

# MIELODISPLASTIČNI SINDROMI

*Matjaž Sever*

**Povzetek.** Mielodisplastični sindromi (MDS) so heterogene bolezni s skupno lastnostjo neučinkovitega nastajanja celic v kostnem mozgu. Bolniki ob nastopu bolezni najpogosteje opazijo težave zaradi anemije, pogosto pa ugotovimo spremembe v krvni sliki ob spremljanju drugih bolezni. Izključiti moramo druga stanja, ki lahko povzročijo podobne spremembe kot MDS. Ključna za diagnozo in napoved poteka MDS so citološki pregled kostnega mozga in citogenetske preiskave. Bolezen razvrstimo po sistemu *Svetovne zdravstvene organizacije* in napovemo potek glede na *Prenovljeni mednarodni sistem napovedovanja MDS*. Zdravljenje poteka najpogosteje s popravljanjem citopenije z ravnim dejavnikom, npr. epoetinom, lahko tudi s transfuzijami s sočasno kelacijo. Pri napovedno neugodnem poteku zdravimo z azacitidinom, ki pomembno vpliva na potek bolezni z malo sopojavi. Če so možnosti, zdravimo s citostatiki in presaditvijo krvotvornih matičnih celic; slednje je edino, kar lahko bolnika pozdravi.

## UVOD

Mielodisplastični sindromi (MDS) so skupina bolezni, ki potekajo s citopenijo v krvi in lahko preidejo v akutno mieloično levkemijo. Skupno jim je neučinkovito nastajanje celic v kostnem mozgu. Ugotavljanje in zdravljenje MDS ostajata tudi v današnjem času zahtevna v primerjavi z drugimi hematološkimi boleznimi. Bolezen potrdimo s citološkim pregledom kostnega mozga. Za napoved bolezni potrebujemo molekularne in citogenetske preiskave. Zdravljenje je individualno in odseva lastnosti same bolezni in pridruženih bolezni. Obsega širok spekter od opazovanja in podpornega zdravljenja do uporabe citostatikov in presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC).

## ETIOLOGIJA MIELODISPLASTIČNIH SINDROMOV

Velika večina bolnikov z MDS v anamnezi ne navaja vzroka, ki bi povzročil bolezen ali vsaj prispeval k njenemu nastanku. Pri majhnem deležu bolnikov pa lahko ugotovimo MDS kot posledico genetskih sprememb (Downov sindrom in Fanconijeva anemija) ali dejavnikov iz okolja. Najpomembnejši dejavnik okolja je poprejšnja izpostavljenost citostatičnemu zdravljenju in obsevanju z ionizirajočimi žarki zaradi hematološke bolezni ali novotvorbe parenhimskega organa. V povprečju se taka oblika MDS razvije 5–6 let po zaključku zdravljenja z antraciklini in ima slabo prognozo (1).

## KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA MIELODISPLASTIČNIH SINDROMOV

Najpogostejši znak MDS je anemija. Postopno napredujoča utrujenost in zmanjšana zmogljivost med napori je najpogostejša težava bolnikov.

Manjši delež bolnikov ima krvavitve ob trombocitopeniji ali okužbe zaradi nevtropenije. Neredko pri bolnikih odkrijemo naključno citopenijo med diagnostičnimi postopki zaradi drugih bolezenskih stanj. Osnovne preiskave za opredelitev MDS obsegajo: celotno krvno sliko, biokemijske preiskave z določitvijo elektrolitov, dušičnih retentov, jetrnih encimov, vitamina B12 in folne kisline, opredelitev zalog železa v telesu, raven eritropoetina, citološki in lahko tudi histološki pregled kostnega mozga, pretočno citometrijo z določitvijo HLA DR15 in citogenetske preiskave, vključno s FISH (2).

## **PREGLED KOSTNEGA MOZGA IN KRVI PRI MIELODISPLASTIČNIH SINDROMIH**

Za ugotovitev bolezni in njeno razvrstitev po priporočilih *Svetovne zdravstvene organizacije* iz leta 2008 je treba opraviti morfološki pregled kostnega mozga. Razmaz kostnega mozga obarvamo po metodi May-Gruenwald-Giemsa ter barvanjem na železo. Da lahko govorimo o displaziji celične vrste, moramo najti vsaj 10 % celic z displastičnimi spremembami. Natančno moramo prešteti število blastov, ker imajo vlogo v napovedi poteka bolezni. V preparatu z barvanjem na železo je treba prav tako natančno določiti delež sideroblastov. Na podalgi ocene ugotovimo enega od mielo-displastičnih sindromov (Tabela 1) (3).

