

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ

Медицински факултет, Универзитетска клиника за хематологија



ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ КАЈ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Докторска дисертација

Асс. д-р Татјана Сотирова

Скопје, септември 2015 година

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ

Медицински факултет, Универзитетска клиника за хематологија



ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ КАЈ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Докторска дисертација

Асс. д-р Татјана Сотирова

Скопје, септември 2015 година

Ментор:

Проф. д-р Борче Георгиевски

Универзитетска клиника за хематологија

Медицински факултет - Скопје

**Посебна благодарност до моето семејство за нивната љубов и безрезервна
подршка во тек на целиот мој живот**

Посебна благодарност до Проф. д-р Александар Димовски и неговиот стручен тим (особено М-р Александар Ефтимов) од Центарот за биомолекуларни науки, имунологија и фармакогенетика на Фармацевтскиот факултет во Скопје, за несебичната помош и поддршка, стручните совети и ангажманот околу изведувањето на молекуларните анализи за оваа докторка дисертација

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД

1.1. Општо за миелодиспластичните синдроми (МДС)

1.1.1. Дефиниција

1.1.2. Етимологија на миелодиспластичните синдроми

1.1.3. Историски развој на сознанијата за МДС

1.2. Епидемиологија

1.3. Етиологија

1.3.1. Фактори на ризик

1.3.1.1. Хемотерапија и радиотерапија

1.3.1.2. Генетски синдроми

1.3.1.3. Фамилијарен МДС

1.3.1.4. Пушење и алкохол

1.3.1.5. Експозиција на фактори од средината

1.3.1.6. Возраст

1.3.1.7. Пол

1.4. Патогенетски механизми

1.4.1. Цитогенетски профил на МДС (хромозомски абнормалности)

1.4.2. Епигенетски механизми кај МДС

1.4.3. Генски мутации кај МДС (молекуларни дефекти)

1.4.3.1. Фреквенција на генски лезии кај МДС

1.4.4. Леукемична трансформација

1.5. Дијагноза на МДС

1.5.1. Клиничка слика

1.5.2. Патолошка дијагноза

1.5.3. Биопсија на коскена срцевина и аспират од коскена срцевина

1.5.4. Цитохемија и имуноцитохемија

1.5.5. Проточна цитометрија (Flow cytometry)

1.5.6. Генетски карактеристики

1.5.7. Нови дијагностички можности

1.5.7.1. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

1.5.8. Евалуација на дијагнозата

- 1.5.8.1. Препораки на Светската здравствена организација (СЗО) за дијагноза на диспластични карактеристики на трите лози
- 1.6. Еволуција на Класификациите за МДС
 - 1.6.1. Француско-Американска-Британска (ФАБ) класификација
 - 1.6.2. Класификација на Светската здравствена организација
- 1.7. Развој на прогностички скоринг системи за МДС
 - 1.7.1. Историски преглед на прогностичките скоринг системи за МДС
 - 1.7.2. Интернационален Прогностички Скоринг Систем (ИПСС)
 - 1.7.3. Прогностички Скоринг Систем адаптиран според СЗО (WPSS)
 - 1.7.4. M.D.Anderson Comprehensive Model-MDA-CSS (MDACC) модел
 - 1.7.5. M.D.Anderson модел за МДС со низок ризик (MDA Low Risk Model – LR-PSS)
 - 1.7.6. Ревидираниот ИПСС (Р-ИПСС)
 - 1.7.7. Коморбидитети и индекси за коморбидитети
- 1.8. Прогностички фактори кај МДС
 - 1.8.1. Возраст
 - 1.8.2. Пол
 - 1.8.3. Поттипови според ФАБ класификацијата
 - 1.8.4. Процент на бласти во коскена срцевина
 - 1.8.5. Цитопении
 - 1.8.6. Феритин
 - 1.8.7. Трансфузиона зависност
 - 1.8.8. Лактат дехидрогеназа (ЛДХ)
 - 1.8.9. Албумини
 - 1.8.10. Ниво на средниот корпускуларен волумен (MCV)
 - 1.8.11. Коморбидитети
 - 1.8.12. Хромозомски аберации
 - 1.8.13. Мутациите на гени
 - 1.8.14. Други параметри разгледувани како можни прогности фактори
 - 1.8.14.1. Број (процент) на бласти во периферна крв
 - 1.8.14.2. АЛИП, хиперцелуларна КС и фиброза
 - 1.8.15. Преживување и трансформација во АМЛ

1.8.16. Прогностички фактори кај хронична мономиелоцитна леукемија (ХММЛ)

1.8.17. Тераписки асоциран МДС (т-МДС)

1.8.18. Прогностички фактори кои се однесуваат на исходот од лекувањето

1.9. ТЕРАПИЈА

1.9.1. Терапија кај пациенти со МДС со висок и интермедиерен-2 ризик (според ИПСС) и висок и многу висок (според Р-ИПСС)

1.9.2. Терапија кај пациенти со МДС со низок и интермедиерен-1 ризик (според ИПСС) и многу низок, низок и интермедиерен (според Р-ИПСС)

1.9.3. Алгоритам за терапија на МДС

1.9.4. Критериуми за одговор на терапија кај МДС

2. МОТИВ

3. ЦЕЛИ

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Пациенти и примероци

4.2. Морфолошка анализа

4.3. Патохистолошка анализа

4.4. Анализа на хромозомски абнормалности и детекција на мутацијата - JAK2V617F

4.4.1. Собирање на материјали и изолација на ДНК

4.4.2. MLPA анализи

4.5. Статистичка анализа

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Дистрибуција на пациентите според полот

5.2. Дистрибуција на пациентите според возраста

5.3. Месечна и годишна дистрибуција на пациентите во периодот од јануари 2011 до април 2015

5.4. Дистрибуција на пациентите според присуството на симптоми

5.5. Дистрибуција на пациентите според присуството на спленомегалија и хепатомегалија

5.6. Вкупното преживување кај пациентите со МДС

5.7. Вкупното преживување зависно од возраста

5.8. Вкупното преживување зависно од полот

5.9. Дистрибуција на пациентите според вредностите на хемоглобинот

- 5.10. Вкупното преживување зависно од вредностите на хемоглобинот
- 5.11. Дистрибуција на пациентите на поттипови според ФАБ класификацијата
- 5.12. Вкупното преживување зависно од ФАБ класификацијата
- 5.13. Дистрибуција на пациентите на поттипови според Класификацијата на СЗО
- 5.14. Вкупното преживување зависно од Класификацијата на СЗО
- 5.15. Дистрибуција на пациентите според вредностите на тромбоцитите
- 5.16. Вкупното преживување зависно од вредностите на тромбоцитите
- 5.17. Дистрибуција на пациентите според апсолутниот број на неутрофили
- 5.18. Приказ на вкупното преживување зависно од апсолутниот број на неутрофили
- 5.19. Дистрибуција на пациентите според вредностите на MCV
- 5.20. Вкупното преживување зависно од вредностите на MCV
- 5.21. Дистрибуција на пациентите според вредностите на ЛДХ
- 5.22. Вкупното преживување зависно од вредностите на ЛДХ
- 5.23. Дистрибуција на пациентите според вредностите на феритинот
- 5.24. Вкупното преживување кај зависно од вредностите на феритинот
- 5.25. Дистрибуција на пациентите според бројот на трансфузии на еритроцити
- 5.26. Вкупното преживување зависно од бројот на трансфузии на еритроцити
- 5.27. Дистрибуција на пациентите според вредностите на албумините во серумот
- 5.28. Вкупното преживување зависно од вредностите на албумините во серумот
- 5.29. Причини за морталитет
- 5.30. Дистрибуција на целуларноста
- 5.31. Дистрибуција на еритроидна дисплазија
- 5.32. Дистрибуција на миелоидна дисплазија
- 5.33. Дистрибуција на мегакариоцитна дисплазија
- 5.34. Дистрибуција на процентот на бласти во коскената срцевина
- 5.35. Вкупното преживување зависно од процентот на бластите во коскената срцевина
- 5.36. Просечни вредности на железо, TIBC, витамин B12, еритропоетин и фолна киселина, и нивната значајност во испитуваната и контролната група
- 5.37. Хромозомски абнормалности
- 5.38. Вкупното преживување зависно од хромозомските абнормалности
- 5.39. Коморбидитети кај пациентите со МДС

- 5.41. Терапија кај пациентите со МДС
- 5.42. Стратификација на пациентите според ИПСС
- 5.43. Вкупното преживување зависно од ИПСС
- 5.44. Стратификација на пациентите според Р-ИПСС
- 5.45. Вкупното преживување зависно од Р-ИПСС
- 5.46. Дистрибуција на пациентите кај кои настанува трансформација во АМЛ
- 5.47. Дистрибуција според причините за смрт по трансформација во АМЛ
- 5.48. Вкупното преживување по трансформација во АМЛ
- 5.49. Униваријантен ‘Cox Proportional’ модел за времето на преживување кај испитуваната група (ИГ)
- 5.50. Мултиваријантен ‘Cox Proportional’ модел за вкупното време на преживување кај ИГ
- 5.51. Униваријантен ‘Cox Proportional’ модел за времето на преживување кај контролната група (КГ)
- 5.52. Мултиваријантен ‘Cox Proportional’ модел за вкупното време на преживување на пациентите во КГ
- 5.53. Корелацијата меѓу хромозомските абнормалности и останатите прогностички фактори
- 6. ДИСКУСИЈА
- 7. ЗАКЛУЧОЦИ
- 8. РЕЗИМЕ
- 9. SUMMARY
- 10. БИБЛИОГРАФИЈА

1.ВОВЕД

1.1.Општо за миелодиспластичните синдроми

1.1.1. Дефиниција

Според Светската здравствена организација (СЗО), миелодиспластичните синдроми (МДС) се дефинирани како хетерогена група на заболувања, со цитопенија која се должи на неефективна хематопоеза и диспластични морфолошки промени во една или повеќе клеточни линии, како и асоциран ризик за прогресија во акутна миелоидна леукемија (АМЛ). (1-3)

