

Liečba pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym rizikom

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.^{1,2}, MUDr. Adriana Kafková, PhD.³

¹Ústav lekárskej a klinickej biofyziky, UPJŠ, Košice

²Klinika hematónkologie LF OU a FNO, Ostrava

³HEMKO, s. r. o. – Hematologická a onkohematologická ambulancia, Košice

Myelodysplastický syndróm (MDS) tvorí heterogénna skupina klonálnych ochorení vychádzajúcich z kmeňovej krvotvornej bunky (HSC). Ochorenie sa vyskytuje predovšetkým vo vyšších vekových skupinách, je charakterizované ineffectívnou hematopoézou, ktorá vedie k periférnej cytopénii, a asi u jednej tretiny pacientov progreduje do sekundárnej akútnej leukémie. Patofyziológia ochorenia je viacstupňový proces a zahŕňa cytogenetické a/alebo molekulovo-genetické zmeny, v pokročilejších štádiách aj výskyt patologickej hypermetylácie. Prognóza ochorenia je hodnotená na základe nedávno revidovaného prognostického skórovacieho systému, IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring system). Liečba závisí od podtypu MDS a varíruje od symptomatickej liečby cytopénie, kde je dominantnou liečba podporná (transfúzie, rastové faktory), až po alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek (aloSCT). V práci podávame prehľad liečby pacientov s MDS s nízkym rizikom. Okrem liečby cytopénii sa podrobnejšie venujeme aj špecifickej cytogenetickej podjednotke, 5q- syndrómu.

Kľúčové slová: myelodysplastický syndróm, cytopénia, nízke riziko, liečba, 5q- syndróm.

Treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal haematopoietic stem cell (HSC) disorders predominating in the elderly, characterised by ineffective haematopoiesis leading to blood cytopenias and by progression to secondary acute leukaemia in one third of cases. Their pathophysiology is a multistep process involving cytogenetic changes and/or gene mutations and widespread gene hypermethylation at advanced stages. Prognosis is largely based on the marrow blast percentage, number and extent of cytopenias and cytogenetic abnormalities, which are grouped in a recently Revised International Prognostic Scoring system (IPSS-R). Treatment varying from symptomatic therapy of cytopenias, especially by transfusions, to allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) as improved in the last few years. The paper overviews the treatment of patients with low-risk MDS. In addition to treatment cytopenias are analyzed and specific cytogenetic subunit 5q- syndrome.

Key words: myelodysplastic syndrome, cytopenia, low- risk, treatment, 5q- syndrome.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(6): 392–395

Úvod

Myelodysplastický syndróm (MDS) tvorí heterogénna skupina myeloidných neoplázií, ktorých pôvod sa začína v hematopoetickej kmeňovej bunke kostnej drene (KD). Ide o klonálne ochorenie krvotvorby a spoločnými klinickými črtami charakteristickými pre túto kategóriu ochorení sú morfológická dysplázia KD prekursorov, periférna cytopénia a zvýšené riziko transformácie do sekundárnej akútnej leukémie (sAL).

Na základe nových poznatkov môžeme v súčasnosti potvrdiť nielen množstvo cytogenetických zmien, ale aj výskyt molekulových abnormalít asociovaných s MDS. Kým analýzou metafáz klasickým cytogenetickým vyšetrením boli detegované chromozómové abnormality približne v 50 % prípadov s MDS, senzitivnejšími technikami, tak ako SNP-A (single-nucleotide polymorphism microarrays) a metódami hlbokého sekvenovania (SS), boli potvrdené genetické mutácie u viac ako 80 % prípadov

(1, 2, 3, 7, 14). Prognóza MDS sa určuje na základe vyhodnotenia percenta blastov v KD, počtu a šírky cytopénie a cytogenetických abnormalít, ktoré sú koncentrované v nedávno revidovanom prognostickom skórovacom systéme (IPSS-R). Terapeutické spektrum je široké, od podpornej symptomatickej liečby cytopénie k alogénnej transplantácii. V súvislosti s prežívaním je významné zaradenie pacientov s MDS do rizikových skupín (nízke a vysoké) (4, 5). Práve revidovaný IPSS systém je významný pri stratifikácii pacientov a rozhodovaní o terapii. (Tabuľka).

