

Preporuke za liječenje mijelodisplastičnog sindroma

Radne skupine za mijelodisplastični sindrom

Inga Mandac Smoljanović, Zdravko Mitrović, Pavle Rončević, Davor Galušić, Toni Valković, Viktor Zatezalo, Alen Ostojić, Vibor Milunović, Ivan Krečak, Ilenia Romić, Nika Popović, Ivana Vučinić, Hrvoje Holik, Goran Rinčić, Dubravka Županić Krmek, Stefan Mrđenović, Martina Morić Perić, Slobodanka Ostojić Kolonić

KROHEM, lipanj 2022.

Mijelodisplastični sindromi

- Mijelodisplastični sindromi (MDS) predstavljaju skupinu malignih klonalnih hematoloških poremećaja s displazijom jedne ili više loza u koštanoj srži i heterogenom kliničkom slikom.
- Za postavljanje dijagnoze MDS potrebno je zadovoljiti minimalne dijagnostičke kriterije po IWG (Međunarodna radna grupa za MDS):
 - stabilna citopenija (najmanje 6 mjeseci ukoliko nije povezana sa specifičnim kariotipom, ili bilinijska displazija i stabilna citopenija kroz 2 mjeseca) uz isključenje ostalih uzroka displazije i/ili citopenije.

Za dijagnozu MDS dodatno je potrebno najmanje 1 od 3 kriterija:

- displazija (>10% u jednoj ili do 3 linije);
- udio blasta u koštanoj srži 5 do 19%;
- specifični kariotip za MDS (npr. del5q, del20q, -7/del7q)

Početna dijagnostička obrada

- Anamneza i status
- – kompletna krvna slika, retikulociti
- biokemijske pretrage (AST, ALT, GGT, LDH, GUK, bilirubin, kreatinin, željezo, UIBC, TIBC, feritin, beta-2-mikroglobulin, elektroforeza serumskih bjelančevina)
- koncentracija eritropoetina, koncentracija vitamina B12 i folne kiseline
- citološki leukogram, citološka analiza aspirata koštane srži, biopsija koštane srži, imunofenotipizacija koštane srži, kariogram, fluorescentna in situ hibridizacija (FISH)
- *Analiza somatskih mutacija (trenutno nije rutinski postupak): SF3B1, TET2, SRSF2, DNMT3A, ASXL1 i RUNX1, TP53, EZH2, ETV 2, IDH1/IDH2, U2AF1, ZRSFR2*
- elektrokardiogram, rendgen srca i pluća, ultrazvuk abdomena
- Krvna grupa, Rh- faktor
- Panel na HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, Parvo B19

- Dodatni panel:
- protočna citometrija periferne krvi na CD55 i CD59,
- hemosiderin u urinu
- Coombsov test
- elektroforeza hemoglobina

Sadržaj

- 1) Liječenje bolesnika s MDS-om niskog rizika
- 2) Liječenje bolesnika s MDS-om visokog rizika
- 3) Potporno liječenje

Liječenje bolesnika s MDS-om niskog rizika

Opći principi liječenja bolesnika s MDS-om niskog rizika:

1. kod bolesnika sa simptomatskom anemijom, indicirana je primjena eritropoetina (EPO) +/- čimbenik rasta granulocita (G-CSF), a kod bolesnika koji nisu kandidati za EPO ili su izgubili odgovor na EPO, indicirana je primjena luspatercepta
2. kod MDS bolesnika niskog rizika s trombocitopenijom, potrebno je razmotriti primjenu TPO agonista ukoliko nema kontraindikacija
3. razmotriti primjenu imunosupresivnih lijekova kod MDS s unilinijskom ili multilinijskom displazijom, hipoplastični
4. lenalidomid je indiciran u bolesnika s MDS-om niskog ili intermedijarnog R-IPSS rizika uz del5q
5. kod bolesnika s IPSS-R intermedijarnim rizikom, a osobito u slučaju postojanja dodatnih rizičnih čimbenika (citogenetika visokog rizika, fibroza koštane srži (stupanj 2-3), učestale potrebe za transfuzijama (jednom tjedno), teška refraktorna trombocitopenija i teška neutropenija) potrebno je razmotriti alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (alloTKMS)
6. započeti liječenje kelatorima željeza ukoliko su zadovoljeni kriteriji

Liječenje anemije kod MDS niskog rizika

Anemija je najčešća citopenija u MDS niskog rizika i uočava se kod oko 80% bolesnika

Eritropoetin

- kod bolesnika s MDS-om vrlo niskog, niskog i intermedijarnog rizika po R-IPSS koji imaju razinu hemoglobina ispod 100g/L, serumski EPO ispod 500 IU/l, bez del5q te manje od 15% prstenastih sideroblasta (ili manje od 5% prstenastih sideroblasta ukoliko je prisutna SF3B1 mutacija)
- prije početka liječenja provjeriti razinu EPO u serumu, postotak blasta u mijelogramu (ne smije biti viši od 10% blasta), razinu željeza u serumu (sideropenija je prognostički/terapijski nepovoljna), razinu feritina (slabiji odgovor na EPO ukoliko je feritin >350 µg/L).

