

A myelodysplasiás neoplásia mai, korszerű diagnosztikája és kezelési lehetőségei

Miltényi Zsófia^{1*}  és Borbényi Zita²

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Hematológia Tanszék, Hungary

² Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Centrum, Hungary

Beérkezett: 2025. május 14. - Elfogadva: 2025. július 28.

Megjelent az interneten: 2025. szeptember 23.

Hematológia- Transzfuziológia

58 (2025) 3, 199-213

DOI:

10.1556/2068.2025.00221

© 2025 Szerző(k)

A myelodysplasiás szindrómák/neopláziák (MDS) a hemopoeticus őssejtek klonális eredetű megbetegedései, döntően az idős korosztályban fordulnak elő. Az ineffektív hemopoiesis következtében a perifériás vérben kialakuló egy vagy több sejtstort érintő cytopenia határozza meg a betegség klinikai megjelenését. Prognózisuk kedvezőtlen, részben a súlyos cytopeniák, részben az akut leukémiás transzformáció rizikója miatt. A WHO új osztályozási rendszere genetikai és morfológiai jegyek alapján osztályozza őket, de a kezelés meghatározásához különböző prognosztikai rendszerek alkalmazása is szükséges. Mind az alacsony, mind a magas rizikójú csoportban számos új kezelési lehetőségünk van, de kuratív terápiával az allogén őssejt-transzplantáción túl változatlanul nem rendelkezünk.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY



KULCSSZAVAK

myelodysplasiás neoplásia, diagnosztika, prognosztika, kezelés

State-of-the-art diagnostics and treatment options for myelodysplastic neoplasia

Myelodysplastic syndromes/neoplasms (MDS) are clonal disorders of hematopoietic stem cells that predominantly affect the elderly population. The clinical phenotype is characterized by cytopenias involving one or more peripheral blood cell lineages, arising from ineffective hematopoiesis. The overall prognosis is poor, primarily due to the severity of the cytopenias and the risk of progression to acute myeloid leukemia. According to the most recent World Health Organization (WHO) classification, MDS is categorized based on distinct genetic and morphological features. Nevertheless, accurate prognostication and treatment planning require the application of validated prognostic scoring systems. While several novel therapeutic strategies have emerged for both lower-risk and higher-risk patient groups, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only curative option currently available.

KEYWORDS

myelodysplastic neoplasia, diagnosis, prognosis, treatment

BEVEZETÉS

A myelodysplasiás szindrómák/neopláziák (MDS) a hemopoeticus őssejtek klonális eredetű megbetegedésével járó heterogén betegségecsoport, melyet egy vagy több sejtvonulat érintő dysplasia jellemez. Az ineffektív hemopoiesis következtében a perifériás vérben kialakuló egy vagy több sejtstort érintő cytopenia határozza meg a betegség klinikai megjelenését. Legfőbb rizikója, hogy akut leukémiás átalakulás/transzformáció történhet, de prognózisuk összességében enélkül is kedvezőtlen, hiszen a súlyos cytopenia következtében kialakuló fertőzések, vagy a vérzéses szövődmények halálhoz vezethetnek. A diagnózis felállításához a perifériás vérkép és a csontvelő vizsgálata szükséges, melyek alapján az új, 2022-es WHO klasszifikáció morfológiai, és genetikai sajátosságok alapján csoportosítja. Túl a diagnosztika és a klasszifikáció újdonságain az utóbbi években a terápiás lehetőségek is bővültek, bár kuratív terápiával az allogén őssejt-transzplantáción túl változatlanul nem rendelkezünk.

*Levelező szerző: Dr. Miltényi Zsófia
Levelezési cím: 4032 Debrecen,
Nagyerdei krt 98. Telefon: +3652/
255112; fax: +3652/255112.
E-mail: miltényi.zsofia@med.unideb.hu

ELŐFORDULÁS

Az MDS főként az idősek betegsége, pontos gyakorisága nemcsak hazánkban, hanem nemzetközileg sem ismert. Incidenciája kb. 3-4/100000 fő, így Magyarországon évente 300–400 új beteget diagnosztizálhatunk. Aluldiagnosztizált, sok cytopeniás betegnek nem lesz soha pontos diagnózis, így az MDS incidenciája akár ötszörös is lehet [1].

Ötven év alatt ritka, az incidencia az életkor előrehaladtával nő (0,7/100,000 40 éveseknél, 20,8–36,3/100000 70 év felett). A betegek 80%-a 60 évnél idősebb. Férfiaknál gyakoribb, kivéve az 5q- kromoszóma eltéréssel járó eseteket, ami döntően a nők betegsége [2].

A legtöbb esetben specifikus ok nem ismert, néhány esetben korábbi DNS károsító kezelés szerepet játszik (kemoterapiák (főleg alkiláló szerek), sugárkezelés ezek az ún. terápia asszociált esetek), de szekunder MDS környezeti toxinok (pl: dohányzás, a benzol, az atombomba, vagy a vietnámi háború során alkalmazott toxin (dioxin) miatt is kialakulhat) [3]. Öröklött genetikai betegségek (Down-szindróma, Fanconi anaemia, ataxia teleangiectasia, Bloom szindróma, Shwachman–Diamond-szindróma, Diamond Blackfan anaemia, RUNX1 familiaris thrombocyta betegség társuló myeloid malignitásokkal, Kostmann-szindróma, dyskeratosis congenita, MDS/AML GATA2 pozitivitással) is szerepet játszhatnak kialakulásában [4]. Ritkán lehetnek familiárisak, melynek oka lehet egy mutáció halmozott előfordulása a családban, de sokszor az ok ismeretlen [4].

PATHOGENEZIS

Az MDS a hemopoeticus őssejt betegsége, többlépcsős folyamat során jön létre az aberráns klón. Jellemző a fokozott apoptózis a csontvelőben, mely számos mechanizmus következménye. A sejthalálért felelős receptorok (FAS, DR4, DR5 a FAS és TNF-kapcsolt apoptózis indukáló ligand (TRAIL) upregulációja/fokozott kifejeződése igazolható, illetve a VLA-4 és VLA-5 integrinek csökkent koncentrációja az őssejt progenitorokon, amely nem megfelelő sejtadhézióhoz vezet a mikro környezetben. A csontvelői stroma sejtek és a hemopoetikus őssejt károsodott interakciója is fontos tényező a betegség kialakulásában [5]. Önmagában egyetlen genetikai eltérés sem tehető felelőssé a betegség kialakulásáért. A DNS-szekvenálás módszerének elterjedése igazolta, hogy egy vagy több „driver mutáció” detektálható a betegekben. A leggyakoribb visszatérő genetikai mutációk: az epigenetikai szabályozásban részt vevők pl: DNS-metiláció (DNMT3A, TET2), hisztonmódosításban szerepet játszó (például ASXL1, EZH2), metabolikus kontroll résztvevői (IDH1/IDH2), valamint az RNS splicingban (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), a transzkripció regulációjában (TP53, RUNX1) és a signal transdukciónban résztvevők (NRAS, JAK2).

KLINIKAI JELLEMZŐK ÉS DIAGNOSZTIKA

Az MDS-t leggyakrabban anaemia jellemzi, de a betegek egy részében a neutropenia következtében kialakuló fertőzések vagy a thrombocytopenia okozta vérzéses jelenségek is előfordulnak. A diagnosztika alapja a perifériás vérkép mennyiségi és minőségi analízise és a csontvelő vizsgálata (biopszia és aspirátum). A diagnosztikus kritériumok a cytopeniák mértéke kapcsán: hemoglobinszint $<120 \text{ g L}^{-1}$ (nő) vagy 130 g L^{-1} (férfi), neutropenia $<1.8 \text{ G L}^{-1}$ és/vagy thrombocyta $<150 \text{ G L}^{-1}$ [6]. Lymphadenopathia, vagy -megalia, máj-, és/vagy lépmegegyesülés nem jellemző, de autoimmun tünetek [pl: vasculitis, vagy neutrophil dermatosis (Sweet syndroma)] kísérhetik [7]. Az anaemia általában macrocyter vagy normocyter. Diagnóziskor az esetek 50%-ban tapasztalható pancytopenia, az izolált neutropenia és thrombocytopenia jóval ritkább kb. csak a betegek 5%-ban észlelhető. Thrombocytosis 5q- szindrómában gyakori. A csontvelő aspirátum vizsgálata során berlini-kék-festés, citogenetikai és áramlási citometriás vizsgálat történik, napjainkban már a DNS-szekvenálás az új generációs szekvenálás (NGS) vizsgálattal is elérhető. A csontvelő értékelésének mindig magában kell foglalnia a cellularitást, a dysplastikus, valamint a blastok arányának megítélését, a szövettani vizsgálat nélkülözhetetlen a fibrotikus és hypoplastikus formák elkülönítéséhez [8].

A dysgranulopoiesis jellemzői lehetnek a nukleáris hyposzegmentáció (pseudo-Pelger-Huët-anómália) vagy a hyperszegmentáció, valamint hypogranuláció. Az eritroid vonal dysplasiás változásai közé tartozik a nukleáris budding, az internukleáris bridging, a kariorrhesis, a hypercellularitás, a megaloblasztos változások, a gyűrűs sideroblasztok és a citoplazmatikus vakuolák jelenléte. A dysmegakariopoézist mikro-megakariocyták vagy nem lobulált magok jellemzik a megakariocytákban. Ezek a morfológiai eltérések más betegségekben is megfigyelhetők (pl. táplálkozási hiányállapot, fertőzések, gyógyszerek és más csontvelő-elégtelenséggel járó betegségek), így a jelenlegi diagnosztikus követelmény, hogy az egyéb betegségek/állapotok kizárása mellett egy hematopoietikus vonal sejtjeinek legalább 10%-a dysplasiás elváltozásokat mutat [8].