Liečba pacientov s MDS s nízkym rizikom

U pacientov s MDS s nízkym rizikom (LR-MDS) je progresia do sAL nižšia a prežívanie (OS) je dlhšie v porovnaní so skupinou s MDS vysokým rizikom. Prioritou v tejto skupine chorých je liečba cytopénie, hlavne anémie (vyskytuje sa predominantne) a zlepšenie kvality života (QoL). Aj v tejto skupine sa však môžu vyskytnúť pacienti s nepriaznivou prognózou, rýchlo progredujúcim ochorením s nepriaznivými biologickými charakteristikami, ktorí profitujú

Tabuľka. Revidovaný IPSS: Prognostické skóre a kategórie rizika prechodu do AML

Prognostické parametre	Skóre						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Cytogenetika	Veľmi dobrá	–	Dobrá	–	Intermediárna	Zlá	Veľmi zlá
KD blasty, %	≤ 2	–	> 2 do < 5	–	5-10	> 10	–
Hemoglobín, g/dL	≥ 10	–	8 do < 10	< 8	Riziko		
Trombocyty, x 10 ⁹ /L	≥ 100	50 do < 100	< 50	–	Skóre		
ANC, x 10 ⁹ /L	≥ 0,8	< 0,8	–	–	Veľmi nízke		
					Nízke		
					Intermediárne		
					Vysoké		
					Veľmi vysoké		

z liečby, ktorá sa štandardne indikuje pacientom s vysokým rizikom MDS (HR-MDS) (5, 6, 8, 14).

I. Liečba anémie

Anémia výrazne zhoršuje kvalitu života, a preto jej liečba je potrebná. Malcovati et al. (2011) zistili, že hladiny Hb < 9g/dl u mužov a < 8 g/dl u žien boli asociované s kratším OS a vyšším rizikom úmrtia pacientov z neleukemických príčin a kardiálnej smrti (9).

Panel expertov, ktorí vypracoval smernice na liečbu MDS, uvádza, že hlavným kritériom liečby anémie by nemala byť hladina hemoglobínu (Hb), ale symptómy pacienta a komorbidita (8, 10, 11, 12).

Transfúzna liečba a krvotvorné rastové faktory

Chronické podávanie transfúzií erytrocytov (mnohokrát ako sólo terapia) vedie však k preťaženiu železom a má za následok orgánové poškodenie spôsobené jeho toxicitou. Závislosť pacientov s MDS od transfúzií sa spája s nepriaznivou prognózou. Navyše transfúzna liečba nevedie ku kompletnej korekcii zhoršenej QoL a k predĺženiu prežívania.

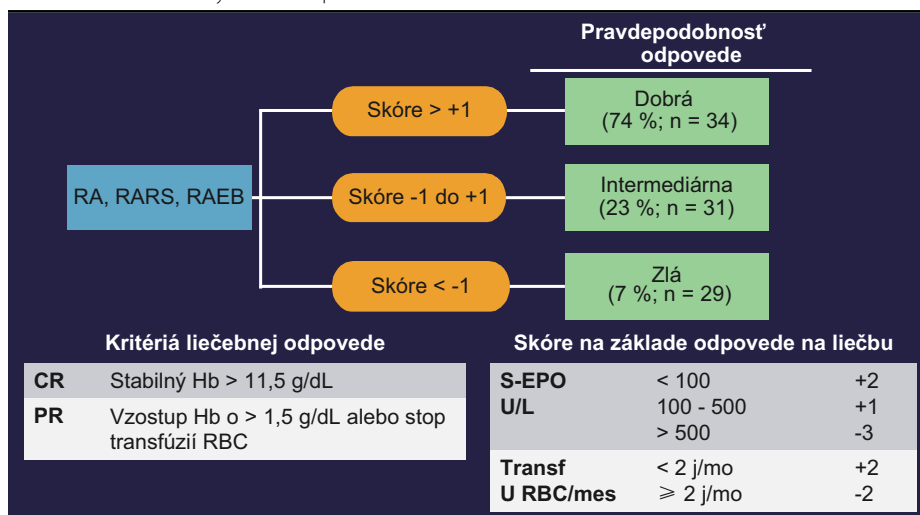
V súvislosti s liečbou rastovými faktormi je dôležité poznamenať, že iba malá časť pacientov s MDS s anémiou odpovedá na liečbu erytropoetínom (EPO). Viaceré klinické štúdie, ktoré sa venovali účinku EPO na zlepšenie anémie u pacientov s refraktérnou anémiou (RA) ukázali, že odpovede boli rozdielne, ale vyšší počet odpovedí bol potvrdený u pacientov s nižším počtom blastov, s nízkou hladinou endogénneho sérového EPO, a u tých, ktorí si nevyžadovali frekventnú transfúziu liečbu.

