



## Prognostički čimbenici u mijelodisplastičnom sindromu: iskustvo jednog centra

### Prognostic factors in myelodysplastic syndromes: single-center experience

Vibor Milunović<sup>1</sup>, Inga Mandac Rogulj<sup>1</sup>, Dražen Perica<sup>2</sup>, Karla Mišura Jakovac<sup>1</sup>, Njetočka Gredelj Šimec<sup>1</sup>, Anita Škrčić<sup>2,3</sup>, Ika Kardum-Skelin<sup>2,4</sup>, Sanja Davidović Mričić<sup>5</sup>, Slobodanka Ostojić Kolonić<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet u Zagrebu, Sveučilište u Zagrebu

<sup>3</sup>Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

<sup>5</sup>Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

#### Deskriptori

MJELODISPLASTIČNI SINDROMI – genetika, klasifikacija, krv, smrtnost; CITOGENETSKA ANALIZA; MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA BOLESTI; ANEMIJA – komplikacije; ANALIZA PREŽIVLJENJA; ČIMBENICI RIZIKA; PROGNOZA

#### Descriptors

MJELODISPLASTIC SYNDROMES – blood, classification, genetics, mortality; CYTOGENETIC ANALYSIS; INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES; ANEMIA – complications; SURVIVAL ANALYSIS; RISK FACTORS; PROGNOSIS

**SAŽETAK.** *Uvod:* Mijelodisplastični sindrom (MDS) jedna je od najčešćih klonskih hematoloških neoplastičnih neoplazma starije dobi karakterizirana jednom ili s više citopenija te ograničenim terapijskim rješenjima. Cilj je ovog rada bila retrospektivna analiza klasičnih prognostičkih čimbenika kod bolesnika dijagnosticiranih u jednom centru. Kao glavni ishod uzeto je ukupno preživljenje (engl. *Overall survival* – OS) definirano kao smrt od posljedica same bolesti ili nekoga drugog uzroka. *Metode:* Retrospektivno smo analizirali povijesti bolesti svih bolesnika dijagnosticiranih u jednom centru u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2016. godine. *Rezultati:* U istraživanje je uključeno ukupno 58 bolesnika s medijanom dobi od 69 godina. Nakon medijana praćenja od 12 mjeseci medijan OS-a iznosio je 17 mjeseci s procijenjenom trogodišnjom stopom OS-a od 25%. U analizi prognostičkih čimbenika zbrojevi rizične stratifikacije prema IPSS-u, R-IPSS-u i WPSS-u bili su statistički značajni te su jasno diskriminirali OS ispitanika s nižim rizikom u odnosu prema OS-u ispitanika s visokom rizikom, no zbog malenog broja bolesnika nije bilo moguće odgovoriti na pitanje koji je bodovni sustav najprikladniji u ovoj populaciji. Citogenetičke kategorije prema IPSS-u i R-IPSS-u bile su statistički značajni prediktori OS-a. Usprkos statističkoj tendenciji morfološke karakteristike (podtip MDS-a, broj blasta u koštanoj srži) nisu se pokazale statistički značajnim čimbenicima prognoze u ovih bolesnika. Od kliničkih karakteristika jedino su prisutnost anemije i njezina težina, odnosno transfuzijska ovisnost bile znatno povezane s lošijim ishodom. *Zaključak:* Na našoj kohorti bolesnika većina tradicionalnih faktora pokazala se važnom u skladu s literaturnim podacima.

**SUMMARY.** *Introduction:* Myelodysplastic syndrome (MDS) is one of the most common myeloid neoplasms of elderly characterized by cytopenias and limited therapeutic options. The main aim of this retrospective single-center study was to examine the value of classical prognostic factors. The main outcome of the study was overall survival (OS) defined as death from MDS or any other reason. *Methods:* We analyzed the medical records of patients diagnosed with MDS at single centre in the period from beginning of 2013 to the end of 2016. *Results:* Total of 58 patients (median age of diagnosis being 69 years) were included in the study. After median of follow-up of 12 months, median OS was 17 months and estimated 3-year OS rate 25%. Classical prognostic systems such as IPSS, WPSS and R-IPSS were statistically significant prognostic factors discriminating adequately between low and high risk groups in terms of outcome. However, due to small sample size, we were not able to distinguish the most appropriate scoring system. The cytogenetics subgroups according to IPSS and R-IPSS were significant predictors of outcomes underlying its crucial role in MDS diagnosis. Despite the statistical tendency morphological features of MDS (2008 World Health Organization subtype and number of blasts in bone marrow) were not significant predictors of OS. Among clinical features, only presence and degree of anemia and transfusion dependency were significant predictors of inferior survival. *Conclusion:* The majority of traditional prognostic factors were significant in our cohort in concordance with literature review.

Mijelodisplastični sindrom (MDS) jedna je od najčešćih hematoloških novotvorenina starije dobi karakterizirana citopenijama i displazijom jedne ili više loza u koštanoj srži.<sup>1</sup> Dijeli se na više podtipova različite prognoze koji su redefinirani novom klasifikacijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine.<sup>2</sup> Godišnja je incidencija MDS-a 4,5 na 100.000 muškaraca

#### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić,  
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur,  
I. Zajca 19, 10000 Zagreb;  
e-mail: ostojic@net.hr

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

i 2,7 na 100.000 žena s medijanom dobi pri dijagnozi od 76 godina u Sjedinjenim Američkim Državama i očekivanim trogodišnjim ukupnim preživljenjem (engl. *Overall survival* – OS) od samo 35% u razdoblju od 2000. do 2003. godine pa se očekuje da će ovaj poremećaj biti dijagnosticiran u više od 10.000 pojedinaca na godinu.<sup>3</sup> Većina bolesnika umrijet će od posljedica same bolesti, najčešće od njezine transformacije u sekundarnu akutnu mijeloičnu leukemiju (engl. *Secondary acute myelogenous leukemia* – sAML), i to njih 46,6% kako je pokazala retrospektivna analiza provedena na 2877 bolesnika.<sup>4</sup> Ostali vodeći uzroci smrti jesu infekcije (27%) ili krvarenje (9,8%).

