

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

## Zespoły mielodysplastyczne (MDS) – nowe możliwości terapii

### Myelodysplastic syndromes (MDS) – new therapy options

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek \*

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, WUM, Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak, Warszawa, Poland

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 05.01.2013

Zaakceptowano: 21.01.2013

Dostępne online: 06.06.2013

Słowa kluczowe:

- zespoły mielodysplastyczne
- transplantacja komórek krwiotwórczych
- czynniki stymulujące erythropoezę
- lenalidomid
- leki hypometylujące
- chelatory żelaza

Keywords:

- Myelodysplastic syndromes
- Transplantation hematopoietic cells
- Erythropoietic stimulating agents
- Lenalidomide
- Hypomethylating agents
- Chelation drugs

#### ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes are heterogeneous clonal disorders of hematopoietic stem cells. The strategy of the treatment must be based on prognostic scoring systems (IPSS, WPSS, comorbidities). For lower risk group MDS patients, transfusion dependent, erythropoietic stimulating agents are first option of treatment. In this group of patients also the first-line option are lenalidomide and immunosuppressive drugs. In IPSS higher-risk MDS patients the role of allogeneic stem cell transplantation is well-established. In older patients of this group the option of treatment are hypomethylating agents. Iron chelation treatment is proposed for patients with iron overload. All group of patients should be under supportive care.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Zespoły mielodysplastyczne stanowią heterogenną grupę klonalnych chorób komórek macierzystych hematopoezy. Ich wspólnymi cechami są: nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji jedno-, dwu- lub trójliniowej i cytopenią (cytopeniami) we krwi obwodowej oraz tendencją do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (OBSz).

Częstość zachorowań szacuje się na 4–15:100 000 ludzi na rok. Wzrastają one dramatycznie wraz z wiekiem, np. stwierdzono u osób w wieku 60–70 lat 9 nowych zachorowań, 71–80 lat 25 przypadków, powyżej 80. rż. 31:100 000 na rok [1]. Jest to więc choroba występująca najczęściej u osób starszych. Mediana wieku zachorowań wynosi 72 lata wg

\* Adres do korespondencji: ul. Fr. Joliot-Curie 19a m. 36, 02-646 Warszawa, Polska. Tel.: +48 605 278 973.

Adres email: [jadwiga.dwilewicz-trojaczek@wum.edu.pl](mailto:jadwiga.dwilewicz-trojaczek@wum.edu.pl).

**Tabela 1 – Rokowanie u chorych na MDS wg Stauder R**  
**Table 1 – Prognosis in patients with MDS**

| Ryzyko wg IPSS | Przeżycie (mediana, lata) |          | Ewolucja do OBSz (dotyczy 25% chorych) |          |
|----------------|---------------------------|----------|--|----------|
|                | Wiek w czasie rozpoznania |          | Wiek w czasie rozpoznania              |          |
|                | ≤ 70 lat                  | > 70 lat | ≤ 70 lat                               | > 70 lat |
| Niskie         | 9                         | 3,9      | > 9,4                                  | > 5,8    |
| Pośrednie 1    | 4,4                       | 2,4      | 5,5                                    | 2,2      |
| Pośrednie 2    | 1,3                       | 1,2      | 1,0                                    | 1,4      |
| Wysokie        | 0,4                       | 0,4      | 0,2                                    | 0,4      |

Rejestru Dusseldorf, 71 wg Rejestru Polskiego, 74 lata wg Rejestru Europejskiego. Wzrost nowych zachorowań wiąże się także z coraz lepszymi wynikami leczenia nowotworów chemioterapią i/lub radioterapią, ponieważ rozwijają się wtórne do leczenia MDS (*therapy related MDS*).

W 1997 Greenberg i wsp. [2] przedstawili Międzynarodowy Indeks Progностyczny (*International Prognostic Scoring System; IPSS*). Wyróżnili cztery grupy ryzyka: indeks niski, pośredni 1, pośredni 2 i wysoki. O przynależności do grupy progностycznej decyduje liczba cytopenii we krwi obwodowej, odsetek blastów w szpiku i zmiany cytogenetyczne. Czas przeżycia i odsetek chorych, u których dochodzi do transformacji do ostrej białaczki, różnią się w zależności od grupy indeksu progностycznego, ale także od wieku chorych (Tab. 1).