Malcovati et al. (9) odporúčajú, že pacienti s IPSS s nízkym rizikom, so stredne ťažkou až s ťažkou anémiou, s hladinou EPO v sére < 500 u/l, s potrebou < 2 transfúzne jednotky/mesiac by mali byť indikovaní na liečbu EPO. Tí pacienti, ktorí neodpovedajú na EPO po 8. týždňoch liečby, by mali dostať súčasne aj G-CSF (300 ug týždenne rozdelené do 2 – 3 dávok). Pridanie G-CSF zvýšilo odpoveď na terapiu až o 50 % v skupine chorých liečených dvojkombináciou v porovnaní so skupinou liečenou samotným EPO (8) (obrázok 1).

Ako by sme mali postupovať v liečbe anémie pri LR-MDS, uvádza Fenaux et al. v odporúčaniach ESMO (16). Autori odporúčajú liečiť symptomatickú anémiu (Hb < 10g/dL) takto:

Ak pacienti potrebujú ≥ 2 transfúzne jednotky/mesiac a sérová hladina EPO > 500 u/l, u pacientov s prítomnosťou del (5q) treba liečiť ochorenie lenalidomidom.

Obrázok 1. Prediktívny model odpovede na liečbu s rhuEPO + G-CSF



U pacientov bez dokázanej del (5q) podávať kombináciu EPO +/- G-CSF, v prípade neúspešnosti podať druholíniovú liečbu takto: U pacientov s vekom < 60 – 65 rokov a priaznivými ukazovateľmi pre odpoveď na ATG by mali mať zvážení imunosupresívnu terapiu (16). Ďalší pacienti sú vhodní na zaradenie do klinických štúdií s azacitidinom, lenalidomidom +/- EPO alebo na experimentálnu liečbu.

U pacientov so symptomatickou anémiou a potrebou < 2 transfúzne jednotky erytrocytov/mesiac alebo sérovou hladinou EPO < 500 u/l je vhodná liečba s EPO +/- G-CSF, v prípade jej zlyhania alebo relapsu a dôkazu delécie (5q) lenalidomid, bez dôkazu del (5q) je vhodná druholíniová liečba s imunosupresívom alebo hypometylačnou látkou (16).

II. Liečba neutropénie a trombocytopénie

Pri LR-MDS sú neutropénia a trombocytopénia menej časté ako anémia a ich výskyt nebýva izolovaný ani hlboký.

Leukocyty < 1,5 x 10⁹/l sa vyskytujú iba u 7 % pacientov s LR-MDS a neutropénia je zriedka príčinou život ohrožujúcich infekcií (ak sa neužíva iná liečba ovplyvňujúca neutropéniu). Rastové faktory granulopoézy (G-CSF a GM-CSF) zlepšujú neutropéniu u 60 % – 70 % pacientov a sú odporúčané v liečbe febrilnej neutropénie spolu s ostatnými antiinfektívami, avšak ich prolongované užívanie nemá vplyv na prežívanie (OS) (13, 16).

Hladina trombocytov (Tr), ktorá predisponuje ku krvácaniu, nie je presne definovaná a odlišuje sa v závislosti od pacienta. Avšak pokles trombocytov < 50 x 10⁹/l má asi 30 % pacientov s LR-MDS. Aplikácia HD-androgénov môže viesť k zlepšeniu Tr-pénie asi u 1/3 pacientov s LR-MDS, ale odpovede sú iba prechodné. Agonisty receptora pre trombopoetín (TPO) ako