Néhány rekurrens genetikai eltérés perzisztáló cytopenia esetén MDS mellett szól, még dysplasia hiánya esetén is (komplex kariotípus ≥ 3 független cytogenetikai eltérés, -7, del(7q) vagy del(5q), vagy SF3B1 vagy TP53 mutáció [legalább 10% variáns allél frekvencia (VAF)]. Ezek az esetek ritkák, a detektálható dysplasia hiánya inkább a nem megfelelő/elegendő csontvelőminta (hemodilúciós aspirátum, festési műtermék, és/vagy az elégtelen biopsziás minta nem teszi lehetővé a megfelelő értékelést) következménye, mintsem a dysplasia tényleges hiánya [3].

A csontvelő többnyire hyper- vagy normocelluláris, de a betegek egy részében hypocellularitás is megfigyelhető. A blast arány a periférián és a csontvelőben is kevesebb mint 20%.

Az MDS-es esetek 40–50%-ában észlelhető citogenetikai vizsgálat során kromoszóma eltérés és 89,5%-ban visszatérő szomatikus mutáció [9].

OSZTÁLYOZÁS

Jelenleg két klasszifikáció a 2022-ben kiadott World Health Organization 5th Edition (WHO5) és az International Consensus Classification (ICC) ismert. Mindkettőben diagnosztikus kritérium a legalább egy sejt sor cytopeniája és legalább a sejtek 10%-ában észlelhető morfológiai dysplasia, legalább egy hematopoetikus sejt vonalban [10].

A WHO5 klasszifikáció [11] alapját a morfológia, és a genetikai jellemzők adják (1. táblázat). Két fő csoportja az MDS meghatározó genetikai eltérésekkel és a morfológiailag meghatározott MDS.

A meghatározó genetikai eltérésekkel járó MDS alcsoportjai:

- MDS alacsony blastszámmal és izolált 5q delécióval (MDS-5q)**
(blast zám <5% csontvelőben és <2% perifériás vérben)
Az „5q- szindróma” általában kedvezőbb kórlefelet mutat, a betegek többsége idős nőbeteg. Típusos a refrakter macrocytás anaemia normális vagy emelkedett thrombocytá számmal, illetve a neutropenia hiánya. Az akut leukémiás transzformáció aránya alacsony ebben a csoportban, s jól ismert a lenalidomidra adott kedvező válaszarány.
- MDS alacsony blastszámmal és SF3B1 mutációval (MDS-SF3B1)**

Az SF3B1 a kevés olyan mutációk egyike, mely kedvező prognózisú MDS-ben és a ringed sideroblastok jelenlétével hozható összefüggésbe. A leggyakrabban „alapító” mutáció és nem másodlagosan szerzett MDS-ben [12, 13]. A ringed sideroblastos (RS) MDS-es esetek 70–80%-a SF3B1 pozitív, az RS-es esetek, akik negatívak a mutációra rosszabb prognózissal bírnak.

3. MDS biallélikus TP53 inaktivációval (MDS-biTP53)

A TP53 mutáció is már a diagnózisakor jelen van, ritkán másodlagos, a TP53 mutált esetek kb. fele terápiaasz-szociált. Különböző formákat különböztetünk meg, de az egyszeres TP53 mutált esetek és a multihit mutációs esetek prognózisa ugyanolyan rossz [14, 15]. Genetikai instabilitás jellemzi, csaknem mindig komplex kariotípus igazolható. A legtöbb terápiára, még az allogén őssejt-transzplantációra is csak szerényen reagál, nagyon rövid túlélés várható (7–10 hónap) [16, 17].

A morfológiailag meghatározott MDS alcsoportjai:

- MDS alacsony blastszámmal (MDS-LB)**
Jellemzője <5% myeloblast a csontvelőben és <2% a perifériás vérben.
- MDS, hypoplastikus (MDS-h)**
MDS-h jellemzője, hogy a csontvelő cellularitása $\leq 25\%$ (mint az életkornak megfelelő) és a hypocellularitás hátterében más ok (gyógyszer, infekció) nem igazolható. A csontvelőben <5 % és <2 % myeloblast igazolható a perifériás vérben.
Nagyobb eséllyel reagál immunszuppresszív kezelésre (cyclosporin és anti-thymocytá globulin). Általában kisebb rizikójú kariotípussal, kevesebb szomatikus

1. táblázat. WHO5 klasszifikáció

MDS altípus	Blastok	Cytogenetika	Mutációk
MDS meghatározó genetikai abnormalitásokkal			
MDS alacsony blastszámmal és izolált 5q delécióval (MDS-5q)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben	5q deléció önmagában vagy 1 másik abnormalitással, kivéve monoszómia 7 vagy 7q deléció	
MDS alacsony blastszámmal és SF3B1 mutációval (MDS-SF3B1)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben	5q deléció hiánya, monoszómia 7, vagy komplex kariotípus	SF3B1
MDS biallélikus TP53 inaktivációval (MDS-biTP53)	<20% csontvelőben és perifériás vérben	Általában komplex	Két vagy több TP53 mutáció, vagy 1 mutáció TP53 kópiaszám veszteséssel
MDS, morfológiailag meghatározott			
MDS alacsony blastszámmal (MDS-LB)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben		
MDS, hypoplastikus (MDS-h)	<5% csontvelőben és <2% perifériás vérben		
MDS emelkedett blastszámmal (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% csontvelőben vagy 2–4% perifériás vérben		
MDS-IB2	10–19% csontvelőben vagy 5–19% perifériás vérben		
MDS fibrózissal (MDS-f)	5–19% csontvelőben; 2–19% perifériás vérben		

mutációval és kevesebb driver klónnal jár, mint a normo- vagy hypercelluláris MDS esetek [18, 19, 20].

3. MDS emelkedett blastszámmal (MDS-IB)

DS-IB1 Jellemzője 5–9 % myeloblast a csontvelőben vagy 2–4 % a perifériás vérben.

MDS-IB2 Jellemzője 10–19 % myeloblast a csontvelőben vagy 5–19 % a perifériás vérben.

4. MDS fibrózissal (MDS-f)

MDS-f csoport jellemzője a grade 2–3 mértékű fibrózis a csontvelőben és 5–19 % myeloblast a csontvelőben vagy 2–19% a perifériás vérben). Kevésbé reagál a hypometiláló kezelésekre, mint a többi MDS [21, 22].

Az ICC osztályozásban létrehozta egy MDS/AML kategóriát (myeloblast arány 10–19% a csontvelőben vagy a vérben), felhívva a figyelmet, hogy az MDS és az AML egy biológiai spektrumon helyezkedik el és a kezelésük nem megoldott [23]. (Az ICC az MDS diagnózisához nem kér morfológiai dysplasiát a diagnózishoz bizonyos genetikai eltérésekben: SF3B1, del(5q), -7, del(7q) [24].

Az ICC alapján négy csoport különíthető el: (1) mutáns TP53-mal ($\geq 10\%$ VAF) rendelkező MDS/AML, (2) myelodysplasiás génmutációkkal rendelkező MDS/AML (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 és/vagy ZRSR2), (3) myelodysplasiás citogenetikai eltérésekkel rendelkező MDS/AML (komplex kariotípus és/vagy del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p)/del(17p), del(20q), vagy idic(X)(q13) és (5) MDS/AML-NOS. Az AML/MDS kategóriaként való létjogosultságát alátámasztják azok a tanulmányok, amelyek rávilágítanak az MDS-ből kialakult másodlagos AML és a magas kockázatú MDS közötti molekuláris átfedésre [25, 26].

CITOGENETIKAI ELTÉRÉSEK

MDS-ben szenvedő betegek 40–50%-ában találhatóak egyszeres vagy többszörös kromoszóma eltérések [27], melyek nemcsak a diagnóziskor, hanem a betegség lefolyása során is megjelenhetnek. A citogenetikai vizsgálatra mindenképpen törekedni kell, ugyanis a prognózis megítélésében és az ezen alapuló terápiás döntésekben döntőek a kromoszómaeltérések. A leggyakoribb eltérések az 5 és 7 kromoszómát érintik. A betegek akár 30%-ában komplex citogenetikai eltérés észlelhető [28]. Az 5 kromoszóma deléciója a leggyakoribb kromoszóma eltérés MDS-ben, a betegek 15%-ában található [29]. Az 5 monoszómia, ill. a del(5q) egyéb kromoszóma rendellenességgel együttesen rosszabb prognózist jelent. 7-es monoszómia, del(7q) a de novo MDS-k 10%-ában, szekunder MDS-ben a betegek 50%-ában fordul elő [30]. A 8 triszómiát kevesebb mint 10%-ban írták le MDS-ben, jelenléte közepes prognózisra utal [31].

PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐK

Bár a diagnózis alapillére a WHO vagy ICC klasszifikációs rendszer, a prognózis szempontjából kevésbé használhatóak

önállóan. Három alapvető prognosztikai rendszer használatos MDS-ben: IPSS (International Prognostic Scoring System), IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) és az IPSS-M (Molecular International Prognostic Scoring System).