Jedina kurativna opcija u MDS-u jest alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ATKMS), s petogodišnjim OS-om od 43%, no bolesnici većinom zbog dobi ili komorbiditeta nisu kandidati za postupak.<sup>5</sup> Drugu opciju liječenja čine hipometilirajući lijekovi 5-azacitidin i decitabin. Za razliku od decitabina, 5-azacitidin zaživio je u kliničkoj praksi na temelju studije AZA001 koja je uspoređivala 5-azacitidin u visokorizičnome MDS-u naspram konvencionalnoj skrbi (niske doze citarabina, potporno liječenje) te je pokazala bolji medijan OS-a (24,5 prema 15 mjeseci). Na osnovi te studije 5-azacitidin odobrila je Europska agencija za lijekove.<sup>6,7</sup>

Osnovni klinički pristup MDS-u jest stratifikacija rizika prema nekom od prognostičkih indeksa. Najčešće je u uporabi IPSS (engl. *International Prognostic Scoring System*) koji uključuje citogenetički nalaz, broj blasta u koštanoj srži i broj citopenija.<sup>8</sup> Originalni IPSS validiran je na 816 bolesnika, a izdvojene su četiri kategorije rizika: niski rizik, intermedijarni rizik 1, intermedijarni rizik 2 te visoki rizik s razlikama u ukupnom preživljenju i transformaciji u sAML. Primjerice, medijan OS-a za bolesnika s niskim rizikom iznosio je 5,7 godina naspram samo 0,4 godine za bolesnike visokog rizika. Prognostički bodovni sustav rizika Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation Prognostic System Score* – WPSS), uz istu citogenetiku kao u IPSS-u, služi se samim podtipom MDS-a prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001. godine (poslije modificiranoj prema klasifikaciji iz 2008. godine) te kategorijom ovisnosti o transfuzijama krvnih derivata.<sup>9,11</sup> Na 271 bolesnika u inicijalnoj kohorti te 193 bolesnika u validacijskoj kohorti određeno je pet skupina prema riziku: vrlo niski, niski, intermedijarni, visoki i vrlo visoki rizik.

Kao treći i najpopularniji sistem stratifikacije rizika nametnuo se revidirani internacionalni prognostički bodovni sustav (engl. *Revised-International Prognostic System Score* – R-IPSS).<sup>11</sup> Model je uveo pet zasebnih citogenetičkih kategorija, uzeo je svaku citopeniju kao poseban rizični faktor te podijelio broj blasta u koštanoj srži u četiri skupine. Validiran je na 7012 bolesnika

te je donio pet različitih kategorija rizika s obzirom na ishode (OS i leukemijsku transformaciju): jako niski rizik, niski rizik, intermedijarni rizik, visoki rizik i jako visoki rizik. Nadalje, pokazao se uspješnijim u prognozi ishoda od originalnog IPSS-a pa je tako ušao u svakodnevnu praksu premda se IPSS još rabi u Europskoj uniji iz administrativnih razloga davanja 5-azacitidina koji je indiciran u bolesnika s visokim ili intermedijarnim rizikom.<sup>7</sup>

Glavni je cilj ovog rada bilo istraživanje prognostičkih čimbenika ishoda u bolesnika s MDS-om u jednoj ustanovi, a primarno OS-a u skladu s prognostičkim čimbenicima iz literature: IPSS-om, R-IPSS-om i WPSS-om, citogenetikom prema IPSS-u i R-IPSS-u, citopenijama prema IPSS-u i R-IPSS-u, entitetima prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2008. godine te brojem blasta prema R-IPSS-u.

## Metode

### Ispitanici

Retrospektivno smo uključili sve bolesnike s dijagnosticiranim MDS-om u našoj ustanovi od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2016. godine. Retrospektivno su analizirani podaci iz povijesti bolesti.

Uključni kriteriji bili su: dijagnoza MDS-a prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine<sup>1</sup> i dostupan kariogram.

Isključni kriteriji bili su: prisutnost paroksizmalne noćne hemoglobinurije, prisutnost aplastične anemije, nedostupan kariogram, MPS/MDS i AML s multilinjskom displazijom.

Kao moguće prognostičke čimbenike analizirali smo moguću povezanost IPSS-a, R-IPSS-a i WPSS-a.<sup>8,9,11</sup> U daljnjoj smo analizi kao moguće prognostičke čimbenike rabili citogenetiku prema IPSS-u i R-IPSS-u.<sup>8,11</sup> IPSS ima tri citogenetičke kategorije: dobra (uređan kariogram, -Y, del(5q), del(20q)), intermedijarna (sve ostale abnormalnosti) te loša (kompleksan kariogram, anomalije kromosoma 7). R-IPSS produbljuje citogenetičke kategorije te ih ima ukupno pet: jako dobra (-Y, del(11q)), dobra (normalan kariogram, del(5q), del(12p), del(20q), dvostruka uključujući del(5q)), intermedijarna (del(7q), +8, +19, i(17q), druge nespecificirane abnormalnosti), loša (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), dvostruka uključujući -7/del(7q), kompleksna s 3 abnormalnosti), jako loša (kompleksan kariogram s više od tri abnormalnosti). Kao mogući čimbenik ishoda analizirali smo citopenije prema IPSS-u i R-IPSS-u.<sup>8,11</sup> IPSS definira citopenije kao razinu hemoglobina nižu od 100 g/L, broj neutrofila manji od  $1,8 \times 10^9/L$  te broj trombocita manji od  $100 \times 10^9/L$  pa se citopenije zbrajaju. R-IPSS uzima u obzir težinu citopenija.

Anemija se definira u tri kategorije prema razini hemoglobina: jednaka ili viša od 100 g/L, između 100 i 80 g/L te niža od 80 g/L.

Neutropeniju definiraju dvije kategorije, odnosno broj neutrofila jednak ili veći od  $0,8 \times 10^9/L$  i broj neutrofila manji od  $0,8 \times 10^9/L$ . Trombocitopenija je definirana u tri kategorije: broj trombocita jednak ili veći od  $100 \times 10^9/L$ , broj trombocita između  $100$  i  $50 \times 10^9/L$  odnosno broj trombocita manji od  $50 \times 10^9/L$ . WPSS ne uzima u obzir citopenije, nego transfuzijsku ovisnost definiranu kao transfuziju jedne doze koncentrata eritrocita svakih 8 tjedana tijekom 4 mjeseca.<sup>10</sup> Kao jedan od mogućih čimbenika analizirali smo broj blasta u koštanoj srži prema IPSS-u i R-IPSS-u.<sup>9,11</sup> IPSS ima četiri kategorije prema broju blasta: manje od 5%, između 5 i 10%, između 11 i 20% te 21 i 30%. Bitno je napomenuti da je posljednja skupina isključena budući da je riječ o AML-u s multilinijskom displazijom. R-IPSS ima također četiri kategorije blasta u koštanoj srži, odnosno jednako ili manje od 2%, veće od 2% te manje od 5%, između 5 i 10% te veće od 10%. Kao jedan od mogućih prognostičkih čimbenika analizirali smo i entitet definiran prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine, to jest različite podtipove MDS-a (refraktorna citopenija s unilinijskom displazijom, refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima, refraktorna citopenija s multilinijskom displazijom, refraktorna anemija s viškom blasta-1, refraktorna anemija s viškom blasta-2, neklasificirani MDS, MDS s izoliranim del(5q)).<sup>10</sup> Također, kao mogući čimbenik analizirali smo liječenje hipometilirajućim lijekom, odnosno 5-azacitidinom.