1.1.2. Етимологија (историја на зборот) на миелодиспластичните синдроми

Префиксот ‘миело-‘ потекнува од грчкиот збор μυελός, кој значи ‘срцевина’, ‘-дис-,’ од грчкиот збор δύσ, се однесува на нешто што е лошо, тешко, пореметено. Кога се употребува за опишување на МДС “dys” значи неспособност да се продуцираат нормални здрави крвни клетки. “-пластичен,” потекнува од грчкиот збор πλαστική – и означува процес на формирање или моделирање. Ставајќи ги заедно миело-, дис- и пластичен како миелодиспластичен значи дека кога се гледа коскената срцевина со микроскоп, срцевината не изгледа нормална, и таа не продуцира нормални клетки. (4)

Терминот синдром исто така има грчки корени. ‘Син-‘ произлегува од грчкиот збор σύν и значи ‘заедно’ или ‘со’, ‘-дром’ произлегува од δρόμος и значи ‘тек’, ‘пат’ или ‘одење’. Синдром значи повеќе работи кои одат или се движат заедно или се наоѓаат заедно. Во медицинска смисла синдром значи збир од повеќе клинички познати карактеристики на болеста кои често се наоѓаат заедно кај ист пациент во исто време, вклучувајќи ги и симптомите на кои се жали пациентот. (4)

Терминот ‘миелодиспластични синдроми’ еволуирал низ еден век на опсервации на крв и коскена срцевина и опишува група на заболувања кај кои коскената срцевина е неспособна да продуцира адекватен број на здрави крвни клетки од нејасна причина. (4) Со акумулирање на научните сознанијата во тек на 20-тиот век се менувала и терминологијата за МДС.

Табела 1.1. Различна терминологија за МДС во тек на 20-тиот век (5).

Различна терминологија за МДС во тек на 20-тиот век	
‘Leukanaemie’	1900 Leube
Di Guglielmo - синдром	1923 Di Guglielmo
Рефрактерна анемија	1938 Rhoades & Baker
“5q”- синдром	1947 Van Der Berghe
Прелеукемична анемија	1949 Hamilton-Paterson
Прелеукемија	1953 Block et al.
Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти	1956 Bjorkman
Рефрактерна норнобластна анемија	1959 Dacie et al.
Смолдеринг акутна леукемија	1963 Rheingold et al.
Хронична еритемска миелоза	1969 Dameshek
Прелеукемичен синдром	1973 Saami & Linman
Субакутна мономиелоцитна леукемија	1974 Sexauer et al.
Хронична мономиелоцитна леукемија	1974 Miescher & Farguet
Хипопластична акутна миелоидна леукемија	1975 Beard et al.
Рефрактерна анемија со екцес на миелобласти	1976 Dreifus
Хематопоемска дисплазија	1978 Linman & Bagby
Субакутна миелоидна леукемија	1979 Cohen et al.
Дисмиелопоетски синдром	1980 Streuli et al.
Миелодиспластичен синдром	1982 Bennet et al.

1.1.3. Историски развој на сознанијата за МДС

Иако анемијата била признаена уште во 1820-тите години, се до првата половина на 20-тиот век не можеле да бидат дефинирани специфичните состојби познати како МДС, бидејќи биопсиите на коскена срцевина не биле изведувани регуларно на живи пациенти до 1920-тите години. (6) Во 1900, Leube опишал пациент со тешка мегалобластна анемија која претходела на развојот на леукемија. Следувале студии на слични пациенти кои се карактеризирале со цитопенија, дисматурација на прекурсорите на хематопоетските клетки, пораст на бластите во коскена срцевина и зголемен ризик од еволуција во АМЛ.(7)

Giovanni Di Guglielmo, од Неапол, во 1923 година опишал група на заболувања на коскената срцевина асоцирани со бизарни форми на еритроцити кои резултирале со анемија и други цитопении, кои во некои случаи завршувале фатално. Сите заболувања асоцирани со анемија и абнормални форми на еритроцитите, од страна на лекарите долго време биле заеднички наречени “Di Guglielmo-синдром”. Некои од случаите, кои порано биле наречени “Di Guglielmo-синдром”, сега би се нарекле МДС. George Whipple во Калифорнија и George Minot и William Murphy во Бостон, во истата декада во која Di Guglielmo го публикувал својот труд, дошле до сознание како да ги лекуваат пациентите со состојбата наречена пернициозна анемија (сега позната како дефицит на Вит.Б12) со екстракт на свеж црн дроб, кој е богат со Вит.Б12. Овој настан е познат и како почеток на модерната ера на хематологијата. Во текот на 1930-тите години пациентите кои биле анемични и немале одговор на терапијата со екстракт на свеж црн дроб, се означувале како “рефрактерна” анемија. Во 1938 година Rhoads и Barker во Њујорк објавиле серија на околу 100 пациенти со рефрактерна анемија, разликувајќи случаи кои биле без никаква предиспозиција од случаи кои претходно биле експонирани на бензен како познат токсичен агенс за коскената срцевина (КС). Rhoads и Barker го употребувале терминот “рефрактерна анемија” во нивните серии. Многу од случаите опишани од Rhoads и Barker како “Di Guglielmo-синдром” сега би биле класифицирани како МДС. (6) Во 1947 година бил опишан 5q-синдромот од Van Den Berghe како прв ентитет од групата на рефрактерни цитопении со заедничка хромозомска аберација - интерстицијална делеција на 5q. Биле потребни повеќе од 20 години да се дефинира т.н. “commonly deleted segment” (CDS) на 5q и да се потврди дека тој алел не содржи мутирани гени во CDS. (7) Во 1949 година J.L. Hamilton-Paterson, од Лондон, публикувал труд во кој нотирал дека некои од случаите со рефрактерна анемија имаат тенденција да се развијат во леукемија и таа состојба ја нарекол “пре-леукемична анемија”. Повеќе француски истражувачи дошле до слични заклучоци дека рефрактерната анемија може да еволуира во леукемија. Во 1953 година три лекари од Медицинскиот факултет во Чикаго публикувале труд во Journal of the American Medical Association опишувајќи 12 пациенти со “пре-леукемична акутна хумана леукемија”, со што значително се зголемила свесноста за оваа состојба меѓу лекарите во САД. Во 1960-тите и 1970-тите она што денес го знаеме како МДС било познато како “прелеукемија”. Во 1976 година доктор John Bennett од Rochester, Њујорк, и група од шест

други патолози од Франција, САД и Велика Британија, т.н. ‘Француско – Американска - Британска (ФАБ) кооперативна група’ – забележала дека поголем дел од пациентите со прелеукемија никогаш не развиваат леукемија. ‘Прелеукемијата’ излегла од мода како дијагноза откако истражувачите публикувале студии во кои покажале дека само 20 до 25% од пациентите со МДС развиваат акутна леукемија. Во 1976 година ФАБ групата го предложила терминот “дисмиелопоетски синдром” како алтернатива на прелеукемија. Неколку години подоцна “дисмиелопоетскиот синдром” бил ревидиран за да стане миелодиспластичен/ни синдром/и како што сеуште се употребува. Последната класификација на МДС која се употребува во светот е онаа на СЗО од 2008 година. Меѓу 11 типови на МДС дефинирани од СЗО четири сеуште го имаат во себе терминот “рефрактерна анемија”, што покажува дека терминологијата која се користи повеќе од 70 години сеуште опстојува. Иако “рефрактерната” анемија дефинирана од Rhoads и Barker во 1938 година била секоја анемија која не одговарала на третманот со свеж црн дроб или на други хематиници (витамини или други супстанции за кои се знае дека ја подобруваат крвната слика како фолна киселина или железо), денес многу случаи на “рефрактерна” анемија не се повеќе рефрактерни на терапија. (6)

1.2. Епидемиологија

Во 2000 година СЗО го смени кодот за МДС во Интернационалната Класификација на Болести за Онкологија (ICD-O) од 1 (т.е. неизвесно дали е бенигно или малигно заболување) во 3 (т.е. малигно заболување). (8) Иако релативно ретко, МДС е најчесто заболувања на коскената срцевина (КС). (9) Инциденцата на МДС е околу 5 случаи на 100 000 популација/годишно глобално и се зголемува со возраста (22-45 случаи на 100 000 популација/годишно кај возрасни >70 години). (10) Затоа се смета дека е едно од најчестите хематолошки заболувања кај постара популација. Сепак, тешко е да се процени точната инциденца на луѓе со МДС, бидејќи во многу случаи болеста се развива бавно и луѓето немаат симптоми подолг период. (11) Стареењето на популацијата во светот, особено западниот, и екстензивната употреба на радио- и хемотерапијата во третманот на малигните заболувања ќе ја зголеми инциденцата на МДС. Во последниве години таа се зголемува и заради пораст на свеста за дијагностицирање на болеста. (12)

Инциденцата на МДС во Европа е 4/100 000 луѓе годишно (достигнува и 40-50/100 000 кај пациенти $\geq$ 70 години). (13) Не се познати етнички разлики во инциденцата на

МДС, но кај азиската популација има тенденција да се јавува во помлада возраст, почеста е хипоцелуларна коскена срцевина и поретко имаат изолиран 5q-синдом. Тризомија 8 е почеста кај популацијата на запад.(14,15). Во САД инциденцата на МДС е 4,8 на 100000 луѓе и бројот се зголемува. (16) Се проценува дека во САД годишно се дијагностицираат по 10 000 до 15 000 луѓе. (17) Една публикација базирана на SEER – Medicare базата на податоци сугерира инциденца од 75/100 000 годишно за луѓе ≥ 65 години. (18) Инциденцата адаптирана според возраста била 3,6 случаи со МДС на 100 000 луѓе годишно во 2001 година, за да се покачи на 3,8 во 2002, а во периодот од 2003 – 2008 се движела меѓу 4,1 и 4,6 случаи со МДС на 100 000 луѓе годишно. (19)

1.3. Етиологија

1.3.1. Фактори на ризик

Етиологијата на примарниот ('de novo') МДС е сеуште непозната. Направени се само неколку епидемиолошки студии посебно за МДС. Некои случаи на МДС се поврзуваат со фактори на ризик, но кај повеќето причината е непозната. И без фактори на ризик, луѓето можат да заболат од МДС. Од друга страна, некои луѓе имаат еден или повеќе фактори на ризик, па сепак тоа не значи дека ќе заболат.