Biopsijo kostnega mozga opravimo, ko sumimo na sočasne druge bolezni, oziroma da so spremembe v krvni sliki posledica drugega patološkega dogajanja. Opredeljujemo predvsem morebitno fibrozo v kostnem mozgu, metastaze in hipoplazijo kostnega mozga. Diferencialno-diagnostično nam to pomaga pri opredelitvi primarne mielofibroze, panmieloze z mielofibrozo, kronične mielomonocitne levkemije in hipoplastičnega MDS.

## **CITOGENETSKE PREISKAVE PRI MIELODISPLASTIČNIH SINDROMIH**

Citogenetske spremembe so značilne za MDS. Kromosomske spremembe najdemo pri približno polovici bolnikov, pri katerih ugotovimo MDS. Citogenetske spremembe so številne in odsevajo heterogenost bolezni. Njihov pomen je v ugotavljanju, napovedovanju poteka in odločanju o zdravljenju MDS. Posledično so citogenetske spremembe zajete praktično v vseh sistemih za oceno napovedi poteka bolezni, posebej imajo pomen v prenovljenem sistemu *Revised International Prognostic Scoring System* (R-IPSS). Glede na omenjeno je pomembno, da napravimo citogenetski status bolnika ob ugotovitvi bolezni. Za ugotavljanje sprememb običajno uporabimo klasično citogenetsko metodo določanja kariotipa v metafazi. Komplementarna preiskava pri klasični tipizaciji je in situ fluorescenčna hibridi-

zacija (FISH). Omogoča večjo občutljivost in pomembno zveča število ugotovljenih kromosomskih nepravilnosti. V zadnjih letih smo s pomočjo analize citogenetskih sprememb v večjih populacijah bolnikov z MDS prišli do novjših spoznanj. Trenutno razvrščanje in pomen citogenetskih sprememb pri MDS prikazuje Tabela 2 (4).

Tabela 1. Razvrščanje mielodisplastičnih sindromov po Svetovni zdravstveni organizaciji.  
bl – blasti, mo – monociti

Bolezen	Kri	Kostni mozeg
Refraktarna citopenija z enovrstno displazijo	Uni/bicitopenija, bl<1 %	Displazija ene vrste (>10 %), bl<5 %, prstanasti sideroblasti <15 %
Refraktarna anemija s prstanastimi sideroblasti	Anemija, ni bl	Prstanasti sideroblasti>15 %, samo diseritropoeza, bl<5 %
Refraktarna citopenija z večvrstno displazijo	Citopenija/e, bl<1 %, ni Auerjevih palčk, Mo<1x10 <sup>9</sup> /l	Displazija ≥2 vrst (≥10 %), bl<5 %, ni Auerjevih palčk, ±15 % prstanastih sideroblastov
Refraktarna anemija s pribitkom blastov -1	Citopenija/e, bl<5 %, ni Auerjevih palčk, Mo<1x10 <sup>9</sup> /l	Displazija 1≥ vrst, bl 5–9 %, ni Auerjevih palčk
Refraktarna anemija s pribitkom blastov -2	Citopenija/e, bl 5–19 %, ± Auerjeve palčke, Mo<1x10 <sup>9</sup> /l	Displazija 1≥ vrst, bl 10–19 %, ± Auerjeve palčke
Nerazvrščen MDS	Citopenija, bl<1 %	Displazija <10 % celic ene/več vrst in značilne citogenetske spremembe, bl<5 %
MDS z delecijo 5q	Anemija, št. trombocitov normalno ali zvečano, bl<1 %	Število megakariocitov normalno ali zvečano s hipobuliranimi jedri, bl<5 %, del(5q), ni Auerjevih palčk

Tabela 2. Citogenetska razvrstitev v novem sistemu R-IPSS (Revised International Prognostic Scoring System).