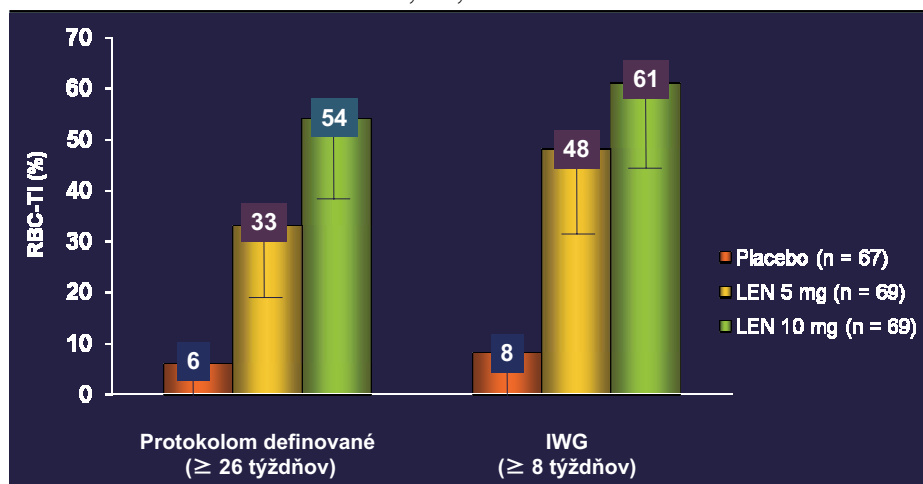
romiplostin vo vyšších dávkach (500 – 1 500 ug/-týždenne) viedli asi v 55 % k odpovediam vo fáze II. klinickej štúdie u pacientov s LR-MDS s trombocytopéniou. Avšak približne u 15 % pacientov bolo pozorované prechodné zvýšenie počtu blastov v KD, ktoré bolo reverzibilné po vynechaní liečby. V randomizovanej fáze II KŠ však romiplostin signifikantne redukoval incidenciu závažného krvácania a potrebu počtu transfúzií. Eltrombopag, ďalší agonista TPO receptora, je v súčasnosti testovaný pri LR a HR-MDS. Odpovede sa zdajú lepšie pri LR-MDS (22).

Antithymocytový globulín (ATG) a hypometylačné látky (HMAs) vedú k zvýšeniu počtu trombocytov u 35 % – 40 % pacientov s LR-MDS spolu s odpoveďou erytropoézy. V súčasnosti prebieha multicentrická KŠ fázy III, kde sa aplikuje eltrombopag (10).

Profylaktické podávanie trombocytových koncentrátov sa odporúča u pacientov s hladinou Tr < 10 x 10⁹/l, alebo s hladinou < 20 x 10⁹/l s iným rizikovým faktorom krvácania (horúčka, infekcia, invazívny zákrok).

III. Chelatačná liečba pri MDS

Vzhľadom na to, že jedna transfúzia obsahuje približne 200 – 250 mg železa, preťaženie železom sa objavuje po podaní približne 20 – 25 transfúzií. Dôsledkom preťaženia železom je orgánové poškodenie u pacientov s MDS. Retrospektívne štúdie ukázali, že zvýšená hladina sérového feritínu signifikantne zhoršuje OS u pacientov závislých od transfúzií. Existujú viaceré klinické štúdie, ktoré hodnotili efekt chelatačných liekov na priebeh ochorenia, zlepšenie hematologických parametrov. List et al (13) publikovali výsledky klinickej štúdie, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť podávania deferasiroxu u pacientov s MDS s nízkym rizikom. Do štúdie boli zaradení pacienti s hladinou sérového fe-

Graf. MDS-004: Nezávislosť od transfúzií erytrocytov

ritínu $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/l}$, ktorí dostali > 20 transfúzií a naďalej sú od transfúzií dependentní. Po liečbe týmto perorálnym chelátátorom bol zaznamenaný pokles sérového feritínu po 1., 2. a 3. roku na hodnoty 23 %, 37 % a 36,5 %. Hladina plazmatického železa sa u všetkých normalizovala.

Chelatačná liečba by sa mala zvážiť u pacientov s MDS dependentných od transfúzií a s hladinou feritínu presahujúcou $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/l}$ (12, 13).

IV. Patogenéza a terapia u pacientov s MDS s 5q- syndrómom

Vzhľadom na špecifické diagnostické a terapeutické možnosti sa venujeme tejto skupine LR-MDS podrobnejšie. Podľa klasifikácie WHO tvoria pacienti s touto deléciou samostatnú skupinu. Ako 5q- syndróm je definovaná izolovaná delécia, del(5q) a tradične sa spája s dobrou prognózou.