Istraživanje je provedeno sukladno 7. reviziji Helsinške deklaracije Svjetske medicinske organizacije te je identitet bolesnika bio zaštićen.<sup>12</sup>

### Statistička analiza

Nakon deskriptivne statistike pri analizi ukupnog preživljenja koristili smo se Kaplan-Meierovim krivuljama. Prognostičke čimbenike testirali smo testom log-rank. Kao statistički značajna vrijednost uzeta je p-vrijednost niža od 0,05. Statistička obrada podataka izvedena je na programu *Statistical Package for the Social Sciences*, verzija 20.0 (IBM).<sup>13</sup>

### Rezultati

U ispitivanje je uključeno ukupno 58 ispitanika. Osnovne karakteristike populacije prikazane su na tablici 1. Kao sljedeći korak svakom je bolesniku određen rizik prema indeksima IPSS-a, R-IPSS-a te WPSS-a. Navedeno je prikazano na tablici 2. Distribucija ispitanika na temelju citogenetičkog nalaza kariograma dobivenog iz aspirata koštane srži prema IPSS-u i R-IPSS-u prikazana je na tablici 3.

Medijan praćenja iznosio je 12 mjeseci (SD = 16,36; Min. = 0, Maks. = 64). Medijan OS-a dosegnut je, odnosno bilo je 59,4% smrtnih slučajeva te je iznosio 17 mjeseci za cijelu skupinu (slika 1.) Dosegnut je plato u krivulji te je 30,8% bolesnika živo nakon 37 mjeseci

TABLICA 1. OSNOVNA OBILJEŽJA ISPITIVANE KOHORTE  
TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF STUDIED COHORT

Varijabla/Variable		N
Dob pri dijagnozi (medijan) /Age at diagnosis (median)	69 godina /years	
Spol/Sex	M	34 (58,6%)
	Ž/F	24 (41,4%)
Podtip MDS-a /MDS subtype	RCUD	0 (0%)
	RARS	6 (10,3%)
	RCMD	20 (35,1%)
	RAEB 1	10 (17,2%)
	RAEB 2	19 (33,3%)
	MDS-U	0 (0%)
	MDS del(5q)	2 (3,5%)
Liječenje 5-azacitidinom /5-azacytidine treatment	Da	19 (36,5%)
	Ne	33 (63,5%)
Transfuzijska ovisnost /Transfusion dependence	Da	34 (38,2%)
	Ne	21 (61,8%)

RCUD – refraktorna citopenija s unilinijskom displazijom/refractory cytopenia with unilineage dysplasia; RARS – refraktorna anemija s prstenastim sideroblastima/refractory anemia with ring sideroblasts; RCMD – refraktorna citopenija s multilinijskom displazijom/refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RAEB 1 – refraktorna anemija s viškom blasta tipa 1/refractory anemia with excess blasts type 1; RAEB 2 – refraktorna anemija s viškom blasta tipa 2/refractory anemia with excess blast type 2; MDS-U – neklasificirani mijelodisplastični sindrom/myelodysplastic syndrome, unclassified; MDS del(5q) – mijelodisplastični sindrom s del(5q)/myelodysplastic syndrome with 5 deletion

praćenja bez daljnjih događaja. Procijenjena stopa trogodišnjeg OS-a iznosila je 25%.

U daljnjoj su analizi kao mogući prognostički čimbenici analizirani IPSS, R-IPSS i WPSS. IPSS se pokazao statistički značajnim čimbenikom ( $\chi^2 = 11,95$ ; DF = 3;  $p = 0,008$ ), što je prikazano na slici 2. Najbolju prognozu imali su bolesnici s niskim rizikom u kojih medijan OS-a nije dosegnut. Za bolesnike s intermedijarnim rizikom 1 medijan OS-a iznosio je 19 mjeseci, dok je za intermedijarni rizik 2 odnosno visoki rizik medijan OS-a iznosio 12 mjeseci. R-IPSS također se pokazao kao statistički značajan prognostički čimbenik OS-a ( $\chi^2 = 13,56$ ; DF = 4;  $p = 0,009$ ), što je prikazano na slici 3. Medijan OS-a u bolesnika s vrlo niskim ili niskim rizikom nije dosegnut, odnosno za intermedijarni rizik iznosio je 15 mjeseci, za visoki rizik 12 mjeseci, a za vrlo visoki rizik 13 mjeseci. U daljnjoj analizi grupirali smo bolesnike u dvije skupine prema R-IPSS-u. Prva je skupina uključivala bolesnike s vrlo niskim ili niskim rizikom odnosno intermedijarnim rizikom, dok je druga skupina uključivala bolesnike s ostalim kategorijama rizika prema R-IPSS-u. Medijan

TABLICA 2. DISTRIBUCIJA ISPITIVANE KOHORTE PREMA PROGNOŠTIČKIM BODOVNIM SUSTAVIMA ZA MIJELODISPLASTIČNI SINDROM

TABLE 2. DISTRIBUTION OF STUDIED COHORT ACCORDING TO PROGNOŠTIC SCORING SYSTEMS FOR MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Prognoštiki bodovni sustav /Prognostic score	Rizik/Risk	Distribucija /Distribution (N)
IPSS	Niski/Low	11 (19%)
	Intermedijarni-1 /Intermediate-1	25 (43,1%)
	Intermedijarni-2 /Intermediate-2	13 (22,4%)
	Visoki/High	9 (15,5%)
WPSS	Vrlo niski/Very low	11 (19%)
	Niski/Low	23 (39,7%)
	Intermedijarni /Intermediate	10 (17,2%)
	Visoki/High	8 (13,8%)
	Vrlo visoki/Very high	6 (10,3%)
R-IPSS	Vrlo niski/Very low	11 (19%)
	Niski/Low	10 (17,2%)
	Intermedijarni /Intermediate	13 (22,4%)
	Visoki/High	10 (17,2%)
	Vrlo visoki/Very high	14 (24,1%)

