

ՀՏԴ 616-008. 6:616. 15-006. 6

Միելոդիսպլաստիկ համախտանիշներ

Ն.Ա. Ղահրամանյան^{1,2}, Ս. Հ. Դանիելյան², Գ.Ն. Թամամյան^{1,2},
Ա.Դ. Սևոյան², Ա.Ս. Տեր-Գրիգորյան², Ե.Կ. Հակոբյան²

¹Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

²ՀՀ ԱՆ Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

Բանալի բառեր. միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ, սուրմիելոլեյկոզ, անեմիա, ոսկրածուծի փոխապատվաստում, ռեմիսիա, ազագիտիդին, դեցիտաբին

Ներածություն

Միելոդիսպլաստիկ սինդրոմը կամ սինդրոմները ոսկրածուծի կլոնալ չարորակ հիվանդությունների ոչ համասեռ խումբ է, որն ասոցացվում է արդյունավետ արյունաստեղծման հետ և դրսևորվում է ցիտոպենիաների և արյունաստեղծ էլեմենտների դիսպլազիայի ձևով: Հռդվածում ընդգծվում են ԱՀԿ-ի նոր, վերանայված (2016թ.) դասակարգման մեջ ներառված փոփոխությունները, որոնք անդրադառնում են ՄԴՄ-ի ախտորոշման և վարման վրա[1]:

ՄԴՄ-ի ախտորոշումը հիմնվում է ոսկրածուծի և ծայրամասային արյան մորֆոլոգիական գնահատման, ցիտոգենետիկ քննության, դիսպլազիայի երկրորդային պատճառների բացառման վրա: Ախտորոշման համար անհրաժեշտ են բարձրորակ նմուշներ մորֆոլոգիական քննության համար (ծայրամասային արյան քսուք, ոսկրածուծի ասպիրատ, նաև երկաթի կուտակումները հայտնաբերելու նպատակով ներկում), ինչպես նաև ոսկրածուծի բիոպսատ: Ախտորոշման համար անհրաժեշտ են նաև հասանելի օժանդակ հետազոտություններ, ինչպիսիք են՝ ոսկրածուծի լիարժեք կարիոտիպավորումը, մոլեկուլյար գենետիկ համապատասխան քննությունները, իմունաֆենոտիպավորումը, ծայրամասային արյան մորֆոլոգիական քննությունը, ինչպես նաև հիվանդին վերաբերող հավելյալ կլինիկական տեղեկությունները (օրինակ՝ նախկինում քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների ընդունում և այլն):

ՄԴՄ-ի ախտորոշման երեք հիմնասյուներն են 1) պերսիստենտ և

կլինիկորեն չբացատրվող ցիտոպենիաներ (պարտադիր պայման) 2) արյունաստեղծ էլեմենտների արտահայտված մորֆոլոգիական դիսպլազիա (պարտադիր պայման, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ հայտնաբերվում են ՄԴՄ-ի բնորոշ որակական գենետիկ շեղումներ) 3) կլոնալ արյունաստեղծման ցիտոգենետիկական կամ մոլեկուլային գենետիկ ապացույցներ (պարտադիր պայման չէ, բայց ախտորոշմանն աջակցող տեղեկություն է):

ՄԴՄ-ի ախտորոշման երեք հիմնապայուները

1. Ցիտոպենիաներ

Ցիտոպենիայի առկայությունը ՄԴՄ-ի դիագնոստիկայի նախադրյալ է: Չնայած ՄԴՄ-ի հիվանդների մոտ ցիտոպենիաների ընդունված սահմաններն են՝ նեյտրոֆիլներ՝ $1,8 \times 10^9/\text{լ}$, թրոմբոցիտներ՝ $100 \times 10^9/\text{լ}$, հեմոգլոբին՝ 10 գ/լ -ից ցածր [8], այդուհանդերձ ՄԴՄ-ի ախտորոշումը կարող է դրվել նաև չափավոր ցիտոպենիաների առկայության դեպքում (երբ առկա է հստակ արտահայտված դիսպլազիա կամ ՄԴՄ-ին բնորոշ գենետիկ շեղում): Նման դեպքերում ցիտոպենիաների հնարավոր երկրորդային պատճառները պետք է բացառվեն:

Անեմիան ՄԴՄ-ի ժամանակ ամենահաճախ հանդիպող ցիտոպենիան է: Այն կարող է լինել իզոլացված կամ գուգակցված թրոմբոցիտոպենիայի, նեյտրոպենիայի հետ: Անեմիան սովորաբար կրում է մակրոցիտար բնույթ (MCV - միջին արժեքը՝ 97 fL), ռետիկուլոցիտների արտադրությունը որպես կանոն ընկճված է: Իզոլացված նեյտրոպենիաները կամ թրոմբոցիտոպենիաները հազվադեպ են հանդիպում: Հիվանդության նշանները, ախտանիշները սովորաբար պայմանավորված են ցիտոպենիաների առկայությամբ (թուլություն, գունատություն, հոգնածություն, պետեխիաներ, արյունահոսություններ): Հազվադեպ հիվանդները լինում են ասիմպտոմատիկ, և ցիտոպենիաները հայտնաբերվում են պատահական կատարված արյան ընդհանուր քննությամբ:

Նախքան ՄԴՄ-ի ախտորոշումը, անկախ ցիտոպենիայի մակարդակից, անհրաժեշտ է բացառել երկրորդային ՄԴՄ-ի հնարավոր պատճառները: Պատճառների շարքում են դասվում ոչ ՄԴՄ նեոպլազիաները, մասնավորապես՝ թարթիչաբջջային լեյկոզ, խոշոր հատիկավոր լիմֆոցիտար լեյկեմիա (LGLL), ինչպես նաև ոչ նեոպլաստիկ պաթոլոգիաները՝ մետաբոլիկ դեֆիցիտներ, հեմոլիզ, իմուն թրոմբոցիտոպենիա, այլ աուտոիմուն հիվանդություններ, դեղորայքի ազդեցություն, ակոհոլի քրոնիկ ընդունում, ինֆեկցիաներ:

2. Մորֆոլոգիական դիսպլազիա

ՄԴՄ-ի ախտորոշման համար մորֆոլոգիական դիսպլազիան պաթոգնոմոնիկ չէ, այնուամենայնիվ դիսպլազիան շարունակում է մնալ ՄԴՄ-ն հաստատող կարևորագույն հատկանիշը: Փորձառու պաթոլոգների կարծիքները գերազանցապես համընկնում են բացահայտ դիսպլազիաների դեպքում, սակայն չափավոր կամ մեղմ դիսպլազիաների գնահատումը կարող է սուբյեկտիվ լինել և տարբեր մասնագետների կողմից տարբեր գնահատականներ ստանալ: 2016թ. ԱՀԿ-ի «Միելոիդ նորագոյացությունների վերանայված դասակարգման» համաձայն՝ խորհուրդ է տրվում դիսպլազիան համարել նշանակալի այն դեպքում, երբ տվյալ բողբոջի էլեմենտների 10%-ից ավելին կազմում են դիսպլաստիկ էլեմենտները: Այդուհանդերձ տվյալ արյունաստեղծ բողբոջի բջիջների 10%-ից ավելին ընդգրկող դիսպլազիան կարող է հանդիպել նաև ռեակտիվ երկրորդային պանցիտոպենիաների դեպքում:

Այսպիսով, ցիտոպենիայով հիվանդների մոտ հայտնաբերված զգալի մորֆոլոգիական դիսպլաստիկ փոփոխությունների դեպքում անգամ, նախքան ՄԴՄ-ի ախտորոշում կատարելը, անհրաժեշտ է ամբողջությամբ բացառել ցիտոպենիայի և դիսպլազիայի հնարավոր երկրորդային պատճառները [8,6]: Հետաքրքրություն է ներկայացնում այն հանգամանքը, որ ՄԴՄ-ի հիվանդների մոտ դիսպլաստիկ ծիլը միշտ չէ, որ համապատասխանում է ցիտոպենիկ ծիլի հետ [14,27,46]: Այդ պատճառով ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. նոր դասակարգման/անվանակարգման մեջ ցիտոպենիա տերմինը հանվել է (տե՛ս աղյուսակ 1), (օրինակ՝ Ռեֆրակտեր անեմիա ավելցուկային բլաստներով տերմինը, որն առկա էր նախկին դասակարգման մեջ, այժմ փոխարինվել է ՄԴՄ-ավելցուկային բլաստներով տերմինով, տե՛ս աղյուսակ 1):

Ծայրամասային արյան քսուքի նմուշում սովորաբար հայտնաբերվում է անիզոպոյկիլոցիտոզ (բարձր RDW): Մորֆոլոգիական քննությամբ կարող են հայտնաբերվել էրիթրոցիտների բազոֆիլ հատիկավորում, հիպոգրանուլյար թրոմբոցիտներ, հիպոլոբուլացված, հիպոգրանուլյար նեյտրոֆիլներ, նաև շրջանառող բլաստներ:

Ոսկրածուծը տարիքի համեմատ հիպերցելյուլար է: Հիպոցելյուլարությունը սովորաբար դիտվում է մանկական տարիքի ՄԴՄ-ների, երկրորդային դիսպլազիաների ժամանակ: Ոսկրածուծում գրանուլոցիտների դիսպլազիան բնորոշվում է կորիզի հիպոսեզմենտացիայով (ներառյալ չլոբուլացված ձևերը), քրոմատինի ոչ նորմալ կուտակումներով, հիպոգրանուլյացիայով: Էրիթրոիդ դիսպլազիան բնորոշվում է հասունացող էրիթրոիդ պրեկուրսորներում կորիզների «բող-

Աղյուսակ 1

Միելոդիսպլաստիկ սինդրոմները ԱՀԿ 2016թ. դասակարգման մեջ, կարևոր փոփոխությունները ԱՀԿ 2008թ. դասակարգման համեմատ

Հիվանդություն	Հապավումը	ԱՀԿ 2016թ. դասակարգման մեջ կատարված փոփոխություն.
ՄԴՄ մեկ ծիլի դիսպլազիայով	MDS-SLD	Նոր անվանում; $\geq 5\%$ օղակաձև սիդերոբլաստներով և SF3B1 մուտացիայով դեպքերը դուրս են մնացել այս կատեգորիայից
ՄԴՄ բազմածիլ դիսպլազիայով	MDS-MLD	Նոր անվանում; $\geq 5\%$ օղակաձև սիդերոբլաստներով և SF3B1 մուտացիայով դեպքերը դուրս են մնացել այս կատեգորիայից
ՄԴՄ օղակաձև սիդերոբլաստներով Մեկ ծիլի դիսպլազիայով Բազմածիլ դիսպլազիայով	MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD	Նոր անվանում; $\geq 5\%$ օղակաձև սիդերոբլաստներով և SF3B1 մուտացիայով դեպքերը մտել են այս կատեգորիայի մեջ
ՄԴՄ իզոլացված(5q) դելեցիայով	MDS del(5q)	Թույլ է տրվում դնել այս դիագնոզը, բացի del(5q)-ից, եւ մեկ հավելյալ ցիտոգենետիկ խանգարման դեպքում, բացառությամբ -7 և del (7q) մուտացիաների
ՄԴՄ ավելցուկային բլաստներով Ենթատեսակ 1 Ենթատեսակ 2	MDS-EB1 MDS-EB2	Նոր անվանում; այս խմբի մեջ են մտնում շատ դեպքեր, որոնք նախկինում համարվում էին որպես սուր էրիթրոիդ լեյկեմիա
ՄԴՄ չդասակարգվող	MDS-U	Երբ դիագնոզը հիմնված է պերիֆերիկ արյան մեջ 1% բլաստների առկայության վրա, պետք է գնահատվի առնվազն 2 անգամ
Մանկական տարիքի ռեֆրակտեր ցիտոպենիա	RCC	Չկա

բոջումով», բազմակորիզավորմամբ, քրոմատինի անոմալ կոնդենսացիայով, կարիոռեքսիսիով, կորիզի և ցիտոպլազմայի ոչ համաչափ, հասունացմամբ: Ցիտոպլազմայում կարող է դիտվել վակուոլիզացիա՝ երկաթի ներառուկներ կորիզի շուրջը (օղակաձև սիդերոբլաստներ): Դիսպլաստիկ մեզակարիոցիտները բնորոշվում են լայնորեն տարանջատված կորիզի բլթերով կամ փոքր չափերի մեզակարիոցիտներով, որոնք ունեն հիպո կամ չլոբուլացված կորիզներ: Այս փոփոխությունները կարող են ընդգծվել CD61-ի իմունահիստոքիմիական ներկումով:

Դիսպլազիա է համարվում նաև ոսկրային տրաբեկուլաներից հեռու բլաստների տեղակայումը:

Բլաստների քանակի սահմանը, որով տարանջատվում են սուր միելոբլաստային լեյկոզը (UPL) և ՄԴՄ-ն, 20%-ն է, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ առկա են UPL-ին բնորոշ ցիտոգենետիկ խանգարումներ (PML-RARA, inv(16)/t(16;16);CBFB-MYH11, կամ t(8;21);RUNX1-RUNXT1):

ԱՀԿ-ի՝ 2008թ. դասակարգման մեջ, երբ միելոգրամայում էրիթրոիդ պրեկուրսորների քանակը գերազանցում էր 50%-ը, բլաստների տոկոսային հարաբերությունը հաշվվում էր միայն սպիտակ ծիլի բջիջների թվի մեջ: Այժմ, ըստ ներկայիս դասակարգման, բլաստների տոկոսային հարաբերությունը միշտ հաշվվում է՝ ներառյալ էրիթրոիդ պրեկուրսորները, քանի որ, երբ ոսկրածուծում առկա են 50%-ից ավելի էրիթրոիդ պրեկուրսորներ, այդ դեպքերն ունեն կլինիկական, պաթոլոգիկ, գենետիկ հատկանիշներ, որոնք ավելի համապատասխանում են ՄԴՄ-ին, քան ՍՄԼ-ին [47]: Այսպիսով, միելոիդ նեոպլազիաների դասակարգումը (1. առանց ավելցուկային բլաստների պաթոլոգիաներ, 2. ՄԴՄ ավելցուկային բլաստներով՝ 1, 3. ՄԴՄ-ավելցուկային բլաստներով՝ 2, 4. Սուր միելոբլաստային լեյկոզ) միշտ հիմնված է միելոբլաստների տոկոսային հարաբերության որոշումով ոսկրածուծի բոլոր կորիզավոր բջիջների մեջ, անկախ էրիթրոիդ պրեկուրսորների արտահայտված պրոլիֆերացիայից:

3. Կլոնալ հեմատոպոեզի գենետիկ ապացույցներ

Կարիոտիպավորում պետք է կատարվի ՄԴՄ-ի բոլոր դեպքերի դիագնոստիկայի ժամանակ, քանի որ ցիտոգենետիկ շեղումները հայտնաբերվում են 50-60% դեպքերում և նպաստում են կլոնալության հաստատմանը: Ըստ ԱՀԿ-ի՝ 2016 թ. դասակարգման՝ ՄԴՄ-ին բնորոշ որոշ գենետիկ խանգարումների հայտնաբերումը (–7, del(7q) del(5q), and i(17q) թույլ է տալիս ցիտոպենիկ հիվանդի մոտ հաստատել ՄԴՄ-ի ախտորոշումը անգամ, երբ զգալի դիսպլազիան բացակայում է: Չնայած այս փաստին՝ ՄԴՄ-ի ժամանակ հաճախ հանդիպող որոշ ցիտոգենետիկ շեղումներ (del(20q), +8, և –Y) դուրս են մնացել այս ցանկից, քանի որ կարող են հայտնաբերվել առողջ տարեց անհատների մոտ [3,45], կամ ոչ ՄԴՄ-ի պատճառով առաջացած ցիտոպենիաների դեպքում [20,41] (աղ. 2):

Մեծ քանակի տվյալներ են առկա ՄԴՄ-ի դիագնոստիկայի մեջ NGS-ի (Next Generation Sequencing, Նոր սերնդի սեկվենավորում) կարևոր նշանակության մասին: Սահմանափակ քանակով գեների ուղղորդված սեկվենավորումը հայտնաբերում է մուտացիաներ 90%-ից

Աղյուսակ 2

ՄԴՄ-ի ժամանակ հաճախ հանդիպող գենետիկ շեղումները

Ցիտոգենետիկ շեղում	Հաճախականություն	Պրոգնոզ
Del(11q)	3%	Շատ լավ
Y քրոմոսոմի կորուստ	5%	Շատ լավ
Del(5q)	10%	Լավ (եթե իզոլացված է կամ կա 1 հավելյալ շեղում)
Del(12p)	3%	Լավ
20q դելեցիա	5-8%	Միջանկյալ
+ 8	10%	Միջանկյալ
Իզոքրոմոսոմ 17	3-5%	Միջանկյալ
7-րդ քրոմոսոմի կորուստ կամ del7q	10%	Վատ
Կոմպլեքս կարիոտիպ (>3 շեղումներ)	5%	Շատ վատ

ավելի հիվանդների մոտ (հիմնականում սփլայսինգի կամ էպիգենետիկ գործոնների շեղումներ): Այնուամենայնիվ, ՄԴՄ-ի ասոցացված գեների ձեռքբերովի մուտացիաները հայտնաբերվում են նաև առողջ տարեց անհատների շրջանում, և նման «Չճշտված նշանակության կլոնալ հեմատոպոեզ» (Clonal Hematopoiesis of Unknown Significance, CHIP) բավարար ուսումնասիրված չէ (աղ. 3): Այս է պատճառը, որ ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. դասակարգման մեջ նման գենետիկ մուտացիաների առկայությունը թույլ չի տալիս դնել ՄԴՄ-ի ախտորոշումը, եթե բացակայում է նախորդ 2 կետերից (հիմնապայմաններ) որևէ մեկը, անգամ եթե հիվանդը ցիտոպենիայի մեջ է գտնվում:

Աղյուսակ 3

ՄԴՄ-ի ժամանակ հաճախ հանդիպող գենային մակարդակի մուտացիաները և նրանց նշանակությունը

Գեն	Հաճախականություն	Ազդեցությունը ընդհանուր ապրելիության վրա
ՌՆԹ սփլայսինգ		
SF3B1	20-30 %	Լավ
SRSF2	10-20%	Վատ
U2AF1	10%	Վատ
ԴՆԹ մեթիլացում		
TET2	20-30 %	Չեզոք
DNMT3A	10-15%	Վատ