1.3.1.1. Хемотерапија и радиотерапија

Хемотерапијата е најважниот фактор на ризик. Кога МДС е предизвикан од претходна хемотерапија се нарекува секундарен МДС (с-МДС) или МДС асоциран со претходна терапија (т-МДС). Некои од лековите кои можат да доведат до МДС се: Mechlorethamine (Nitrogen mustard), Procarbazine, Chlorambucil, Etoposide, Teniposide, Cyclophosphamide, Ifosfamide и Doxorubicin. (20,21) Комбинација на овие лекови со радиотерапија го зголемува ризикот. С-МДС изгледа дека почесто се јавува после третман на Хочкинов и Не-Хочкинов лимфом или детска акутна лимфобластна леукемија. Поретко се јавува по третман на карцином на дојка, бели дробови, овариум, тестиси, гастроинтестинален систем или други карциноми. МДС се јавува и после трансплантација на КС, бидејќи тие пациенти претходно примаат високо дозна хемотерапија. Но сепак, само мал процент - 10-15% од МДС се јавуваат по хемо- и радиотерапија (т-МДС). (22)

1.3.1.2. Генетски синдроми

Мал процент на МДС кај возрасни и деца е асоциран со генетски пореметувања како Fanconi анемија (23), Bloom синдром (24), Shwachman-Diamond синдром (25) Diamond-Blackfan анемија (26), Down-ов синдром (27, 28) и neurofibromatosis. (29)

1.3.1.3. Фамилијарен МДС

Во некои фамилии МДС се јавува почесто отколку што би се очекувало. Најкарактеристично е фамилијарното пореметување на тромбоцити со тенденција кон развој на миелоидни малигноми, предизвикано од мутации на RUNX1 генот. (30)

1.3.1.4. Пушење и алкохол

Пушењето го зголемува ризикот од МДС. Се знае дека пушењето може да предизвика карцином на бели дробови, уста, фаринкс, ларинкс и други органи, но малку е познато дека може да доведе до промени на регии што не се во директен контакт со пушењето. Супстанциите во тутунот кои можат да предизвикаат карцином се апсорбираат во крвта и се разнесуваат секаде. (31, 32) Консумацијата на алкохол и пушењето заедно сигнификантно го зголемува ризикот за појава на МДС, додека секој од овие фактори посебно има ограничен ефект. (33)

1.3.1.5. Експозиција на фактори од средината

Зрачењето и некои хемиски супстанции од средината се поврзуваат за МДС. Експозиција на високи дози на радијација (како преживеаните од атомските бомби (34) или од хавариите на нуклеарните ректори) имаат зголемен ризик од развој на МДС. Долгогодишна професионална експозиција на бензен и хемиски средства кои се користат во индустријата за нафта и испарувања од дизел, амонијак, метали, пестициди, органски растворувачи и консумација на алкохол можат да го зголемат ризикот од развој на МДС. (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44)

1.3.1.6. Возраст

Ризикот за МДС се зголемува со возраста. Иако МДС може да се јави во било која возраст (средна од 65 до 70 години) (37), претежно е болест на возрасната популација со средна возраст при дијагноза од ~70 години (13, 45, 46) ретко се јавува кај помлади од 40 години (само 6% до >10% се дијагностицирани на возраст $\leq$ 50 години). (45) Повеќето случаи (86%) се $\geq$ 60 години при дијагноза. (45) 70% од случаите се на возраст над 70 години. (10)

1.3.1.7. Пол

МДС почесто се јавува кај мажи (43), мажи и пушачи (47), мажи и белци (45) Според Garcia-Manero Инциденцата на МДС е незначително поголема кај мажи (1.5 to 2:1). (17) И според резултатите на Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) од 2001 година, почесто се јавува кај мажи (55%) отколку кај жени (45%). (48)

1.4. Патогенетски механизми

МДС во своето име содржи основен патогномоничен дефект кој го карактеризира, а тоа е дисплазија, опис за она што всушност значи абнормална диференцијација. (49, 50) Додека карактеристичната слика на коскената срцевина (КС) сугерира абнормална пролиферација (хиперцелуларна КС), дефектот кај МДС повеќе произлегува од абнормалната диференцијација која е можеби тригер на абнормалната пролиферација. И навистина, главната разлика меѓу МДС и класично пролиферативните неоплазми (како АМЛ) е во тоа што миелодиспластичните клетки имаат повисока стапка на апоптоза, најверојатно како резултат на дефекти во диференцијацијата. Овие својства укажуваат на еден парадокс кај ова заболување: клинички се манифестира како инсуфициенција на КС, а ги има сите карактеристики на малигно заболување (клоналност, хиперцелуларност, прогресија кон понапреднати стадиуми – леукемична трансформација, итн. (51) Во патогенезата на МДС учествуваат цитогенетски, генетски и епигенетски механизми.

1.4.1. Цитогенетски профил на МДС (хромозомски абнормалности)

Хетерогеноста кај МДС не се однесува само на клиничките и морфолошки карактеристики на болеста, туку подразбира и генетска хетерогеност. За разлика од хронична миелоична леукемија (ХМЛ) каде транслокацијата t(9;22)(q34;q11) е заштитен знак на болеста, кај МДС постои голема варијабилност на цитогенетските абнормалности.

МДС има карактеристичен цитогенетски профил со доминирање на небалансирани абнормалности. Најчесто се среќава губиток на генетски материјал во вид на делеции или монозоми. Поредок е добиток на генетски материјал во вид на парцијални или комплетни тризоми. Губиток или добиток на генетски материјал може да биде резултат и на небалансирани транслокации, кои се поретки кај МДС, освен кај МДС со комплексен кариотип. Во споредба со АМЛ, кај МДС се детектирани повеќе делеции и нумерички дефекти отколку транслокации, што покажува дека се работи за различна патогенеза кај МДС во однос на АМЛ. (50) Улогата на хромозомските абнормалности кај

МДС е нејасна, бидејќи типичните мутации од класа I и II за леукемична трансформација во АМЛ недостасуваат кај МДС. (49, 52, 53) Нормални и абнормални кариотипови се гледаат еден покрај друг во коскената срцевина (мозаицизам) кај пациенти со МДС. Хромозомски абнормалности се детектираат во оклу 40-60% кај 'de novo' МДС и околу 70-90% кај секундарен МДС (54,55), кои се движат од балансиран/небалансиран хромозомски абнормалности како del(5q), -7, del(7q), +8, del(20q), -Y, 17p, транслокација 11q23, како и комплексни кариотипови (≥ 3 дефекти). (49, 52, 53). Повеќе нумерички и/или структурни хромозомски абнормалности се често асоцирани со сМДС: меѓу најчестите се абнормалности на хромозомите 5 и 7 (-5 или 5q- и -7 или 7q-). Хромозомски аберации се наоѓаат почесто во покасните отколку во пораните стадиуми на МДС. (56)

del(5q), "5q- syndrome" - Цитогенетски, 5q- се појавува полиморфно, бидејќи местата на прекин т.н. 'breakpoints', како и големините на делециите се варијабилни, но за најкритичен за делеција се смета дека е регионот меѓу 5q31 и 5q33. (57) Овој геномски регион е особено богат со гени кои кодираат фактори на раст и рецептори, вклучувајќи ги IL-3, IL-4, IL-5, M-CSF (CSF-1), GM-CSF и рецепторот за M-CSF (CSF-1R), и се смета дека делеција на еден или повеќе од овие гени може да биде критичен за патогенезата на МДС. (58) Хомозиготите губиток на некои од овие гени се смета за можен механизам во патогенезата на миелоидните малигноми со делеција на 5q. IRF-1 генот, чиј продукт манифестира анти-онкогена активност, се наоѓа на 5q31.1, помеѓу IL-5 и CDC25C и е поставен поцентромерно кон IL-3 и GM-CSF. Меѓу овие гени, кај IRF-1 има делеција на еден или двата алела со забрзано екзонско прескокнување во некои случаи на МДС со аберации на 5q31. (59) Pur α протеин за врзување на секвенсно-специфична ДНК и РНК вклучен во различни клеточни и вирусни функции вклучувајќи транскрипција, транслација и клеточен раст. Генот PURA, кој го кодира Pur α , е локализиран на 5q31.1, и делецијата е хемизиготна кај МДС. Чести делеции на PURA покажуваат дека PURA е еден од најчестите гени кај кои е настаната делеција кај миелоидните заболувања кои се карактеризираат со del(5)(q31). (60) Друг пристап за идентификација на таргет ген, кој е инактивиран со делеција на 5q, е да се бара ген кој би можел да биде таргет за хромозомски транслокации кои го вклучуваат регионот меѓу 5q31 и 5q33. Клонирани се повеќе такви гени. NPM-MLF1 химерниот протеин е кодиран од хромозомската

транслокација $t(3;5)(q25.1;q34)$, која е асоцирана со МДС пред прогресијата во АМЛ. (61) Посебната позиција на хуманиот ген GRAF на позиција 5q31 и предложените тумор-супресорни карактеристики сугерираат дека може да биде патогенетски релевантен за хематолошки малигноми со делеции на 5q. Некои мутации на доменот GAP на вториот GRAF алел резултира со инактивација на двата алела кај некои случаи, сугерирајќи дека делеции и мутации на GRAF генот може да бидат значајни во развојот и прогресијата на хематопоезските заболувања со $del(5q)$. Постојат и други гени освен наведените, како генот за acyl-CoA synthetase 2 (ACS2), фузиран на генот TEL кај транслокацијата $t(5;12)(q31;p13)$ кај пациенти со МДС. (62)

Делеција на долгиот крак на хромозомот 5, $del(5q)$, е идентификувана како аберација во специфичната група на рефрактерна анемија (РА). Овој "5q-" синдром има поголема преваленца кај повозрасни жени, и е со релативно добра прогноза. Се карактеризира со макроцитна анемија, нормален број на тромбоцити, умерена леукопенија, без експлозија на бласти во коскената срцевина, и како обележје на болеста, присуство на големи мегакариоцити со хиполобулирани јадра и без други мегакариоцитни абнормалности. (63) 5q-синдром е асоциран со поиндолентен тек на болеста со релативно добра прогноза, и пациенти со $del(5q)$ МДС често имаат одговор на терапија со имуниот модулатор lenalidomide. (64, 65) Ретка е клонална еволуција и трансформација во акутна леукемија.