Az eredeti IPSS-t 1997-ben tették közzé primer MDS-ben szenvedő betegek kórlefordulásának elemzése alapján. A citogenetikai csoportokat, a cytopeniákat és a csontvelői myeloblast arányt vették alapul. Ez alapján határoz meg négy rizikó csoportot a túlélés és az AML-be történő transzformáció tekintetében (2. táblázat) [32]. 2012-ben kiadott IPSS-R már egy módosított forma, a korábbi három paramétert tartalmazza, de azokat precízebben csoportosítja/definiálja (3. táblázat) [33]. Ezen tényezők alapján öt rizikó csoportba sorolja a betegeket szintén a túlélés és AML-es transzformáció szempontjából.

Ezek nem dinamikus rendszerek, használatuk a diagnóziskor lehetséges, nem a betegség kórlefordulása során bármikor, az IPSS csak a cytopenia tényét, jelenlétét veszi figyelembe, de súlyosságát nem és a régi FAB-klasszifikáció alapján diagnosztizált betegekre tervezték meg.

Mindezek ellenére ez a két prognosztikai rendszer használatos elsősorban a mindennapokban annak eldöntése céljából, hogy mely betegek tartoznak a nagy rizikójú csoportokba, s ez alapján kik számára szükséges kemoterápia, ill. őssejt-transzplantáció. Az IPSS-M a legújabb, 2022-ben létrehozott prognosztikai rendszer [34]. Az IPSS-R-nél alkalmazott jellemzők (citogenetikai besorolás és a hemoglobin, thrombocyta, neutrophil, csontvelői blastszám pontos értéke) mellett 31 gén eltéréseit is figyelembe veszi, mely alapján becsüli a teljes és leukémiamentes túlélést, az AML-es transzformáció rizikóját, viszonyításképpen az IPSS-R értéket is mutatja. A betegség lefordulása során szükség esetén az érték változása és az ezzel járó prognózis változások könnyen követhetőek a grafikus ábrázoláson. A kalkulátor online elérhető (<https://mds-risk-model.com/>). Amennyiben NGS eredmény nem áll rendelkezésre, akkor is alkalmazható az IPSS-R egyszerű meghatározására.

2. táblázat. IPSS score

	0	0,5	1	1,5	2
Citogenetika*	kedvező	intermedier	rossz	-	-
Csontvelői blast (%)	<5	5–10	-	11–20	21–30
Cytopenia	0/1	2/3			

Rizikócsoport	Score	Medián túlélés (év)	AML-es transzformációig eltelt idő (év)
Alacsony	0	5,7	9,4
Intermedier-1	0,5–1,0	3,4	3,3
Intermedier-2	1,5–2,0	1,2	1,1
Magas	>2,5	0,4	0,2

*Citogenetika: jó: -Y, normál kariotípus, del(5q), del(20q). Rossz: komplex eltérések (≥ 3), vagy a 7-es kromoszóma eltérései. Intermedier: minden egyéb eltérés.

3. táblázat. IPSS-R score

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citogenetika*	nagyon kedvező	–	kedvező	–	közepes	rossz	nagyon rossz
Csontvelői blast (%)	<2	–	2<–<5	–	5–10	>10	–
Hemoglobin (g dL⁻¹)	>10	–	8-<10	<8	–	–	–
Thrombocyta (G//l)	>100	50–100	<50	–	–	–	–
Abszolút neutrophil szám (G L⁻¹)	>0,8	<0,8	–	–	–	–	–
Rizikócsoport	Score	Teljes túlélés (év)			Leukémiás transzformáció 25%-os rizikója (év)		
Nagyon alacsony	<1,5	8,8			>14,5		
Alacsony	>1,5–3	5,3			10,8		
Intermedier	>3–4,5	3			3,2		
Magas	>4,5–6	1,6			1,4		
Nagyon magas	>6	0,8			0,73		
Nagyon jó	Jó	Közepes		Rossz		Nagyon rossz	
–Y; del(11q)	normál kariotípus; del(5q) del(12p); del(20q); del(5q) + egy további eltérés	del(7q); +8; +19; i(17q); egyéb, máshova nem sorolható eltérés		–7; inv(3) /t(3q)/del(3q); –7/7q-+egyéb eltérés; komplex kariotípus = 3 eltéréssel		Komplex kariotípus> 3 eltéréssel	

*citogenetikai eltérések.

Kezelés

Az egyetlen, teljes gyógyításra alkalmas gyógymód az allogén őssejt-transzplantáció, és bár a jobb kezelés és a donorok elérhetőségének növekedése miatt növekszik MDS-ben a transzplantáción átesett betegek aránya, de ez így is csekély. A transzplantáció legfőbb célja fő cél a közel normális vérképzés létrehozása és az akut leukémiás transzformációnak az elkerülése. A hypometiláló szerek (HMA-k) jelentik a magasabb kockázatú MDS-ek első vonalbeli kezelését. A más gyógyszerekkel való kombináció első vonalbeli kezelésként mindeddig nem bizonyult hatékonyabbnak, mint a monoterápia, bár az akut myeloid leukémia kezelésére engedélyezett kombinációk, köztük a venetoclax kiegészítő alkalmazásával már vannak kedvező adatok. Az alacsonyabb kockázatú MDS esetében a kezelés célja a cytopenia, főként a vérszegénység, az életminőség és az általános túlélés javítása. Az erythropoiesist serkentő szerek (ESA-k) a vérszegénység első vonalbeli kezelését jelentik. Az ESA sikertelensége vagy alkalmatlansága esetén a kezelést a fő betegségmechanizmushoz kell igazítani: immunszuppresszió a nagy kockázatú genetikai eltérés nélküli hypoplastikus MDS esetében, lenalidomid az alacsony kockázatú del(5q) MDS esetében, és a közelmúlttól nyújt lehetőséget alacsony és közepes kockázatú MDS-ben a luspatercept. Az MDS diagnosztikájának és kezelésének javasolt algoritmusát az 1. ábra mutatja.

A kezelés célja, döntéshozatal

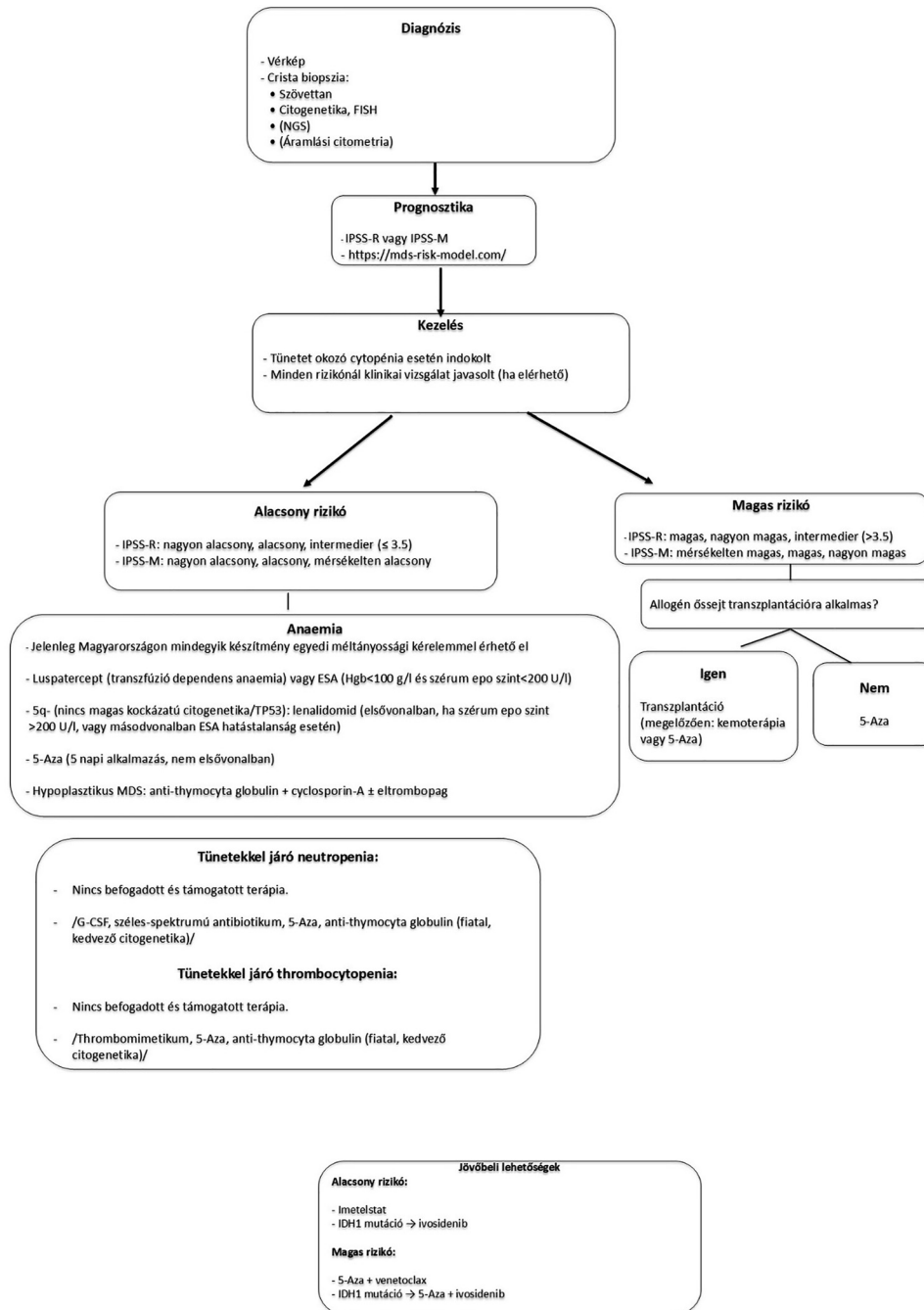
Az MDS prognózisa, mely a túlélést és a leukémiás transzformáció valószínűségét jelenti, az egyes kockázati csoportokban igen eltérő. A mérsékelt magasan vagy nagyon magas IPSS-M státuszú betegek medián túlélési ideje (OS) ~1,5 év, míg a mérsékelt alacsonyan és alacsony kockázatú

betegek teljes túlélési ideje 4,5, illetve 6 év körüli. Az IPSS-M még nem széles körben használt prognosztikai rendszer, így a jelenlegi kezelési ajánlásokra az IPSS vagy az IPSS-R kritériumai használatosak. A klinikai vizsgálatok is ezeket a score rendszereket használták.

