intenzivni pristup prije transplantacije može znatno povećati mortalitet, odnosno smanjiti broj bolesnika koji će biti pogodni za transplantaciju.⁸⁴

Postoje brojne retrospektivne studije o učinkovitosti terapije azacitidinom prije transplantacije^{85,86} te stoga smatramo da kod bolesnika koji su kandidati za transplantaciju, a koji imaju > 10% blasta u koštanoj srži, treba prije transplantacije razmotriti primjenu azacitidina. Ovo se odnosi osobito na starije bolesnike kod kojih se planira kondicioniranje protokolima reduciranog intenziteta. Smatra se da je znatno smanjena šansa za postizanje odgovora nakon transplantacije ako nije postignut odgovor na terapiju HMA-om ili ako su bolesnici izgubili odgovor na HMA.⁸⁷

Na temelju rezultata studija o ishodu transplantacije u zavisnosti od izvora matičnih hematopoetskih stanica preporučuje se davanje perifernih matičnih hematopoetskih stanica darivatelja.^{88,89} Velike retrospektivne studije pokazale su nižu stopu relapsa nakon mijeloablativnog kondicioniranja (MAC) te manju smrtnost vezanu za terapiju kod bolesnika kondicioniranih protokolima smanjenog intenziteta (RIC), dok je preživljenje bez bolesti bilo jednako u oba pristupa.^{90,91} Stoga se preporučuje RIC kod bolesnika koji nisu podobni za MAC zbog dobi ili komorbiditeta.

S obzirom na brojne dileme vezane za transplantaciju, smatramo da za sada treba u suradnji s timom za transplantaciju primijeniti strogo individualni pristup, uz uzimanje u obzir faktora kao što su dob, komorbiditet i broj blasta u koštanoj srži.

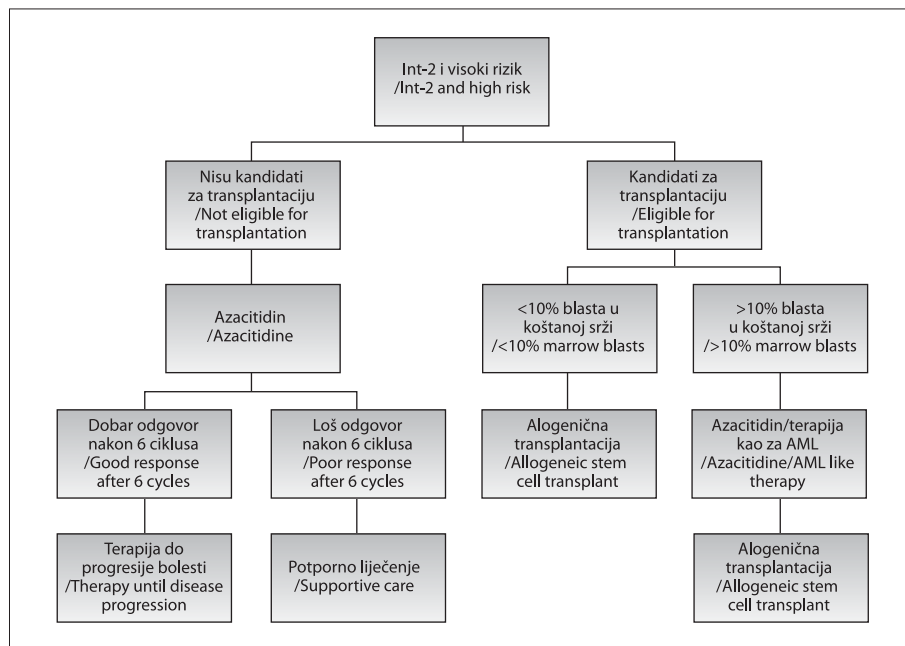
PREPORUKE: Za sve pacijente koji boluju od MDS-a visokog rizika (IPSS intermedijarni 2 ili visoki rizik) i koji su mlađi od 65 godina potrebno je odrediti jesu li prikladni kandidati za transplantaciju. Kandidate za transplantaciju treba prezentirati transplantacijskom centru te započeti HLA-tipizaciju rođaka, odnosno traženje nesrodnog HLA-podudarnog darivatelja (preporuka IA).