$del(5q)$ исто така се среќава и кај други МДС/АМЛ. Кај секундарен случаи на МДС/АМЛ, $del(5q)$ е често асоциран со други хромозомски абнормалности, особено на хромозомот 7. Со FISH методата како и со поновите методи на секвенционирање, кај некои случаи со $del(5q)$ се открива поголема комплексност, на пр. криптична $t(5;7)$. Овие абнормалности е невозможно да се детектираат со конвенционалната цитогенетика.

Монозомија 7 - Монозомија 7 како и парцијална делеција на долгиот крак на хромозомот 7, 7q- се меѓу најчестите абнормалности кај МДС. $-7/del(7q)$ се најчестите промени кај сМДС и доста ретки кај 'de novo' МДС. Овие делеции варираат во големина и секогаш се интерстицијални со две главни зони на делеција 7q22 и 7q32-34. Иако неспецифична, монозомија 7 кај примарен МДС е најчестата цитогенетска абнормалност кај деца – “детска монозомија 7” со јувенилна хронична миеломоноцитна леукемија (JCML) и кај фамилијарен -7 МДС. (63) Генските мутации RAS или губиток на генот NF1,

се смета дека се критични настани во патогенезата на МДС со -7. Монозомија 7 е често асоцирана со други хромозомски промени. Аномалиите на хромозом 7 се почести кај РАЕБ и ЦММЛ (20%) отколку кај РА со абнормален кариотип. Монозомија 7 е често асоцирана со циркулирачки микромегакариоцити и микромегакариоцити во коскената срцевина. Кај сМДС, 40-60% од случаите имаат симултани del(7q) / -7 и del(5q) / -5. Пациентите со del(7)q и -7 се сензитивни на инфекции, резистентни се на терапија и имаат лоша прогноза (кратко преживување или леукемична трансформација). Иако гените на хромозом 7 кои се одговорни за фенотипот на болеста не се идентификувани, јасно е дека е критичен регионот 7q22.1 (66) Потенцијалниот миелоиден тумор-супресорен ген PIK3CG е идентификуван во овој локус, но не е веројатно дека делува како рецесивен тумор супресорен ген кај МДС со монозомија 7. (67) Мутации на RAS генот или/и инактивација на генот NF1 се критични во прогресијата на МДС со монозомија 7. (68, 69) Во врска со монозомија 7, се истражува дали небалансираната транслокација [-7, +der(1;7)(q10;p10)], која често се детектира кај МДС, е биолошки иста со монозомија 7.

del(20q) - Делеција на 20q се јавува кај ~5% од случаите со примарен МДС и има релативно добра прогноза. Поголемиот број на случаи имаат интерстицијална делеција помеѓу 20q11.2 и q13.3.(63) del(20q) може да биде асоциран со сите поттипови на МДС (од РА до РАЕБ и ЦММЛ) и миелопролиферативниот синдром (МПС). del(20q) често е асоциран со del (7q) /-7 и/или 3 del(13q). Еритроидната и мегакариоцитната лоза се со најчести диспластични промени. Во некои случаи со МДС со 20q-, клоналните зрели гранулоцити од периферната крв ја немаат оваа аномалија. Зголемената апоптоза во КС на гранулоцитните прекурсори кои ја носат 20q- може да ги поткрепи овие наоди. (70) Делеција е прилично голема според молекуларните стандарди и постојат неколку кандидати на тумор-супресорни гени кои се лоцирани во тој регион. (71) Како единствена аномалија del(20)(q) има добра прогноза.

del (13q) - Губитокот на интерстицијален материјал на долгиот крак на хромозом 13, del(13q), може да се случи кај различни типови на МДС и АЛ или почесто кај МПС. del(13q) може да биде изолирана аномалија или асоцирана со други кариотипски аберации. del(13q) е интерстицијална делеција; q14 и q21 се најчесто зафатени со делеции. Засега нема прецизна морфолошка корелација. (63) Овој регион содржи голем број на

тумор-супресорни гени. Голем интерес бил фокусиран на генот RB, кој е лоциран на 13q14 во некои случаи на МДС со del(13q). (72)

del (11q) - Интерстицијална делеција на долгиот крак на хромозомот 11, del(11q), со прекин на q14 и q23 се типично асоцирани со МДС со ринг сидеробласти и се дијагностицирани како стекната сидеробластна анемија според ФАБ класификацијата. (63) Можен тумор - супресорен ген на хромозомот 11 е лоциран на q22.2–q23.3. (73)

Тризомија 8 - Тризомија 8, како и монозомија 7 се најчестите хромозомски аберации кај МДС. Прогностичко значење на тризомија 8 е контроверзно. (63)

t(5;12)(q33;p13) - t(5;12)(q33;p13) е опишана кај МДС и гранични случаи меѓу МДС и МПС. Се карактеризираат со еозинофилија и/или моноцитоза во коскенатра срцевина. На 12p13 е лоциран генот TEL/ETV6, а на 5q33 генот за рецепторот на PDGFb (platelet derived growth factor beta), генерирајќи нов транскрипт на фузиониот ген. Идентифицирана е варијанта на транслокацијата која го вклучува TEL/ETV6 и хромозомите 3, 6 или 10, и може да ја дефинира молекуларната подгрупа на МДС со реаранжмани на ETV6. (63)

Реаранжмани на 12p - МДС со делеција на краткиот крак на хромозом 12, del(12p) се хетерогени. Почеста е асоцијацијата со мултипли кариотипски промени кај сМДС отколку кај 'de novo' МДС со 12p- како изолирана аберација. (63) Делециите се обично интерстицијални, со губиток на региони меѓу p11 и p13, каде се лоцирани гените KIP1(CDKN1B) и TEL (ETV6). Со FISH методата е покажано дека постои делеција на генот ETV6 кај сите миелоидни малигноми со del(12p), вклучувајќи го и МДС. Случаите на МДС со делеција на 12p се хетерозиготни. (74)

t(3;5)(q25.1;q34) - Транслокацијата t(3;5)(q25.1;q34) се смета за заштитен знак на синдромот кој се презентира како МДС или АМЛ со миелодисплазија. Прекините на молекуларно ниво покажале вклученост на гените NPM1 на 5q34 и MLF1 на 3q25.1. (63)

inv(3)(q21q26) or t(3;3)(q21;q26) - Инверзијата на долгиот крак на хромозом 3: inv(3)(q21q26), или транслокацијата помеѓу двата хомоложни хромозоми 3: t(3;3)(q21;q26) може да биде асоцирана со МДС или АМЛ со пореметување на тромбопоезата изразена преку зголемен број на тромбоцити, дисмегакариопоеза и лоша прогноза. (63) Последица на молекуларно ниво е транскрипциска активација на генот EVI1 на 3q26. Повеќето

пациенти со синдромот - 3q21q26 имаат кратко преживување. Абнормалности на 3q често се асоцирани со аберации на хромозомот 5 или 7. (75)

Реаранжмани на 1q - Кај примарниот МДС се најдени најмалку три небалансирани транслокации со парцијална тризомија на долгиот крак на хромозом 1. Тие реаранжмани се опишани како t(1;15)(q11;p11), t(Y;1)(q12;q12) и der(16) t(1;16)(q11;q11). (63)

Реаранжмани на 11q23 - Хромозомските транслокации кои го вклучуваат 11q23 се чести кај акутна монобластна леукемија. Мал дел од хематолошките неоплазми со 11q23 имаат почетна презентација како МДС, некои како сМДС. Може да се каже дека некои од овие транслокации го вклучуваат генот MLL, ако не и сите. t(11;16)(q23;p13.3) го вклучува генот MLL и е асоцирана со МДС или АМЛ предизвикани од терапија. (63)

17p- / -17 и p53 мутации - Абнормалности на хромозомот 17 како 17q (del или t), 17p (del или t), -17 ретко се детектираат. (76) Постои асоцијација меѓу вакуолираните гранулоцити псеудо-Pelger-Huet и хромозомската делеција на 17p со постојана вклученост на генот p53 лоциран на 17p13. Тоа се јавува кај МДС и АМЛ со лоша прогноза. Аномалијата 17p се наоѓа воглавно кај сМДС/АМЛ по хемотерапија и/или радиотерапија, вообичаено асоцирана со други комплексни хромозомски аномалии. (63)

Промени на X хромозомот - Чиста монозомија X како стекната абнормалност спорадично се јавува кај жени со МДС. Типичен реаранжман како што е изоцентричен X хромозом со прекин на q13 е типичен за стекната анемија со ринг сидеробласти. Xq13 може да се јави кај транслокации кај МДС и без ринг сидеробласти. (63)

del(Y) - ИПСС (Интернационалниот Прогностички Скоринг Систем) го смета del(Y) како група со поволна прогноза. (63) Губиток на Y хромозомот кај постари мажи е опишан кај пациенти со хематолошки малигноми, но и кај хематолошки нормални возрасни мажи. Тоа значи дека како изолирана појава -Y не секогаш означува присуство на миелоидно клонална хематолошко заболување. Но, ако дијагнозата за МДС е веќе поставена, -Y има добра прогноза.