U uvodnoj fazi savjetuje se primijeniti **EPO (alfa, beta, delta)** postupno titrirajući do max tjedne doze od 30 000 IU/tjedno (smanjiti dozu ukoliko postoji oštećenje bubrežne funkcije). Nakon 8tj doza do max 60 000 IU/tjedno. Ukoliko se primjenjuje **darbepoetin**, početna doza je 300 µg svakih 14 dana ili 150 µg jednom tjedno (početnu dozu treba reducirati ukoliko postoji oštećenje bubrežne funkcije).

Liječenje anemije kod MDS niskog rizika-procjena nakon 8 tjedana eritropoetina

Čimbenik rasta granulocita (G-CSF) uvodi se ukoliko nakon 8 tjedana nema odgovora na eritropoetin.

Preporučuje se započeti sa 300 µg tjedno ili 120 µg 2 do 3 puta tjedno.

Maksimalna tjedna doza filgrastima je 300 µg 3 puta tjedno. Dugodjelujući čimbenici rasta granulocita se ne preporučuju.

Uz G-CSF se može uvesti lenalidomid u inicijalnoj dozi 10 mg dnevno kroz 21 dan u trajanju od 2 do 4 mjeseca prije ponovne procjene odgovora.

Ukoliko broj neutrofila padne ispod $0,5 \times 10^9/L$ ili trombocita ispod $25 \times 10^9/L$, potrebno je obustaviti lenalidomid do oporavka parametara. Lenalidomid se može ponovno uvesti u dozi 5mg dnevno.

Ako nakon 2 do 4 mjeseca liječenja nema oporavka anemije, unatoč primjeni EPO+/- GCSF+lenalidomid, a razina serumskog EPO je niža od 500 IU/L, preporučuje se 5-azacitidin (u nižoj dozi od 75mg/m² sc. dnevno kroz 3 dana svaka 4 tjedna)

Luspatercept

- kod bolesnika s MDS-om vrlo niskog, niskog i intermedijarnog rizika po R-IPSS, sa prstenastim sideroblastima, a koji nisu kandidati ili su izgubili odgovor na EPO (zahtijevaju 2 ili više transfuzija eritrocita kroz 8 tjedana).
- Luspatercept se primjenjuje kao potkožna injekcija u dozi od 1,0 mg/kg svaka tri tjedna. U slučaju da je nakon dvije primjene lijeka bolesnik i dalje ovisan o transfuzijama eritrocita, doza luspatercepta se može povisiti na 1,33 mg/kg. Ukoliko i nakon dvije primjene luspatercepta u dozi od 1,33 mg/kg postoji transfuzijska ovisnost, savjetuje se povisiti dozu luspatercepta na 1,75 mg/kg.
- Modifikacije doze luspatercepta tijekom liječenja ovise o razini hemoglobina.
- Najbolji odgovor uočen je u grupi bolesnika s MDS-om s prstenastim sideroblastima ili SF3B1 mutacijom.
- Luspatercept se ukida ako nakon 9 tjedana od početka liječenja maksimalnom dozom (nakon najmanje 3 doze), nije postignut terapijski odgovor, ili je došlo do neprihvatljive toksičnosti.

Liječenje trombocitopenije u MDS niskog rizika

- Oko 30% bolesnika s MDS-om niskog rizika ima vrijednost trombocita ispod $50 \times 10^9/L$. Kod oko 12% bolesnika s MDS-om niskog rizika postoji izolirana trombocitopenija s brojem trombocita ispod $20 \times 10^9/L$.
- Profilaktička transfuzija trombocita se ne preporučuje kod asimptomatskih bolesnika s MDS
- Danazol je sintetski androgen koji je pokazao terapijski odgovor kod bolesnika s MDS-om i teškom trombocitopenijom. Preporučuje se primjena 200 mg tri puta dnevno (može se početi sa 200 mg dnevno uz podizanje doze do 600 mg) uz kontrolu parametara jetrene i bubrežne funkcije. Procjenu terapijskog odgovora potrebno je učiniti nakon najmanje 3 mjeseca liječenja.
- Za bolesnike s MDS-om niskog rizika s refraktornom trombocitopenijom i više od 5% blasta u koštanoj srži, može se razmotriti terapija 5-azacitidinom.
- Ukoliko se radi o bolesniku mlađem od 70 godina, s refraktornom trombocitopenijom, koji je bez značajnijih komorbiditeta i kandidat je za intenzivnu terapiju, indicirana je alogenična transplantacija perifernih matičnih stanica.

Liječenje trombocitopenije u MDS niskog rizika-agonisti trombopoetina (TPO agonisti)

- Razmotriti primjenu TPO-agonista eltrombopaga i romiplostima kod MDS bolesnika niskog rizika s teškom trombocitopenijom i s postotkom blasta u koštanoj srži spod 5%
- Prediktori povoljnijeg odgovora na eltrombopag uključuju bolesnike s PNH klonom, hipocelularnom koštanom srži (celularnost koštane srži manja od 30% kod bolesnika mlađih od 70 godina, odnosno manja od 20% kod bolesnika starijih od 70 godina), trombocitopenijom i povišenom razinom trombopoetina.
- Preporučuje se eltrombopag u dozi od 50 do 300 mg/dan ili romiplostim u dozi 750 mcg/jednom ili dvaput tjedno
- TPO-agonisti nisu na listi HZZO-a u ovoj indikaciji

Imunosupresivni lijekovi

- Indicirani su:
 - kod bolesnika s MDS-ULD, MDS-MLD, hipoplastičnom koštanom srži, dobrog ili intermedijarnog kariotipa, HLA-DR15 pozitivni (uz PNH klon) i mlađih od 65 godina
 - kod bolesnika kojima je imunosupresivna terapija prva ili druga (nakon lenalidomida) linija liječenja, bolesnika sa simptomatskom anemijom bez del 5q, sa trisomijom 8 bez drugih citogenetskih abnormalnosti, sideroblastima manjim od 15% (ili manjim od 5% uz prisutnu SF3B1 mutaciju) i razinom serumskog EPO nižom od 500 IU/L.