Rokowanie zależy również od występowania schorzeń innych tkanek i narządów (*cumulative illness rating scale; CIRS*) oraz specyficznych zespołów geriatrycznych (demencja, delirium, depresja, osteoporoza, brak opanowania, zaburzenia równowagi, zaniedbanie) [3, 4]. Istotna jest również możliwość wykonywania codziennych czynności (*activity of daily living; ALDs*).

Kwalifikacja do leczenia zespołów mielodysplastycznych zależy od przynależności do grupy ryzyka wg IPSS lub WPSS, typu MDS wg klasyfikacji WHO oraz współistniejących schorzeń, aktywności psychicznej i fizycznej chorego. MDS niskiego i pośredniego 1 ryzyka wg IPSS kwalifikowane są do tzw. wczesnych MDS, zespoły pośredniego 2 i wysokiego ryzyka zaliczane są do zaawansowanych MDS.

## Leczenie zespołów mielodysplastycznych

Chorzy, u których stwierdza się łagodną cytopenię, nie wymagają leczenia. Konieczna jest okresowa kontrola morfologii krwi.

### Leczenie wczesnych (niskiego ryzyka) zespołów mielodysplastycznych

W tej grupie pacjentów najczęściej stwierdzana jest niedokrwistość – u około 2/3 chorych w czasie stawiania rozpoznania. Na plan pierwszy wysuwa się leczenie anemii, przede wszystkim u osób uzależnionych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). W pierwszej linii leczenia poleca się stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (*erythropoietic stimulating agents; ESA*) [5], mimo że nie zostały one zarejestrowane do leczenia MDS. Są to erytropoetyny rekombinowane  $\alpha$  lub  $\beta$  i darbepoetyna  $\alpha$ , którą charakteryzuje wydłużone działanie. Odmienne niż w leczeniu

niedokrwistości u chorych na niektóre guzy lite, w MDS nie zaobserwowano skrócenia czasu przeżycia ani czasu do transformacji do OBSz. Odwrotnie, stwierdzono, że ESA mają korzystny wpływ na przeżycie i poprawiają jakość życia chorych [6]. Odpowiedź nie zależy od rodzaju użytej epoetyny i wynosi 19–68%. Czas trwania odpowiedzi wynosi średnio 2 lata. Odpowiedzi można spodziewać się u chorych ze stężeniem endogennej erytropoetyny <500/L. Najlepszą odpowiedź uzyskują chorzy ze stężeniem erytropoetyny endogennej <100U/L, którzy wymagają przetoczeń KKCz <2 j na miesiąc. Odpowiedź uzyskuje wówczas 75% leczonych. U chorych z wyższym stężeniem endogennej erytropoetyny i większym zapotrzebowaniem na KKCz odpowiedź jest dużo gorsza.

Dobrej odpowiedzi na erytropoetynę należy spodziewać się także chorych, u których stwierdza się: stężenie endogennej erytropoetyny <500U/L, odsetek blastów w szpiku <10%, w grupie niskiego lub pośredniego 1 ryzyka wg IPSS, z rozpoznaniem anemii opornej na leczenie (RA), z prawidłowym kariotypem, gdy brak uzależnienia od przetoczeń KKCz i krótkim czasem od rozpoznania [7]. Aktywacja ERK1/2 [8] i Stat-5 jest istotnie niższa w populacji komórek szpiku o fenotypie CD45-CD71+GPA- u osób niereagujących na leczenie ESA w porównaniu z chorymi odpowiadającymi na leczenie ESA, co może być pomocne w przewidywaniu odpowiedzi na te czynniki. Brak odpowiedzi na zastosowane ESA po 6–8 tygodni jest wskazaniem do dołączenia G-CSF, co poprawia wyniki nawet o 50%, nie zwiększając częstości transformacji do OBSz. Czas remisji hematologicznej w czasie leczenia ESA+/- G-CSF utrzymuje się dwa lata (uniezależnienie od przetoczeń). U chorych na MDS RARS (*refractory anemia with ring sideroblasts*) proponuje się podanie ESA + G-CSF od początku leczenia. Odpowiedź na ESA u chorych na RARS jest gorsza w porównaniu z innymi typami MDS. Dodanie G-CSF hamuje apoptozę progenitorowych komórek erytropoezy w szpiku, przez co zwiększa liczbę erytrocytów we krwi obwodowej. Poprawia więc wyniki leczenia ESA, w tym u chorych na anemię oporną na leczenie z obecnością pierścieniowatych sideroblastów. Nie stwierdzono różnicy w odpowiedzi na RHuEpo  $\alpha$  lub  $\beta$  w porównaniu z darbepoetyną  $\alpha$ . Brak reakcji na ESA jest wskazaniem do dalszego stosowania przetoczeń KKCz.