Hipometilirajućih lijekovi

Na temelju rezultata prospektivnih multicentričnih studija koje su pokazale učinkovitost azacitidina donesene su preporuke za liječenje bolesnika s MDS-om visokog rizika koji nisu kandidati za transplantaciju.^{92–97} U usporedbi terapije azacitidinom s intenzivnom kemoterapijom ili niskim dozama citarabina ili mjerama potpornog liječenja pacijenti liječeni azacitidinom imali su dulje preživljenje uz postizanje medijana od 24,4 mjeseca u odnosu prema medijanu od 15 mjeseci kod drugih oblika liječenja. Jednako je tako u skupini liječenoj azacitidinom pokazana kasnija progresija u AML i znatno smanjenje ovisnosti o transfuzijama.⁹⁵ Odgovor na liječenje može se očekivati u 51% bolesnika, ali s obzirom na mehanizam djelovanja HMA, tek nakon 2 ili više ciklusa.⁹⁷ Studije usporedbe decitabina s potpornim liječenjem kod bolesnika s MDS-om visokog rizika pokazale su sličnu stopu odgovora kao i kod azacitidina, ali bez značajnog poboljšanja u preživljenju⁹⁸ zbog čega pri izboru hipometilirajućih agenasa treba dati prednost azacitidinu.¹¹

Bolesnici koji nisu odgovorili na HMA ili su izgubili raniji odgovor imaju izuzetno lošu prognozu.⁸⁷ Kod većine takvih bolesnika treba nastaviti samo potporno liječenje.

PREPORUKE: Sve bolesnike koji imaju MDS visokog rizika, a koji nisu kandidati za transplantaciju treba liječiti azacitidinom u dozi od 75 mg/m² sc. tijekom 7 dana, svakih



Slika 2. Liječenje visokog i Int-2 rizika prema IPSS-u
Figure 2. High and Int-2 IPSS risk treatment

28 dana u najmanje 6 ciklusa. Ako ni nakon 6 ciklusa nema adekvatnog odgovora, možemo smatrati da je bolest refraktorna na terapiju HMA. Kod bolesnika koji imaju hematološki odgovor na liječenje preporučuje se reevaluacija bolesti citološkom punkcijom koštane srži nakon 4 ciklusa te nastaviti liječenje sve dok odgovor traje (preporuka IA).

Intenzivna kemoterapija

Rezultati liječenja intenzivnom kemoterapijom prema indukcijskim protokolima za AML kod bolesnika s MDS-om visokog rizika jesu loši. Ovakvim liječenjem postiže se kompletna remisija kod svega oko 50% (24 – 79%) bolesnika uz visoku smrtnost povezanu s terapijom (4 – 42%) i visokim postotkom relapsa (33 – 91%).^{99–103} Intenzivna kemoterapija nije se pokazala boljom u direktnoj usporedbi s HMA.^{95,97}

Zbog navedenoga se ovakav tip liječenja može razmotriti kao opcija kod manjeg broja bolesnika, u prvom redu kod onih koji imaju > 10% blasta u koštanoj srži, koji su mlađi od 65 godina i koji nemaju podobnog darivatelja.¹¹

Ostali oblici liječenja

Imunosupresivna terapija

Odgovor na intenzivnu imunosupresivnu terapiju antitocitnim globulinom (ATG) u kombinaciji s ciklosporinom ili bez njega može se očekivati kod malog broja bolesnika. To su mlađi bolesnici s MDS-om niskog rizika, hipoplastičnom koštanoj srži i prisutnim DR15.⁶¹ No, i kod ove dobro selekcionirane skupine odgovor na terapiju je relativno slab, uz veliku učestalost teških nuspojava i visoku stopu smrtnosti.^{104–107}

PREPORUKE: Primjenu ATG-a treba razmotriti samo kod mladih bolesnika s hipoplastičnim MDS-om kod kojih se ne mogu provesti drugi oblici liječenja (preporuka IIA).