Ocena napovedi poteka bolezni glede na citogenetične spremembe				
Odlična	Dobra	Srednja	Slaba	Zelo slaba
Posamezne spremembe: del(11q) -Y	Normalen kariotip	Posamezne spremembe: del(7q) +8 i(17q) +19 vse ostale neodvisni kloni	Enojne: del(3q) -7 inv(3)/t(3q)/ del(3q)	Kompleksne >3 spremembe
	Posamezne spremembe: del(5q) del(12p) del(20q)	Dve spremembi: katerikoli dve spremembi	Dve spremembi: vključujoč 7/7q-	
	Dve spremembi: v kombinaciji z del(5q)		Tri spremembe	

Ugotovili so, da je bil prvotni napovedni sistem v nekaterih pogledih nedosleden do napovedne vrednosti citogenetskih sprememb. V njem so zajeli zelo majhno število bolnikov s citogenetskimi spremembami, niso poznali pomena redkih citogenetskih nenormalnosti, intermediarni kariotip so določali na podlagi izključevanja, dvojne citogenetske nenormalnosti niso bile zajete, podskupine bolnikov s kompleksnim kariotipom niso bile ustrezno razdelane in – ne nazadnje – model je dal relativno manjšo težo citogenetskimi spremembam s slabo prognozo v primerjavi s številom blastov v kostnem mozgu. Vse pomanjkljivosti so upoštevali pri izdelavi novega modela napovedovanja MDS – R-IPSS (Tabela 3) (5).

Tabela 3. Prenovljeni mednarodni sistem za napovedovanje MDS.  
Hb –hemoglobin, Ng – nevtrofilni granulociti, Tr – trombociti.

Št. točk	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Kariotip	Odličen		Dober		Srednji	Slab	Zelo slab
Blasti (%)	≤2		>2–<5%		5–10%	>10%	
Hb (g/l)	>100		80–<100	<80			
Ng (x10 <sup>9</sup> /l)	≥0,8	<0,8					
Tr (x10 <sup>9</sup> /l)	≥100	50–<100	<50				
Št. točk	Tveganje		Mediana preživetja (leta)				
≤1,5	Zelo majhno		8,8				
>1,5–3	Majhno		5,3				
>3–4,5	Srednje		3,0				
>4,5–6	Veliko		1,6				
>6	Zelo veliko		0,8				

## Pretočna citometrija pri mielodisplastičnih sindromih

Mednarodna skupina za pretočno citometrijo pri MDS je določila metode obdelave vzorcev kostnega mozga bolnikov in minimalni nabor protiteles za pretočno citometrijo pri MDS. Metoda je pokazala veliko specifičnost pri bolnikih, pri katerih z morfološko preiskavo ne dobimo jasnega izvida, ki bi kazal na MDS s presežkom blastov, prstanastimi sideroblasti ali drugimi kromosomskimi spremembami. V teh primerih sicer uporabljamo diagnozo *citopenija nedoločene pomena*, s pretočno citometrijo pa lahko natančneje določimo imunofenotipske spremembe mieloične in monocitne vrste (6). Metoda zaenkrat še ni v rutinski uporabi.

## **MOLEKULARNOGENETSKE PREISKAVE PRI MIELODISPLASTIČNIH SINDROMIH**

Z razvojem citogenetskih preiskav lahko pri MDS ugotovljamo točkovne kromosomske spremembe, ki jih s standardno citogenetiko ne moremo zaznati. Iz tega razloga ta metoda pridobiva klinično uporabnost. Pridobljene somatske mutacije so ugotovili v številnih genih, npr. TET2, ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, CBL in ETV6. Večina naštetih mutacij je bila odkrita pri različnih boleznih mieloidne vrste in niso specifične za MDS. Ne glede na to pa so v poročilih ugotovili, da ima kar 52 % bolnikov z normalno citogenetiko vsaj eno točkovno mutacijo (7). Gledano na celo populacijo bolnikov z MDS pa lahko delež, ki ima točkovne mutacije, dosega celo 74 % (8). Molekularnogenetske preiskave zaenkrat niso standardna metoda v klinični praksi, v prihodnosti pa bodo zelo verjetno igrale pomembno vlogo pri ugotavljanju in napovedovanju poteka MDS.