Imunosupresivni lijekovi

- Imunosupresivna terapija uključuje kortikosteroide, antitimocitni globulin (ATG), ATG s ciklosporinom A, ATG s eltrombopagom, ATG s eltrombopagom i ciklosporinom A i monoterapiju ciklosporinom A.
- ATG se može primijeniti kod bolesnika mlađih od 65 god., s R-IPSS vrlo niskim, niskim i intermedijarnim rizikom, bolesnika s hipoplastičnom koštanom srži i kod starijih od 50 godina s pozitivnim HLA-DR15.

Imunosupresivni lijekovi

- Preporučuje se konjski ATG u dozi od 40 mg/kg 1. do 4. dan, uz prednizolon/prednizon 1. do 24. dan u dozi od 1mg/kg prvih 10. dana, a potom postupno snižavanje doze i obustava prednizolona/prednizona. Odgovor na ATG se može očekivati nakon 3 do 6 mjeseci.
- Ciklosporin se primjenjuje u dozi od 5 do 10 mg/kg/dan, uz titriranje doze ovisno o toksičnosti (mijelosupresija), a učinak se procjenjuje nakon najmanje 3 mjeseca liječenja. Doza održavanja iznosi 1 do 3 mg/kg/dan.
- Kod mlađih bolesnika s hipoplastičnom koštanom srži preporučuje se čim ranije uputiti bolesnika na alogeničnu transplantaciju krvotvornih perifernih matičnih stanica.
- To se osobito odnosi na bolesnike s visokorizičnom citogenetikom ili mutacijama koje uključuju ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, SRSF2, NPM1. U ovoj skupini bolesnika imunosupresivno liječenje se ne preporučuje s obzirom da uništavanje imunološkog nadzora može osloboditi nekontroliranu ekspanziju visokorizičnih klonova.

Liječenje MDS s izoliranom del5q

- Liječenje lenalidomidom u dozi od 10 mg dnevno tijekom 21 dana u 28-dnevnom ciklusu preporučuje se bolesnicima s MDS-om niskog i srednjeg rizika koji imaju izoliranu deleciju 5q i kod kojih nije došlo do odgovora ili nisu podobni za liječenje ESA-om. Kod starijih i bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, savjetuje se 5mg dnevno kroz 21 dan u sklopu 28-dnevnih ciklusa.
- Povoljniji odgovor uočen je kod bolesnika s brojem trombocita iznad $100 \times 10^9/L$ i s manje od 4 doze transfuzija eritrocita mjesečno prije početka liječenja lenalidomidom uz razinu EPO ispod 500 IU/L.
- Slabiji odgovor ili transformacija u AML se može očekivati u bolesnika mlađih od 65 godina, onih s više od 5% blasta u koštanoj srži, bolesnika koji su ovisni o transfuziji s više od 4 doze transfuzije eritrocita mjesečno i bolesnika s prisutnom TP53 mutacijom prije početka liječenja.
- Kod oko 20% bolesnika s MDS-om niskog rizika uz del 5q prisutna je TP53 mutacija, te se toj skupini savjetuje alogenična transplantacija krvotvornih perifernih matičnih stanica (ukoliko su kandidati za navedeni postupak).

Alogenična transplantacija u MDS niskog rizika

- Kandidati su bolesnici s MDS-om intermedijarnog rizika po R-IPSS:
 - mlađi od 70 godina (ukoliko hematološki tim procijeni da je bolesnik kandidat)
 - prisutna visokorizična citogenetika
 - prisutna TP53, ASXL1 ili RUNX1 mutacija
 - refraktorna citopenija (Hb <80 g/L, trombociti <30x10⁹/L, neutrofilni granulociti <0,3x10⁹/L) uz ovisnost o transfuzijama više od dva puta mjesečno
 - rani gubitak odgovora na EPO
 - progresija bolesti nakon terapije lenalidomidom ili fibroza koštane srži stupnja 2 ili višeg
 - s del5q koji su izgubili odgovor na lenalidomid i TP53 mutacijom
 - mlađi od 50 godina s izoliranom simptomatskom anemijom, a koji su izgubili odgovor na EPO i/ili ATG/imunosupresivno liječenje
- **Bolesnici sa HCT-CI indeksom >3 nisu kandidati za alogeničnu TKMS.**

Liječenje bolesnika s MDS-om visokog rizika

Opći principi liječenja:

1. kod bolesnika s MDS-om visokog rizika preporučuju se hipometilirajući lijekovi
2. intenzivna kemoterapija indicirana je kod bolesnika mlađih od 70 godina povoljnog kariotipa i s više od 10% blasta u koštanoj srži (prije upućivanja na alogeničnu transplantaciju).
3. intenzivna kemoterapija može se primijeniti i kod bolesnika visokog rizika mlađih od 70 godina koji nemaju HLA-podudarnog donora, ukoliko mogu podnijeti ovaj tip terapije.
4. razmotriti niskodoznu kemoterapiju kod bolesnika visokog rizika koji su izgubili odgovor na ranije linije liječenja ili nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju
5. uputiti na alogeničnu transplantaciju sve bolesnike s MDS-om visokog rizika (intermedijarni 2 ili visoki rizik po IPSS) koji su mlađi od 70 godina (ovisno o HCT-CI skoru i odluci hematološkog tima)
6. započeti s kelatorima željeza kad su zadovoljeni kriteriji

Hipometilirajući lijekovi

- Azacitidin se preporučuje kao prva linija liječenja u bolesnika s MDS-om intermedijarnog, visokog ili vrlo visokog rizika po R-IPSS.
- Na početku liječenja se preporučuje primijeniti 5 - azacitidin u dozi od 75 mg/m² tjelesne površine dnevno kroz 7 dana (28-dnevni ciklus, pauza 3 tjedna).
- Druga shema koja je u širokoj upotrebi je shema 5-2-2 pri kojoj bolesnici dobivaju 5 - azacitidin u dozi od 75 mg/m² tjelesne površine dnevno kroz 5 dana, nakon toga su 2 dana bez terapije (najčešće preko vikenda) i ponovno dobivaju terapiju sljedeća 2 dana, a shema se ponavlja svaka 4 tjedna.

Hipometilirajući lijekovi

- Kod starijih bolesnika i onih kod kojih se razvije mijelotoksičnost, može se primijeniti shema od 100 mg/m² tjelesne površine dnevno kroz 5 dana u tjednu.
- Navedena shema može se provoditi ukoliko je bolesnik liječen s najmanje 6 ciklusa 5 - azacitidina po standardnoj shemi (75mg/m² tjelesne površine dnevno tijekom 7 dana, svaka 4 tjedna) i ukoliko je postignut odgovor na liječenje.
- Preporučuje se da bolesnici primaju 5 - azacitidin kroz najmanje 6 mjeseci, a ako se kod bolesnika utvrdi stabilna bolest (SB), terapija bi se trebala nastaviti sve dok ne dođe do progresije bolesti ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost 5 - azacitidina.

Hipometilirajući lijekovi

- Decitabin se primjenjuje u jednosatnoj infuziji u dozi od 20 mg/m^2 tjelesne površine dnevno kroz 5 dana. Ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna ukoliko je broj neutrofilnih granulocita barem $1 \times 10^9/\text{L}$, a broj trombocita najmanje $50 \times 10^9/\text{L}$.
- Decitabin se može primijeniti i u intravenskoj infuziji kroz 3h u dozi od 15 mg/m^2 tjelesne površine svakih 8 sati kroz 3 dana, a ciklus se ponavlja nakon 6 tjedana ukoliko je broj neutrofilnih granulocita barem $1 \times 10^9/\text{L}$, a broj trombocita najmanje $50 \times 10^9/\text{L}$.
- Liječenje se provodi kroz najmanje 4 ciklusa.

Terapija nižeg intenziteta

- Indicirana je nakon gubitka odgovora na 5 - azacitidin, ukoliko nadležni hematolog procijeni da bi bolesnik podnio potkožnu terapiju citarabinom uzevši u obzir infektivne komplikacije i mijelosupresiju
- Potkožne injekcije citarabina primjenjivati u dozi 20 mg/m^2 tjelesne površine dnevno kroz 10 do 14 dana svaka 4 tjedna
- Melfalan u dnevnoj dozi od 2 mg dnevno kod bolesnika visokog rizika s urednim kariotipom i hipo/normocelularnom koštanom srži. Liječenje se provodi do postizanja odgovora (odgovor hematoloških parametara nakon najmanje 8 tjedana) ili progresije bolesti.
- Citoreduktivna terapija hidroksiurejom ili tiogvaninom može se koristiti kod dijela bolesnika u svrhu smanjenja broja leukocita ili djelomičnog poboljšanja pancitopenije

Intenzivna kemoterapija

- Intenzivna kemoterapija može se primijeniti kod bolesnika mlađih od 70 godina povoljnog kariotipa i s više od 10% blasta u koštanoj srži, prije upućivanja na alogeničnu transplantaciju.
- Intenzivna kemoterapija može se primijeniti i kod bolesnika visokog rizika mlađih od 70 godina, koji nemaju HLA-podudarnog donora, ukoliko mogu podnijeti ovaj tip terapije.
- Povoljniji odgovor očekuje se kod bolesnika bez visokorizičnog kariotipa, s manje od 15% blasta u koštanoj srži, dobrog općeg stanja i bez značajnijih komorbiditeta (HCT-CI <3).

Ostali oblici liječenja

- Venetoklaks se može primijeniti u kombinaciji sa 5 - azacitidinom ili decitabinom kod bolesnika visokog rizika koji nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju ili alogeničnu transplantaciju. Trenutno nije odobren za ovu indikaciju i nije na listi HZZO.
- IDH-1 i IDH-2 inhibitori pokazali su terapijski učinak kod bolesnika s visokorizičnim MDS-om koji imaju IDH-mutaciju. Dosadašnji rezultati ukazuju i na terapijski učinak IDH-1 i IDH-2 inhibitora kod bolesnika s teškom neutropenijom ($<0,8 \times 10^9/L$) neovisno o prognostičkoj kategoriji MDS-a. Trenutno nisu odobreni za ovu indikaciju i nisu na listi HZZO.