Во некои случаи каде аспирација на коскена срцевина е направена за евалуација на цитопении, рутинско стејцирање или следење на друг малигном, клонални цитогенетски абнормалности можат да бидат идентификувани во отсуство на цитолошка дисплазија што би одела во прилог на МДС. Овие случаи имаат зголемен ризик од леукемична

трансформација и морталитет кој се должи на цитопении и ја нагласуваат важноста на цитогенетската евалуација во иследувањето на нејасни цитопении дури и во отсуство на јасна морфолошка дијагноза на МДС.

Цитогенетската еволуција кај МДС - Haferlach и сор. објавиле инциденца на ‘клонална еволуција’ кај 17% од 988 пациенти со МДС и таа била сигнификантно асоцирана со трансформација во АМЛ и скратено преживување. (77) Wang и сор. објавиле пократко преживување кај 85 пациенти со примарен МДС со цитогенетска еволуција од 25,8 месеци споредено со 45,2 месеци кај пациенти без цитогенетска еволуција. Ист резултат е најден и за времето на прогресија во АМЛ. (78) Овие студии, кои вклучувале мал број на пациенти со краток период на следење сугерираат дека цитогенетската еволуција се случува во текот на болеста кај 14-16% од пациентите со МДС, повеќе кај оние со брза трансформација во АМЛ. (79-83) Стекнувањето на цитогенетски абнормалности се случува кај третина од пациентите со низок ИПСС, почесто кај пациенти со t-МДС, иако неговото прогностичко значење е поизразено кај пациенти со ‘de novo’ МДС. Со секвенционални цитогенетски анализи би можеле да се откријат дел од пациенти со МДС со зголемен ризик за трансформација во АМЛ и тоа би ја насочувало одлуката за лекување во иднина. (84)

Табела 1.2. Приказ на процентуалната застапеност на хромозомските аберации кај примарен и т - МДС (85,86,87)

Хромозомски аберации	Примарен МДС (%)	Т-МДС (%)
Небалансиран		
-5q, del(5q)	10	40
-7, del(7q)	10	50
+8	10	2,3
del(20q)	5-8	2,2
-Y	5	неприменливо
i(17q), t(17q)	3-5	ретко
del(11q)	3	3,9
del(12p), t(12p)	3	неприменливо
-13, del(13q)	3	1,2
idic(X)(q13)	1-2	неприменливо
del(9q)	1-2	неприменливо
Балансиран		
t(11;16)(q23;p13.3)		3,0
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2,0
t(1;3)(p36.3;q21.2)		неприменливо
t(2;11)(p21;q23)		неприменливо
inv(3)(q21;q26.2)	1	0,2
t(6;9)(p23;q34)	1	0,2
t(11q23)	1	12
t(21q22)	1	2,6
t(15;17)		2,0
inv(16)		2,0
t(8;16)		2,3

1.4.2. Епигенетски механизми кај МДС

МДС е прототип за епигенетско заболување.(51) Терминот е предложен од биологот Waddington. Во последните две декади има голем прогрес во разбирање на механизмите кои се основа на епигенетската регулација. Епигенетиката претставува стабилна, долготрајна регулација на генската експресија што не е поврзана за варијации на ДНК кодирачката секвенца и што може да опстои и после неколку клеточни делби. (88)

Фокусот кај епигенетиката е на три механизми: ДНК метилација, пост-транслациона хистонска модификација, и микро-РНК експресија. ДНК метилацијата на промоторите богати со CpG (CpG островцата) е најчест епигенетски механизам, кој еднаш е воспоставен може да се повторува без иницијален регулаторен сигнал (35). Таква ДНК метилација е доволна за опстојување на два од најпризнатите алел-специфични епигенетски феномени: 'imprinting' и инактивација на X-хромозомот. ДНК метилација во други делови на геномот (на пр. делови сиромашни со CpG, енхесери, итн.) може да допринесат за генската регулација, но се менува динамично со генската активација/инактивација и е понестабилна од промоторот на метилацијата на CpG островцата и помалку јасно инволвиран во епигенетската регулација. (89) Пост-транслационата хистонска модификација е поврзана за посебна слика на генска експресија и е предложена како епигенетски код. (90) Многу од овие хистонски модификации динамично одговараат на присуството на енхесери и репресори, и краткиот полу-живот на модифицираните хистони доведува до прашањето дали тие можат да служат како епигенетски код независно од транскрипциските фактори. (91) Микро-РНК често се поврзуваат во контекст на епигенетската регулација, и тие јасно влијаат на генската експресија. (92) Микро - РНК експресијата може, исто така, да биде динамично регулирана, така што нивната инволвираност во епигенетиката е ограничена на оние случаи кога нивната транскрипција е предмет на епигенетска регулација како промотор на ДНК метилацијата. Во тој контекст микро-РНК експресијата може да служи како корисен медијатор на фина генска регулација на генската експресија во диференцираните клетки. Диференцијацијата може да биде разбрана како интеракција помеѓу транскрипциските програми што го иницираат процесот и епигенетските промени кои ја стабилизираат генската експресија и го ограничуваат создавањето. (88)

За целосната манифестација на болеста потребно е истовремено постоење на генетско и епигенетско оштетување. Епигенетските промени кај МДС коегзистираат со цитогенетските абнормалности кај половината од случаите, а со соматските мутации скоро кај сите.

1.4.3. Генски мутации кај МДС (молекуларни дефекти)

Соматски мутации се детектирани кај повеќе од 70% од пациентите со МДС и поголем број случаи се со нормален кариотип. Овие мутации се мајорни предиктори на клиничкиот фенотип, а можат да бидат и предиктори на прогнозата независно од клиничките варијабли. (93,44) Иако се откриени многу гени, нивното клиничко значење сèуште е непознато. Кај некои пациенти мутациите се присутни во доминантниот клон, а кај други во помалку доминантните клонови (супклоновите). Освен тоа, и количината на мутациите е различна кај различни пациенти. Мутациите од иста група взаемно се исклучуваат, сугерирајќи дека втората мутација во истата група не носи селективна предност за настанување на тумор, или не се толерира. За други е неопходна меѓусебната зависност и кооперација при создавањето на комбинации на мутации кои го детерминираат фенотипскиот спектар и ја објаснуваат клиничката хетерогеност на овие заболувања. Секој пациент со МДС има уникатен мутациски профил. (95) Имајќи ја во предвид ниската инциденца и мноштвото на мутации на еден единствен ген кај МДС, малку е веројатно дека индивидуалните генетски лезии се единствени причинители на овие заболувања. Поверојатно е дека за тоа е потребна комбинација на кооперативни мутации, заедно со епигенетски промени на специфична генска експресија. Покрај тоа и лезии на РНК ‘splicing’ машинеријата заедно со абнормалности во транскрипциската регулација и сигналните патишта се смета дека учествуваат во патогенетскиот механизам за настанување на овие заболувања. (95)

Мутациите на гени се поделени во групи според патогенетскиот механизам на дејство:

1. Тирозин-киназни патеки:

JAK2, NRAS, KRAS, CBL, BRAF, RTK’s, PTNP1

2. Транскрипциски фактори:

RUNX1, ETV6, WT1, PHF6, GATA2

3. Епигентска дисрегулација:

DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, TET1, TET2, TET3, IDH1, IDH2, ASXL1, EZH2, PRC2

4. ‘Splicing’ фактори:

SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSF2, SF1, SF3A1, UZAF2, PRPF40B, PRPF8

5. Многу други:

TP53, Cochesin факторите (GNAS, GNB1), BCOR, NPM1

1. Во групата на мутации на гени за тирозин-киназните патеки спаѓаат:

NRAS, JAK2, CBL, BRAF, KRAS, RTK's, PTNP1

JAK2 (Janus kinase 2) е член на протеините од фамилијата Janus kinase (JAK1, JAK3, TYK2), кои се интрацелуларни не-рецепторни тирозин кинази со функција на клеточна пролиферација и преживување на ХСК. JAK2 мутациите се заштитен знак на миелопролиферативните неоплазми (МПН). Најчеста мутација која е на позиција 617 (V617F) индуцира авто-фосфорилација, генска транскрипција, и 'in vitro' киназна активност. Кај пациентите со МПН со JAK2 мутација, JAK2 ја фосфорилира аргинин метилтрансферазата PRMT5 редуирајќи ја метилацијата до хистонски субстрати и води кон фенотип на МПН. CD34⁺ клетките на JAK2 позитивните пациенти со МПН со намалена експресија на PRMT5 покажуваат зголемена еритроидна диференцијација и колонии 'in vitro'. (97) Мутацијата на егзон 12, која е со добивање на функција - 'gain-of-function', се наоѓа кај 3-5% од пациенти со JAK2 WT. Во споредба со V617F мутацијата, мутацијата на егзон 12 доведува до лиганд независно зголемена сигнализација и фосфорилација преку JAK2. JAK2 мутациите се јавуваат 6.2% кај пациенти со МДС кои имаат изолиран del(5q) (98) и во 8.3% кај пациенти со del(20q). (99) Поголема преваленца на JAK2^{V617F} била најдена кај пациенти со РАРС-Т. Карактеристиките на РАРС-Т повеќе наликуваат на пациентите со МДС во однос на степенот на анемија и преживувањето.