OS-a u prvoj skupini nije dosegnut, dok je za drugu skupinu iznosio 13 mjeseci. Ta je razlika bila statistički značajna ( $\chi^2 = 11,01$ ; DF = 1;  $p = 0,001$ ). U drugoj analizi prema R-IPSS-u skupini visokog ili vrlo visokog rizika pridružena je skupina intermedijarnog rizika naspram prvoj skupini niskog ili vrlo niskog rizika. Također je pokazana statistički značajna razlika u OS-u ( $\chi^2 = 8,18$ ; DF = 1;  $p = 0,004$ ), s medijanom preživljenja koji u prvoj skupini nije dosegnut naspram 13 mjeseci u drugoj skupini. Sljedeća analiza prema R-IPSS-u uključivala je tri skupine: intermedijarni rizik kao poseban entitet naspram dvjema koje su uključivale niski i vrlo niski rizik odnosno visoki i vrlo visoki rizik. Medijan OS-a u skupini niskog rizika nije dosegnut naspram medijanu OS-a od 15 mjeseci za intermedijarni rizik i 12 mjeseci za visoki rizik. Ta je razlika također bila statistički značajna ( $\chi^2 = 12,57$ ; DF = 2;  $p = 0,002$ ). Kao posljednji prognoštiki zbroj analizirali smo WPSS. Dobivena je statistički značajna razlika u OS-u ( $\chi^2 = 13,73$ ; DF = 4;  $p = 0,008$ ), što je prikazano na slici 4. Pri posljednjoj analizi s pomoću Kendallova tau-koeficijenta izračunana je korelacija između samih prognoštiki indeksa, koja je prikazana na tablici 4. IPSS i WPSS imaju veću pozitivnu korelaciju, vjerojatno

TABLICA 3. DISTRIBUCIJA ISPITIVANE KOHORTE S OBZIROM NA CITOGENETIČKI NALAZ KARIOGRAMA IZ KOŠTANE SRŽI PREMA IPSS-U I R-IPSS-U

TABLE 3. DISTRIBUTION OF STUDIED COHORT ACCORDING TO CYTOGENETICAL ANALYSIS FROM BONE MARROW ASPIRATE ACCORDING TO IPSS AND R-IPSS SCORING SYSTEMS

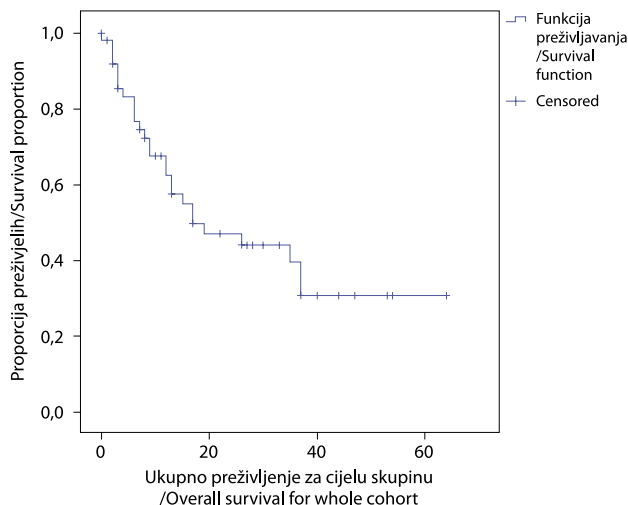
Kariogram /Karyotype	Rizik/Risk	Distribucija /Distribution (N)
IPSS	Dobar/Good	30 (51,7%)
	Intermedijarni /Intermediate	14 (24,1%)
	Loš/Poor	14 (24,1%)
R-IPSS	Jako dobar/Very good	0 (0%)
	Dobar/Good	31 (53,4%)
	Intermedijarni /Intermediate	15 (25,9%)
	Loš/Poor	2 (3,4%)
	Jako loš/Very poor	10 (17,2%)

zbog iste citogenetičke kategorizacije, za razliku od R-IPSS-a koji i dalje snažno korelira s ostalim indeksima, ali u manjoj mjeri.

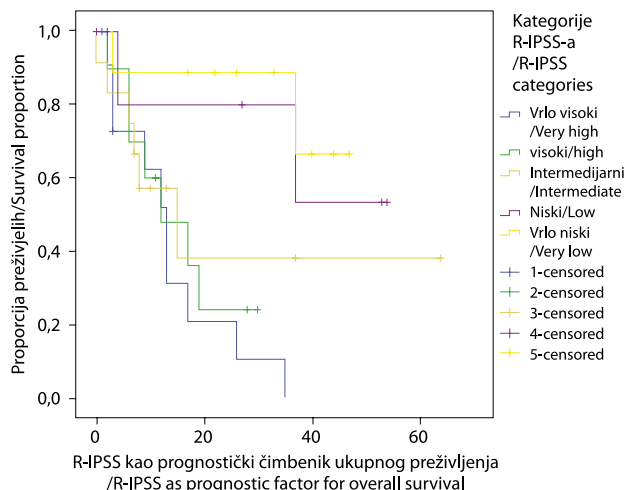
Kao moguće prognoštike čimbenike analizirali smo citogenetičke nalaze kariograma iz aspirata koštane srži prema klasifikaciji IPSS-a i R-IPSS-a. Citogenetičke skupine prema IPSS-u bile su statistički granično značajan prognoštiki čimbenik OS-a ( $\chi^2 = 6,1$ ; DF = 2;  $p = 0,047$ ), što je prikazano na slici 5. Medijan OS-a za ispitanike u citogenetički dobroj skupini nije dosegnut, dok je za ispitanike u intermedijarnoj i lošoj citogenetičkoj skupini iznosio 13 mjeseci. Citogenetičke kategorije prema R-IPSS-u također su bile statistički značajan prognoštiki čimbenik ( $\chi^2 = 9,15$ ; DF = 3;  $p = 0,027$ ), što je prikazano na slici 6. Medijan OS-a u citogenetički dobroj skupini nije dosegnut, dok je za intermedijarnu skupinu iznosio 19 mjeseci, za lošu 7 mjeseci, a za jako lošu 9 mjeseci.

Kao jedan od mogućih prognoštikih faktora OS-a analizirali smo podtip MDS-a prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine.<sup>1</sup> Razlika se nije pokazala usprkos statistički značajnoj tendenciji ( $\chi^2 = 8,94$ ; DF = 4;  $p = 0,062$ ). U daljnjoj analizi ispitali smo razliku ispitanika s RAEB 1 i RAEB 2 naspram ostalim entitetima. Usprkos jasnom razdvajanju krivulja (nije prikazano na slici) razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2 = 2,11$ ; DF = 1;  $p = 0,145$ ). Analizirajući podtip MDS-a prema WPSS-u pokazali smo statistički graničnu razliku u preživljenju ( $\chi^2 = 7,72$ ; DF = 3;  $p = 0,05$ ). Najbolji ishod imali su bolesnici s refraktornom anemijom s prstenastim sideroblastima, a najgori ishod bolesnici s RAEB 2. S obzirom na to da broj blasta u koštanoj srži ulazi kao jedan od parametara u IPSS i R-IPSS, analizirali smo moguću poveza-