Alogenična transplantacija u MDS visokog rizika

- Transplantacija alogeničnih matičnih stanica jedina je metoda izlječenja bolesnika s MDS-om visokog rizika
- Fit bolesnici do 70 godina i bez značajnijih komorbiditeta trebaju biti razmatrani za aloTKMS
- Čimbenici koji utječu na ishod transplantacije su: dob, komorbiditeti, IPSS i R-IPSS, nalaz citogenetske analize, mutacijski status (naglasak na TP53), ovisnost o transfuzijama eritrocita, preopterećenje željezom, broj blasta u koštanoj srži, faza bolesti u kojoj se bolesnik transplantira, vrijeme od dijagnoze do transplantacije, protokol kondicioniranja i izbor darivatelja.
- U procjeni ukupnog zdravlja i značajnih komorbiditeta bolesnika s MDS-om koristi se indeks komorbiditeta za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (HCT-CI, engl. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index) prema kojem smrtnost planirane transplantacije značajno raste ukoliko bolesnik ima zbroj bodova ≥ 3 .

Alogenična transplantacija u MDS visokog rizika

- Kod bolesnika s MDS-om visokog rizika mlađih od 70 godina, koji imaju manje od 5% blasta u koštanoj srži, liječenje transplantacijom treba provesti odmah, odnosno najranije moguće, bez prethodne primjene HMA ili intenzivne kemoterapije.
- Kod bolesnika s EB-2 koji imaju više od 10% blasta, prije transplantacije treba pokušati smanjiti broj blasta na <5% terapijom hipometilirajućim lijekovima ili intenzivnom kemoterapijom (prema protokolima za AML) kako bi se smanjio rizik posttransplantacijskog relapsa, što je posebno važno kod bolesnika kod kojih će se provesti kondicioniranje protokolima smanjenog intenziteta (RIC).
- Kod bolesnika koji imaju HLA podudarnog donora, potrebno je čim prije provesti postupak alogenične transplantacije, bez odgađanja postupka dodatnim ciklusima hipometilirajućih lijekova.

Kelatori željeza

Preporučuje se početi liječenje kelatorima željeza ukoliko su zadovoljeni sljedeći kriteriji:

- ovisnost o transfuzijama eritrocita uz prehodnu primjenu najmanje 20 jedinica filtriranih eritrocita
- - razina feritina veća od 1000 $\mu\text{g/L}$
- - dobar opći status bolesnika
- - odsustvo značajnijih komorbiditeta, zadovoljavajuća jetrena i bubrežna funkcija (klirens kreatinina $>40\text{ml/min}$)
- - bolesnik je kandidat za liječenje hipometilirajućim lijekovima i/ili alogeničnom transplantacijom
- Iako pojedine preporuke savjetuju ukidanje kelatora željeza ukoliko razina feritina padne ispod 500 $\mu\text{g/L}$, s kelatorima se može nastaviti sve dok traje ovisnost o transfuzijama eritrocita.

Antimikrobna profilaksa

- Primarna antibakterijska, antigljivična i antivirusna profilaksa se ne preporučuje.
- Kod bolesnika s MDS-om (neovisno o riziku) kod kojih postoji povećani rizik za infekcije/infektivne komplikacije (KOPB, ranije bakterijske infekcije, teška neutropenija isl.), potrebno je razmotriti antimikrobnu profilaksu, uvažavajući lokalnu mikrobiološku situaciju te kliničku praksu ustanove u kojoj se bolesnik liječi.
- Ukoliko se procijeni da je antimikrobna profilaksa opravdana, preporučuje se antibiotska profilaksa levofloksacinom ili ciprofloksacinom, antigljivična profilaksa flukonazolom, posakonazolom ili vorikonazolom te antivirusna aciklovirom.
- Savjetuje se antigljivična profilaksa kod bolesnika MDS-om uz tešku neutropeniju ($<0,1 \times 10^9/L$) koja traje dulje od 7 dana.

Antimikrobna profilaksa

- Kod bolesnika s MDS-om i kroničnom HBV infekcijom (HBsAg pozitivan ili HBV-DNA pozitivan) postoji rizik HBV reaktivacije te se savjetuje profilaksa tenofovirom ili entekavirom.
- Antivirusna profilaksa/terapija savjetuje se i kod HCV-RNA pozitivnih bolesnika.
- Bolesnike s MDS-om treba poticati na cijepljenje prema važećim smjernicama za cijepljenje bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima.