### Leki immunomodulujące

Lenalidomid zastosowany w dawce 10 mg dz. w cyklu 21 dni stosowania leku i 7 dni przerwy (cykle powtarzane) powoduje uniezależnienie od przetoczeń u 26% chorych na MDS bez 5q-. W zespole 5q- 67% chorych staje się niezależnych od przetoczeń. Stwierdza się także całkowitą remisję

cytogenetyczną u 73% leczonych. Chorzy, którzy niezależnie się od przetoczeń, mają wydłużony czas przeżycia [9]. Lek ten ma rejestrację do leczenia MDS w USA, której w Europie brak. Jest to spowodowane obserwacją zwiększonej progresji do OBSz u chorych leczonych lenalidomidem (badanie kliniczne sponsorowane przez firmę farmaceutyczną). Inne badania nie potwierdzają tego, jeśli uwzględnimy współistnienie dodatkowych zmian cytogenetycznych lub pewnych zmian molekularnych, towarzyszących 5q-.

Talidomid w dawce 100–200 mg dz. prowadzi do odpowiedzi hematologicznej u 20–30% chorych, zwykle w czasie dłuższego leczenia. U znacznej części chorych dochodzi do pojawienia się objawów niepożądanych, najczęściej jest to polineuropatia, która zmusza do odstawienia leku przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie.

#### Leczenie trombopenii

Małopłytkowość występuje u około 50%, w tym ciężka u 10% chorych na MDS. W ostatnich latach rozpoczęły się badania nad zastosowaniem agonistów receptora trombopoetyny (TPO). Badanie z romiplostimem zostało przerwane z powodu przemijającego wzrostu odsetka blastów i zagrożenia transformacją do OBSz. Przedłużone do 58 tygodni obserwacje nie wykazały różnic w progresji do ostrej białaczki między chorymi, którzy otrzymywali romiplostim, a grupą, której podawano placebo [10]. Konieczne są dalsze obserwacje. Odpowiedź hematologiczna płytkowa w postaci wzrostu liczby płytek krwi i zmniejszenia przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych (KKP) jest wyższa u chorych ze stężeniem trombopoetyny <500 pg/mL i ograniczoną liczbą przetoczonego KKP <6 j w ciągu roku [11]. Badanie II fazy z użyciem innego agonisty receptora trombopoetyny – eltrombopagu wykazało, że lek powoduje wzrost liczby płytek krwi u chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka, zmniejsza ryzyko krwawień i poprawia jakość życia [12]. Konieczna jest kontynuacja badań nad znaczeniem agonistów receptora TPO w leczeniu ciężkiej trombopenii z lub bez towarzyszących krwawień.

Leczenie immunosupresyjne ma zastosowanie u niewielkiego odsetka chorych na MDS [13]. Do takiego leczenia kwalifikują się chorzy <60. rż. zaliczeni do wczesnych MDS z towarzyszącymi cytopeniami o znaczeniu klinicznym, z hipoplazją układu krwiotwórczego, bez obecności sideroblastów pierścieniowatych, z zależnością od przetoczeń KKCz <6 miesięcy, z niskim odsetkiem blastów w szpiku, prawidłowym kariotypem i HLA DR 15. Zalecane leki to: surowica antytymocytarna iv (40 mg/dobę przez kolejne 4 dni) lub antylimfocytarna iv (15 mg/kg/dobę przez 5 dni) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklosporyną podawaną *per os* przewlekle (do 360 dni). Odpowiedź na leczenie uzyskuje się po 3 miesiącach lub po jeszcze dłuższym czasie od rozpoczęcia leczenia. Brak odpowiedzi po 3 miesiącach uzasadnia powtórne podanie jednej z surowic i kontynuowanie stosowania cyklosporyny. Odpowiedź na leczenie uzyskuje około 30% chorych. Wiąże się to z wydłużeniem czasu przeżycia i czasu do transformacji do OBSz.