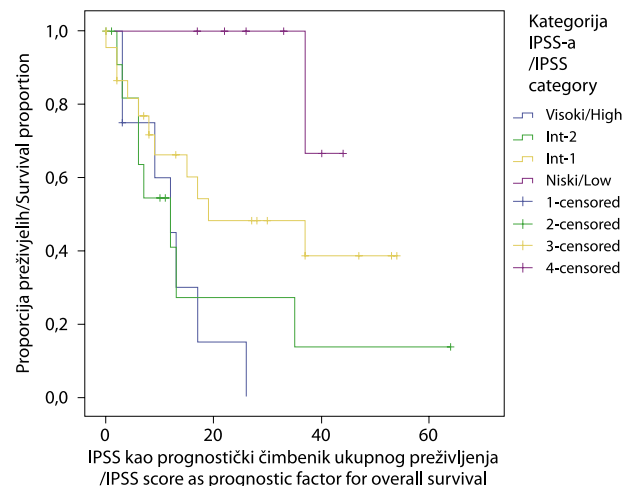




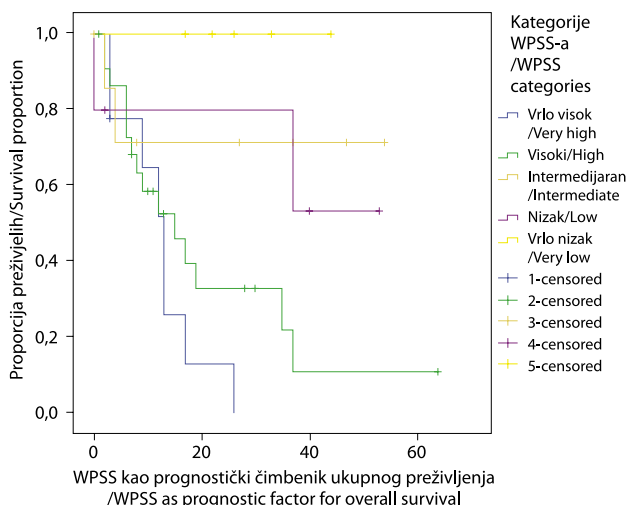
SLIKA 1. UKUPNO PREŽIVLJENJE SVIH ISPITANIKA KOHORTE U MJESECIMA  
 FIGURE 1. OVERALL SURVIVAL FOR WHOLE COHORT IN MONTHS



SLIKA 3. UKUPNO PREŽIVLJENJE PREMA KATEGORIJAMA RIZIKA R-IPSS-A  
 FIGURE 3. OVERALL SURVIVAL ACCORDING TO R-IPSS RISK CATEGORIES



SLIKA 2. UKUPNO PREŽIVLJENJE PREMA KATEGORIJAMA RIZIKA IPSS-A  
 FIGURE 2. OVERALL SURVIVAL ACCORDING TO IPSS RISK CATEGORIES



SLIKA 4. UKUPNO PREŽIVLJENJE PREMA KATEGORIJAMA RIZIKA WPSS-A  
 FIGURE 4. OVERALL SURVIVAL ACCORDING TO WPSS RISK CATEGORIES

nost tog parametra s ishodom ispitanika prema kategorijama R-IPSS-a. Razlika u ishodu nije bila statistički značajna ( $\chi^2 = 5,4$ ; DF = 3;  $p = 0,45$ ). Radi daljnje analize ispitanike smo izdvojili u dvije skupine. Prva je skupina imala manje od 5% blasta u koštanoj srži naspram drugoj skupini s više od 4% blasta. Usprkos tendenciji i razdvajanju krivulja razlika se nije pokazala statistički značajnom ( $\chi^2 = 3,32$ ; DF = 1;  $p = 0,068$ ). U drugoj analizi grupirali smo bolesnike u dvije skupine. Prva je skupina imala više od 10% blasta, dok se druga skupina sastojala od svih drugih kategorija prema R-IPSS-u. Prva skupina imala je medijan preživljenja od 12 mjeseci, a druga medijan OS-a od 37 mjeseci. Ta je razlika bila statistički značajno granična ( $\chi^2 = 3,81$ ; DF = 1;  $p = 0,05$ ).

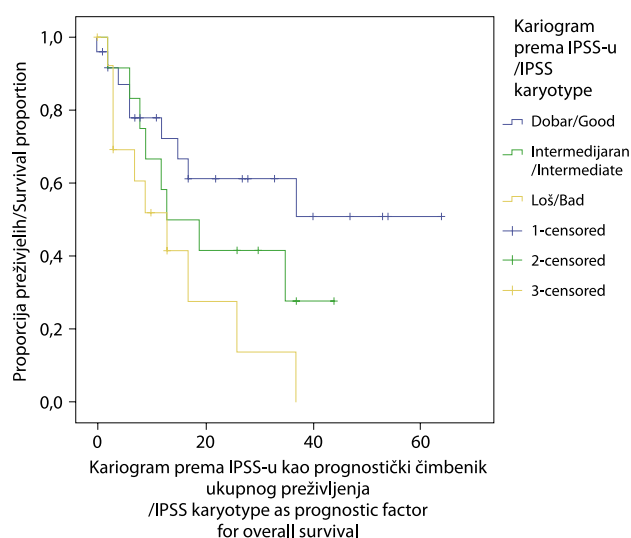
Analizirali smo i citopenije kao mogući prognostički čimbenik u MDS-u. U prvoj analizi upotrijebili smo broj citopenija prema IPSS-u, što se nije pokazalo statistički značajnim ( $\chi^2 = 0,14$ ; DF = 1;  $p = 0,703$ ). U drugoj analizi koristili smo se definicijom i težinom svake pojedinačne citopenije prema R-IPSS-u. Za razliku od neutropenije ( $\chi^2 = 2,17$ ; DF = 1;  $p = 0,141$ ) i trombocitopenije ( $\chi^2 = 1,96$ ; DF = 2;  $p = 0,374$ ), anemija se pokazala kao statistički značajan prognostički čimbenik OS-a ( $\chi^2 = 6,5$ ; DF = 2;  $p = 0,039$ ). Bolesnici s razinom hemoglobina iznad 100 g/L imali su medijan preživljenja od 35 mjeseci, za razliku od bolesnika s inicijalnom vrijednosti između 80 i 100 g/L u kojih je medijan OS-a iznosio 17 mjeseci. Najgori ishod imali su bole-