A kezelés fő célja a legtöbb beteg esetében a jobb életminőség, kuratív eljárásnak csak az allogén őssejt-transzplantáció (HSCT) tekinthető jelenleg. A közel 75 éves átlagéletkor miatt a társbetegségek előfordulása jelentős, ezek a tényezők nagymértékben befolyásolják a választható kezelési eljárást. A HSCT indikációit és alkalmazhatóságát a betegség korai fázisában kell megvizsgálni. A transzplantációra alkalmas, alacsony kockázatú betegeknél a diagnózis felállításakor általában nem indokolt azonnali HSCT, de a betegség lefolyása során szem előtt kell tartani a HSCT optimális időpontját. Az azonnali HSCT-re nem alkalmas betegek esetében a tünetek, a kockázati profil és a betegség biológiája alapján kell terápiás döntést hozni. Az 4. táblázat felsorolja az MDS-ben szenvedő betegek terápiás alternatíváit.

Szupportív ellátás

A szupportív ellátás minden beteg kezelésének sarokköve, a felmérések azt mutatják, hogy az újonnan diagnosztizált betegek ~50%-a igényel vörösvérsejt (RBC) transzfúziót, és a kezelt betegek többségénél a vérszegénység progrediál. Mind az RBC transzfúzió szükségessége a diagnózis felállításakor, mind a transzfúzió gyakorisága a betegség lefolyása során összefügg a túlélés, az életminőség és a progressziómentes túlélés romlásával [35, 36]. Függetlenül az IPSS-M kockázati csoporttól, a diagnózist követő 8. és 12. hónapban kezelés nélkül vagy a választott első vonalbeli kezelést követően transzfúzió mentessé váló betegek túlélése szignifikánsan jobb volt, mint azoké, akiknél ezen időpontokban még folyamatos transzfúziós igény volt [37].



1. ábra. Az MDS diagnosztikájának és kezelésének algoritmus

A betegek körülbelül 40%-ának vérlemezkeszáma $<100 \times 10^9/L$, de csak 5%-uk igényel vérlemezke-transzfúziót a diagnózis felállításakor [38]. A súlyos vérzéses tünetek ritkák a $20 \times 10^9/L$ és $30 \times 10^9/L$ közötti vérlemezkeszámok esetén. A tüneti thrombocytopenia azonban a betegség lefolyásával egyre gyakoribbá válik, és gyakori a kemoterápiás és hypometiláló szerekkel (HMA) történő kezelés során. A konszenzuson alapuló irányelvek egyetértenek abban, hogy a krónikus thrombocytopenia esetén elsősorban a vérzéses tünetekre kell alapozni a pótlást.

Vaskelátor terápia

A transzfúzió következtében kialakuló vas túlterhelés kiemelt figyelmet érdemel MDS-ben, pontos adatok nem állnak rendelkezésre arról, hogy az alapbetegség kimenetelét milyen mértékben határozza meg a vastúlterhelés. A legújabb vizsgálatok azt mutatják, hogy a nem transzferrinhez kötött vas szintje fontosabb a szervkárosodás szempontjából, mint a szervezet tényleges vasraktára.

A retrospektív elemzések azt sugallják, hogy a vaskelátor terápia az alacsonyabb kockázatú MDS-ben szenvedő

4. táblázat. Az MDS kezelésére rendelkezésre álló, az irányelvek szerint engedélyezett vagy ajánlott terápiás lehetőségek Eva S. Hellström-Lindberg, Nicolaus Kröger; Clinical decision-making and treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2023; 142 (26): 2268–2281. alapján

Kezelés	Alacsony kockázatú MDS	Magas kockázatú MDS	MDS-RS	del(5q) MDS	Megjegyzés
Transzfúzió	Igen	Igen	Igen	Igen	Tünetekkel járó anaemia esetén
Kelátképzők	Igen	Ha tervezett HSCT	Igen	Igen	Ha a becsült túlélés >1–2 év
ESA-k	Igen (USA és EU)	Ritkán	Igen (USA és EU)	Igen (USA és EU)	Első vonalbeli kezelés minden alacsonyabb kockázatú MDS esetén, tünetekkel járó anaemiában, ha szérum EPO <500 U/L
Thrombomimetikumok	Súlyos thrombocytopenia esetén	Nem	Nem	Nem	MDS-re nem engedélyezett, immunmediált thrombocytopeniában alkalmazható, blast<5%
Luspatercept	Igen	Nem	Igen (USA és EU)	Nem	Első vonalban is
Immunszuppresszív kezelés	Alkalmanként	Nem	Nem	Nem	Fiatalabb betegek, súlyos pancytopenia, hypoplasztikus csontvelő, kedvező genetika mellett
Lenalidomid	Nem	Nem	Nem	Igen	Engedélyezett del(5q) MDS-re
HMA-k: Azacitidin (Decitabin)	Igen (IPSS ≥ INT-1, USA)	Igen (USA és EU)	Igen (IPSS ≥ INT-1, USA)	Nem	Első vonalbeli magas kockázatú MDS esetén. USA-ban alacsonyabb kockázatú MDS-re is engedélyezett. Decitabin csak az USA-ban
Orális decitabin/ cedazuridin	Igen (IPSS ≥ INT-1, USA)	Igen (IPSS ≥ INT-1, USA)	Nem	Igen (IPSS ≥ INT-1, USA)	Hasonló hatékonyság, mint a HMA a randomizált vizsgálatokban. Csak az USA-ban
HMA + venetoclax	Nem	Lásd megjegyzés	Nem	Nem	Csak AML-re engedélyezett. Folyamatban lévő 3. fázisú MDS-vizsgálat eredménye még nem ismert. MDS-ben nagyobb toxicitás
Célzott AML szerek (IDH1/2 gátlók)	Nem	Lásd megjegyzés	Nem	Nem	Nem engedélyezett MDS-re. Klinikai vizsgálatok alatt
Kemoterápia	Nem	Lásd megjegyzés	Nem	Nem	Kevésbé hatékony, mint az azacitidin. AML-szerű genetika esetén mérlegelendő
Allo-HSCT	Kedvezőtlen kockázat esetén	Igen	Alkalmanként, ha refrakter TD	Ha refrakter TD vagy magas kockázatú genetika	Döntés függ: kockázat, társbetegségek, beteg preferencia

betegek esetében jobb eseménymentes és teljes túlélési előnnyel jár. Egy prospektív, randomizált, 2. fázisú vizsgálatban a deferasiroxot és a placebót hasonlították össze, és a deferasirox-csoportba tartozó betegeknél jobb eseménymentes túlélést találtak az elhalálozás, a transzformáció, valamint a szív- vagy májbetegségek tekintetében [39]. Kis kockázatú MDS-es betegek között – egy prospektív vizsgálat szerint – a vaskelátor kezelésben részesülő betegek túlélése jobb volt [40]. Mivel a vastúlterhelés kedvezőtlen az allogén őssejt-transzplantációt követő nem relapszus okozta halálozás szempontjából is, a kelátor terápiát idejében kell elkezdni. A vas kelátképzésre jelenleg a deferasirox, a deferoxamin és a deferipron alkalmazható szerek. A legtöbb

irányelv a deferasiroxszal való kezdést és a megfelelő hatékonyság és elfogadható toxicitás esetén a folytatást javasolja.

A KEZELÉSRE VALÓ REAGÁLÁS KRITÉRIUMAI

A klinikai vizsgálatok kritériumai többnyire egységesegek a kezelés hatékonyságának megítélésében. Az alacsonyabb kockázatú MDS esetében a betegeknél 10 g dL⁻¹ alatti hemoglobin (Hb) szintekkel kell rendelkezniük ahhoz, hogy a Hb-szintek javítását célzó vizsgálatban részt vehessenek. Ezenkívül (egyelőre) csak a 9 g dL⁻¹ alatti Hb-szintek mellett beadott -transzfúziókat ismerik el protokoll szerint

beadottnak. A klinikai vizsgálatok alanyai azonban sok tekintetben különböznek a valós betegetől, és minden hematológus tudja, hogy a vérszegénység okozta tünetek az öregedéssel súlyosbodnak, különösen kardiovaszkuláris társbetegség esetén, így a gyakorlatban mind az NCCN [41], mind az MDS Europe irányelvei a tüneti anémiát kezelési indikációnak tekintik.