## **ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z MIELODISPLASTIČNIM SINDROMOM**

### **Spremljanje stanja bolnikov brez težav**

S spremljanjem večjega števila bolnikov z MDS so ugotovili, da imajo tisti s stabilno refraktarno anemijo ali izolirano delecijo 5q podobno preživetje kot splošna populacija v istem starostnem obdobju. Pri taki skupini bolnikov je zato pozorno spremljanje bolezni eden od načinov, kako pristopiti k zdravljenju MDS.

### **Zdravljenje z ravnimi dejavniki**

Anemijo, nevtropenijo in trombocitopenijo imajo v različnih kombinacijah in stopnjah skoraj vsi bolniki z MDS. Njihove posledice lahko zmanjšujemo s transfuzijami in epoetini za izboljšanje oksiformne kapacitete krvi, z antibiotiki in G-CSF za zdravljenje in preprečevanje okužb ter trombocitnimi pripravki, analogi trombopoetina in antifibrinolitiki za zmanjšanje krvavitev.

Simptomatska anemija je najpogostejši problem pri bolnikih z MDS. Pri malo ogroženi skupini namesto transfuzij uporabljamo epoetine ker pospešujejo razraščanje rdeče vrste v kostnem mozgu. Poznamo epoetin alfa, epoetin beta in dolgo delujoči darbepoetin. Mediana odziva znaša dve leti, bolniki pa imajo boljše preživetje kot z zdravljenjem s transfuzijami eritrocitov. Zdravljenje običajno začnemo pri vrednosti hemoglobina < 100 g/l, ciljni hemoglobin je < 120 g/l. Začetni odmerek epoetina znaša 40.000 U/teden, najpogostejši vzdrževalni odmerek pa je 30.000 U/teden. Pri darbepoetinu začnemo zdravljenje z odmerkom 300 µg/2 tedna, maksimalni odmerek

znaša 300 µg/teden. Če je zdravljenje z epoetinom neuspešno, lahko po 2–3 mesecih dodamo v zdravljenje G-CSF. S tem pri nekaterih bolnikih dosežemo sinergistično delovanje obeh citokinov in dodaten odziv. Začetni odmerki G-CSF je 3 x 300 µg/teden (9, 10).

V zadnjem obdobju imamo na voljo zdravila, ki vplivajo na trombopoezo in so registrirana za zdravljenje drugih bolezni. Pri MDS poteka več raziskav z romiplostinom in eltrombopagom. Rezultati so spodbudni in pričakujemo uporabo teh zdravil v vsakdanji praksi.

### **Zdravljenje s transfuzijami eritrocitov in kelacija železa**

Bolniki z MDS, ki dobijo anemijo in zato potrebo po transfuzijskem zdravljenju, imajo slabšo prognozo. Vrednosti hemoglobina pod 90 g/L pri moških in pod 80 g/L pri ženskah slabšajo preživetje bolnikov (11). Bolniki ob vsaki transfuziji prejmejo 200–300 mg železa. Preobremenitev z njim se tako lahko pojavi že po 20–25 transfuzijah. Razvije se lahko sekundarna hemokromatoza s prizadetostjo več organov: srca, jeter, hipofize. Zvečane vrednosti feritina v serumu so tako dokazano povezane s slabšim preživetjem (12), manjšajo pa tudi uspešnost alogenske PKMC. Danes zato pri bolnikih, ki so rezistentni na zdravljenje z epoetini, in imajo vrednost feritina nad 1.000, oziroma so že prejeli 20–25 transfuzij, lahko izvajamo kelacijo z deferasiroksom. Deferasiroks uspešno zniža koncentracijo feritina v serumu ter obremenitev telesa z železom (13).