#### Leki hypometylujące, które znalazły zastosowanie w leczeniu MDS niskiego ryzyka

Azacytydyna i decytabina mogą być zastosowane w drugiej linii leczenia u chorych z niedokrwistością, opornych na ESA

lub lenalidomid. Odpowiedź jest podobna do obserwowanej u chorych na MDS wysokiego ryzyka. Rozważane może być użycie leków demetylujących w pierwszej linii leczenia u chorych z objawową trombocytopenią lub neutropenią. Badanie z użyciem azacytydyny u chorych na zespół 5q-, opornych na lenalidomid, wykazało dobrą odpowiedź (50%), podobną do uzyskiwanej u pacjentów bez delecji 5q [14]. Chorzy na MDS niskiego ryzyka wg IPSS z opornością na ww. leczenie są kandydatami do allotransplantacji szpiku.

#### Leczenie MDS wysokiego ryzyka (zaawansowanych)

Jedyną skuteczną metodą leczenia MDS jest allotransplantacja komórek hematopoetycznych (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*; HSCT). Powinna zawsze być rozważana u chorych wysokiego ryzyka, u których ryzyko transformacji do OBSz jest wysokie, a czas przeżycia jest krótki. Chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka, których powikłania cytopenii mogą skrócić przeżycie, także mogą być rozważani jako kandydaci do alloHSCT [15]. Dotyczy to przypadków z cytopeniami opornymi na leczenie. Do tych powikłań należą: ciężka skaza krwotoczna małopłytkowa, zakażenia zagrażające życiu u chorych z granulopenią lub agranulocytosą oraz uzależnienie od przetoczeń KKCz, jeśli są bardzo częste i dochodzi do przeładowania żelazem z uszkodzeniem funkcji narządów (przede wszystkim serca). Wpływ na wyniki allotransplantacji mają: wiek chorych, choroby współistniejące i stadium choroby. Na wyniki leczenia niekorzystnie wpływa także niedokrwistość, przeładowanie żelazem, nawracające infekcje i zaburzenia funkcji układu odpornościowego stwierdzone przed przeszczepieniem. Chorzy z grupy wysokiego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS <55.–60. rż. bez współistniejących chorób mają wskazania do kondycjonowania mieloablacyjnego. Chorzy starsi >60.–70. rż. lub młodsi z chorobami innych tkanek i narządów (o umiarkowanym nasileniu) kierowani są do allotransplantacji ze zredukowanym kondycjonowaniem (*reduced intensity conditioning*; RIC) lub przeszczepienia niemieloablacyjnego. Kondycjonowanie mieloablacyjne powoduje wyższy odsetek remisji, mniej nawrotów, lecz wiąże się z wyższą śmiertelnością zależną od leczenia (*therapy related mortality*; TRM). Zredukowane kondycjonowanie powoduje niższą TRM, częstsze są natomiast nawroty choroby. Odległe wyniki leczenia – czas wolny od choroby (*disease free survival*; DFS) są podobne, niezależnie od metody kondycjonowania – DFS po 3 latach wynosi 30–40%. Nie ustalono postępowania przed allotransplantacją. U chorych z odsetkiem blastów w szpiku >10% wskazane jest zastosowanie intensywnej chemioterapii lub azacytydyny, aby zredukować odsetek blastów. Nierandomizowane badanie [16] wykazało, że odsetek nawrotów był podobny u chorych leczonych intensywną chemioterapią lub azacytydyną. Śmiertelność była niższa, a całkowite przeżycie dłuższe u chorych leczonych azacytydyną. Odsetek nawrotów jest mniejszy u chorych, u których HSCT wykonano ze zmniejszeniem odsetka blastów w szpiku <5%.