VÖRÖSVÉRSEJTKÉPZÉST STIMULÁLÓ KEZELÉS

ESA alkalmazása

Az eritropoiesist serkentő szereket (ESA-k) már több mint három évtizede alkalmazzák az alacsonyabb kockázatú MDS-ek vérszegénységének kezelésére, és a nemzetközi irányelvek szerint az elsővonalbeli kezelést jelentik. Számos 2. fázisú vizsgálat kimutatta, hogy az ESA-k a kezelt betegek megközelítően 50%-ánál javítják a hemoglobinszintet, és mellékhatásoktól csaknem mentesek. Két randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatban, amelybe alacsonyabb kockázatú, transzfúzióra nem, vagy csak mérsékelten szoruló betegeket vontak be, az epoetin- α és a darbepoetin is jelentős kedvező hatást gyakorolt Hb-szintre és a transzfúzióig eltelt időre [42, 43]. Mivel azonban ezeket a vizsgálatokat nem az OS értékelésére tervezték, a költségtérítés országoként változó. Azzal a kérdéssel, hogy az ESA-k befolyásolják-e az OS-t, más vizsgálatok foglalkoztak. Az alacsonyabb kockázatú MDS-ben szenvedő skandináv és olasz betegek összehasonlítása jobb OS-t mutatott ki az ESA-val kezelt, transzfúzióra nem, vagy csak kismértékben szoruló betegek esetében [44]. Egy nemrégiben készült szisztematikus áttekintés arra a következtetésre jutott, hogy az ESA-kezelés a Hb-szint emelkedése mellett jobb életminőséggel és túléléssel jár. Az alacsony vagy mérsékelt transzfúziós igény és az alacsony szérumszintű eritropoetinszintek előre jelzik a kezelésre adott választ [45]. A prospektív EU MDS-regiszterben a diagnózis felállításakor IPSS-R szerint nagyon alacsony vagy közepes kockázatú MDS-ben szenvedő betegeket követték. Tizenhét ország 1696 betegén alapuló elemzés kimutatta, hogy az ESA-kezelés szignifikánsan meghosszabbította az első transzfúzióig eltelt időt, ha azt a tartós transzfúziós igény kialakulása előtt vagy közvetlenül azt követően kezdték el [46]. A klinikai tényezők alapján egymáshoz illesztett ESA-kezelést kapó és nem kapó betegek összehasonlító elemzése függetlenül a kezelésre adott választól vagy időtartamától - az ESA-kezelést kapó csoportban a túlélés javulását mutatta ($P = 0,07$) [46, 47]. A kezelés későbbi sikertelensége az ESA-ra kezdetben reagáló betegeknél általában nem a betegség progressziójával, hanem inkább a hematopoietikus őssejtek szintjén növekvő klonális dominanciával függ össze [48].

Számos randomizált 2. fázisú vizsgálat kimutatta, hogy az alacsony dózissal G-CSF hozzáadása az eritropoetinhez javíthatja vagy helyreállíthatja az ESA-ra adott választ [49–51]. A szinergista hatás különösen MDS-ring sideroblastos (MDS-RS) -ben figyelhető meg, és összefügg a

G-CSF mitokondriumok által közvetített eritroid apoptózisra gyakorolt antiapoptotikus hatásával [52]. A G-CSF-et hivatalosan egyik országban sem engedélyezték az MDS okozta anaemia kezelésére.

Összefoglalva, az ESA-k jelentik az első vonalbeli kezelést az alacsonyabb kockázatú MDS-ben szenvedők vérszegénysége esetén, és javasolt az alkalmazást elkezdeni az állandó transzfúziós szükséglet kialakulása előtt. A magas szérumszintű EPO-szintek (200–500 U/L feletti értékek), egyértelműen csökkent válaszadási arányt, és más terápiás választást indokolhatnak. Az IPSS-M-et nem értékelték ESA-val összefüggésben, de valószínű, hogy a progresszív betegség magas kockázatát jelző molekuláris profilok a kezelés ellen szólnak.

Luspatercept

A luspatercept egy „first-in-class” eritroid érlelő szer, rekombináns fúziós fehérje, amely az aktivin receptor IIB (ActRIIB) módosított extracelluláris doménjéből áll, és a humán IgG1 Fc doménjéhez kapcsolt. A luspatercept megakadályozza az endogén transzformáló növekedési faktor béta szupercsaládba tartozó ligandumok ActRIIB-hez való kötődését, ezáltal csökkenti a Smad2/3 jelátvitelt és javítja az eritroid prekursorok érését. A luspatercept tehát javítja az eritropoézist azáltal, hogy támogatja az eritroid érést az eritroid prekursorok differenciálódásának késői szakaszán keresztül.

A luspaterceptről ismert, hogy jó csontvelőműködés esetén magas vörösvérsejtszámot eredményez. Fázis 2. vizsgálatban jelentős javulás mutatkozott az alacsonyabb kockázatú MDS-betegek anémiájában, különösen az MDS-RS-ben és SF3B1 mutációban szenvedő betegeknél [53]. Egy későbbi kettős vak, placebo-kontrollos 3. fázisú vizsgálatba, amelynek elsődleges végpontja a transzfúzió-függetlenség (TI) volt ≥ 8 hétig, csak MDS-RS-ben szenvedő betegeket vontak be, akiknek többsége SF3B1 mutációt hordozott, és megerősítette a jelentős hatást [54]. A válaszadási arány a vizsgálatot megelőzően 8 hetente 4 és < 6 egység RBC transzfúzió közötti transzfúziós szükséglettel rendelkező betegek körében 37%–38% volt, a transzfúzió-mentesség maximális időtartama 30 hét volt, míg a magas transzfúziós igényű betegek körében a válaszadási arány alacsonyabb volt. Ebben a vizsgálatban a szérumszintű eritropoetin szint nem volt kapcsolatban a luspaterceptre adott válasszal, ami alátámasztja, hogy a hatásmechanizmus eltérhet az eritropoetintól. Úgy tűnik, hogy a luspatercept nem gátolja a mutáns klón megmaradását [55]. Randomizált 3. fázisú vizsgálat, amely a luspaterceptet vetette össze az eritropoetinnel az alacsonyabb kockázatú MDS-ben a luspatercept karban szignifikánsan magasabb 12–24 hetes transzfúzió-mentesség igazolódott [56]. Ezen túlmenően a luspaterceptre adott válasz aránya jobb volt, mint az eritropoetinre adott válasz aránya az RS-ben szenvedő és az SF3B1 mutációt hordozó betegek esetében, de más alcsoportokban nem. Ezek a vizsgálatok tovább hangsúlyozzák, hogy a luspatercept új hatásmechanizmus alapján lehet hatékony az alacsonyabb kockázatú MDS-ben, különösen az SF3B1-mutációval járó

MDS-RS-ben. A luspaterecept 2020 óta az FDA és az EMA engedélyezett az ESA-refrakter MDS-RS kezelésére, és nemrégiben az FDA engedélyezte a gyógyszert az alacsonyabb kockázatú, transzfúziót igénylő MDS kezelésére első vonalban.

IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS

Hypoplastikus MDS esetén (melyben a csontvelő cellularitása <25%), az immunszuppresszív szerekkel, mint antithymocytoglobulinnal és cyclosporin A-val történő kezelés javíthatja a cytopeniát. Kevés prospektív vizsgálat létezik, a legtöbbjük rövid követési idővel, és mindegyik vizsgálat eltérő beválasztási kritériumokat és immunszuppresszív kezelési sémákat alkalmazott. Nem ismeretes olyan vizsgálatok eredménye, melyben a mutációs eltérések alapján elemezték volna a hatékonyságot. A megfigyelések alapján az alacsony kockázatú, hypoplastikus, normál kariotípusú fiatalabb betegekben várható reagálás [57–59].

LENALIDOMID ALKALMAZÁSA

A lenalidomidot egy 2. fázisú és egy randomizált placebo-kontrollos 3. fázisú vizsgálat alapján engedélyezték a del(5q) járó, alacsonyabb kockázatú, transzfúziófüggő MDS kezelésére [60, 61]. A fázis 3 vizsgálat során a betegek több mint 50%-ánál transzfúzió-mentességet eredményezett, időtartama nem érte el a 3 éves OS-értéket. A lenalidomid nem kuratív kezelés, a medián válasz időtartama ~2 év, relapsusban egyértelmű molekuláris progresszió látható [62]. Az alacsonyabb kockázatú del(5q) MDS-ben szenvedő betegek kb. 20%-a hordoz TP53-mutált szubklónokat, és mivel a TP53-mutált sejtek érzéketlenek a lenalidomidra, a kezelés a mutáns klónok klonális szelekciójához vezethet [63]. A magas válaszadási arány az izolált del(5q)-val rendelkező, alacsonyabb kockázatú MDS-ben, akkor valószínű, ha a lenalidomid adását a tartós transzfúziós szükséglet megjelenése előtt kezdik [64]. A molekuláris választ mutató betegek körében a kezelés szüneteltetését értékelő vizsgálatok folyamatban vannak. Az NCCN és az MDS Europe irányelvi lenalidomid-kezelést javasolnak a transzfúziófüggő del(5q) MDS-ben szenvedő olyan betegek számára, akik refrakterek az ESA-ra vagy nem hozzáférhető ESA, és nem rendelkeznek TP53-mutációval. A tapasztalatok szerint TP53 mutáció esetén az AML-be való átalakulás gyors lehet. A lenalidomid kezelés során a követésben indokolt a rendszeres molekuláris vizsgálat.