IDH1/IDH2	5%	Չեզոք
Քրոմատինի մոդիֆիկացիա		
ASXL1	15-20%	Վատ
EZH2	5%	Վատ
RASուղի		
CBL	5%	Վատ
NRAS/KRAS	5%	Վատ
Տրանսկրիպցիա		
RUNX1	10%	Վատ
BCOR	5%	Վատ
Թումոր Սուպրեսոր		Վատ
TP53	5-10%	Վատ

ՄԴՍ-ի ենթատեսակները: Ի՞նչն է փոխվել, ի՞նչն է մնացել նույնը:

Կարևորագույն փոփոխությունը օղակաձև սիդերոբլաստներով ՄԴՍ-ի (MDS-RS)՝ որպես առանձին հիվանդության խմբի առանձնացումն է, անկախ բազմաձիլ դիսպլազիայից: Սրա պատճառը սփլայ-սինգի գործոն SF3B1 գենի մուտացիայի հայտնաբերումն է, որն ասոցացվում է օղակաձև սիդերոբլաստների հետ: Այս մուտացիայի առկայությամբ պայմանավորված հստակ մորֆոլոգիական պատկերը և բարենպաստ պրոգնոզը բերեցին MDS-RS – ի առանձնացման [50,28,34,7]: 2016թ. ԱՀԿ դասակարգմամբ MDS-RS ախտորոշումը SF3B1 գենի մուտացիայի առկայությամբ կարող է դրվել անգամ 5% օղակաձև սիդերոբլաստների առկայության դեպքում, իսկ այս գենի մուտացիայի բացակայության, կամ առկայության անհայտության դեպքում MDS-RS-ի ախտորոշումը դրվում է 15% օղակաձև սիդերոբլաստների առկայության դեպքում:

MDS-RS-ի ախտորոշումը ներառում է MDS-RS մեկծիլանի դիսպլազիայով (MDS- RS-SLD) և բազմաձիլ դիսպլազիայով (MDS-RS-MLD), որն ունի ավելի վատ պրոգնոզ, քան մեկծիլանի դիսպլազիայով ուղեկցվող տարբերակը [15, 29, 30]: Ամեն դեպքում MDS-RS ախտորոշման դեպքում էրիթրոիդ ծիլը միշտ դիսպլաստիկ է:

Շատ կարևոր է, որ արյան կամ ոսկրածուծի մեջ ավելցուկային բլաստների առկայությունը, Աուերի ցուպիկների առկայությունը, կամ 5q դելեցիայի հետ ասոցացվող մորֆոլոգիական հատկանիշները շրջանցում են օղակաձև սիդերոբլաստների կամ SF3B1 մուտացիաների առկայությունը, և այդ դեպքերում MDS-RS-ի ախտորոշումը չի կարող դրվել:

Պանցիտոպենիան և 1% պերիֆերիկ բլաստների առկայությունը

նույնպես բացառում են MDS-RS ախտորոշումը: Պերիֆերիկ արյան մեջ 1% բլաստների առկայությունը պահանջում է կրկնակի մորֆոլոգիական քննություն՝ համոզվելու համար, որ այդ երևույթն անցողիկ չէ [31]:

Հիվանդությունների նոր անունները և փոփոխությունները, ներառյալ ԱՀԿ-ի՝ 2008թ. համեմատ կատարված փոփոխությունները, պատկերված են աղյուսակ 1-ում:

ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. դասակարգման մեջ միակ ցիտոգենետիկ խանգարումը, որը ՄԴՄ-ի առանձին տեսակ է, 5q դելեցիայով ուղեկցվող ՄԴՄ-ն է: Այս դեպքում առկա են հիվանդության բարենպաստ ռիսկ, սպեցիֆիկ բուժում (լենալիդոմիդ) [21]: Վերջին տվյալները ցույց են տալիս, որ 5q դելեցիային ուղեկցող ցածր ռիսկի ցիտոգենետիկ շեղումների դեպքում առկա է նույնչափ բարենպաստ պրոգնոզ [16,23]: Սա բերել է նրան, որ «MDS 5q դելեցիայով» կատեգորիայի մեջ են մտել նաև 1 հավելյալ ցիտոգենետիկ շեղմամբ ուղեկցվող դեպքերը (բացառությամբ -7, del 7q մուտացիաների):

Մանկական տարիքի ռեֆրակտեր ցիտոպենիաները (RCC) մորֆոլոգիապես հստակ տարբերակվում են ապլաստիկ անեմիաներից [2], սակայն դժվարությամբ են տարբերակվում ոսկրածուծի ժառանգական անբավարարությամբ ընթացող հիվանդություններից [51] (օրինակ՝ Ֆանկոնիի անեմիա): RCC-ի դժվար տարբերակման պատճառով ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. դասակարգման մեջ այն մնացել է որպես նախնական կատեգորիա, ինչպես 2008թ. դասակարգման մեջ էր:

Հիվանդության ռիսկի խմբի որոշում

Ռիսկի գնահատման ամենահաճախ օգտագործվող մեթոդը 2012 թ. ընդունված Միջազգային պրոգնոստիկ բալային համակարգն է (IPSS-R), (աղ. 4): IPSS-R-ում հաշվի են առնվում ցիտոպենիաների քանակը և խորությունը, ոսկրածուծում բլաստների քանակը և ոսկրածուծում առկա ցիտոգենետիկ խանգարումների ռիսկը: Չնայած նրան, որ IPSS-R-ը ներկայումս ամենահաճախ կիրառվող ռիսկի որոշման մեթոդն է, այն ունի մի շարք թերություններ: Այստեղ հաշվի չեն առնվել մոլեկուլային մակարդակի շեղումները: Այն գնահատվել է De Novo ՄԴՄ ունեցող չափահաս հիվանդների շրջանում (գենոտոքսիկ բուժման հետ ասոցացված ՄԴՄ-ով հիվանդները ներառված չեն): IPSS-R-ում նկարագրվող սպասվող միջին ապրելիությունը հաշվարկված է այն դեպքում, երբ հիվանդը ստացել է միայն սիմպտոմատիկ թերապիա [9]:

Աղյուսակ 4

2012թ. վերանայված Միջազգային պրոգնոստիկ գնահատման
համակարգը (IPSS-R) ՄԴՄ-ի համար

Պարամետր	Կատեգորիան և միավորը				
Ցիտոգենետիկ ռիսկի խումբ ^a	Շատ լավ	Լավ	Միջանկ- յալ	Վատ	Շատ վատ
	0	1	2	3	4
Ոսկրածուծում բլաստների տոկոսը	≤2.0%	>2.0—<5.0%	5.0—<10.0%	≥10.0%	
	0	1	2	3	
Հեմոգլոբին	≥10 g/dL	8—<10 g/dL	<8 g/dL		
	0	1	1.5		
Նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը	≥0.8 × 10 ⁹ /L	<0.8 × 10 ⁹ /L			
	0	0.5			
Թրոմբոցիտների քանակը	≥100 × 10 ⁹ /L	50—100 × 10 ⁹ /L	<50 × 10 ⁹ /L		
	0	0.5	1		

Ռիսկի խումբ	Արժեք- ների գումարը	Հիվանդ- ների քանակը (%)	Միջին ապրելիությունը (տվյալները ստացված են 7012 հիվանդներից)	Մինչ ՍՄԼ վերափոխվելու միջին ժամանակը (տարի)
Շատ ցածր	0—1.0	19	8.8	Չի որոշվել
Ցածր	1.5—3.0	38	5.3	10.8
Միջան- կյալ	3.5—4.5	20	3.0	3.2
Բարձր	5.0—6.0	13	1.5	1.4
Շատ բարձր	>6.0	10	0.8	0.7

Ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ի բուժման ժամանակակից մոտեցումներ

ՄԴՄ-ով որոշ հիվանդներ ունեն մեղմ ցիտոպենիաներ և ախտո-
րոշման ժամանակ ասիմպտոմատիկ են: ՄԴՄ-ի վաղաժամ բուժումը

չի բերում կլոնալ էվոլյուցիայի և մահվան կանխարգելման, այդ իսկ պատճառով ասիմպտոմատիկ ցածր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ «մոնիթորինգը» համարվում է վարման ստանդարտ՝ մինչ ցիտոպենիայի խորացումը կամ հիվանդի սիմպտոմատիկ դառնալը:

Ցածր ռիսկի ՄԴՄ և անեմիա ունեցող հիվանդների բուժման մեթոդի ընտրության համար կա երկու կարևոր ցուցանիշ.

1) Էրիթրոպոետինի մակարդակը արյան մեջ: Այն կանխատեսում է էրիթրոպոետինով բուժման կլինիկական պատասխանը [18]: Ցածր ռիսկի խմբի հիվանդները, ում շիճուկի էրիթրոպոետինի մակարդակը 100 U/L-ից ցածր է, էրիթրոպոեզը խթանող ագենտներով բուժմանը պատասխանելու 70% հավանականություն ունեն: Իսկ այն հիվանդները, որոնց էրիթրոպոետինը 500U/L-ից բարձր է, բուժմանը պատասխանելու 10%-ից ցածր հավանականություն ունեն:

5գ31 դելեցիայի առկայությունը պայմանավորում է լավ պատասխան լենալիդոմիդով բուժմանը (65-70% տրանսֆուզիաներից անկախություն, 30-40% դեպքերում՝ ցիտոգենետիկ ռեմիսիա)[24,25]:

2) 5q դելեցիան ներառող կոմպլեքս կարիոտիպով և ավելցուկային բլաստներով հիվանդները լենալիդոմիդին պատասխանում են ավելի վատ, քան այս հատկանիշները չունեցող հիվանդները: Ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդները, ովքեր չունեն 5q դելեցիա, 26% դեպքերում պատասխանում են լենալիդոմիդով թերապիային, և այս հիվանդների՝ լենալիդոմիդով բուժումը կարող է արդյունավետ լինել (չնայած սա Off-Label կիրառում է):

Ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդները, ովքեր, բացի անեմիայից, ունեն այլ ծանր ցիտոպենիաներ, չունեն վարման հստակ մոտեցում: Աճի գործոնները (ֆիլգրաստիմ) հաճախ բարձրացնում են նեյտրոֆիլների քանակը, բայց այս խմբի դեղամիջոցների կիրառումը չի բարձրացնում հիվանդների ապրելիությունը, և դրանք ինֆեկցիայի ռիսկի նվազման վրա ունեն նվազագույն էֆեկտ:

Թրոմբոպոեզը խթանող ագենտները (էլթրոմբոպագ, ռոմիպլոստիմ) կարող են նվազեցնել թրոմբոցիտների տրանսֆուզիայի պահանջը և արյունահոսական էպիզոդների հավանականությունը որոշ ծանր թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդների մոտ [32,33,39,40]: Էլթրոմբոպագի էֆեկտիվությունը գնահատող գիտափորձերը դադարեցվել են, քանի որ երկու գիտափորձերում էլթրոմբոպագի թևում նկատվել է հիվանդության պրոգրեսիայի թեթևակի աճ [10,48]: Այնուամենայնիվ, թրոմբոպոեզը խթանող ագենտների պահանջվող դեղաչափը ՄԴՄ-ի դեպքում շատ ավելի բարձր է, քան այն դեղաչափը, որը պահանջվում է իմուն թրոմբոցիտոպենիաների ժամանակ [36]:

Քանի որ աճի գործոններն ունեն սահմանափակ էֆեկտիվություն, հաճախ էրիթրոպոեզը ստիմուլացնող ագենտներին և լենալիդոմիդին չպատասխանող հիվանդների մոտ քննարկվում է հակա T-իմունոսուպրեսիվ թերապիայով բուժման հարցը (հակաթիմոցիտար գլոբուլին, կորտիկոստերոիդներ, ցիկլոսպորին, տակրոլիմուս): Իմունոսուպրեսիվ թերապիային համապատասխանող հիվանդների ընտրությունը դժվար է, քանի որ առկա տվյալները բավարար չեն՝ կանխատեսելու համար, թե արդյոք տվյալ հիվանդը կպատասխանի՝ իմունոսուպրեսիվ թերապիային, թե՞ ոչ: Այնուամենայնիվ, ավելցուկային բլաստների առկայությունը, կոմպլեքս կամ մոնոսոմալ կարիոտիպը, ոչ *De Novo* ՄԴՄ-ի առկայությունը պայմանավորում են իմունոսուպրեսիվ թերապիային պատասխանելու ցածր հավանականությունը: Վերջերս կատարված, 300 հիվանդ ընդգրկող բազմակենտրոն հետազոտությունը ցույց է տվել, որ իմունոսուպրեսիվ թերապիան (բացի կորտիկոստերոիդներով մոնոթերապիայից) ոսկրածուծի 20%-ից պակաս բջջայնությամբ և 5%-ից պակաս բլաստներ ունեցող հիվանդների մոտ արդյունավետ մեթոդ է (տրանսֆուզիաներից անկախության բարձր հավանականություն, ապրելիության բարելավում) [42]: Այսպիսով, իմունոսուպրեսիվ թերապիան իմաստ ունի փորձել ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով այն հիվանդների մոտ, ովքեր չունեն հավելյալ բլաստներ, կոմպլեքս/մոնոսոմալ կարիոտիպ և ունեն 1) անեմիա, որը չի պատասխանել էրիթրոպոետինով կամ լենալիդոմիդով բուժմանը կամ 2) ունեն այլ ծանր ցիտոպենիա, որը չի պատասխանել աճի գործոններով բուժմանը, կամ բժիշկը որոշել է չօգտագործել աճի գործոններ: Իմունոսուպրեսիվ թերապիան հատկապես գրավիչ է, երբ առկա է տարիքի համեմատ հիպոցելյուլար ոսկրածուծ:

Վերջերս հրապարակվել են բազմակենտրոն ռանդոմիզացված կլինիկական գիտափորձի արդյունքներ, որոնք գնահատում են նվազեցված չափաբաժիններով (3օր ազագիտիդին 75մգ/մ2/օր, ամիսը մեկ կուրս, կամ 3 օր դեցիտաբին 20մգ/մ2/օր, ամիսը մեկ կուրս) հիպոմեթիլացնող ագենտների արդյունավետությունը ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ: Ընդհանուր պատասխանը ավելի բարձր է եղել դեցիտաբինի խմբում (32% տրանսֆուզիաներից անկախություն, 70% ընդհանուր պատասխան), քան ազագիտիդինի խմբում (16% տրանսֆուզիաներից անկախություն, 49% ընդհանուր պատասխան)[19]: Նշված գիտափորձում ներառվել են նաև ոչ *De Novo* ՄԴՄ-ով հիվանդներ: Հնարավոր է, որ ազագիտիդինով 3-օրյա բուժումը թերի դեղաչափ է անգամ ցածր ռիսկի խմբի ՄԴՄ-ով հիվանդների համար: Այդ պատճառով կատարվել է ռանդոմիզացված գիտափորձ (NCT02269280), որում համեմատվել է 5-օրյա ազագիտիդինով բուժումը

3-օրյա դեցիտաբինով բուժման կամ միայն սիմպտոմատիկ բուժման հետ: Հիպոմեթիլացնող ագենտների օպտիմալ դեղաչափը և ռեժիմը բարձր և ցածր ռիսկի խմբի՝ ՄԴՄ-ով հիվանդների համար անհայտ են: Բարձր ռիսկի խմբի՝ ՄԴՄ-ով հիվանդների համար ներկայումս կիրառվող դեղաչափերը միելոսուպրեսիվ են, և հավանաբար նույն ռեժիմների օգտագործումը ցածր ռիսկի խմբի՝ ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ արդարացված չէ: Կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ հիվանդները, ովքեր չեն պատասխանել հիպոմեթիլացնող ագենտներով բուժմանը, ունեն նվազագույն հնարավորություն՝ իմունոսուպրեսիվ թերապիային պատասխանելու համար: Այսպիսով, իմունոսուպրեսիվ թերապիան հիպոմեթիլացնող թերապիայից հետո արդարացված չէ: Լուսպատերցեպտը սպիտակուց է, որն ազդում է TGF β ազդանշանային համակարգի վրա և ցածր ռիսկի խմբի որոշ հիվանդների մոտ բերում է էրիթրոպոեզի բարելավման: Հնարավոր է, որ լուսպատերցեպտը լինի ՄԴՄ-ի բուժման համար նախատեսված հաջորդ դեղամիջոցը, որը կհաստատվի FDA-ի կողմից [35]: Այն կիրառելի կլինի անեմիայով և օղակաձև սիդերոբլաստներով ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների բուժման համար:

Բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ի ժամանակակից մոտեցումներ

Բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ առաջին հարցն այն է, թե արդյո՞ք տվյալ հիվանդը ենթակա է ոսկրածուծի ալլոտրանսպլանտացիայի, թե՞ ոչ: Քանի որ ՄԴՄ-ով հիվանդների զգալի մասի տարիքը 75-ից բարձր է, որոշ հիվանդների մոտ փոխպատվաստումն իրականացվում է «նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական (conditioning)» ռեժիմների կիրառումից հետո: Մի ռանդոմիզացված գլխավորում համեմատվել են նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական և միելոաբլատիվ նախապատրաստական ռեժիմները [38]: 18-ամսյա ընդհանուր ապրելիությունը աննշան բարձր է եղել միելոաբլատիվ ռեժիմի թևում, բայց այդ տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն ոչ հավաստի: Նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական թևում տրանսպլանտ ասոցացված մահացությունը (TRM) եղել է ցածր, սակայն ռեցիդիվների հաճախականությունը եղել է ավելի բարձր:

Դեռևս հստակեցված չէ, արդյո՞ք բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդները պետք է ստանան «նախաբուժում» մինչև բուն տրանսպլանտացիան: Հաճախ տրանսպլանտացիայից առաջ կիրառվում է «կամրջող» թերապիա հատկապես այն հիվանդների մոտ, ովքեր ոսկրածուծում ունեն 10%-ից ավելի բլաստային բջիջներ, կամ եթե կիրառ-

վելու է նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական ռեժիմ [17]: Նախկինում որպես նախաբուժում կիրառվում էին ՍՄԼ-ի ժամանակ կիրառվող ինտենսիվ ռեժիմները, իսկ ներկայումս կիրառվում են հիպոմեթիլացնող ազենոտները, և արդյունքները չեն գիջում ինտենսիվ սխեմաներին [13]:

Այն հիվանդների համար, ովքեր ալլոտրանսպլանտացիայի թեկնածու չեն, հիպոմեթիլացնող թերապիան ամենաընդունելի մոտեցումն է: Բարձր խմբի ՄԴՄ-ով 358 հիվանդներ ընդգրկող ռանդոմիզացված գիտափորձում ազացիտիդինը բերել է 24-ամսյա միջին ապրելիություն՝ ի տարբերություն ինտենսիվ քիմիոթերապիա, ցածր դոզաներով ցիտարաբին կամ լավագույն սիմպտոմատիկ բուժում ստացած հիվանդների (միջին ապրելիությունը՝ 15 ամիս) [12]: Հիպոմեթիլացնող ազենոտների օպտիմալ չափաբաժինը և կանոնակարգը հստակեցված չեն: Այնուամենայնիվ, բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ ամենահաճախ կիրառվող ռեժիմներն են՝ ազացիտիդինի համար՝ 75 մգ/մ²/օր, 7 օր ամեն 28 օրը 1 կուրս, իսկ դեցիտաբինի համար՝ 20մգ/մ²/օր, 5օր, ամեն 28 օրը 1 կուրս [22,43,26]: Վերջերս բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով կամ ՍՄԼ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն TP53 մուտացիա, 10-օրյա դեցիտաբինի կուրսերը ցույց են տվել գերազանց արդյունքներ [48]: Հիպոմեթիլացնող թերապիան կարող է նվազեցնել կլոնալ ծանրաբեռնվածությունը, այդպիսով, բարելավելով հեմատոպոեզը, բայց չի կարող էռադիկալացնել ախտահարված ցողունային բջիջները, այսինքն՝ ռեցիդիվներն անխուսափելի են: Երբ հիպոմեթիլացնող ազենոտներով թերապիան խափանվում է (ռեզիստենտություն, ռեցիդիվ, անտանելիություն), երկրորդ գծի ընդունված թերապևտիկ մոտեցում չկա: Երբեմն Bcl-2 ինհիբիտոր վենետոկլաքսի ավելացումը (off label) հիպոմեթիլացնող թերապիային բերում է պատասխանի վերականգնում [11]: Այս համակցությունն այժմ կլինիկական փորձարկումների մեջ է ինչպես առաջին գծի, այնպես էլ որպես երկրորդ գծի բուժում:

PD-1, PD-L1, CTLA4 ինհիբիտորների կոմբինացիան հիպոմեթիլացնող ազենոտների հետ այժմ գնահատվում է ավելի քան 10 գիտափորձերում [3]:

Մուլտիկլինազային ինհիբիտոր ռիզոսերտիբն այժմ փորձարկվում է ըստ IPSS-R-ի բարձր և շատ բարձր ռիսկի հիվանդների շրջանում, և որոշ նախնական տվյալներ խոսում են այս պրեպարատի բարձր արդյունավետության մասին: Հնարավոր է, որ այս տարի ռիզոսերտիբը լինի բարձր ռիսկի հիվանդների երկրորդ գծի բուժման առաջին FDA-ի կողմից հաստատված դեղամիջոցը:

Միմպտոմատիկ/աջակցող թերապիա

Էրիթրոցիտար և թրոմբոցիտար զանգվածների ներարկումները ՄԴՄ-ով հիվանդների աջակցող բուժման հիմնաքարերն են: Տենդը ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ պետք է վարվի մանրակրկիտ, համաձայն ֆերրիլ նեյտրոպենիաների համար նախատեսված ուղեցույցների, քանի որ ինֆեկցիոն բարդությունները ՄԴՄ-ով հիվանդների մահվան առաջին պատճառն են [44]: Պրոֆիլակտիկ հակամանրէային թերապիայի մասին տվյալները հակասական են:

Թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդները, ովքեր ռեֆրակտեր են թրոմբոցիտների տրանսֆուզիաների նկատմամբ, կարող են վարվել թրոմբոպոեզը խթանող ագենտներով: Ամինակապրոնաթթուն և տրանեքսամաթթուն կարող են նվազեցնել կրկնվող լորձաթաղանթային արյունահոսությունների հաճախականությունը [36]:

Դանագոլի և այլ անդրոգենների կիրառումը հիվանդների փոքր մասի մոտ խթանում է էրիթրոպոեզը և թրոմբոպոեզը:

Քրոնիկ տրանսֆուզիաներ ստացող հիվանդների մոտ, երկաթով գերծանրաբեռնվածությունից խուսափելու համար, պետք է քննարկվի խելատային թերապիայի հարցը (դեֆերոքսամին, դեֆերասիրոքս):

Ապագայի ուղղությունները

Փորձարկումների մեջ գտնվող նորագույն ագենտներից են վերնում հիշատակված պրեպարատները, ինչպիսիք են վենետոկլաքսը, լուսպատերգեպտը, ռիգոսերտիբը, PD-1 ինհիբիտորները: Կան նաև 3 նոր հիպոմեթիլացնող ագենտներ 1) գուադեցիտաբինը, որոշ հիվանդներ, ովքեր չեն պատասխանել հիպոմեթիլացնող ագենտներով թերապիային, պատասխանել են գուադեցիտաբինով բուժմանը 2) CC486-ը ազադեցիտինի պերորալ բիոհամարժեքն է 3) ցեդազուրինը դեցիտաբինի և ցիտիդին դեզամինազի պերորալ գույակցում է:

Իմետելստատը (տելոմերազի ինհիբիտոր) առաջին փուլի փորձերում ցույց է տվել 30% տրանսֆուզիաներից անկախություն:

Ընդունված է 17.12.19

Миелодиспластические синдромы

**Н.А. Каграманян, С.О. Даниелян, Г.Н. Тамамян, А.Д. Севоян,
А.С. Тер-Григорян, Е.К. Акопян**

В статье освещаются основные изменения в “Пересмотренной Классификации Миелоидных Новообразований” ВОЗ 2016 года (опубликованной в 2017 году), которые влияют на диагностику и ведение пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС). Новые данные привели к некоторой реорганизации категорий заболеваний МДС. Другие изменения уточнили определения некоторых категорий для улучшения стратификации риска заболеваний. Пересмотренные категории в новой классификации гарантируют, что пациенты с МДС получают терапию, адаптированную к риску, на основе самых последних доступных данных. Наиболее часто используемым инструментом для стратификации риска МДС является R-IPSS. Это обновление также подчеркивает современные подходы к лечению МДС в соответствии с группами риска.