Се верува дека пациентите со РАРС можат да стекнат JAK2 мутации во тек на болеста. (100) Н, студијата на Ohyashiki и сор. покажала дека JAK2 мутацијата е присутна само за време на развој на миелофиброза (МФ), но не и кај пациенти без МФ. (101)

Патеката на фамилијата RAS – Активирачките онкогени мутации се ретки кај МДС. N/K-RAS се јавуваат 2-6% и се асоцирани со прогресија на болеста и пократко преживување. GNAS се јавува 0,7% кај МДС. (93) Генетските абнормалности (мутации и амплификации) кај 'Ras-like'-без -CAAX-1 (RIT1; 1q22) генот се детектирани кај високо ризичен МДС 8,4%, а кај сАМЛ (3.9%). (102)

CBL генот кодира цитозолски протеин, кој ја супримира тирозин киназната сигнализација предизвикана од Е3 убиквитин лигазата, доведувајќи до лизозомална/протеозомална деградација и ги модулира JAK2 и MPL надолните сигнали. CBL мутациите изгледа активираат онкогенски фенотип и клеточна пролиферација, активирајќи ја RAS-патеката. Кај глумци хаплоинсуфициенцијата CBL води до

карактеристики како кај МПН (спленомегалија, клеточна пролиферација, сензитивност на фактори на раст). Мутации во c-CBL, CBL-b, и CBL-c се ретки кај МДС (1%) но се почести кај МДС/МПН (8.1%), особено кај ЦММЛ (15-20%). Мутациите се ‘missense’ или ‘in-frame’ делеции и коегзистираат со JAK2, TP53, FLT3 и RUNX1 мутациите. (103)

2. Во групата на транскрипциски фактори спаѓаат: RUNX1, ETV6, WT1, GATA2

RUNX1 [AML1 или ‘core-binding factor- α ’ (CBFA)] е ДНК ‘core-binding’ фактор кој ја регулира транскрипцијата на гени важни за формирање на хематопоеетските стем клетки. RUNX1 мутациите се асоцирани со транслокации [t(8;21), t(3;21), t(12;21)]. RUNX1 мутациите се присутни кај 12% од пациенти со МДС при дијагноза, и остануваат непроменети во тек на болеста. Во студијата на Chen и сор. 2/45 пациенти стекнале RUNX1 мутации (едната за време на прогресија во АМЛ, а другата при релапс и трансформација во АМЛ по трансплантација). (104) RUNX1 мутациите се асоцирани со високо ризичен МДС. Steensma и сор. (105) објавиле фреквенција од 9.6% кај МДС и повисока кај RAEB-2 (57%).

3. Во групата на мутации на гени одговорни за епигентска дисрегулација спаѓаат:

DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, TET1, TET2, TET3, IDH1, IDH2, ASXL1, EZH2, PRC2

Идентификацијата на рекурентни мутации кај примероци со МДС доведе до нови сфаќања за патофизиологијата на овие заболувања. Од особен интерес се сознанијата дека гените вклучени во регулацијата на хистонската функција (EZH2, ASXL1, UTX и PRC2) и ДНК метилацијата (DNMT3A, DNMT3B, DNMT1, TET1, TET2, TET3 и IDH1/IDH2) се рекурентно мутирани кај МДС, воспоставувајќи врска меѓу генетските и епигенетските алтерации кај ова заболување. (106)

Студиите на ‘genome-wide sequencing’ за МДС со наод на чести мутации кај епигенетските ефектори ја потврди тезата дека МДС е епигенетско заболување. Ова вклучува мутации кај контролорите на ДНК метилацијата (DNMT3A и TET2) и хистонските модификатори (EZH2 и ASXL1). Сèуште треба да се истражува за ефектите на овие мутации, но голема е верјатноста дека нивната трансформирачка способност е поврзана со специфичната епигенетска регулација. (51) Во многу студии е испитувана инциденцата и прогностичкото значење на мутациите кај МДС. Повеќе од ново дијагностицираните гени (ASXL1, DNMT3A, EZH2, IDH1, IDH2 и TET2) се вклучени во епигенетската регулација на генската експресија. ‘Point’ мутации се идентификувани кај

63% од испитаниците, вклучувајќи 64% од оние со нормален кариотип. Од десет најчесто мутирани гени TET2 (23%), SF3B1 (21%), ASXL1 (15%), DNMT3A (14%), RUNX1 (9%), EZH2 (8%), JAK2 (3%), NRAS (3%), TP53 (2%) и ETV6 (2%), пет се од оваа група (TET2, ASXL1, DNMT3A, EZH2 и ETV6). (107) Евалуацијата на повеќе од 2000 примероци (од пациенти со и без МДС) покажале дека 20% од пациентите со МДС имале SF3B1 мутација, вклучувајќи 65% од пациенти со РАРС. (56) Според Steensma и сор. SF3B1 мутации се детектираат кај 85% од пациенти со РАРС. (108)

Идентификација на мутации кај гените за модификација на хистони (UTX, ASXL1, TET2, EZH2) кај пациенти со МДС доведоа до сознание дека епигенетските алтерации допринесуваат во патогенезата на МДС. UTX е хистонска деметилаза, EZH2 е хистонска метилтрансфераза, ASXL1 помага да се регрутираат 'polycomb' и 'trithorax' комплексите за хроматинот и TET2 го конвертира метилцитозин во хидроксиметилцитозин. Многу, но не сите соматски варијанти на TET2, ASXL1 и EZH2 резултираат со 'frameshifts' и 'nonsense' мутации, сугерирајќи дека тие доведуваат до губиток на функцијата.

Знаејќи дека овие гени ги афицираат епигенетските патишта, важно е да се знае дали мутациите кај овие гени се взаемно исклучиви, и дали овие гени би можеле да имаат функционални последици кои не се преклопуваат. Не е познато дали мутациите кај различни гени влијаат на експресијата на вообичаениот сет на гени, и дали секоја мутација резултира со уникатна експресија на гени. Овие прашања би можеле да се одговорат со испитување на мутации на сите овие гени кај голема кохорта на пациенти. (109)

TET2 е ензим кој ја катализира продукцијата на 5-hydroxy-methylcytosine од 5-methyl-cytosine, во реакција која води до ДНК метилација. Инактивиращки мутации на TET2 се чести кај МДС и се присутни во половина случаи со хронична миеломоноцитна леукемија (ХММЛ). Ефектите на овие мутации на ДНК метилацијата се контроверзни. Ефектите на генски специфичната метилација се неконзистентни, една студија соопштува за CpG хипометилација, додека друга соопштува за CpG хиперметилација, и во трета нема никаков ефект на CpG островите. Деленија на TET2 кај експерименти со глупци резултира со миеломоноцитна експанзија слична на ХММЛ и тоа е пример за генетски дефект кој води кон аберантна диференцијација преку специфични епигенетски промени. TET2 мутациите се најчеста генетска абнормалност кај МДС. (107, 110)

ASXL1 (Addition of Sex Combs-like 1) - Мутациите на ASXL1 биле идентификувани од Gelsi-Boyer и сор. со ‘gene-sequencing’ на гени лоцирани во фокална делеција на 20q11 кај пациенти со МДС. (111) Следните студии покажале дека ASXL1 мутациите се меѓу најчестите мутации кај пациенти со МДС со фреквенција од 14.4%-20.7%. (111, 107, 112, 113) ASXL1 мутациите се асоцирани со лоша прогноза, независно од другите параметри, како возраст, кариотип и број на цитопении. (107, 111, 113, 114) ASXL1 генот е дел од комплексот PRC1 и неговите мутации се чести кај МДС и многу чести кај ХММЛ. ASXL1 мутациите доведуваат до губиток на функција и се асоцирани со губиток на транскрипциски репресивниот H3K27me3 и со минимални ефекти на H2AK119Ub во миелоидните хематопоеетски клетки. (115) Студиите на мурын модел покажале дека делеција на Asxl1 морфолошки доведува до дисплазија и развој на анемија и леукопенија со латенција од најмалку 6 месеци по делецијата, и дека губиток на Asxl1 е поврзан со други онкогени алели *in vivo*. (115)

DNMT3A е ДНК метилаза со високо ниво на експресија кај хематопоеетските стем клетки (ХСК). (116) Мутациите на DNMT3A се среќаваат и кај МДС (109) и кај АМЛ. (117) Дистрибуцијата на мутациите во студии ‘in vitro’ сугерираат дека некои од мутациите ја редуцираат каталитичката активност на метилтрансферазата, но крајните консеквенци од овие мутации не се доволно јасни. Постојат неколку познати цели за метилација на DNMT3A што се променети како резултат на овие мутации. Во модели на глумци хематопоеетски специфична делеција на DNMT3A резултира со стем клеточна експанзија и редуцирана диференцијација, заедно со промени на ДНК метилацијата кај неочекувано мал број на гени. (118) DNMTs се критични за воспоставување и одржување на CpG метилацијата. Главните DNMTs со метилтрансферазна активност кај луѓе се DNMT1, DNMT3A и DNMT3B. DNMT3A и DNMT3B се доминантни ДНК метилтрансферази вклучени во ‘de novo’ ДНК метилацијата и дејствуваат независно од репликацијата, додека DNMT1 дејствува главно за време на репликацијата во одржување на полуметилирана ДНК, иако нивната прецизна улога кај неопластичните клетки е помалку дефинирана. Врската меѓу DNMT и неоплазмите произлегува од опсервациите дека покачените нивоа на DNMT протеините и активностите се случуваат кај многу типови на неоплазми, и зголемената експресија на DNMT1 во клетките може да води до трансформација. (109) DNMT3A мутациите се случуваат кај сите ФАБ поттипови, и не се

асоцирани со специфичен кариотип. Во една студија се идентификувани 13 соматски мутации во генот за метилтрансфераза DNMT3A во 8% 'de novo' пациенти со МДС. (109) **EZH2**, член на комплексот PRC2 е одговорен за H3K27 триметилација, така што инактивиращки мутации на EZH2 можат да се сретнат кај еден дел на пациенти со МДС (119, 120) Овие мутации се најверојатно асоцирани со губиток на H3K27 триметилација. (51) Мутациите на EZH2, кој се наоѓа на дисталниот дел на хромозомот 7q, не се асоцирани со делеции на 7q.