Patofyziológia 5q- syndrómu

Giagounidis et al (20) publikovali v tomto roku prehľadový článok týkajúci sa patogenézy del(5q) u pacientov s MDS. Delécia dlhého ramena chromozómu 5, del(5q) je najčastejšia cytogenetická abnormalita, ktorá tvorí asi 15 % pacientov s MDS s dokázanou chromozómovou aberáciou. Objavy v genetike dokázali, že pôvodne deletovaná oblasť CDR (common deleted region) na 5. chromozóme sa rozšírila z oblasti 5q31-32 na 5q31-33 a dnes delíme CDR na **proximálnu CDR (5q31)**, ktorá je častejšia u pacientov s AML (v tejto oblasti sa nachádza celý rad tumor supresorických génov) a na **distálnu CDR (5q32-33)**, ktorá je charakteristická pre 5q- syndróm (12, 13, 15). Avšak veľký počet pacientov s MDS so závažným priebehom ochorenia má deléciu presahujúcu (overlapping) obe CDR. Syndróm 5q- je definovaný izolovanou del(5q), ak však chýba 1 alela, hovoríme o haploinsuficiencii génov. Následky

haploinsuficiencie časti dlhého ramienka 5. chromozómu u chorých podmieňujú klinický obraz ochorenia. Hlavným problémom je refraktérna anémia, ktorá je spôsobená haploinsuficienciou génu *RPS14* pre ribozomálny proteín 14 malého S (small), podjednotky ribozómu. Chýbanie tohto proteínu vedie k zníženej syntéze ribozómov a k nahromadeniu ribozomálnych proteínov. Tie sa viažu na ligázu s názvom MDM2 (human double minute 2) a potlačujú jej aktivitu. MDM2 je súčasťou ubiquitín-proteazómového systému. Táto ligáza za normálnych okolností degraduje proapoptotický proteín p53, a tak reguluje jeho hladinu (12, 13, 16, 21).

Inaktivovaná ligáza MDM2 v erytrocytoidných bunkách pacientov s del(5q) nevedie k odbúravaniu p53, jeho hladina stúpa a vedie k predčasnej apoptóze týchto buniek. Aj keď v megakaryocytoch nebola dokázaná existencia p53, bola dokázaná mutácia Fli1, transkripčného faktora, ktorý stimuluje aktivitu MDM2. Predpokladá sa, že tento mechanizmus by sa mohol podieľať na trombocytmii pri 5q- syndróme (21).

U väčšiny pacientov s del(5q) nesie $> 99\%$ CD34+ buniek aberáciu 5. chromozómu. Tieto bunky majú schopnosť rastovej výhody, akumulujú sa v dreni a vedú ku klonalite hemopoézy. Na proliferatívnej výhode kmeňových buniek sa podieľa haploinsuficiencia niektorých génov lokalizovaných v oblasti CDR (*EGR1*, *APC* a *SPARC*). Za fyziologických okolností gén *EGFR1* reguluje expresiu niektorých tumor supresorických génov a znižuje proliferáciu buniek. Gén *APC* je angažovaný v sebaobnove kmeňových buniek a gén *SPARC* má antiproliferatívne vlastnosti a svojou antiangiogénnou a antiadhezívnou aktivitou reguluje extracelulárne interakcie buniek. Počas haploinsuficiencie týchto génov je ich antiproliferatívna aktivita znížená alebo eliminovaná (21).

Na základe klinického spracovania veľkých skupín pacientov s del(5q) bolo možné previesť aj spoľahlivé prognostické hodnotenie týchto pacientov. Určenie IPSS-R je možné doplniť ďalšími nepriaznivými znakmi a zoradiť ich podľa závažnosti (blasty $> 5\%$, závislosť od transfúzií v čase diagnózy, ďalšie chromozómové aberácie, trombocytopenia a dysgranulopoéza). Vhodným vyšetrením by sa malo stať aj vyšetrenie mutácie génu *TP53*, ktoré znamená nepriaznivú prognózu vrátane transformácie do AML.