A VÉRKÉPZÉST MÓDOSÍTÓ EGYÉB KEZELÉSEK

Az eltrombopag mint thrombomimetikus vegyület hatékonyságát vizsgálták MDS-ben [65–67]. A nagyobb kockázatú MDS-ben az eltrombopaggal végzett, önmagában vagy azacitidinnel kombinálva végzett randomizált vizsgálatok

sikertelenek voltak. Ezzel szemben kisebb, 2. fázisú vizsgálatok azt mutatták, hogy az alacsonyabb kockázatú, thrombocytopeniás MDS-ben szenvedő betegek a thrombocytaszám növekedésével reagálhatnak. Az eltrombopag egyetlen klinikai vizsgálatban sem mutatott túlélési előnyt, és nem engedélyezett MDS-re, azonban a klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy alkalmazható a vérlemezkészám emelésére és a vérzéses tünetek csökkentésére súlyos krónikus thrombocytopenia esetén, alacsonyabb kockázatú betegeknél. A romiplostim eltrombopaggal összehasonlítva nem bizonyult hatékonynak [68]. A G-CSF nem engedélyezett az MDS-hez társuló alacsony neutrophilszám kezelésére, azonban alkalmazzák szupportív kezelésként a HMA-kezelés okozta neutropenia esetén, különösen visszatérő fertőzőesemények után, másodlagos prevencióként.

HYPOMETILÁLÓ SZEREK

A hypometiláló szerek (HMA) a magasabb kockázatú MDS első vonalbeli standard kezelésévé váltak. A decitabin, az 5-azacitidin (5-aza) és az orális decitabin/cedazuridint az Egyesült Államokban az összes MDS-alcsoportra engedélyezték; az utóbbi kettőt IPSS \geq intermediate-1 esetén, míg Európában csak az 5-aza törzskönyvezett MDS-ben, csak IPSS \geq intermediate-2 esetén. Bár a decitabin esetében a randomizált vizsgálatokban nem sikerült túlélési előnyt kimutatni [69, 70], az 5-aza első randomizált vizsgálata magasabb kockázatú MDS esetében a leukémiás transzformáció vagy halálozás tekintetében jelentős javulást mutatott (21 vs. 12 hónap) a választható támogató kezeléshez képest [71]. A további randomizált AZA-001 vizsgálat szignifikánsan jobb medián OS igazolódott 5-aza esetében (24,5 vs. 15 hónap) összehasonlítva az AML-szerű kezelés, alacsony dózisú cytozinarabinozid (ara-C) vagy a legjobb támogató kezelés alkalmazásához képest [72]. A túlélési előny minden alcsoportban megfigyelhető volt, beleértve az idősebb betegeket is. Az 5-azával kezelt betegeknél az AML progressziójának késleltetése, kisebb transzfúziós igény és a fertőzőes szövődmények alacsonyabb aránya is kimutatható volt.

A HMA-ra adott hematológiai válasz aránya ~40%, de a kezelés ritkán vezet teljes remisszióhoz (8%), és a legtöbb beteg végül visszaesik. Az AZA-001 vizsgálatban az azacitidin esetében az teljes válaszarány (ORR) magasabb volt, mint a legjobb támogató kezelés és az alacsony dózisú ara-C esetében, de nem volt összehasonlítható az intenzív kemoterápiával. A hematológiai válasz időtartama hosszabb volt az 5-aza esetében (13,6 hónap vs. 5,2 hónap a kontrollcsoportban). A betegek többsége az első 6 cikluson belül reagált. A CC-486, az 5-Aza szájon át szedhető formája AML-ben konszolidációként alkalmazható [73]. A CC-486-ot vizsgálták MDS-ben is, főként alacsonyabb kockázatú csoportban 3. fázisú vizsgálat keretében. A placebohoz képest jelentős volt a transzfúziós igény csökkenése, de alkalmazása nem eredményezett jobb túlélést [74]. MDS-ben a javasolt 5-aza adag az AZA-001 vizsgálatban használt $75 \text{ mg m}^{-2} \times 7 \text{ nap}$. A HMA-k eltérő dózisait

vizsgálták alacsonyabb kockázatú MDS esetében, és az adatok mind a decitabin (5 nap helyett 3), mind az 5-aza (7 vagy 10 napos ütemezés helyett 5 napos) alacsonyabb dózist támogatják [75, 76]. Egyes központok 5+ 2+ 2 ütemezést alkalmaznak, vagy a teljes dózist 5 nap alatt adják be, hogy elkerüljék a hétvégi kezelést. Egy nemrégiben 449 japán és svéd MDS-betegben alapuló nagy elemzés kimutatta, hogy a teljes remisszió (CR) és a csontvelő CR gyakran klonális csökkenéssel (VAF%) jár együtt, és hogy ez a csökkenés a betegség kimenetele szempontjából fontos. Az adatok különösen figyelemre méltóak a TP53-mutációt hordozó betegek esetében [77].

HMA ÚJ HATÓANYAGOKKAL ÉS MOLEKULÁRISAN CÉLZOTT GYÓGYSZEREKKEL KOMBINÁLVA

Az elmúlt évtizedekben számos új szert vizsgáltak az 5-azával kombinálva a betegség kimenetelének javítása céljából. Az 5-aza plusz lenalidomid vagy 5-aza plusz vorinostat kombinációja hasonló ORR-t és túlélést mutatott, mint az azacitidin önmagában, magasabb kockázatú MDS esetén [78]. Az 5-aza és egy anti-CD47 antitest, a magrolimab együttes alkalmazása biztató eredményeket mutatott korai, 1b fázisú vizsgálatban [79], azonban a folyamatban lévő 3. fázisú vizsgálatot a hatékonyság hiánya miatt leállították. A BCL-2-gátló venetoclax és az 5-aza kombinációjának AML-ben történő hatékonysága MDS esetében is e kombináció vizsgálatát indokolta. A kombináció 75%-os ORR-t idéz elő HMA-naív betegeknel és 44%-os ORR-t a HMA sikertelenségét követő betegeknel [80]. A korai klinikai vizsgálatokban jelzett válaszarányok ellenére az 5-aza ± venetoclax hosszú távú eredményei még nem ismertek [79, 81, 82]. A jó remissziós ráta az új kombináció esetén megfelelő alternatívája lehet a kemoterápiának az allogén őssejt-transzplantáció előtt. Óvatosság szükséges az alkalmazás során, mivel a mély cytopenia és a szövődmények gyakoribbak, mint AML esetében. A különböző molekuláris MDS altípusokra vonatkozó adatok még váratnak magukra.

Az MDS-ben is előforduló IDH-1 vagy -2 mutáció esetén, az enasidenib az IDH2-mutációval bíró betegeknel hatékonyan bizonyul [83]. Megemlíthető, hogy az új ICC-osztályozás, amely a korábbi WHO 2016-os, $\geq 10\%$ blastokat tartalmazó MDS-t MDS/AML-nek minősíti, potenciálisan lehetővé tenné az AML-re engedélyezett gyógyszerek alkalmazását a magasabb kockázatú MDS esetében is.

Összefoglalva, a HMA-k jelenleg a magasabb kockázatú MDS első vonalbeli kezelését jelentik, de a jövőben valószínűleg az 5-aza-kombinációk fogják felváltani, legalábbis a fiatalabb betegek esetében.

KEMOTERÁPIA

Az AML-szerű kemoterápiás protokollokat, beleértve az antraciklin-ara-C kombinációkat, magas blastszámú MDS-es

betegeknel alkalmazták, de alacsonyabb válaszadási arányokkal és rövidebb ideig tartó kezeléssel. Az AML-szerű kemoterápia idősebb betegek vagy kedvezőtlen kariotípusú és/vagy TP53-mutációval rendelkező betegek esetében még alacsonyabb válaszadási arányt eredményezett, és nem volt egyértelmű előnye az 5-aza kezeléshez képest [84]. A CPX-351, egy liposzómális antraciklin és az ara-C-alapú kemoterápia alkalmazásával kevesebb a toxicitás, 52%-os CR-arányt eredményezve a nagy kockázatú MDS-ben szenvedő betegeknel [85]. Jelenleg az AML-hez hasonló kemoterápiát allogén őssejt-transzplantáció előtti indukciós kezelésként alkalmazzák, csak fiatalabb, kedvezőtlen kariotípus vagy biallélikus TP53-mutáció nélküli MDS-es betegeknel ajánlott.

ŐSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓ

Az allogén őssejt-transzplantáció jelenleg az egyetlen gyógyító kezelés, de a terápiával kapcsolatos, az érintett betegcsoportra jellemző magasabb morbiditás és mortalitás korlátozza az MDS-ben szenvedő betegek esetében történő alkalmazását. Fontos kérdés a transzplantáció idejének optimális megválasztása. Az azonnali allogén HSCT kedvező volt az IPSS intermediate-2 vagy magas kockázatú betegek számára, míg az IPSS intermediate-1 vagy alacsony kockázatú betegek jobban profitáltak a nem transzplantációs megközelítésből [86, 87]. Két prospektív összehasonlításban az IPSS intermediate-2 és magas kockázatú, valamint az IPSS-R intermediate, magas kockázatú citogenetikával rendelkező, rendelkezésre álló donorral rendelkező betegek OS-e szignifikánsan jobb volt, mint a donor nélküli betegeké [88, 89]. Prospektív vizsgálatban az 5-aza és az 5-aza-indukciót követő allo-HSCT-t hasonlították össze az 55–70 év közötti, magasabb kockázatú MDS-ben a donor elérhetősége szerint, és 3 év után 34%-os eseménymentes túlélési arányt találtak a HSCT után és 0%-ot az 5-aza után [90], ami támogatja az allogén őssejt-transzplantáció alkalmazását magasabb kockázatú MDS-ben, még az idősebb betegek esetében is.