TABLICA 4. MEĐUSOBNA POVEZANOST IPSS-A, WPSS-A I R-IPSS-A IZRAŽENA KENDALLOVIM TAU-KORELACIJSKIM KOEFICIJENTOM

TABLE 4. ASSOCIATION BETWEEN IPSS, WPSS AND R-IPSS ESTIMATED AS KENDALL TAU CORRELATION COEFFICIENT

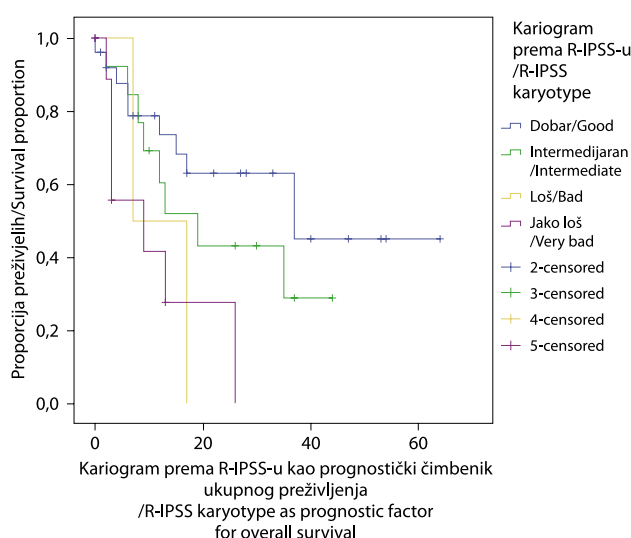
	IPSS	WPSS	R-IPSS
IPSS	1*	0,821*	0,761*
WPSS	0,821*	1*	0,797*
R-IPSS	0,761*	0,797	1*

\*p < 0,01



SLIKA 5. UKUPNO PREŽIVLJENJE S OBZIROM NA KARIOGRAM PREMA IPSS-U

FIGURE 5. OVERALL SURVIVAL ACCORDING TO IPSS KARYOTYPE SUBGROUPS



SLIKA 6. UKUPNO PREŽIVLJENJE S OBZIROM NA KARIOGRAM PREMA R-IPSS-U

FIGURE 6. OVERALL SURVIVAL ACCORDING TO R-IPSS KARYOTYPE SUBGROUPS

snici s inicijalnom vrijednosti hemoglobina nižom od 80 g/L – s medijanom OS-a od samo 3 mjeseca. U prilog nalazu da je anemija prognostički čimbenik govori i to što je ovisnost o transfuzijama krvnih derivata jasno i statistički značajno diskriminirala ishode ( $\chi^2 = 5,44$ ; DF = 1; p = 0,02). U bolesnika koji nisu bili transfuzijski ovisni medijan OS-a nije dosegnut, za razliku od medijana od 13 mjeseci u bolesnika ovisnih o transfuzijama.

Što se tiče aktivnog liječenja radi modifikacije prirode MDS-a, ukupno 19 bolesnika liječeno je 5-azacitidinom. U našoj kohorti samo liječenje 5-azacitidinom nije bilo povezano s boljim ishodima tih bolesnika ( $\chi^2 = 0,993$ ; DF = 1; p = 0,319). Zatim smo analizirali je li liječenje 5-azacitidinom povezano s boljim ishodima prema skupinama IPSS-a, no ni ta razlika nije bila statistički značajna.

### Rasprava

U svojoj skupini bolesnika s MDS-om pokazali smo da MDS ima lošu prognozu s medijanom preživljenja od 17 mjeseci i ukupnom trogodišnjom stopom OS-a od 25%, što je usporedivo s rezultatima Maa i suradnika na američkim ispitanicima koji su pokazali 3-godišnji OS od 35% za ispitivanu populaciju (N = 7137).<sup>3</sup> Prema europskim podacima iz epidemiološkog projekta EURO CARE-5, u razdoblju između 2006. i 2008. godine trogodišnji OS mnogo je povoljniji te iznosi 48,8%.<sup>14</sup>

Unatoč malom medijanu preživljenja u Kaplan-Meierovoj krivulji prikazanoj na slici 1. postignut je plato, što indicira da oko 30% bolesnika ima indolentniji tijek bolesti. S obzirom na to da u ovoj retrospektivnoj studiji nismo određivali jasan uzrok smrti ispitanika, odnosno nismo analizirali je li smrtni ishod bio povezan s komplikacijom samog MDS-a ili nekim drugim komorbiditetom, ne možemo jasno zaključiti da je stopa OS-a jasno povezana sa samom bolešću premda, prema literaturnim podacima, većina bolesnika umire od prirodnog tijeka MDS-a, odnosno njegove transformacije u sAML ili neke druge komplikacije.<sup>4</sup>

U našoj je kohorti medijan dobi pri dijagnozi (69 godina) nešto niži od medijana dobi dijagnoze (76 godina) prema američkoj epidemiološkoj studiji.<sup>3</sup>

### Prognostički bodovni indeksi kao čimbenici rizika u MDS-u

Kao što se očekivalo, sva tri prognostička bodovna indeksa (IPSS, R-IPSS i WPSS) (slike 2., 3. i 4.) bila su statistički značajni prognostički čimbenici u kohorti, no s individualnim razlikama ovisno o upotrijebljenom zbroju. IPSS i R-IPSS imali su sličnu distribuciju ispitanika u visokorizičnim skupinama, za razliku od WPSS-a u kojem su bolesnici pretežito podijeljeni u skupine niskog rizika, što je prikazano na tablici 2. To se može objasniti činjenicom da WPSS, za razliku od

ostalnih indeksa, rabi dvije drugačije varijable: podtip MDS-a prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2001., odnosno transfuzijsku ovisnost.<sup>1,9</sup> Kako bi se WPSS poboljšao, Della Porta i suradnici revidirali su ga 2015. godine tako što su preuzeli citogenetičke kategorije iz R-IPSS-a i zamijenili transfuzijsku ovisnost jasno definiranom anemijom (razina hemoglobina niža od 90 g/L za muškarce odnosno niža od 80 g/L za žene), sa sličnom prognostičkom moći kao što je ona R-IPSS-a.<sup>15</sup> Na našem su uzorku sva tri prognostička indeksa jasno razdvojila bolesnike niskog rizika s obzirom na ishod, u kojih medijan OS-a nije dosegnut zbog kratkog praćenja. Za razliku od toga, čini se da indeksi nisu toliko jasno razdvajali visokorizične skupine s obzirom na ishod. Primjerice, medijan OS-a prema IPSS-u bio je jednak u skupine intermedijarnog rizika 2 i visokorizične skupine, dok za R-IPSS nije jasno razlikovao skupine s obzirom na visoki ili vrlo visoki rizik. Vjerojatni razlog tomu jest malen broj bolesnika prema skupinama, jer je na većim kohortama bolesnika medijan OS-a za skupinu intermedijarnog rizika 2 prema IPSS-u odnosno visokorizičnu skupinu iznosio 1,3 godine odnosno 0,75 godina.<sup>16</sup> U jednoj od validacijskih studija R-IPSS-a medijan OS-a za skupinu visokog rizika iznosio je 1,66 godina, a za skupinu vrlo visokog rizika 1,02 godine, s jasnom diskriminativnom moći između tih skupina, za razliku od skupina niskih rizika (HR = 0,57).<sup>17</sup>