### **Azacitidin**

Azacitidin je bilo prvo in zaenkrat edino zdravilo, ki se je izkazalo učinkovito pri MDS z majhnim in velikim tveganjem. Zdravilo so v zgodnjih raziskavah primerjali s podpornim zdravljenjem v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> s.c. 7 dni vsakih 28 dni. Pri 48 % bolnikov, zdravljenih z azacitidinom, so dosegli odziv na zdravljenje; le-ta je bil le 5-odstoten pri bolnikih s podpornim zdravljenjem. Azacitidin je tudi podaljšal čas do prehoda v AML, ublažil simptome utrujenosti in izboljšal kakovost življenja (14). Po novejših raziskavah se mediana preživetja bolnikov podaljša za 9,5 mesecev, ob tem da so primerjali stanje bolnikov na azacitidinu tudi s stanjem bolnikov, zdravljenih s citostatiki (15). Odziv med zdravljenjem lahko pričakujemo šele po štirih mesecih, pri nekaterih bolnikih pa tudi po šestih mesecih in kasneje. Novejša spoznanja so, da se pri skoraj polovici bolnikov odziv izboljša pri nadaljevanju zdravljenja z azacitidinom tudi do 12 mesecev in več. Zdravljenje je zato smiselno nadaljevati, dokler je opazen napredek (16). Neželeni učinki so blagi, zato je azacitidin še posebej primeren za zdravljenje starejših bolnikov, kjer smo sicer omejeni pri izbiri učinkovitega citostatskega zdravljenja.

V zadnjem obdobju je bilo objavljenih tudi več poročil o raziskavah zdravljenja MDS z decitabinom. Zaenkrat zdravilo ni registrirano za to bolezen. Združenje *European LeukemiaNet* (ELN) tudi priporoča azacitidin vsem bolnikom, ki niso primerni za intenzivno kemoterapijo ali presaditev KMC.

## **Lenalidomid**

Od leta 2013 imamo v Sloveniji registriran lenalidomid za zdravljenje MDS z malim in srednjim-1 tveganjem s sočasno delecijo 5q. Zdravilo so registrirali na podlagi preskušanj raziskave faze 3. Primerjali so odmerka lenalidomid 10 mg in 5 mg proti placebo pri bolnikih, ki so bili transfuzijsko odvisni. Po 26. tednih spremljanja so v skupini z odmerkom 10 mg ugotovili neodvisnost od transfuzij pri 56,1 % bolnikov in citogenetski odziv pri 50 % bolnikov. V drugi skupini bolnikov, zdravljenih z odmerkom 5 mg, je bil odziv z neodvisnostjo od transfuzij v 42,6 % in citogenetski odziv pri 45 %. Najpogostejši zapleti pri bolnikih so bili nevtropenija (do 75,4 %), trombocitopenija (do 40,6 %) in venska tromboza (do 5,8 %). Za premostitev nevtropenije so bolniki prehodno potrebovali zdravljenje z G-CSF. V skupini na lenalidomidu MDS ni prešel v akutno levkemijo nič pogosteje kot v skupini na placebo (17).

Lenalidomid so preskusili tudi v skupini bolnikov z malim in srednjim-1 tveganjem brez delecije 5q. Bolnikom so dajali 10-mg odmerke, in sicer 21 dni s tedenskim premorom. Odziv na zdravljenje so zaznali pri 43 % bolnikov, 26 % je doseglo neodvisnost od transfuzije, 19 % pa je imelo citogenetski odziv. Opisano zdravljenje v tej skupini bolnikov sicer ni uradna indikacija za zdravljenje z lenalidomidom (18).

## **Imunosupresivno zdravljenje**

Imunosupresivno zdravljenje je namenjeno bolnikom, mlajšim od 60 let, ki imajo manj kot 5-odstotno infiltracijo kostnega mozga z mieloblasti, normalno citogenetiko, so transfuzijsko odvisni in so bili poprej neuspešno zdravljeni z epoetinom. V eni od novejših raziskav faze 3 so tako primerjali zdravljenje z ATG in ciklosporinom s placebom. Odziv je bil pri pomembno večjem deležu bolnikov kot v skupini s placebom. Bolniki, ki so jih zdravili z ATG, so imeli več zapletov, kot so krvavitve, serumska bolezen, alergijski simptomi, kardiovaskularni zapleti, tromboze in okužbe. Bolniki s hipoplastičnim kostnim mozgom so imeli po šestih mesecih pomembnejše boljši odziv kot bolniki brez hipoplastičnega kostnega mozga (19).