Az allo-HSCT-re vonatkozó aktuális ajánlás alacsonyabb kockázatú MDS-ben a súlyos cytopeniával vagy progresszív betegséggel bíró betegek csoportja. HSCT akkor is javallott lehet, ha az IPSS-R szerint további kedvezőtlen tényezők is fennállnak, mint például csontvelőfibrozis vagy előnytelen molekuláris genetika [91].

A betegség kimenetele HSCT után erősen függ a citogenetikai és a molekuláris genetikai jellemzőktől. A kedvezőtlen citogenetika, mint például a komplex kariotípus vagy a monoszómális kariotípus, a relapszus és a mortalitás magasabb kockázatával jár együtt [92, 93]. A molekuláris genetika növekvő jelentőségét tükrözi a nemrégiben bevezetett IPSS-M [34]. Az ASXL1 és a RUNX96 és a p53, valamint a RAS-útvonal mutációi független kockázati tényezők a HSCT utáni magasabb relapszus és mortalitás szempontjából. A molekuláris genetika és a citogenetika kombinációja előre jelezheti a HSCT utáni kimenetelt [94]. Az IPSS-R szerint alacsony kockázati kategóriába sorolt

MDS-betegek az IPSS-M szerint gyakran magasabb kockázati csoportba sorolódnak, így allogén transzplantációra jelölté válhatnak. Az IPSS-M szerepe a HSCT-döntésben azonban jelenleg még bizonytalan [95, 96].

Minden nagyobb kockázatú MDS-ben szenvedő, súlyos társbetegségek nélküli betegnél meg kell fontolni a kuratív allo-HSCT-t. Az életkor önmagában nem tekinthető ellenjavallatnak. Az alacsonyabb kockázatú MDS-ben szenvedő betegek esetében az allo-HSCT előnyös lehet, ha a hagyományos terápia nem vezet eredményre, és magas kockázatú molekuláris genetika áll fenn. Összességében a HSCT kockázatának és a transzplantációval és anélkül várható élettartamnak a gondos mérlegelésére van szükség, figyelembe véve a beteg szempontjait is.

A nem rokon donorok szélesebb körű elérhetősége és a transzplantáció utáni cyclophosphamid bevezetése a graft-versus-host betegség profilaxisaként a haploidentikus őssejt-transzplantációban tovább növelte a donorállományt és az MDS-ben végzett allo-HSCT-k számát. A transzplantáció utáni cyclophosphamiddal végzett haploidentikus HSCT hasonló kimenetelű, mint a (HLA) identikus nem rokon donorokkal végzett beavatkozásoké [97]. Mivel a relapszus a leggyakoribb kezelési kudarc a HSCT-t követően MDS-ben, ennek kockázatának a csökkentése a transzplantáció utáni fenntartó kezeléssel fontos kutatási terület.

A visszaesés megelőzésére vagy késleltetésére szolgáló új megközelítések a p53-mutált MDS esetén az eprenetapopt plusz 5-aza, az IDH2-mutált MDS esetén az enasidenib, vagy a preemptív 5-aza [98–100]. A donor-lymphocytá infúzió önmagában vagy kombinációban javallott a visszaeső betegeknél, de a rendelkezésre álló adatok profilaktikus kezelésként nem meggyőzőek [101, 102]. A preemptív donor-lymphocytá infúziókra, valamint az orális 5-aza módosítva vagy 5-aza-venetoclax kombinációval történő fenntartó kezelés hatékonyságára vonatkozó vizsgálatok eredményei még váratnak magukra.

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt években az MDS diagnosztikájában és prognosztikai besorolásában az NGS mindennapi gyakorlatban történő alkalmazása jelentős előrelépést jelentett. Mind a WHO 2022-es klasszifikációja, mind az ICC-besorolás ennek figyelembevételével alkotta meg az új csoportokat. Bár a kezelés alapjául szolgáló prognosztikai csoportosításra még döntően mindig az IPSS-R-t alkalmazzák, már az IPSS-M is elérhető, a pontos rizikóbecslésben könnyen használható. Az egyetlen kuratív terápiás lehetőség változatlanul az allogén őssejt-transzplantáció, mely a magas átlagéletkor, kísérő betegségek miatt a betegek döntő többségénél csak jelentő kockázatokkal megvalósítható. Az alacsony rizikójú betegek kezelésében törzskönyvi indikációkkal, de egyelőre egyedi méltányossági kérelemmel, transzfúzióigényű betegeknél luspaterceptet, <200 U/l epo szint esetén az epoetin alfát, 5q- szindrómában a lenalidomidot alkalmazhatunk. A magas rizikójú esetek kezelésében a hypometiláló

azacitidinen kívül jelenleg nem rendelkezünk új, elérhető terápiával, a klinikai vizsgálatok keretében kipróbált kombinációs kezelések egyike sem hozta meg eddig a várt áttörést.

Nyilatkozat: A közlemény a Hematológia–Transzfúziológia folyóirat szerkesztőségének felkérésére készült.

A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került.

A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közleményt MZs és BZ közösen írták. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

allo-HSCT	allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáció
AML	akut myeloid leukémia
EPO	eritropoetin
ESA	eritropoetist stimuláló szerek
FAB	Francia–Amerikai–Brit Együttműködési Csoport
Hb	hemoglobin
HMA	hypometiláló ágens
HSC	hemopoetikus őssejtek
ICC	International Consensus Classification
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-M	Molecular International Prognostic Scoring System
IPSS-R	revidált International Prognostic Scoring System
MDS	myelodysplasiás szindróma
MDS-5q	MDS alacsony blasztaránnyal és izolált 5q-delécióval
MDS-biTP53	biállélikus TP53-inaktivációval társuló MDS
MDS-EB/MDS-IB	magas blasztarányú MDS
MDS-h	hypoplastikus MDS
MDS-f	MDS fibrózissal
MDS-LB	alacsony blasztarányú MDS
MDS-SF3B1	SF3B1-mutációval társuló MDS
NGS	új generációs szekvenálás
OS	teljes túlélés
RBC	vörösvérsejt
R/R	relabáló vagy refrakter
RS	ringed sideroblast
t-MDS	kezeléssel összefüggő MDS
WHO	Egészségügyi Világszervezet

IRODALOM

- [1] Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, et al. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 2011; 117: 7121–5.
- [2] Ohgami RS, Shahmarvand N. del (5q) solely in myelodysplastic syndrome. Available at: [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1134/del-\(5q\)-solely-in-myelodysplastic-syndrome](http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1134/del-(5q)-solely-in-myelodysplastic-syndrome), Accessed 13 February 2024.
- [3] Rotter LK, Shimony S, Ling K, et al. Epidemiology and pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Cancer J* 2023; 29(3): 111–21.
- [4] West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci* 2014 Mar; 1310(1): 111–8.
- [5] Platzbecker U, Meredyth-Stewart M, Ehniger G. The pathogenesis of myelodysplastic syndromes (MDS). *Cancer Treat Rev* 2007; 33(1): 53–8.
- [6] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2016; 128: 2096–7.
- [7] Sharma R, Johnson RH, Heidari A, et al. Neutrophilic dermatosis in myelodysplastic syndrome and chronic active hepatitis C. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021; 9: 2. 3247096211037458.
- [8] Abdulkaki R, Pullarkat ST. A brief overview of the molecular landscape of myelodysplastic neoplasms. *Curr Oncol* 2024; 31(5): 2353–63.
- [9] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014; 28: 241–7.
- [10] Xu ML, Hasserjian RP. Updates in classification of myelodysplastic syndrome. *Cancer J* 2023; 29(3): 122–9.
- [11] Khoury JD, Solary E, Abal O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–19.
- [12] Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood* 2020; 136: 157–70.
- [13] Gerstung M, Pellagatti A, Malcovati L, et al. Combining gene mutation with gene expression data improves outcome prediction in myelodysplastic syndrome. *Nat Commun* 2015; 6: 5901.
- [14] Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv* 2022; 6: 2847–53.
- [15] Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2022; 139: 2347–54.
- [16] Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017; 376: 536–47.
- [17] Haase D, Stevenson KE, Neuberg D. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 2019; 33: 1747–58.
- [18] Huang T-C, Ko B-S, Tang J-L, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by international prognostic scoring system, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia* 2008; 22: 544–50.
- [19] Yao C-Y, Hou H-A, Lin T-Y, et al. Distinct mutation profile and prognostic relevance in patients with hypoplastic myelodysplastic syndromes (h-MDS). *Oncotarget* 2016; 7: 63177–88.
- [20] Nazha A, Seastone D, Radivoyevitch T, et al. Genomic patterns associated with hypoplastic compared to hyperplastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2015; 100: e434–7.
- [21] Zhao Y, Guo J, Zhao S, et al. Bone marrow fibrosis at diagnosis and during the course of disease is associated with TP53 mutations and adverse prognosis in primary myelodysplastic syndrome. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2984.
- [22] Shahidi R, Mohamed M, Sharma A, et al. Bone marrow fibrosis impact on response to azacytidine in myelodysplastic syndromes. *Pathology* 2022; 54: 763–7.
- [23] Estey E, Hasserjian RP, Dohner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood* 2022; 139: 323–32.
- [24] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200–28.
- [25] Menssen AJ, Khanna A, Miller CA, et al. Convergent clonal evolution of signaling gene mutations is a hallmark of myelodysplastic syndrome progression. *Blood Cancer Discov* 2022; 3: 330–45.
- [26] DiNardo CD, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Time to blur the blast boundaries. *Cancer* 2022; 128: 1568–70.
- [27] Zahid MF, Malik UA, Sohail M, et al. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes: an overview. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017; 11: 231–9.
- [28] Trost D, Hildebrandt B, Beier M, et al. Molecular cytogenetic profiling of complex karyotypes in primary myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 165: 51–63.
- [29] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110(13): 4385–95.
- [30] Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of AML1 are common in therapy-related myelodysplasia following therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation. *Blood* 2004; 104(5): 1474–81.
- [31] Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1963–70.
- [32] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6): 2079–88. Erratum in: *Blood* 1998; 91(3): 1100.
- [33] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454–65.