Antiinfektivna profilaksa i primjena čimbenika rasta neutrofilnih granulocita (G-CSF)

Infektivne komplikacije kod bolesnika s MDS-om najčešći su uzrok smrti.¹⁰⁸ Nema podataka koji bi govorili u

prilog profilaktičkoj primjeni antiinfektivnih lijekova kod bolesnika u kojih nije u tijeku aktivno liječenje MDS-a. Profilaktička primjena antibiotika i antifungika preporučuje se samo bolesnicima s MDS-om liječenima terapijom koja izaziva prolaznu neutropeniju kao što su HMA, intenzivna kemoterapija ili intenzivna imunosupresija te tijekom postupka transplantacije.^{11,109} Profilaktička primjena G-CSF-a kod bolesnika s MDS-om može se razmotriti u slučaju neutropenije izazvane mijelotoksičnim lijekovima, u prvom redu HMA i lenalidomida te kad se terapija ponavljano odgađa zbog neutropenije,^{110,111} a liječenje G-CSF-om kod teških infekcija, febrilne neutropenije i sepse u neutropeničnih bolesnika s MDS-om.^{109,111}

PREPORUKE: Antiinfektivnu profilaksu potrebno je provoditi samo kod bolesnika liječenih terapijom koja izaziva prolaznu neutropeniju. Primjena filgrastima, u dozi od 300 mcg jedanput na tjedan do maksimalno 3 puta na tjedan, može se razmotriti kod bolesnika u kojih se liječenje ponavljano odgađa zbog neutropenije izazvane terapijom (preporuka IIIB).

Kelacija željeza

Dugotrajno liječenje transfuzijama eritrocita dovodi do opterećenja željezom. Poznata je uloga željeza pri oštećenju ciljnih organa, kao i mehanizmi njegova nastanka, a povišena razina feritina udružena je s kraćim preživljenjem pacijenata ovisnih o transfuzijama,³³ jednako kao što utječe i na ishod transplantacije.^{112–118} Zbog navedenoga je nužno redovito laboratorijsko praćenje vrijednosti željeza i parametara oštećenja ciljnih organa (GUK, aminotransferaze, EKG, po mogućnosti i ultrasonografija srca) kod svih bolesnika ovisnih o transfuzijama. Preporučuje se kontrola željeza i feritina u serumu te zasićenja transferina svaka tri mjeseca kod svih bolesnika koji redovito primaju transfuzije eritrocita, kao i kod onih koji primaju kelatore željeza. Važno je voditi dnevnik transfuzijskog liječenja. Liječenje bi trebalo provoditi nekim od kelatora željeza (deferoksamin, deferasiroks), a potonji se s obzirom na peroralnu primjenu čini najprikladnijim za bolesnike s MDS-om. Ovaj se lijek pri-

mjenjuje u početnoj dozi od 20 mg/kg na dan uz moguću modifikaciju doze ovisno o učinku terapije te praćenje mogućih nuspojava dok se ne postigne vrijednost feritina od 500 µg/L kod bolesnika ovisnih o transfuzijama, odnosno vrijednost od 1000 µg/L kod bolesnika koji više nisu ovisni o njima. Recentne, retrospektivne analize upozorile su na mogući pozitivni utjecaj kelacije željeza na hematopoezu, odnosno na smanjenje anemije, neutropenije i trombocitopenije u manjeg broja pacijenata liječenih deferasiroksom.¹¹⁹⁻¹²¹

PREPORUKE: Kelacija željeza preporučuje se bolesnicima u kojih se planira transplantacija alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica, a koji imaju vrijednost feritina >1000 µg/L, zatim kod bolesnika koji imaju MDS niskog rizika s očekivanim preživljenjem dužim od godinu dana i vrijednost feritina >1000 µg/L te kod onih s visokom ovisnošću o transfuzijama (> 2 jedinice KE na mjesec tijekom godine dana). Kelaciju treba provesti deferasiroksom u dozi od 20 mg/kg na dan uz modifikaciju doze ovisno o učinku terapije (preporuka IIIA).