Liečba MDS s del(5q)

List et al. (13) liečili empiricky pacientov s týmto podtypom MDS s lenalidomidom-derivátom thalidomidu a efekt liečby bol prekvapujúci. **Lenalidomid inhibuje rast progenitorových buniek s deléciou (5q) a nemá vplyv na rast krvotvorných buniek s normálnym karyotypom.** Pri pozitívnej odpovedi na liek sa rýchlo upravuje červený KO a pacienti prestanú byť závislí od transfúzií. Ide o špecifický "cytotoxický efekt" lenalidomidu na bunky s del(5q). Liek ovplyvňuje aj vaskularizáciu drene (microvessel density), ktorú znižuje, a upravuje aj mikroprostredie a funkcie stromatu KD (16, 17, 18, 19).

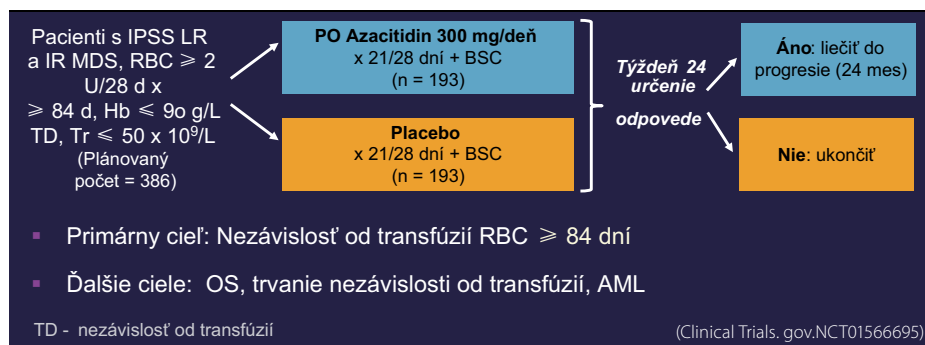
Mechanizmus účinku lenalidomidu dokazujú niektoré publikácie. Stabilizuje MDM2, takže prestane dochádzať k odbúravaniu zvýšeného p53 v erytrocytoidných bunkách. List et al. (13) vysvetľuje tento efekt lenalidomidu inhibíciou haploinsuficientných fosfatáz a PP2A a CDC25C. Lenalidomid má efekt aj na *APC* a *SPARC* gén, zvlášť expresia *SPARC* sa môže zvýšiť až štvornásobne.

Pri pozitívnej odpovedi na lenalidomid spolu s independenciou na transfúzie koreluje aj cytogenetická odpoveď ústupom buniek s deléciou dlhého ramena 5. chromozómu.

List et al. (13) publikovali výsledky štúdie MDS-003 (fáza II), kde bolo liečených 148 pacientov závislých od transfúzií erytrocytov s jedným ramenom lenalidomidu v dávke 10 mg (IPSS nízke riziko a intermediárne -1 riziko). U 99/148 (67 %) pacientov bola dosiahnutá nezávislosť od transfúzií erytrocytov a u 45 % (38/85) pacientov bola dosiahnutá cytogenetická odpoveď.

Cieľom ďalšej klinickej štúdie MDS-004 (fáza III) bolo porovnanie účinnosti a bezpečnosti dvoch dávok lenalidomidu (5 a 10 mg) s placebom. Lenalidomid v dávke 5 mg denne bol podávaný 28 dní počas každého 28-dňového cyklu, lenalidomid v dávke 10 mg bol podávaný denne 21 dní počas každého 28-dňového cyklu. Ako respondéri boli považovaní tí pacienti, kto-

Obrázok 2. Fáza III štúdie: Perorálny azacitidin u pacientov s LR-MDS s trombocytopéniou závislých od transfúzií



ri dosiahli aspoň erytrocytovú odpoveď v 16. týždni. Výsledky ukázali nezávislosť od transfúzií najvyššiu v ramene liečenom lenalidomidom v dávke 10 mg denne, rozdiel v porovnaní s placebom bol štatisticky významne vyšší po 8. ako aj 26. týždňoch liečby (graf). **Dosiahnuté výsledky nezávislosti od transfúzií po ≥ 26 . týždňoch neboli ovplyvnené vekom, pohlavím, FAB klasifikáciou, IPSS rizikom, časom stanovenia diagnózy, cytogenetickými abnormalitami, počtom trombocytov ani počtom línii s cytopéniou pri zaradení do štúdie.** Obidve dávky lenalidomidu boli dobre tolerované a viedli k signifikantnej nezávislosti od TRF a cytogenetickým odpovediam. Nebolo potvrdené zvýšené riziko progresie do AML (15).