#### Leki hypometylujące

Do leków tych należą: azacytydyna i decytabina. Jedynie azacytydyna wydłuża całkowite przeżycie [17]. Odpowiedź na leczenie azacytydyną jest podobna u chorych niskiego

i wysokiego ryzyka i wynosi 40-60%. Większość chorych na zaawansowane MDS nie kwalifikuje się do transplantacji komórek hematopoetycznych (do HSCT kwalifikuje się około 5% chorych na MDS). U pozostałych chorych z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć leczenie azacytydyną. Wiek nie ogranicza użycia azacytydyny. Badanie III fazy [18] wykazało, że lek wydłuża przeżycie u osób >75. rż. Także u osób > 80 rż. stwierdzono niską toksyczność, podobną jak u młodszych. Polecana dawka azacytydyny: 75 mg/m<sup>2</sup> sc. przez 7 dni, 21 dni przerwy (cykl 28 dni). Odpowiedzi na leczenie należy spodziewać się po paru cyklach leczenia. Przy braku odpowiedzi po 6 cyklach leczenie można przerwać (opisywano remisje nawet po kilkunastu cyklach). Po uzyskaniu odpowiedzi (CR, PR, HI) leczenie należy kontynuować aż do progresji lub nasilonej toksyczności. Azacytydyna wywiera działanie mielotoksyczne, czego konsekwencją są cytopenie, najbardziej nasilone po 1-2 cyklu leczenia. Itzykson i wsp. [19] opracowali model przepowiadający odpowiedź na leczenie azacytydyną. Do złych czynników prognostycznych zaliczyli: stan ogólny  $\geq 2$  wg ECOG, obecność blastów we krwi obwodowej, zależność od przetoczeń KKCz, pośrednie ryzyko cytogenetyczne wg IPSS – po 1 punkcie oraz wysokie ryzyko cytogenetyczne wg IPSS – 2 punkty. Wyodrębniono 3 grupy i stwierdzono różnice w czasie przeżycia: ryzyko niskie (0 punktów) – czas przeżycia nie wyliczony, ryzyko pośrednie (1-3 punkty) – czas przeżycia 15 miesięcy (mediana), ryzyko wysokie (4-5 punktów) – czas przeżycia 6,1 miesiąca (mediana). Inne badanie (grupa frankofońska) wykazało, że wcześniejsze leczenie niskimi dawkami arabinozydu cytozyny, odsetek blastów w szpiku >15% i nieprawidłowy kariotyp wiążą się z gorszą odpowiedzią na leczenie.

#### Inne metody leczenia

Intensywna chemioterapia typowa dla leczenia OBSz prowadzi do remisji całkowitej u większego odsetka chorych niż azacytydyna, lecz nie przekłada się to na całkowite przeżycie, które jest zdecydowanie krótsze. Niskie dawki arabinozydu cytozyny także wiążą się z gorszymi wynikami leczenia w porównaniu z azacytydyną.

Chorzy oporni na leczenie azacytydyną lub z nawrotem choroby stanowią duży problem kliniczny. Średni czas przeżycia wynosi wówczas około 5 miesięcy. Intensywna chemioterapia nie przynosi dobrych efektów. Najlepsza odpowiedź stwierdzana jest po allotransplantacji komórek krwiotwórczych, lecz niewielu chorych jest do niej kwalifikowanych. Pozostaje włączenie chorych do badań klinicznych, o ile istnieje taka możliwość. Prowadzone są badania z zastosowaniem inhibitorów deacetylazy histonu, rigoseribu (inhibitor wielokinazowy), sapacitabiny (doustny analog deoksycytydyny), clofarabiny (postać dożylna i doustna), midostauryny (inhibitor FLT3) [20]. W warunkach polskich do rozważenia jest leczenie skojarzone: azacytydyna + talidomid lub azacytydyna + lenalidomid.

#### Leczenie wspomagające

Wszyscy chorzy powinni otrzymywać jak najlepsze leczenie wspomagające. Należy tu wymienić przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych. Częstość przetoczeń jest różna:

od paru miesięcy do jednego tygodnia. Prowadzi to do przeładowania żelazem i konsekwencji klinicznych w postaci niewydolności i zaburzeń rytmu serca, marskości wątroby, rozwoju cukrzycy, niedoczynności tarczycy i innych zaburzeń endokrynologicznych, uszkodzenia stawów i zaburzeń odporności [21]. Przeładowanie żelazem jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla transplantacji komórek krwiotwórczych.