LITERATURA

- Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352(6):536-8.
- Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C i sur. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35(12):1591-6.
- Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82(2):358-67.
- Radlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54(3):153-6.
- Aygerinou C, Alamanos Y, Zikos P i sur. The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. *Ann Hematol* 2013;92(7):877-87.
- Germin U, Strupp C, Kundgen A i sur. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004;89(8):905-10.
- Rollison DE, Howlander N, Smith MT i sur. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45-52.
- Smith SM, Le Beau MM, Huo D i sur. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 2003;102:43-52.
- Morrison VA, Rai KR, Peterson BL i sur. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol* 2002;15;20(18):3878-84.
- Morton LM, Gibson TM, Clarke CA i sur. Risk of myeloid neoplasms after solid organ transplantation. *Leukemia* 2014;28(12):2317-23.
- Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 10;29(5):504-15.
- Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D i sur. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943-64.
- Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes: clonal expansion of PIG-A-mutant hematopoietic cells in bone marrow failure. *Haematologica* 2009;94(1):3-7.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA i sur. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
- Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *Eur J Clin Invest* 2009;39(7):548-53.
- Dos Santos TE, Gonçalves RP, Duarte FB. Myelodysplastic syndrome versus idiopathic cytopenia of undetermined significance: the role of morphology in distinguishing between these entities. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35(6):438-9.
- Valent P, Jäger E, Mitterbauer-Hohendanner G i sur. Idiopathic bone marrow dysplasia of unknown significance (IDUS): definition, pathogenesis, follow up, and prognosis. *Am J Cancer Res* 2011;1(4):531-41.
- Valent P, Bain BJ, Bennett JM i sur. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res* 2012;36(1):1-5.
- Della Porta MG, Travaglino E, Boveri E i sur. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2015;29(1):66-75.
- Germin U, Strupp C, Giagounidis A i sur. Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Dusseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012;36:727-34.
- Huang TC, Ko BS, Tang JL i sur. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia* 2008;22:544-50.
- Tuzuner N, Bennett JM. Reference standards for bone marrow cellularity. *Leuk Res* 1994;18:645-7.
- Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, Bennett JM. Bone marrow cellularity in myeloid stem cell disorders: impact of age correction. *Leuk Res* 1994;18:559-64.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. WHO Classification of Tumours: U: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4. izd. Lyon: IARC Press; 2008.
- Gianelli U, Vener C, Bossi A i sur. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol* 2012;25(9):1193-2021.
- Zhang Y, Le Beau M. Cytogenetics and molecular genetics of myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):337-53.
- Olney HJ, Le Beau MM. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31:427.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J i sur. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454.
- Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G i sur. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008;113:3331.
- Westers TM, Ireland R, Kern W i sur. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730-41.
- Wells DA, Benesch M, Loken MR i sur. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(1):394-403.
- van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S i sur. EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012;26(9):1908-75.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Busch C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii57-69.
- Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C i sur. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96(3):441-9.
- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C i sur. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;20;23(30):7594-603.
- Sorrer ML, Storb RF, Sandmaier BM i sur. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3249-56.
- Sorrer ML, Sandmaier BM, Storer BE i sur. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4246-54.
- Sperr WR, Wimazal F, Kundi M i sur. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010;21(1):114-9.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R i sur. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912-9.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM i sur. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079-88.
- Malcovati L, Germin U, Kuendgen A i sur. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3503-10.

40. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S i sur. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008;22(3):538–43.
41. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J i sur. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454–65.
42. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 2015; 29(7):1502–13.
43. Roy NB, Myerson S, Schuh AH i sur. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2011;154(4):521–4.
44. Gatto S, Ball G, Onida F, Kantarjian HM, Estey EH, Beran M. Contribution of beta-2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2003;102(5):1622–5.
45. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E i sur. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27(5):754–62.
46. van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, Dräger AM, van der Velden VH, Ossenkoppele GJ. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood* 2008;111(3):1067–77.
47. Scott BL, Wells DA, Loken MR, Myerson D, Leisenring WM, H. Deeg J. Validation of a flow cytometric scoring system as a prognostic indicator for posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008; 112(7): 2681–6.
48. Abdel-Wahab O, Figueroa ME. Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:56–64.
49. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O i sur. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2011;364:2496–250.
50. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L i sur. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122(22):3616–27; quiz 3699.
51. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V i sur. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28(2):241–7.
52. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C i sur. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7594–603.
53. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89(1):97–108.
54. Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;121(21):4280–6.
55. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:104.
56. Schanz J, Tuechler H, Sole F i sur. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9.
57. Fusco O, Ferrini A, Santoro M, Lo Monaco MR, Gambassi G, Cesari M. Physical function and perceived quality of life in older persons. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(1):68–73.
58. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G i sur. 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;120:1037–46.
59. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009;115(4):706–15.
60. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E i sur. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res* 2010;34(12):1576–88.
61. Park S, Grabar S, Kelaidi C i sur. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574–82.
62. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I i sur. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607–613.
63. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB i sur. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393–400.
64. Nordic MDS Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia 2014 Feb 1.
65. Hellstrom-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M i sur. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1993;11:221–8.
66. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA i sur. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28(3):437–44.
67. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P i sur. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117(5):992–1000.
68. Oliva EN, Santini V, Zini G i sur. Efficacy and safety of eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: interim analysis of a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled trial (EQoL-MDS) [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
69. Mittelman M, Assouline S, Briasoulis E i sur. Eltrombopag treatment of thrombocytopenia in advanced myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: results of the 8-week open-label part of an ongoing study [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
70. Giagounidis A, Mufti GJ, Kantarjian HM i sur. Treatment with the thrombopoietin (TPO)-receptor agonist romiplostim in thrombocytopenic patients (Pts) with low or intermediate-1 (Int-1) risk myelodysplastic syndrome (MDS): results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study [abstract]. *Blood* 2011;118(21).
71. Kantarjian HM, Mufti GJ, Fenaux P i sur. Treatment with the thrombopoietin (TPO)-receptor agonist romiplostim in thrombocytopenic patients (Pts) with low or intermediate-1 (int-1) risk myelodysplastic syndrome (MDS): follow-up AML and survival results of a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study [abstract]. *Blood* 2012;120(21).
72. Kelaidi C, Park S, Brechignac S i sur. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res* 2008;32:1049–53.
73. List A, Dewald G, Bennett J i sur. Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456–65.
74. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ i sur. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; 111(1):86–93.
75. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D i sur; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. 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.
76. Ebert BL, Galili N, Tamayo P i sur. An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *PLoS Med* 2008;5(2):e35.
77. Jadersten M, Saft L, Smith A i sur. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:1971–9.
78. Robin M, Porcher R, Adès L i sur. 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.
79. Jabbour E, Mathisen M, Garcia-Manero G i sur. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation versus hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome: A retrospective case-control study. *Am J Hematol* 2013; 88(3): 198–200.
80. Brand R, Putter H, van Biezen A i sur. Comparison of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Non-Transplant Approaches in Elderly Patients with Advanced Myelodysplastic Syndrome: Optimal Statistical Approaches and a Critical Appraisal of Clinical Results Using Non-Randomized Data. *PLoS One* 2013; 8(10): e74368.
81. Lim Y, Brand R, Martino R i sur. (2010) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol* 2009; 28:405–11.
82. Sierra J, Pérez WS, Rozman C i sur. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100(6):1997–2004.
83. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A i sur; Subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Leukaemia Working Group of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;99(12):4370–8.