MDS niskog rizika

(IPSS: niski ili intermedijarni - 1 rizik; R-IPSS: vrlo niski, niski ili intermedijarni rizik)

Simptomatska anemija

del(5q)

lenalidomid¹

bez del(5q)

EPO +/- G-CSF

Neuspjeh terapije

luspatercept²

imunosupresivna terapija⁴

Simptomatska trombocitopenija

TPO³

Asimptomatske citopenije

Bez terapije

R-IPSS intermedijarni rizična citogenetika učestale transfuzije refraktorne citopenije fibroza koštane srži

Razmotriti AloTKS

5-aza

kelatori

¹ niski ili intermedijarni R-IPSS bez p53 mutacije i bez promjena kromosoma 7

² bolesnici koji nisu kandidati za EPO ili su izgubili odgovor na EPO

³ razmotriti kod bolesnika niskog rizika s trombocitopenijom

⁴ razmotriti kod bolesnika s unilinijskom ili multilinijskom displazijom

MDS visokog rizika

(IPSS: intermedijarni - 2 i visoki rizik; R-IPSS: visoki ili vrlo visoki rizik)

< 70 godina

>70 godina ili
„unfit” pacijenti

kelatori

Sa donorom

Bez donora

Rizična
citogenetika

povoljna citogenetika
> 10% blasta

AloTKS¹

**Intenzivna terapija² +
AloTKS**

Hipometilirajući lijekovi

5 - azacitidin
decitabin

Ostalo

suportivne mjere
niskodozna terapija³
venetoklaks + HMA

¹ bez prethodne kemoterapije osim u EB-2

² intenzivna terapija može se ordinirati i bolesnicima visokog rizika koji nemaju HLA podudarnog donora

³ kod bolesnika visokog rizika koji su izgubili odgovor na ranije linije liječenja ili nisu kandidati za intenzivnu kemoterapiju

⁴ feritin > 1000 µg/L, očekivano preživljenje > 12 mjeseci, nakon najmanje 20 transfuzija koncentrata eritrocita

Literatura

- 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Version 3.2022.
- 2. Fenaux, P.; Haase, D.; Santini, V.; Sanz, G.F.; Platzbecker, U.; Mey, U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 142–156. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.
- 3. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1399-1420. doi: 10.1002/ajh.25950.
- 4. Bersanelli, M.; Travaglino, E.; Meggendorfer, M.; Matteuzzi, T.; Sala, C.; Mosca, E.; Chiereghin, C.; Di Nanni, N.; Gnocchi, M.; Zampini, M.; et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 1223–1233.
- 5. NMDS: Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia; 2021. <https://www.nmds.org/index.php/guidelines/121-guidelines-for-the-diagnosis-and-treatment-of-myelodysplastic-syndrome-and-chronic-myelomonocytic-leukemia>
- 6. Angelucci, E.; Li, J.; Greenberg, P.; Wu, D.; Hou, M.; Figueroa, E.H.M.; Guadalupe Rodriguez, M.; Dong, X.; Ghosh, J.; Izquiero, M.; 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, 172, 513–522.
- 7. Balleari, E.; Filiberti, R.A.; Salvetti, C.; Allione, B.; Angelucci, E.; Bruzzone, M.; Calzamiglia, T.; Cavaliere, M.; Cavalleri, M.; Cilloni, D.; et al. Effects of different doses of erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes: A propensity score-matched analysis. *Cancer Med.* 2019, 8, 7567–7576.
- 8. Giordano G, Cutuli MA, Lucchesi A, Magnifico I, Venditti N, Vergalito F, Gasperi M, Di Marco R. Iron Support in Erythropoietin Treatment in Myelodysplastic Syndrome Patients Affected by Low-Risk Refractory Anaemia: Real-Life Evidence from an Italian Setting. *Acta Haematol.* 2020;143(2):155-162. doi: 10.1159/000501329.
- 9. Park, S.; Greenberg, P.; Yucel, A.; Farmer, C.; O'Neill, F.; Brandao, C.D.O.; Fenaux, P. 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, 134–160.
- 10. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Ilhan O, Sekeres MA, Zeidan AM, Ito R, Zhang J, Rampersad A, Sinsimer D, Backstrom JT, Platzbecker U, Komrokji RS. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood.* 2022;139(4):624-629. doi: 10.1182/blood.2021012589. PMID: 34758066; PMCID: PMC8796653.

Literatura

- 11. 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*. 2016.
- 12. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120(6):1037-1046
- 13. Houston BL, Jayakar J, Wells RA, Lenis M, Zhang L, Zhu N, Leitch HA, Nevill TJ, Yee KWL, Leber B, Sabloff M, St-Hilaire E, Kumar R, Geddes M, Shamy A, Storrington JM, Keating MM, Elemetry M, Delage R, Mamedov A, Buckstein R. A predictive model of response to erythropoietin stimulating agents in myelodysplastic syndrome: from the Canadian MDS patient registry. *Ann Hematol*. 2017;96(12):2025-2029.
- 14. Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):426-433.
- 15. Kosmider O, Passet M, Santini V, et al. Are somatic mutations predictive of response to erythropoiesis stimulating agents in lower risk myelodysplastic syndromes?. *Haematologica*. 2016;101(7):e280-e283.
- 16. Sophie Park, Sophie Grabar, Charikleia Kelaidi, Odile Beyne-Rauzy, Françoise Picard, Valérie Bardet, Valérie Coiteux, Geneviève Leroux, Pascale Lepelley, Marie-Thérèse Daniel, Stéphane Cheze, Béatrice Mahé, Augustin Ferrant, Christophe Ravoet, Martine Escoffre-Barbe, Lionel Adès, Norbert Vey, Lina Aljasseem, Aspasia Stamatoullas, Lionel Mannone, Hervé Dombret, Keith Bourgeois, Peter Greenberg, Pierre Fenaux, François Dreyfus; for the GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies), Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111 (2): 574–582.
- 17. Balleari, E.; Filiberti, R.A.; Salvetti, C.; Allione, B.; Angelucci, E.; Bruzzone, M.; Calzamilgia, T.; Cavaliere, M.; Cavalleri, M.; Cilloni, D.; et al. Effects of different doses of erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes: A propensity score-matched analysis. *Cancer Med*. 2019, 8, 7567–7576.
- 18. Santini V. Treatment of Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Hemato*. 2022; 3(1):153-162.
- 19. Lewis R, Bewersdorf JP, Zeidan AM. Clinical Management of Anemia in Patients with Myelodysplastic Syndromes: An Update on Emerging Therapeutic Options. *Cancer Manag Res*. 2021;13:645-657.
- 20. Giordano G, Cutuli MA, Lucchesi A, Magnifico I, Venditti N, Vergalito F, Gasperi M, Di Marco R. Iron Support in Erythropoietin Treatment in Myelodysplastic Syndrome Patients Affected by Low-Risk Refractory Anaemia: Real-Life Evidence from an Italian Setting. *Acta Haematol*. 2020;143(2):155-162.