Savić i sur. u svojoj kohorti nisu našli statistički značajnu razliku između MDS-a visokog rizika i vrlo visokog rizika.<sup>18</sup> Drugi čimbenik R-IPSS-a o kojemu se raspravlja jest priroda bolesti bolesnika s intermedijarnim rizikom. U našoj analizi ta je skupina bila statistički značajna u sva tri scenarija, odnosno statistička značajnost dosegnuta je u udruženju skupina s niskorizičnim i visokorizičnim bolesnicima, kao i u slučaju samostalno prognostičkog čimbenika. Mishra i suradnici na kohorti bolesnika liječenih hipometilirajućim agensima pokazali su najveću kliničku korist u skupinama vrlo visokog i visokog rizika, za razliku od skupina intermedijarnog rizika.<sup>19</sup>

Prema literaturnom pregledu, većina autora preferira R-IPSS naspram ostalim bodovnim sustavima zbog rafiniranije definicije varijabla (težina citopenija, 5 citogenetičkih kategorija i 4 kategorije postotka blasta u koštanoj srži) te veće prediktivne moći u predviđanju ishoda bolesnika s MDS-om. Primjerice, Voso i sur. pokazali su višu prediktivnu vrijednost R-IPSS-a (omjer mogućnosti = 85) naspram vrijednostima OS-a od 74,4 za WPSS i 55,6 za IPSS na skupini od 662 bolesnika.<sup>20</sup> No, za razliku od IPSS-a, R-IPSS nije bio upotrijebljen u velikim registracijskim randomiziranim pokusima faze III pa IPSS, usprkos svojim nedostacima, ostaje rutinski prognostički bodovni sustav pri određivanju terapije hipometilirajućim lijekovima.<sup>6,21</sup>

### Citogenetika kao čimbenik rizika u MDS-u

Citogenetičke kategorije prema IPSS-u i R-IPSS-u sljedeći su važan prognostički čimbenik, što je prikazano na slikama 5. i 6. Kategorije prema IPSS-u nisu jasno diskriminirale ishode u skupini intermedijarnog rizika i lošoj skupini s obzirom na to da je medijan OS-a bio jednak za obje skupine. Schanz i suradnici na kohorti su od 2902 bolesnika s MDS-om pronašli 19 pojedinačnih citogenetičkih kategorija statistički značajno povezanih s OS-om i transformacijom u SAML.<sup>22</sup> Na tragu tih nalaza R-IPSS uveo je pet različitih citogenetičkih kategorija koje su statistički značajno predviđale OS na našem uzorku.

U usporedbi s originalnom studijom, ishodi u našoj skupini ispitanika bili su nešto lošiji s obzirom na citogenetičke kategorije.<sup>9</sup>

Postavlja se i pitanje budućnosti klasične citogenetike u MDS-u s obzirom na to da sve veći broj studija rabi sekvenciranje novije generacije pri određivanju profila MDS-a. U pivotalnoj studiji Haferlacha i suradnika na 944 ispitanika konstruiran je model od 13 gena koji su statistički značajno bili povezani s OS-om.<sup>23</sup> Pri daljnjoj analizi model je podijeljen u četiri skupine rizika s jasnom diskriminacijom rizika od smrtnog ishoda, odnosno trogodišnjom stopom OS-a od 83,3%, 66,4%, 39,7% i 9,5% za pojedinačne skupine rizika. S većom dostupnosti ove metode i razvojem personalizirane medicine klasična citogenetika mogla bi postati manje bitna u MDS-u.<sup>24</sup>

### Morfološke karakteristike kao čimbenici rizika u MDS-u

Kao jedan od prognostičkih čimbenika analizirali smo podtip MDS-a prema klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine.<sup>1</sup> U prvoj analizi svih skupina pokazana je statistička tendencija u preživljenju, no nije dosegnuta zadana statistička značajnost. Tek u analizi podtipova prema WPSS-u postignuta je statistički granična značajnost ( $p = 0,05$ ). Tijekom praćenja u skupini sa sindromom RARS-a i del(5q) nije bilo smrtnih ishoda, vjerojatno zbog kraćeg praćenja, dok su RAEB I i II imali najgoru prognozu. Taj je nalaz u skladu s nalazom van Spronsena i suradnika koji su pokazali da klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine te Francusko-britansko-američka klasifikacija (FAB) iz 1982. godine imaju prediktivnu vrijednost u MDS-u, no ta se razlika izgubila u multivarijantnoj analizi s R-IPSS-om kao prognostičkim čimbenikom.<sup>2,25–27</sup> No, s obzirom na temeljnu promjenu klasifikacije MDS-a iz 2016. godine, pitanje same prediktivne vrijednosti morfologije ostaje otvoreno do završetka odgovarajućih velikih studija različitih grupacija MDS-a.

Kao drugi mogući morfološki prognostički čimbenik analizirali smo broj blasta u koštanoj srži pri dijagnozi. U analizu nismo uključili kategorije IPSS-a s

obzirom na to da se one temelje na FAB-ovoj klasifikaciji i entitetu RAEB T koji ima više od 20% blasta, što se, prema svim klasifikacijama Svjetske zdravstvene organizacije, karakterizira kao AML s multilinijskom displazijom.<sup>1,26</sup> Broj blasta prema kategorijama R-IPSS-a nije bio statistički značajan prognostički čimbenik, dok je u subanalizi skupine s manje od 5% blasta i skupina s jednako ili više od 5% blasta postojala statistička tendencija prema značajnosti ( $p = 0,068$ ). Druga subanaliza pokazala je statistički granično značajnu razliku s lošijim ishodima u bolesnika s više od 10% blasta u koštanoj srži. Većina studija na velikom broju bolesnika potvrdila je broj blasta kao važan čimbenik ishoda tih bolesnika. Primjerice, od svih kliničkih parametara Međunarodne radne grupe za prognozu MDS-a broj blasta pokazao se kao najjači prognostički čimbenik u populaciji od 7212 bolesnika.<sup>27</sup> Zaključno, premda u svojem uzorku zbog malenog broja ispitanika nismo pokazali jasnu povezanost broja blasta i samog ishoda, literaturni pregled govori u prilog ove varijable kao važnog prediktora ishoda bolesnika s MDS-om.

### Kliničke karakteristike kao čimbenici rizika u MDS-u

S obzirom na to da je MDS klinički karakteriziran citopenijom jedne ili više hematopoetskih loza, citopenije su sastavne varijable IPSS-a i R-IPSS-a.<sup>8,11</sup> Pri analizi citopenija prema IPSS-u nije dobivena statistički značajna razlika u OS-u. Za razliku od IPSS-a, R-IPSS jasno definira vrstu i težinu svake pojedine citopenije. Anemija se pokazala kao statistički značajan prognostički čimbenik. Jedna od zanimljivosti ovog nalaza jest da se uspjela diskriminirati grupa bolesnika s vrlo lošim ishodom (medijan OS-a od 3 mjeseca,  $N = 5$ ), s vrijednosti hemoglobina u trenutku dijagnoze nižom od 80 g/L, što se može protumačiti uznapredovalošću bolesti pri postavljanju dijagnoze. Najveći broj bolesnika ( $N = 30$ ) imao je vrijednost hemoglobina između 80 i 100 g/L, s lošijim medijanom preživljenja od bolesnika s vrijednostima iznad 100 g/L. Također, transfuzijska ovisnost bila je negativan prognostički čimbenik OS-a.