84. *de Witte T, Suciú S, Verhoef G i sur.* Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 2001;98(8):2326–31.
85. *Damaj G, Duhamel A, Robin M i sur.* 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.
86. *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.
87. *Prèbet T, Gore SD, Esterni B i sur.* Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3322–7.
88. *Russell JA, Larratt L, Brown C i sur.* Allogeneic blood stem cell and bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: influence of stem cell source on outcome. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(11):1177–83.
89. *Cañizo MC, Martínez C, Conde E i sur; Grupo Español de Trasplante Hematopoyético.* Peripheral blood is safer than bone marrow as a source of hematopoietic progenitors in patients with myelodysplastic syndromes who receive an allogeneic transplantation. Results from the Spanish registry. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(10):987–92.
90. *Martino R, Iacobelli S, Brand R i sur.* Myelodysplastic Syndrome subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108(3):836–46.
91. *Lim Z, Brand R, Martino R i sur.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(3):405–11.
92. *Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF i sur.* Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol* 2010;149(2):244–9.
93. *Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL i sur.* 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.
94. *Fenaux P, Ades L.* Review of azacitidine trials in Intermediate-2-and High-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33 Suppl 2: S7–11.
95. *Itzykson R, Thépot S, Quesnel B i sur.* Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011;13(117(2)):403–11.
96. *Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E i sur.* 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.
97. *Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ i sur.* 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.
98. *Lübbert M, Suciú S, Baila L i sur.* 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.
99. *Wattel E, Solary E, Hecquet B i sur.* Quinine improves the results of intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes expressing P glycoprotein: results of a randomized study. *Br J Haematol* 1998;102(4):1015–24.
100. *Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P i sur.* Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. *Br J Haematol* 1998;102(3):678–83.
101. *Verbeek W, Wörmann B, Koch P i sur.* S-HAM induction chemotherapy with or without GM-CSF in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1997;74(5):205–8.
102. *Greenberg PL, Lee SJ, Advani R i sur.* Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1078–86.
103. *Giles FJ, Kantarjian HM, Cortes JE i sur.* Adaptive randomized study of idarubicin and cytarabine alone or with interleukin-11 as induction therapy in patients aged 50 or above with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2005;29(6):649–52.
104. *Aivado M, Rong A, Stadler M i sur.* Favourable response to antithymocyte or antilymphocyte globulin in low-risk myelodysplastic syndrome patients with a ‘non-clonal’ pattern of X-chromosome inactivation in bone marrow cells. *Eur J Haematol* 2002;68(4):210–6.
105. *Saunthararajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ.* A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102(8):3025–7.
106. *Steensma DP, Dispenzieri A, Moore SB, Schroeder G, Tefferi A.* Antithymocyte globulin has limited efficacy and substantial toxicity in unselected anemic patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;101(6):2156–8.
107. *Huang TC, Ko BS, Tang JL i sur.* Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia* 2008;22(3):544–50.
108. *Dayyani F, Conley AP, Strom SS i sur.* Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116(9):2174–9.
109. *Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C.* Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012 Oct;97(10):1459–70.
110. *Santini V, Prèbet T, Fenaux P i sur.* Minimizing risk of hypomethylating agent failure in patients with higher-risk MDS and practical management recommendations. *Leuk Res* 2014;38(12):1381–91.
111. *Adès L, Boehrer S, Prèbet T i sur.* Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood* 2009;113(17):3947–52.
112. *Newman K, Maness-Harris L, El-Hemaidi I, Akhtari M.* Revisiting Use of Growth Factors in Myelodysplastic Syndromes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;(13):1081–91.
113. *Armand P, Kim HT, Cutler CS i sur.* Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109(10):4586–8.
114. *Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U i sur.* Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1217–25.
115. *Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A i sur.* Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010;95(3):476–84.
116. *Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S i sur.* Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2010;34(6):723–7.
117. *Armand P, Kim HT, Rhodes J i sur.* Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):852–60.
118. *Wermke M, Schmidt A, Middeke JM i sur.* MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 2012;18(23):6460–8.
119. *Gattermann N, Jarisch A, Schlag R i sur.* Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies extend and exchange. *Eur J Haematol* 2012;88(3):260–8.
120. *Gattermann N, Finelli C, Della Porta M i sur.* Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97(9):1364–71.
121. *List AF, Baer MR, Steensma DP i sur.* Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2134–39.