Literatura

- 21. Park, S.; Greenberg, P.; Yucel, A.; Farmer, C.; O'Neill, F.; Brandao, C.D.O.; Fenaux, P. 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, 134–160.
- 22. Kelaidi C., et al. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. *Ann Hematol.* 2013;92(5):621–631.)
- 23. Garcia-Manero G, Mufti GJ, Fenaux P, Buckstein R, Santini V, Díez-Campelo M, Finelli C, Ilhan O, Sekeres MA, Zeidan AM, Ito R, Zhang J, Rampersad A, Sinsimer D, Backstrom JT, Platzbecker U, Komrokji RS. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood.* 2022;139(4):624-629.
- 24. Fenaux, P.; Platzbecker, U.; Mufti, G.J.; Garcia-Manero, G.; Buckstein, R.; Santini, V.; Diez-Campelo, M.; Finelli, C.; Cazzola, M.; Ilhani, O.; et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382, 140–151.
- 25. Vicente, A.; Patel, B.A.; Gutierrez-Rodriguez, F.; Groarke, E.M.; Giudice, V.; Lotter, J.; Feng, X.; Kajigaya, S.; Weinstein, B.; Barranta, E.; et al. Eltrombopag monotherapy can improve hematopoiesis in patients with low to intermediate risk-1 myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2020, 105, 2785–2794
- 26. Meng F, Chen X, Yu S, et al. Safety and Efficacy of Eltrombopag and Romiplostim in Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:582686.
- 27. Chan G, DiVenuti G, Miller K. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol.* 2002 Nov;71(3):166-71.
- 28. Patnaik, M.M.; Santini, V. Targeting ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematol.* 2021; 97, 171–173.
- 29. Carraway, H.E.; Saygin, C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2020; 426–433.
- 30. Platzbecker, U., Kubasch, A.S., Homer-Bouthiette, C. et al. Current challenges and unmet medical needs in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 35, 2182–2198 (2021).

Literatura

- 31.Fattizzo B, Serpenti F, Barcellini W, Caprioli C. Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome? *Cancers*. 2021; 13(1):132.
- 32.Komrokji RS, Padron E, Ebert BL, List AF. Deletion 5q MDS: molecular and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Dec;26(4):365-75.
- 33.Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, Hildebrandt B, Schlegelberger B, Schoch C, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004; 18: 113– 9.
- 34.Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 2012; 26: 1286– 92.
- 35.Santini V.; Fenaux P.; Giagounidis A.; Platzbecker U.; List A.F.; Haferlach T.; Zhong J.; Wu C.; Mavrommatis K.; Beach C.L.; et al. Impact of somatic mutations on response to lenalidomide in lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia* 2021; 35, 897–900.
- 36.Gorshein E, Weber UM, Gore S. Higher-risk myelodysplastic syndromes with del(5q): does the del(5q) matter? *Expert Rev Hematol*. 2020 Mar;13(3):233-239.
- 37.Angelucci E.; Li J.; Greenberg P.; Wu D.; Hou M.; Figueroa E.H.M.; Guadalupe Rodriguez M.; Dong X.; Ghosh J.; Izquiero M.; 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, 172, 513–522.
- 38.Bewersdorf JP, Carraway H, Prebet T. Emerging treatment options for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Ther Adv Hematol*.2020;
- 39.Miyazaki Y, Kiguchi T, Sato S, Usuki K, Ishiyama K, Ito Y, Suzuki T, Taguchi J, Chiba S, Dobashi N, Tomita A, Harada H, Handa H, Horiike S, Maeda T, Matsuda M, Ichikawa M, Hata T, Honda S, Iyama S, Suzushima H, Moriuchi Y, Kurokawa T, Yokota K, Ohtake S, Yamauchi T, Matsumura I, Kiyoi H, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective comparison of 5- and 7-day administration of azacitidine for myelodysplastic syndromes: a JALSG MDS212 trial. *Int J Hematol*. 2022 May
- 40.Yasuda M, Tachi T, Osawa T, Watanabe H, Inoue S, Makino T, Nagaya K, Morita M, Tanaka K, Aoyama S, Kasahara S, Teramachi H, Mizui T. Risk factors for thrombocytopenia and analysis of time to platelet transfusion after azacitidine treatment. *Pharmazie*. 2021 Sep 1;76(9):444-449.
- 41.Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine*. *Eur J Haematol*. 2010;85(2):130-138.
- 42.Santini V. Advances in myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2021 Nov 1;33(6):681-686.
- 43.Helbig G, Chromik K, Woźniczka K, Kopińska AJ, Boral K, Dworaczek M, Koclega A, Armatus A, Panz-Klapuch M, Markiewicz M. Real Life Data on Efficacy and Safety of Azacitidine Therapy for Myelodysplastic Syndrome, Chronic Myelomonocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(3):1175-1180.
- 44.Brunner AM, Fell G, Steensma DP. Historical expectations with DNA methyltransferase inhibitor monotherapy in MDS: when is combination therapy truly "promising"? *Blood Adv*. 2022;6(9):2854-2866.