Skaza krwotoczna małopłytkowa stanowi wskazanie do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych. Zakażenia występujące u chorych z granulopenią lub agranulocytozą wymagają antybiotykoterapii i/lub leczenia przeciwgrzybicznego oraz podania G-CSF. W okresie bez zakażeń nie ma wskazań do stosowania ww. leków.

Chelatory żelaza mają zastosowanie u chorych z poprzetoczeniowym przeładowaniem żelazem. Dotyczy to chorych, którzy otrzymali >20 j KKCz, przetoczenia otrzymują co najmniej przez rok osoby, u których stwierdza się stężenie ferrytyny >1000 ng/ml. Najbardziej czułą metodą wykrywającą złogi żelaza jest biopsja wątroby, która jest badaniem inwazyjnym i niesie ze sobą możliwość powikłań. Badanie metodą rezonansu magnetycznego nie zawsze jest dostępne i jest badaniem drogim, lecz również jest coraz szerzej stosowane w diagnostyce przeładowania żelazem. Badaniem dostępnym jest określenie stężenia ferryty w surowicy (powtórzyć 2 x) i saturacja transferyny (>50%). Do leczenia mają wskazania chorzy z grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka wg IPSS, chorzy na MDS RA, RARS, RCMD, zespół 5q- oraz z innymi typami, jeśli są kwalifikowani do allotransplantacji komórek krwiotwórczych [22]. Zaleca się stosowanie deferoksaminy w dawce 25-40 mg/kg cc w powolnym wlewie podskórnym (ok. 10 godz.) przez 5-7 dni w tygodniu przewlekle. W przypadku nietolerancji leku lub niedostępności tej metody zastosowanie ma deferasirox w dawce 20-30 mg/kg cc. Lek podawany jest raz dziennie doustnie. Deferiprone jest także lekiem doustnym, lecz nie jest polecany u chorych na MDS, gdyż może prowadzić do granulopenii lub rzadko agranulocytozy. W przebiegu MDS często jest obecna neutropenia i stosowanie deferipronu być może dodatkowo zwiększa częstość występowania tej cytopenii.

#### Konflikt interesu/Conflict of interest

Autorka otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i konsultacje oraz udział w badaniach klinicznych dla następujących firm: Amgen, Celgene, Nowartis, Roche, Biopil.

#### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

#### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.



## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Stauder R. MDS: A disease of very elderly patients. Proceeding of the first International Conference on hematological malignancies in the elderly 2010;31–33.
- [2] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–2088.
- [3] Wedding U, Roehrig B, Klippstein A, et al. Comorbidity in patients with cancer: Prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:269–276.
- [4] Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011;29:2240–2246.
- [5] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:693–701.
- [6] Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607–3613.
- [7] Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist* 2011;16(suppl 3): 35–42.
- [8] Frisan E, Pawlikowska P, Pierre-Eugene C, et al. P-ERK1/2 is a predictive factor of response to erythropoiesis-stimulating agents in low/int-1 myelodysplastic syndromes. *Hematologica* 2010;95:1964–1968.
- [9] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456–1465.
- [10] Kantarjian HM, Mufti GJ, Fenaux P, et al. 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. *Blood* 2012;120. abstract 421.
- [11] Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian HM, et al. Development and validation of a model to predict response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2012;120. Abstract 2801.
- [12] Oliva EN, Santini V, Zini Z, et al. Efficacy and safety of eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS Risk myelodysplastic syndromes: integrin analysis of a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled trial (EqoL-MDS). *Blood* 2012;120. Abstract 923.
- [13] Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res* 2010;34: 1576–1588.
- [14] Komrokji RS, Bally C, Itzykson R, et al. Azacitidine treatment for lenalidomide (LEN)-resistant myelodysplastic syndrome (MDS) with del 5q. *Blood* 2012;120. Abstract 3833.
- [15] Mufti GJ, Potter V. Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. *Hematology* 2012;49–55.
- [16] Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1211–1218.
- [17] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223–232.
- [18] Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (>=75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76:218–227.
- [19] Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 238 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011;117:403–411.
- [20] Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Hematology* 2012;65–73.
- [21] Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981;304:319–324.
- [22] Dwilewicz-Trojaczek J, Podolak-Dawidziak M, Hellmann A. Leczenie poprzetoczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne. Zalecenia ekspertów polskich. *Acta Haematol Pol* 2010;41:95–100.