Myelodysplastic Syndromes

**N.A. Ghahramanyan, S.H. Danielyan, G.N. Tamamyan, A.D. Sevoyan,
A.S. Ter-Grigoryan, Y.K. Hakobyan**

This update highlights the main changes in the revised 2016 WHO Classification of Myeloid Neoplasms (published in 2017) that impact the diagnosis and management of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). The new data has led to some reorganization of the MDS disease categories. Other revisions have refined the definitions of some categories to improve disease risk stratification. The revised categories in the new classification ensure that MDS patients receive risk- adapted therapies based on the most recently available data. The most commonly used tool for risk stratification of MDS is R-IPSS. This update also underlines the contemporary approaches of the treatment of MDS, according to the risk groups.

Գրականություն

1. *Arber D.A. et al.* The 2016 revision to the World Health Organization Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, 127, 2391–2405.
2. *Baumann I. et al.* Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology*, 2012, 61, 10–17.
3. *Boddu, P. et al.* The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS. *Leuk. Lymphoma*, 2018, 59, 790–802.

4. Brierley, C. K. & Steensma, D. P. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pretransplant clonal burden matter? *Curr. Opin.Hematol.*, 2016, 23, 167–174.
5. Brierley C. K. & Steensma, D. P. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.*, 2015, 169, 309–323.
6. Busque L. *et al.* Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*, 2012, 44, 1179–1181.
7. Cazzo la M., Rossi M., Malcovati L. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood*, 2013, 121:260–269.
8. Della Porta M.G. *et al.* Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemi*, 2014, 29:66–75.
9. Della Porta, M. G. *et al.* Validation of WHO classification-based PrognosticScoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison withthe revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of theInternational Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*, 2015, 29, 1502–1513.
10. Dickinson, M. *et al.* Abstract 37: SUPPORT, Eltrombopag in combination with azacitidine for fifirst-line treatment of mds patients with thrombocytopenia: the randomized, placebo-controlled, phase III, support study. *Leuk. Res.*, 2017, 55, S23–S24.
11. DiNardo, C. D. *et al.* Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am. J. Hematol.*, 2017, 93, 401–407.
12. Fenaux, P. *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, 223–232.
13. Gerds, A. T. *et al.* Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol. Blood. Marrow Transplant.* 2012, 18, 1211–1218.
14. Germing U. *et al.* Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012;36:727–734.
15. Germing U. *et al.* Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006, 91:1596–1604.
16. Germing U. *et al.* Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia* 2012, 26:1286–1292.
17. Greenberg P. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 89:2079–2088.
18. Hellstrom-Lindberg, E. *et al.* 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, 1037–1046.
19. Jabbour, E. *et al.* A randomized phase II study of low-dose decitabine versus low- dose azacitidine in lower risk MDS and MDS/MPN. *Blood*, 2017, 130, 1514–1522.
20. Jacobs K.B. *et al.* Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet* 2012, 44:651–658.
21. Kantarjian, H. M. *et al.* Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematology*, 2018, 5, e117–e126.
22. Kantarjian, H. *et al.* Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2007, 109, 52–57.
23. Laurie C.C. *et al.* Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer. *Nat Genet* 2012, 44:642–650.

24. List, A. *et al.* Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 549–557.
25. List, A. *et al.* Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1456–1465.
26. Lyons, R. M. *et al.* Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 1850–1856.
27. Maassen A. *et al.* Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. *Leuk Res.*, 2013, 37:64–70.
28. Malcovati L. *et al.* Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2011, 118, 6239–6246.
29. Malcovati L. *et al.* Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.*, 2005, 23, 7594–7603.
30. Malcovati L. *et al.* SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood*, 2015, 126, 233–241.
31. Margolskee E. *et al.* Myelodysplastic syndrome, unclassifiable (MDS-U) with 1% blasts is a distinct subgroup of MDS-U with a poor prognosis. *Am J Clin Pathol*, 2017;148:49–57.
32. Mittelman, M. *et al.* Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol.*, 2018, 5, e34–e43.
33. Oliva, E. N. *et al.* Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a singleblind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol.*, 2017, 4,e127–e136.
34. Patnaik M.M. *et al.* Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood*, 2012, 119:5674–5677.
35. Platzbecker, U. *et al.* Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, openlabel phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.*, 2017, 18, 1338–1347.
36. Salacz, M. E., Lankiewicz, M. W. & Weissman, D. E. Management of thrombocytopenia in bone marrow failure: a review. *J. Palliat. Med.*, 2007, 10, 236–244.
37. Schanz J. *et al.* 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, 30,820–829.
38. Scott, B. L. *et al.* Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35, 1154–1161.
39. Sekeres, M. A. *et al.* Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*, 2011, 117, 992–1000.
40. Shastri, A. & Verma, A. K. Eltrombopag reduces clinically relevant thrombocytopenic events in higher risk MDS and AML. *Lancet Haematol.* 2018, 5, e6–e7.
41. Soupir C.P. *et al.* Identification of del(20q) in a subset of patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2009;144:800–802. Stahl M., et al. Abstract 422: The Use of Immunosuppressive Therapy (IST) in patients with the Myelodysplastic Syndromes (MDS): Clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort clinically relevant abstract. *Blood*, 2017, 130.
42. Steensma, D. P. *et al.* Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J. Clin. Oncol.*, 2009,27, 3842–3848.
43. Steensma, D. P. Graphical representation of clinical outcomes for patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk. Lymphoma*, 2016, 57, 17–20.

-
44. *Steensma D.P.* Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Curr Hematol Malig Re.p.*, 2012, 7:310–320.
 45. *Verburgh E. et al.* A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia*, 2007, 21, 668–677.
 46. *Wang S.A. et al.* Acute erythroid leukemia with <20% bone marrow blasts is clinically and biologically similar to myelodysplastic syndrome with excess blasts. *Mod Pathol.*, 2016;29:1221–1231.
 47. *Welch, J. S. et al.* TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375, 2023–2036.
 48. *Woll P.S. et al.* Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell.*, 2014, 25:794–808.
 49. *Yoshida K. et al.* Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*, 2011, 478:64–69.
 50. *Yoshimi A. et al.* High incidence of Fanconi anaemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood. *Br J Haematol*, 2013, 160, 109–111.