Avšak úprava červenej zložky KO nie je v korelácii s normalizáciou trombocytov a neutrofilov. Po aplikácii lenalidomidu dochádza počas prvých dvoch mesiacov k poklesu Tr a zhoršuje sa aj neutropénia, a to v čase, keď je už erytropoéza normálna. Pre tento efekt nemáme zatiaľ žiadne vysvetlenie (20, 21, 22). Úprava krvotvorby po liečbe s lenalidomidom je trvalá a pretrváva aj po jeho vysadení. Avšak pre možnosť vzniku relapsu je odporúčané monitorovanie cytogenetickej odpovede. Pozitívna odpoveď na lenalidomid koreluje s dlhším celkovým prežívaním (OS). Lenalidomid má priaznivý efekt aj na imunitný systém: zvyšuje percento aktivovaných T-buniek, upravuje sa interakcia medzi APC (antigen presenting cells) a T-bunkami. Lenalidomid redukuje aj expresiu génov prozápalových cytokínov (TNF, IL-6) a, naopak, zvyšuje hladinu protizápalového cytokínu IL-10 (20, 21).

Záver

Pokroky v cytogenetike a molekulovej biológii ukázali, že myelodysplastický syndróm je

heterogénne ochorenie a prognóza závisí od genetických a molekulových zmien, prítomnosti počtu blastov a dependencie na transfúzie, ale aj od komorbidít jednotlivých pacientov. Klasické IPSS ponúkajú cennú možnosť stratifikácie pacientov a pomáhajú aj pri sumarizácii liečebných indikácií. Kým v niektorých podskupinách LR-MDS nevedie súčasná liečba k predĺženiu OS, u pacientov s MDS s del(5q) je liečba s lenalidomidom veľmi úspešná, ovplyvňujúca nielen kvalitu života, ale aj celkové prežívanie. Lenalidomid má priamy cytotoxický efekt na del(5q) klon, pozitívny efekt na haploinsuficientné gény v CDR a na mikroprostredie KD. Perspektívnu v liečbe LR-MDS je kombinovaná terapia. Na obrázku 2 je uvedený dizajn klinickej štúdie u pacientov s LR-MDS, ktorá práve prebieha a výsledky ktorej očakávame v blízkej budúcnosti (ClinicalTrials.gov.NCT01566695).

Literatúra

1. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364:2496–2506.
2. Lindsley RC, Ebert BL. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2013;8:21–47.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937–951.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454–2465.
5. Schanz J, Tuechler H, Solé F, et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013;27:1988–1995.
6. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122:3616–3627.
7. Tóthová E. Myelodysplastický syndróm: Klasifikácia a patofyziológia. *Onkológia (Bratisl)*. 2014;9(1):39–44.
8. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly

better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol*. 2013;31:2671–2677.

9. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. *Blood*. 2013;122:2943–2964.

10. Gore D, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 2013;98:1067–1072.

11. Bejar R, Stevenson KE, Cughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2012;30:3376–3382.

12. Kelaidi C, Park S, Sapena R, et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. 2013;27:1283–1290.

13. List A, Dewald G, Benet J. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355:1456–1465.

14. Kafková A, Tóthová E. Liečba myelodysplastického syndrómu s vyšším rizikom. *Onkológia (Bratisl)*. 2014;9(4):231–236.

15. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Blood*. 2011;118:3765–3776.

16. Fenaux P, Haase D, Saar G. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical-practice guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl.3):2014–2018.

17. Sibon D, Cannas G, Baracco F, et al. Lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q and refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *Br J Haematol*. 2012;156:619–625.

18. Komrokji RS, List AF. Lenalidomide for treatment of myelodysplastic syndromes. *Curr Pharm Des*. 2012;18:3198–3203.

19. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22:538–543.

20. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Lenalidomide as a disease-modifying agent in patients with del(5q) myelodysplastic syndromes: linking mechanism of action to clinical outcomes. *Am Hematol*. 2013;1863–1865.

21. Neuwirtová R. Významný recentní prehled o klinice, patogenezi a terapii myelodysplastického syndrómu s del(5q) lenalidomidem. *Myelodysplastic syndrome*. 2014; 2(1):4–6.

22. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120:1838–1846.

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.

Ústav klinickej a lekárskej biofyziky UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
etothova@post.sk