- [34] Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid* 2022; 1(7): EVIDoa2200008.
- [35] Stauder R, Yu G, Koinig KA, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia* 2018; 32(6): 1380–92.
- [36] de Swart L, Crouch S, Hoeks M, et al. Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2020; 105(3): 632–9.
- [37] Creignou M, Bernard E, Crowther M, et al. Transfusion patterns during early follow-up predict overall survival independently of IPSS-M in patients with myelodysplastic syndromes [abstract]. *Blood* 2022; 140(suppl 1): 6968–70.
- [38] Moreno Berggren D, Folkvaljon Y, Engvall M, et al. Prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes (MDS) in a population-based setting: a report from the Swedish MDS register. *Br J Haematol* 2018; 181(5): 614–27.
- [39] Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, et al. TELESTO study investigators. Iron chelation in transfusion-dependent patients with Low- to Intermediate-1-Risk myelodysplastic syndromes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020 Apr 21; 172(8): 513–22.
- [40] Hoeks Marlijn, Yu Ge, Langemeijer Saskia, et al. On behalf of the EUMDS registry participants. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. *Haematologica* 2020; 105(3): 640–51.
- [41] Greenberg PL, Stone RM, Abaza Y, et al. NCCN guidelines® insights: myelodysplastic syndromes, version 2.2025. *J Natl Compr Canc Netw* 2025 Mar; 23(3): 66–75.
- [42] Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018; 32(12): 2648–58.
- [43] Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017; 31(9): 1944–50.
- [44] 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(21): 3607–13.
- [45] Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol* 2019; 184(2): 134–60.
- [46] Garelius HK, Johnston WT, Smith AG, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med* 2017; 281(3): 284–99.
- [47] Garelius H, Smith A, Bagguley T, et al. S168: erythropoietin stimulation agents significantly improves outcome in lower risk MDS. *HemaSphere* 2022; 6: 69–70.
- [48] Hofman IJF, Mortera-Blanco T, Moura PL, et al. The extent of residual WT HSPCs is associated with the degree of anemia in patients with SF3B1-mutated MDS-RS. *Blood Adv* 2022; 6(16): 4705–9.
- [49] Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92(1): 68–75.
- [50] Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104(2): 321–7.
- [51] Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996; 87(10): 4076–81.
- [52] Tehrani R, Fadeel B, Forsblom AM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits spontaneous cytochrome c release and mitochondria-dependent apoptosis of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitors. *Blood* 2003; 101(3): 1080–6.
- [53] Platzbecker U, Gotze KS, Kiewe P, et al. Long-term efficacy and safety of luspatercept for anemia treatment in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: the phase II PACE-MDS study. *J Clin Oncol* 2022; 40(33): 3800–7.
- [54] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020; 382(2): 140–51.
- [55] Mathieu M, Friedrich C, Ducrot N, et al. Luspatercept (RAP-536) modulates oxidative stress without affecting mutation burden in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2022; 101(12): 2633–43.
- [56] Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 402(10399): 373–85.
- [57] Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2505–11.
- [58] Stahl M, DeVaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2018; 2(14): 1765–72.
- [59] Stahl M, Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Zeidan AM. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2020; 105(1): 102–11.
- [60] List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1456–65.
- [61] 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 del5q. *Blood* 2011; 118(14): 3765–76.
- [62] Tehrani R, Woll PS, Anderson K, et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med* 2010; 363(11): 1025–37.
- [63] M Jadersten, L Saft, A Smith, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1971–9.

- [64] Rufer A, Angermann H, Benz R, et al. Real-world data from the Swiss lenalidomide in MDS del(5q) (SLIM)- Registry identify new chances and challenges in lenalidomide treatment of patients with MDS del(5q). *Hemisphere* 2022; 6(7): e741.
- [65] Mittelman M, Platzbecker U, Afanasyev B, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018; 5(1): e34–43.
- [66] Dickinson M, Cherif H, Fenaux P, et al. Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia. *Blood* 2018; 132(25): 2629–38.
- [67] Vicente A, Patel BA, Gutierrez-Rodrigues F, et al. Eltrombopag monotherapy can improve hematopoiesis in patients with low to intermediate risk-1 myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2020; 105(12): 2785–94.
- [68] Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol* 2017; 178(6): 906–13.
- [69] Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 516–23.
- [70] Lubbert M, Suciú S, Baila L, et al. 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.
- [71] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. 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.
- [72] 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 randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10(3): 223–32.
- [73] Wei AH, Dohner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 2020; 383(26): 2526–37.
- [74] Garcia-Manero G, Santini V, Almeida A, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled trial of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2021; 39(13): 1426–36.
- [75] Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1850–6.
- [76] Garcia-Manero G, Jabbour E, Borthakur G, et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2548–53.
- [77] Nannya Y, Tobiasson M, Sato S, et al. Postazacitidine clone size predicts long-term outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Blood Adv* 2023; 7(14): 3624–36.
- [78] Sekeres MA, Othus M, List AF, et al. Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: North American intergroup study SWOG S1117. *J Clin Oncol* 2017; 35(24): 2745–53.
- [79] Sallman DA, Al Malki MM, Asch AS, et al. Magrolimab in combination with azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes: final results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2023; 41(15): 2815–26.
- [80] Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, et al. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. *Blood Adv* 2020; 4(13): 2866–70.
- [81] Bazinet A, Darbaniyan F, Jabbour E, et al. Azacitidine plus venetoclax in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukaemia: phase 1 results of a single-centre, dose-escalation, dose-expansion, phase 1-2 study. *Lancet Haematol* 2022; 9(10): e756–65.
- [82] Asayama T, Tamura H, Ishibashi M, et al. Functional expression of Tim-3 on blasts and clinical impact of its ligand galectin-9 in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 2017; 8(51): 88904–17.
- [83] DiNardo CD, Venugopal S, Lachowicz C, et al. Targeted therapy with the mutant IDH2 inhibitor enasidenib for high-risk IDH2-mutant myelodysplastic syndrome. *Blood Adv* 2023; 7(11): 2378–87.
- [84] Bally C, Ades L, Renneville A, et al. Prognostic value of TP53 gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine. *Leuk Res* 2014; 38(7): 751–5.
- [85] Alotaibi S, Niederwieser D, Ahmed SO, Sanz J, Mohty M, Aljurf M. Current status of CPX-351 therapy in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22(8): 575–80.
- [86] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104(2): 579–85.
- [87] Alessandrino EP, Porta MG, Malcovati L, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2013; 88(7): 581–8.
- [88] Robin M, Porcher R, Ades L, et al. 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.
- [89] Nakamura R, Saber W, Martens MJ, et al. Biologic assignment trial of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation based on donor availability in patients 50–75 years of age with advanced myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2021; 39(30): 3328–39.
- [90] Kroger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacytidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (VidazaAllo Study). *J Clin Oncol* 2021; 39(30): 3318–27.
- [91] DeFilipp Z, Ciurea SO, Cutler C, et al. Hematopoietic cell transplantation in the management of myelodysplastic syndrome: an evidence-based review from the American society

- for transplantation and cellular therapy committee on practice guidelines. *Transpl Cell Ther* 2023; 29(2): 71–81.
- [92] Onida F, Brand R, van Biezen A, et al. Impact of the international prognostic scoring system cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European society for blood and marrow transplantation-chronic malignancies working party. *Haematologica* 2014; 99(10): 1582–90.
- [93] van Gelder M, de Wreede LC, Schetelig J, et al. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2013; 27(4): 879–88.
- [94] Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood* 2017; 129(17): 2347–58.
- [95] Gurnari C, Gagelmann N, Badbaran A, et al. Outcome prediction in myelodysplastic neoplasm undergoing hematopoietic cell transplant in the molecular era of IPSS-M. *Leukemia* 2023; 37(3): 717–9.
- [96] Sauta E, Robin M, Bersanelli M, et al. Real- world validation of molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2023; 41(15): 2827–42.
- [97] Grunwald MR, Zhang MJ, Elmariah H, et al. Alternative donor transplantation for myelodysplastic syndromes: haploidentical relative and matched unrelated donors. *Blood Adv* 2021; 5(4): 975–83.
- [98] Mishra A, Tamari R, DeZern AE, et al. Eprenetapopt plus azacitidine after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for TP53-mutant acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2022; 40(34): 3985–93.
- [99] Fathi AT, Kim HT, Soiffer RJ, et al. Enasidenib as maintenance following allogeneic hematopoietic cell transplantation for IDH2-mutated myeloid malignancies. *Blood Adv* 2022; 6(22): 5857–65.
- [100] Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K, et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multi-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1668–79.
- [101] Schroeder T, Stelljes M, Christopheit M, et al. Azacitidine, lenalidomide and donor lymphocyte infusions for relapse of myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia after allogeneic transplant: the Azalena-Trial. *Haematologica* 2023.
- [102] Guisnel C, Schirmer L, Morisset S, et al. On behalf of the SFGM-TC: prophylactic donor lymphocyte infusion in patients treated with allogeneic stem-cell transplantation for high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2023; 146(3): 230–9.