Literatura

- 45. Hu N, Qin T, Du X, et al. Evaluation of Reduced-Dose Decitabine and Azacitidine for Treating Myelodysplastic Syndromes: A Retrospective Study. *Med Sci Monit.* 2021;27
- 46. Garcia-Delgado R, Miguel DD, Bailen A et al: Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Leuk Res*, 2014; 38: 744–50.
- 47. Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Piérola A. Current Therapy of the Patients with MDS: Walking towards Personalized Therapy. *J Clin Med.* 2021;10(10):2107. Published 2021 May 13. doi:10.3390/jcm10102107
- 48. Shibusawa M, Kidoguchi K, Tanimoto T. Oral Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol.* 2021 Sep 20;39(27):3091-3092.
- 49. Dhillon, S. Decitabine/Cedazuridine: First Approval. *Drugs* 2020; 80, 1373–1378.
- 50. Garcia-Manero, G.; McCloskey, J.K.; Griffiths, E.A.; Yee, K.; Zeidan, A.M.; Al-Kali, A.; Deeg, H.J.; Patel, P.; Sabloff, M.; Keating, M.-M.; et al. Oral Decitabine/Cedazuridine in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome: A Longer-Term Follow-up of from the Ascertain Study. *Blood* 2021; 138, 66.
- 51. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, Krishnamurthy P, Kulasekararaj A, Raghavan M, Stanworth SJ, Green S, Mufti G, Quek L, Cargo C, Jones GL, Mills J, Sternberg A, Wiseman DH, Bowen D. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2021;194(2):267-281.
- 52. Prem S, Atenafu EG, Lam W, Law A, Michelis FV, Kim D, Viswabandya A, Howard Lipton J, Mattsson J, Kumar R. Allogeneic stem cell transplant in myelodysplastic syndrome-factors impacting survival. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):116-124.
- 53. Belohlavkova P, Vrbacky F, Smolej L, Radocha J, Lanska M, Visek B, Kupsa T, Zavrelouva A, Zak P. Prognostic factors affecting the outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Leuk Res Rep.* 2021;16:100274.
- 54. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, Rautenberg C, Nachtkamp K, Schuler E, Kondakci M, Haas R, Germing U, Kobbe G. Comparison between Upfront Transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1550-1559. 55. Duléry R, Ménard AL, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, Giannotti F, Ruggeri A, Brissot E, Battipaglia G, Malard F, Belhocine R, Sestili S, Vekhoff A, Delhommeau F, Reman O, Legrand O, Labopin M, Rubio MT, Mohty M. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May;24(5):1013-1021. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.005.
- 56. Wang H, Li Y, Zhou W, Wang R, Li Y, Yu L. Pre-transplant therapy for patients with myelodysplastic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2021;110.
- 57. Corrado Girmenia, Anna Candoni, Mario Delia, Roberto Latagliata, Alfredo Molteni, Esther N. Oliva, Giuseppe A. Palumbo, Antonella Poloni, Prassede Salutari, Valeria Santini, Maria Teresa Voso, Pellegrino Musto. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev.* 2019;34. 16-25.
- 58. Mađry K, Lis K, Biecek P, Młynarczyk M, Rytel J, Górka M, Kacprzyk P, Dutka M, Rodzaj M, Bołkun Ł, Krochmalczyk D, Łątka E, Drozd-Sokołowska J, Waszczuk-Gajda A, Knopińska-Posłuszny W, Kopińska A, Subocz E, Masternak A, Guzicka-Kazimierczak R, Gil L, Machowicz R, Biliński J, Giebel S, Czerw T, Dwilewicz-Trojaczek J. Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 May;19(5):264-274.
- 59. Gredelj Šimec, N., Kaić, G., Škrtić, A., Štiftar, Z., Lasan-Trčić, R., Valković, T., Jelić Puškarić, Biljana, Mandac Rogulj, I., Zatezalo, V., Nemet, D. & Ostojić Kolonić, S. Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičkim sindromom. 2017; Lijec Vjesn, 139, 1-11.
- 60. Tey A, Shaw B, Cardamone L, Shepherd S, Paul E, Rogers B, Shortt J. Risk factors for invasive fungal infection in 5-azacytidine treated patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol.* 2021 Aug;107(2):181-189.