4. Во групата на 'Splicing' фактори спаѓаат:

SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSF2, SF1, SF3A1, UZAF2, PRPF40B, PRPF8

Најмалку осум различни РНК 'splicing' компоненти SF3B1, SRSF2, U2AF35, ZRSR2, SF3A1, PRP40B, SF1 и U2AF65 се соматски мутирани кај пациентите со МДС, секогаш хетерозиготно и скоро секогаш взаемно исклучиви. (121) Студии на Yoshida и сор. (122), Papanicolaou и сор. (123) и Graubert и сор. (124) го презентирале откривањето на соматски мутации кај повеќе членови на сплајсеосомот кај пациенти со МДС. Во овие студии е покажано дека мутации на сплајсеосомот најчесто се јавуваат кај SF3B1, U2AF1, SRSF2 и ZRSR2. Овие мутации взаемно се исклучуваат, што сугерира добивање на функција или резултира со доминантно-негативна функција. SRSF2, U2AF1 и можно ZRSR2 се почесто асоцирани со други мутации кај 'de novo' МДС, се јавуваат со фреквенција 1.5%-11.6%, 8%-12% и 1.4%-8.0%, соодветно. (114, 125, 126) Три независни студии покажале дека мутациите на SRSF2 се асоцирани со поттипови на МДС со повисок ризик (114, 125, 126), а во 2 од 3 студии SRSF2 мутациите се значајни предиктори на лоша прогноза, веројатно заради зголемената стапка на леукемична трансформација. (114, 125) Понекогаш мутациите на 'splicing'- гените се асоцирани со други мутации примарно вклучени во епигенетиката, како во случајот на SF3B1 и TET2 и DNMT3A, U2AF1 и ASXL1 и DNMT3A, и SRSF2 и TET2 и IDH1. Мутациите се локализирани во т.н. 'hotspot' региони [U2AF1(S34, Q157), SRSF2 (P95) и SF3B1 (главно K700E)]. Отсуство на хомозиготни мутации сугерира добиток на функција - 'gain-of-function', додека појавата на 'frameshift' и 'nonsense' кај ZRSR2 генот сугерира губиток на функција - 'loss-of-function'.

SF3B1 мутациите се чести кај МДС со низок ризик и се асоцирани со RAFC, додека U2AF1 и SRSF2 мутациите се асоцирани со МДС со висок ризик. Прогнозата на

SF3B1 мутациите кај МДС е добра. (127, 128) SF3B1 мутациите се случуваат кај 68-75% од пациентите со РАРС и 81% РАРС-Т, (129) а се ретки кај други заболувања. (130) Пациентите со РАРС/-Т кои имаат SF3B1 мутација имаат поволен исход. (129) Друга студија покажала дека немаат влијание на преживувањето и трансформацијата во АМЛ на пациентите со МДС. (131) Пациентите со SF3B1 мутација даваат подобар одговор на НМТ [10], и првичните податоци говорат дека SF3B1 мутациите овозможуваат подобар одговор на стимулирачките агенси на еритропоезата. (129) SF3B1 мутациите се асоцирани со РАРС и со повисока експресија на варијантата на Mitoferrin-1, митохондиски внесувач на железо, (132) додека други студии сугерираат асоцираност меѓу SF3B1 и ABCB7, митохондриски ген поврзан со патогенезата на РАРС. Зголемената коекспресија на JAK2 корелира со тромбозата кај луѓе. (133) Други студии фокусирани примарно на реконституцијата на ХСК во коскената срцевина, а не на фенотипот на коскената срцевина покажале компромитирана функција на ХСК. (134, 135)

SRSF2 (Serin-Resistent Splicing Factor 2) мутации се најдени кај 12.4% од пациенти со МДС, со најголема фреквенција јавј ХММЛ (28.4-47%). (136) Најчести мутации се ‘missense’ на позиција P95. Опишани се и поретки делеции [P95_R102del (c.284_307del), P95_D97del (c.283_291del)]. (137)

ZRSR2 мутациите кај МДС се поретки, без да се асоцирани со РАРС (136) и не се чести кај други пореметувања на КС. (130) Thol и сор. објавиле дека 3.1% пациенти со МДС се носители на мутациите во ‘coding’- егзоните, додека 2 пациенти имале мутации во интроните 7 и 8. Инхибитори на сплајсеозомот се посочени како агенси за мутантните алели на ‘splicing’ факторите кај МДС. (136)

U2AF1 мутациите (S34, Q157) се најдени кај 8.7% пациенти со примарен МДС и се асоцирани со прогресија во АМЛ. (124, 138) U2AF1 мутациите резултираат со добивање на функција. (124) U2AF1 мутациите предизвикуваат пореметено спојување ‘missplicing’ и различна употреба на егзони кај митотските гени (CEP164, ENMT1, WAC, ATR), G2/M контролни гени (CEP164) и RNA - процесирачки гени (PTBP1, STRAP, PPWD1, PABPC4, UPF3B). (139)

PRPF8 е компонента на каталитичкото јадро на сплајсеозомот и е во интеракција со 3' и 5' ‘splice’, со местото на разгранување и ексцидираните интрони. Мутации се најдени кај 3.3% од пациенти со МДС. (140) Мутации се најдени долж целиот ген, но

D1598 е најчесто променета аминокиселина. Околу 60% од пациентите има РС. Генската експресија на TCGA базата покажа дека PRPF8 може да ги регулира гените од митохондријалниот респираторен ланец (NDUFAF6, SFXN2, SLC25A19). (140) Во модел на zebrafish кој носи прематурен стоп кодон, забележани се нарушена миелоидна диференцијација и намалена експресија на миелоидни во однос на еритроидни маркери. Се смета дека PRPF8 може да врши авто - регулација на сопствениот пре - mRNA - splicing. И на вистина PRPF8 'splicing' во 'zebrafish' моделот е дефектен. (141)

5. Во групата на останати спаѓаат: TP53, 'Cohesin' фамилијата, BCOR, NPM1

TP53 - Со користење на методите на секвенционирање е покажано дека популацијата на клетки со мутиран TP53 може да се случи во раните стадиуми кај околу петтина од ниско ризични пациенти со МДС со del(5q). Мутациите биле присутни со години пред прогресијата на болеста и биле асоцирани со зголемен ризик од леукемична трансформација. TP53 мутациите не можат да се предвидат со вообичаените клинички карактеристики, но биле асоцирани со зголемена експресија на p53. (142) Мутации на TP53 се асоцирани со комплексен кариотип и монозомии. Но, околу 50% од пациентите со комплексен кариотип ја немаат оваа мутација и имаат преживување како кај пациентите кои се без комплексен кариотип. Затоа мутации на TP53 се корисни за попрецизно одредување на прогнозата кај овие пациенти, која се смета дека е со висок ризик. (107) Пациенти со del(5q), било како изолирана абнормалност или како дел од комплексен кариотип, имаат поголем процент на TP53 мутации. (143, 144) Овие мутации се асоцирани со послаб одговор и релапс после терапија со lenalidomide. (145,146) Кај овие пациенти TP53 мутациите можат да се јават како секундарна појава во мали супклонови во тек на третманот.

'Cohesin' фамилијата - Генското мапирање ја разјасни комплексната структура на 'cohesin' и ја дефинираше неговата улога во кондензација на хроматинот кај *Saccharomyces cerevisiae*. (147) Структурата наликува на прстен кој се состои од 4 подединици (Scc1, Scc3, Smc1, Smc3). Smc1 и Smc3 се елементи важни за одржување на структурата на хромозомите. 'Cohesin'-ите ја контролираат поврзаноста на сестринските хроматиди за време на метафазата и нивното одделување во вистинска насока за време на клеточната делба. 'Cohesin'-ите се важни и за репликацијата на ДНК, поправање на скршените двојни нишки на ДНК и за хромозомската кондензација. Мутации на

комплексот на 'cohesin'-ите (STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3) се најдени кај 8.0% МДС. Улогата на 'cohesin'-ите во леукемогенезата е нејасна. Мутациите почесто биле асоцирани со тризомија 8 отколку со нормален или комплексен кариотип. Мутациите се асоцирани и со мутации на RUNX1, RAS, BCOR и ASXL1. Пациентите со мутации на Cohesin имаат пократко преживување отколку тие без мутации. (148)

BCOR/BCORL1 се два транскрипциски ко-репресори лоцирани на хромозомот X. BCOR протеинот има BCL6 врзувачки домен и делува како корепресор на BCL6. BCORL1 е транскрипциски ко-репресор кој се врзува на класата II хистонски деацетилази за да влезе во интеракција со CTBP1 корепресорот индуцирајќи репресија на E-cadherin. BCOR/BCORL1 мутациите се јавуваат во 4.2% и 0.8% кај МДС, почесто (6-9.1%) кај АМЛ илит-МДС. (149) BCOR мутациите се асоцирани со пократко преживување. (150)

1.4.3.1. Фреквенција на генски мутации кај МДС (107,123 ,127, 125)

Се смета дека соматските мутации кај мултипотентните стем клетки придонесуваат за патогенезата на МДС, иако сèуше не е идентификуван специфичен дефект. Геномската нестабилност ја зголемува можноста за развој на АМЛ. Се смета дека ~ 78% од пациентите со МДС се носители на барем една соматска мутација. (151) Значењето на рекурентните мутации се сосои во потенцијалната клиничка апликација во дијагноза, прогноза, ризик стратификација и терапија. Кај МДС скринингот за мутации сèуште не е вклучен во рутинската пракса, бидејќи фреквенцијата и прогностичкото значење на мутациите се уште не е дефинирано. (152)

Табела 1.3. Фреквенција на генски мутации кај МДС

Ген	%	Локација	Функција
<i>SF3B1</i>	28	2q33	“Splicing” фактор
<i>TET2</i>	21	4q24	Контрола на хидроксиметилацијата на cytosine
<i>ASXL1</i>	14	20q11	Епигенетски регулатор
<i>SRSF2</i>	12	17q25	Splicing фактор
<i>RUNX1</i>	9	21q22	Транскрипциски фактор
<i>TP53</i>	8	17p13	Транскрипциски фактор
<i>U2AF1</i>	7	21q22	“Splicing” фактор
<i>EZH2</i>	6	7q36	Групата на “Polycomb” протеини
<i>NRAS</i>	4	1p13	Сигнална трансдукција
<i>JAK2</i>	3	9p24	Тирозин киназа
<i>ETV6</i>	3	12p13	Транскрипциски фактор
<i>CBL</i>	2	11q23	Сигнална трансдукција
<i>IDH2</i>	2	15q26	Клеточен метаболизам, епигенетска регулација
<i>NPM1</i>	2	5q35	Фосфопротеин
<i>IDH1</i>	1	2q33	Клеточен метаболизам, епигенетска регулација
<i>KRAS</i>	<1	12p12	Сигнална трансдукција
<i>GNAS</i>	<1	20q13	G протеин
<i>PTPN11</i>	<1	12q24	Протеин фосфатаза
<i>BRAF</i>	<1	7q34	Raf киназа
<i>PTEN</i>	<1	10q23	Фосфатаза
<i>CDKN2A</i>	<1	9q121	Контрола на клеточниот циклус