U jednoj od većih studija Malcovati i suradnici pokazali su povišen rizik od smrti pri vrijednosti hemoglobina nižoj od 90 g/L za muškarce ( $HR = 5,56$ ) i 80 g/L za žene ( $HR = 5,35$ ), koji je povezan s primarno kardijalnim komplikacijama i neleukemijskom smrću.<sup>28</sup> Taj se nalaz može objasniti i nastankom sekundarne hemokromatoze zbog učestalih transfuzija eritrocita kao posljedice taloženja željeza i nastanka oksidativnog stresa s posljedičnim oštećenjem ciljnih organa, ponajprije srca i jetre.<sup>29</sup> Unatoč metaanalitičkim dokazima opservacijskih studija da oralna kelacija željeza produljuje OS u niskorizične skupine bolesnika i preporukama vodećih smjernica za njezinu primjenu u

niskorizičnih bolesnika s već razvijenom hemokromatozom ili onih kod kojih se očekuje da postanu transfuzijski ovisni, u našoj kohorti samo je dvoje bolesnika primalo oralne kelatore željeza čime objašnjavamo lošiji ishod te skupine zbog činjenice da deferasiroks nije uvršten na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.<sup>30,31</sup> Većina podataka o kelatorima željeza u MDS-u dobivena je iz opservacijskih studija, a rezultati randomizirane studije faze III (deferasiroks naspram placebo) očekuju se početkom 2019. godine.<sup>32</sup>

Eritropoetin smanjuje transfuzijsku ovisnost u MDS-u, ali je diljem Europe u indikaciji *off-label*.<sup>31</sup> Zbog malenog broja bolesnika u našoj kohorti ( $N = 19$ ) liječenje hipometilirajućim agensom 5-azacitidinom nije povezano s boljim ishodima, no taj je lijek trenutačno zlatni standard u liječenju visokorizične skupine bolesnika s MDS-om.<sup>31,33</sup>

### Ograničenja studije

Ograničenja ove retrospektivne studije vezana su uz malen broj uključenih bolesnika i kratko vrijeme praćenja. Zbog malenog broja bolesnika studija nije zadovoljila prikladnu statističku moć da se provede Coxova regresijska analiza radi definiranja nezavisnih čimbenika OS-a.

### Zaključak

U našoj kohorti bolesnika MDS se pokazao kao hematološka maligna bolest s lošom prognozom (medijan OS-a = 17 mjeseci, trogodišnja stopa OS-a = 25%). Pri analizi prognostičkih čimbenika upotrijebili smo najčešće bodovne indekse (IPSS, R-IPSS i WPSS) koji su se pokazali važnima u diskriminaciji ovih bolesnika. Bolesnici u niskorizičnim skupinama imali su bolji ishod za razliku od bolesnika u visokorizičnim skupinama, što je sukladno literaturnim navodima. Od kliničkih karakteristika jedino su prisutnost i težina anemija, odnosno transfuzijska ovisnost bile statistički značajan prognostički čimbenik.

Liječenje bolesnika oslanja se na kategoriju rizika prema prognostičkim bodovnim indeksima, transfuzijsku ovisnost i postotak mijeloblasta u koštanoj srži, pri čemu se ciljevi liječenja razlikuju ovisno o tome je li bolesnik u skupini niskog ili visokog rizika. Budućnost će donijeti nove molekularne biljege koji će biti novi terapijski ciljevi.

Bolesnicima koji uđu u progresiju uz terapiju hipometilirajućim lijekovima savjetuje se uključivanje u kliničke studije, inače je njihovo preživljenje kraće od 6 mjeseci.

### LITERATURA

1. Brunning RD, Orazi A, Germing U i sur. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. U: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. (ur.). World Health Organization classifica-



- tion of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. izd. Lyon: IARC; 2008, str. 88–93.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R *i sur.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
  3. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109:1536–42.
  4. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C *i sur.* Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2016;95:937–44.
  5. Onida F, Brand R, van Biezen A *i sur.* 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;99:1582–90.
  6. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E *i sur.* Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223–32.
  7. European Medicines Agency. Vidaza-EPAR product information. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000978/WC500050239.pdf](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf). Pristupljeno: 1. 8. 2017.
  8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM *i sur.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–88.
  9. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A *i sur.* Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503–10.
  10. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292–302.
  11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J *i sur.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454–65.
  12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.
  13. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
  14. Sant M, Minicozzi P, Mounier M *i sur.* Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:931–42.
  15. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L *i sur.* Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 2015;29:1502–13.
  16. Maes B, Meeus P, Michaux L *i sur.* Application of the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 1999;10:825–9.
  17. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S *i sur.* Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res* 2014;38:57–64.
  18. Savic A, Marisavljevic D, Kvirgic V, Stanisavljevic N. Validation of the Revised International Prognostic Scoring System for patients with myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 2014;131:231–8.
  19. Mishra A, Corrales-Yepe M, Ali NA *i sur.* Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2013;88:566–70.
  20. Voso MT, Fenu S, Latagliata R *i sur.* Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol* 2013;31:2671–7.
  21. Kantarjian H, Issa JB, Rosenfeld CS *i sur.* Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794–803.
  22. Schanz J, Tuechler H, Solé F *i sur.* New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820–9.
  23. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V *i sur.* Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241–7.
  24. Bacher U, Kohlmann A, Haferlach T. Mutational profiling in patients with MDS: ready for every-day use in the clinic? *Best Pract Res Clin Haematol* 2015;28:32–42.
  25. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT *i sur.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189–99.
  26. van Spronsen MF, Ossenkoppele GJ, Westers TM, van de Loosdrecht AA. Prognostic relevance of morphological classification models for myelodysplastic syndromes in an era of the revised International Prognostic Scoring System. *Eur J Cancer* 2016;56:10–20.
  27. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G *i sur.* Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood* 2016;128:902–10.
  28. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C *i sur.* Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433–40.
  29. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. *Ann Hematol* 2011;90:1–10.
  30. Mainous AG 3., Tanner RJ, Hulihan MM, Amaya M, Coates TD. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2014;167:720–3.
  31. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A *i sur.* Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:60–87.
  32. NCT00940602. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Deferasirox in Patients With Myelodysplastic Syndromes (Low/Int-1 Risk) and Transfusional Iron Overload. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00940602?term=deferasirox>. Pristupljeno: 24. 8. 2017.
  33. Komrokji RS. Current State of the Art: Management of Higher Risk Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:39–43.