## **Zdravljenje s citostatiki**

S citostatiki zdravimo bolnike, ki so v dobrem telesnem stanju in so obenem mlajši od 65 let. Običajno imajo neugodno citogenetiko in

infiltracijo kostnega mozga z mieloblasti (RAPB). Napravljenih je bilo več raziskav z različnimi kombinacijami zdravil. Praviloma uporabljamo citozin arabinozid, v kombinaciji z antraciklinom, nukleozidnim analogom ali inhibitorjem topoizomeraze. Tako zdravljenje je indukcijsko in doseže popolno remisijo v 24–79 %. Relapse vidimo pri 33–91 % bolnikov, umrljivost med kemoterapijo pa je 2–42 %. Intenzivno zdravljenje je praviloma namenjeno tistim, ki so pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic (20).

### **Alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic**

Alogenska PKMC je edini način zdravljenja MDS, ki omogoči ozdravitev. Pri tem se moramo zavedati, da je postopek primeren za mlajše bolnike, da za polovico kandidatov ne najdemo ustreznega darovalca kostnega mozga, in da ima sam postopek veliko smrtnost. Najprimernejši za ta način zdravljenja so bolniki z velikim in srednjim-2 tveganjem. Dolgoročni uspeh ob ustreznih izbiri časa PKMC dosežemo pri 30–50 % bolnikov (21). Remisijo je mogoče doseči na dva načina: z že omenjenim intenzivnim zdravljenjem ali indukcijo z azacitidinom. Slednje zdravljenje zaenkrat ni standardno, je pa vsaj tako uspešno kot klasično s citostatiki (22).

Mieloablativno kondicioniranje napravimo pri mlajših bolnikih, pri starejših in s pridruženimi boleznimi pa uporabljamo nemieloablativno kondicioniranje. Zmanjša se smrtnost, povezana s samo PKMC, po drugi strani pa je delež bolnikov s ponovitvijo bolezni večji.

### **ZAPLETI IN NEŽELENI POJAVI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z MIELODISPLASTIČNIM SINDROMOM**

Najhujši zaplet zdravljenja je okužba pri hudi nevtropeniji. Vsi bolniki morajo poznati znake možne sistemske okužbe: ko imajo telesno temperaturo višjo od 38 °C več kot 4 ure ali ko jim poraste nad 38,5 °C, morajo obiskati zdravnika. Bolnike s hudo nevtropenijo in s sistemsko okužbo zdravimo v bolnišnici. Predpisujemo protibakterijska in protiglivična zdravila.

### **ZAKLJUČEK**

Mielodisplastični sindromi so heterogene bolezni, katerih skupna lastnost je neučinkovito nastajanje celic v kostnem mozgu. Ključni za diagnozo in napoved poteka so izvidi citološkega pregleda kostnega mozga in citogenetskih preiskav. Zdravljenje je največkrat usmerjeno v popraviljanje citopenije, in sicer z ravnim dejavnikom. Pri neugodnem poteku je na voljo zdravljenje z azacitidinom. Če možnosti dopuščajo, zdravimo s citostatiki in presaditvijo



krvotvornih matičnih celic. Slednji način zdravljenja je edini, ki bolnika lahko pozdravi.

## LITERATURA

1. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, Cork A, McCredie KB, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1748–57.
2. Mlakar U. Smernice za odkrivanje in zdravljenje mielodisplastičnih sindromov pri odraslih. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 455–64.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. 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.
4. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, Granada I, et al. 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: 820–9.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–65.
6. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Brodersen LE, Burbury K, Cremers E, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet working group for flow cytometry in MDS. *Leukemia* 2014. doi: 10.1038/leu.2014.191. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24919805.
7. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011; 364: 2496–506.
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al; Chronic myeloid disorders working group of the International cancer genome consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122: 3616–27.
9. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037–46.
10. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111: 574–82.
11. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011; 96: 1433–40.
12. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. 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.
13. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al; EPIC Study investigators. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010; 95: 557–66.

14. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2006; 20: 3895–903.
15. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10 : 223–32.
16. Lewis RS, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011; 117: 2697–702.
17. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al; 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: 3765–76.
18. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. 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: 86–93.
19. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011; 29: 303–9.
20. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al; European leukemia net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122: 2943–64.
21. Oran B, Popat U, Andersson B, Champlin R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; Suppl 2: S282–8.
22. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de greffe de moelle et de thérapie-cellulaire et groupe-franco-phone des myélodysplasies. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4533–40.