1.4.4. Леукемична трансформација

Акумулацијата на повеќе промени во хематопоетската стем клетка можат да влијаат на контролата на клеточниот циклус, транскрипцијата или туморските супресори, со што тие се стекнуваат со предност за раст, што резултира со експанзија на клонот за МДС. Прогресијата во леукемија веројатно не зависи од редоследот на генетските промени, туку зависи од тоа кои гени се променети. Последниот чекор, леукемичната трансформација може да се случи со промена на експресијата на дополнителни гени, вклучително и тумор супресорните гени и/или со хиперметилација на критични цели. Последниот стадиум на леукемогенезата е асоциран со намалена апоптоза. Ризикот од

трансформација во АМЛ кај одредени хистолошки или цитогенетски варијанти кај МДС е висок. Такви се РАЕБ-2 и МДС со цитогенетски абнормалности асоцирани со лоша прогноза -7, del(7q), +8, del(17p). Пресметаниот ризик од леукемична трансформација кај овие пациенти е повеќе од 50%. Кај пациенти со МДС присуството на екцес на бласти во КС, повеќелиниска дисплазија и неповолни цитогенетски абнормалности значително го зголемуваат ризикот од леукемична трансформација. Инциденцата на трансформација во АМЛ кај РАРС е под 5%. Во една студија во која е евалуирано времето до трансформација во АМЛ: 25% од пациентите со РАЕБ и 55% со РАЕБ-Т се трансформирале во АМЛ за една година, а 35% со РАЕБ и 65% со РАЕБ-Т за 2 години. Од пациентите со РА само 5% се трансформирале за една година и 10% за 2 години. Ниту еден пациент со РАРС не се трансформирал во АМЛ за 2 години. (153)

1.5. Дијагноза на МДС

1.5.1. Клиничка слика

Симптомите и знаците на МДС не се специфични. Многу пациенти при дијагнозата се асимптоматски, а се јавуват на лекар заради случаен наод на цитопенија (анемија, неутропенија, тромбоцитопенија) или заради симптоми или компликации на препознаена цитопенија (слабост, инфекција). Може да имаат стабилни вредности на хемограмот со месеци или години.

Бидејќи анемијата е најчеста цитопенија, од симптомите најчести се: слабост, малаксалост, нетолеранција на напор, ангина пекторис, вртоглавица, пореметување на когнитивните функции или пореметена благосостојба. (154, 155, 156, 157). Поретко се јавуваат инфекции, како манифестација на неутропенија, или модрици или крварење, заради тромбоцитопенија. Системски симптоми како температура или губиток на телесна тежина не се чести и се доцни манифестации на болеста или нејзини компликации.

Објективниот наод кај МДС е неспецифичен. Околу 60% од пациентите се бледи (анемија), а 26 % имаат петехии и/или пурпура (тромбоцитопенија). (154) Хепатомегалија, спленомегалија или лимфаденопатија се ретки. (158) При дијагноза може да се јави и ‘Sweet’ синдром. Кај пациентите со МДС почести се инфекции поврзани со неутропенија и гранулоцитна дисфункција (неефективна фагоцитоза, бактерицидно дејство, атхезија и хемотакса) доведувајќи до нарушена резистенција кон бактериски инфекции. Присутно е

и намалување на бројот на ‘natural killer’ клетките. (159, 160) Од бактериските инфекции, најчести се кожните. Иако може да се јават и габични, вирусни и микобактериски инфекции, тие се ретки во отсуство на имуносупресивна терапија.

Кај пациентите со МДС може да се забележи пореметена функција на имуниот систем, иако лимфоцитите во најголем број случаи не потекнуваат од малигниот клон. (161) Лимфопенија која се должи на намалениот број на CD4+ клетки инверзно корелира со бројот на примени трансфузии. (162) Сепак, бројот на CD8+ клетките е нормален или лесно зголемен. (163) Продукцијата на имуноглобулини е различно нарушена: хипогамаглобулинемија, поликлонална хипергамаглобулинемија или моноклонална гамапатија. (164, 165)

Автоимунни пореметувања - автоимуните пореметувања, иако не се чести можат да го комплицираат текот на болеста. Најчести автоимунни заболувања кај пациентите со МДС се: ревматска срцева болест, ревматоиден артрит, пернициозна анемија, псориаза, и ревматска полимиалгија. Се среќаваат и ‘Sweet’ синдром, перикардит, плеврални изливи, кожни улцерации, ирит, миозит, периферна невропатија и ‘pure red cell aplasia’. Ретко може да се јави и акутен синдром кој се карактеризира со појава на кожен васкулит, температура, артрит, периферни едеми и белодробни инфилтрати. (166-171)

Стектото заболување на хемоглобинот Н - Стектото заболување на хемоглобинот Н (кое уште се нарекува и стекната α - таласемија, или α - таласемија МДС) е документирана кај 8% случаи со МДС и 2.5% кај различни миелопролиферативни заболувања и резултира со широк спектар на морфолошки промени на еритроцитите, слични на оние кај α - таласемија (микроцитоза, хипохромија). (172-174) Со овој ентитет се поврзуваат стекната мутација на ATRX, ген врзан за X хромозомот кој кодира хроматин-асоциран протеин, како и стекнати делеции на локусите за α – глобинот. (175)

Кожни манифестации – кожните лезии не се чести кај МДС, но два синдрома се јавуваат почесто:

- ‘Sweet’ синдром (акуна фебрилна неутрофилна дерматоза), може да го компликува текот на МДС и да биде најава за леукемична трансформација. (176) Се смета дека во патогенезата учествуваат автокрин и паракрин продукција на цитокинет интерлеукин-6 и G-CSF. (177)

- Миелоиден сарком (гранулоцитен сарком или хлором) на кожата може исто така да биде најава за трансформација во АМЛ. Бидејќи миелоидниот сарком сега се смета за екстра медуларна манифестација на АМЛ, пристапот за терапија на овие пациенти со миелоиден сарком без јасен доказ за МДС при биопсија на КС би бил сличен како за пациентите со АМЛ. (178)

1.5.2. Патолошка дијагноза

МДС се карактеризира со квантитативни промени во крвта и променета морфологија (дисплазија) во една или повеќе клеточни линии (еритроцити, гранулоцити, тромбоцити) во крвта или КС.

Хемограм – крвната слика и диференцијалната крвна слика скоро секогаш покажуваат макроцитна или нормоцитна анемија, а неутропенија и тромбоцитопенија се поваријабилни. Панцитопенија (анемија, леукопенија и тромбоцитопенија) се јавува кај околу 50% од пациентите при дијагноза. Изолирана анемија е чест наод, додека помалку од 5% од пациентите при дијагноза имаат изолирана неутропенија, тромбоцитопенија или моноцитоза во отсуство на анемија. (158)

- **Анемија** - Анемија е скоро секогаш присутна и обично е асоцирана со невообичаено низок ретикулоцитен одговор. Mean corpuscular volume (MCV) може да биде зголемен т.е. >100 fl (femtoliters) или нормален. Ширината на дистрибуција на еритроцитите - red cell distribution width (RDW) е често зголемена и е одраз на варијабилноста на големината на еритроцитите, наречена анизоцитоза. Средната концентрација на корпускуларниот хемоглобин Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) обично е нормална, како одраз на нормалниот однос на хемоглобинот во однос на големината на еритроцитите.

- **Леукопенија** - околу половина од пациентите имаат редуциран вкупен број на леукоцити (леукопенија), обично како резултат на апсолутна неутропенија. Може да се јават незрели циркуирачки неутрофили (миелоцити, промиелоцити и миелобласти), но бластите се $< 20\%$ од леукоцитната диференцијалната крвна слика.

- **Тромбоцитопенија** – Разни степени на тромбоцитопенија се присутни кај околу 25% од пациентите со МДС. За разлика од анемијата, тромбоцитопенијата ретко е прва манифестација на МДС. (179) Но, тромбоцитопенија со минимална морфолошка

дисплазија е опишана кај пациенти кај кои del(20q) била единствена хромозомска аберација. (180) Такви пациенти можат погрешно да бидат дијагностицирани како имуна тромбоцитопенична пурпура (ИТП).

• **Тромбоцитоза** – тромбоцитозата се јавува поретко од тромбоцитопенијата кај МДС. Во една студија тромбоцитозата била присутна кај 8% од пациенти со МДС при дијагноза со ниска инциденца на спонтани крварења или тромбемболии. Тромбоцитоза е опишана кај 5q- syndrome, 3q21q26 синдром и рефрактерна анемија со ринг сидеробласти и тромбоцитоза (РАРС - Т) и обично е асоцирана со JAK2 мутација. (181)

Периферна размаска – во периферната размаска обично се гледа дисплазија на еритроцитите и леукоцитите. Тромбоцитите обично се морфолошки нормални. Поретко тромбоцитите можат да бидат помали или поголеми од нормала или хипергранулирани.

- **Еритроцити** - еритроцитите кај пациенти со МДС најчесто се нормоцитни или макроцитни, иако пациентите со РАРС може да имаат варијабилна популација на хипохромни, микроцитни еритроцити. (182)

• Макроцитоза (оваломacroцитоза) е најчесто пореметување на еритроцитите. Во некои случаи може да преовладуваат елиптоцити (183) клетки во форма на солза ('teardrop cells'), стоматоцити или акантоцити ('spur cells') (184) како одраз на интринсични пореметувања на цитоскелетните протеини. (185)

• Може да бидат присутни базофилна пунктираност - 'stippling' на еритроцитите, Howell-Jolly-еви телца и мегалобластoidни нуклеирани еритроцити. Овие наоди во периферната крв се асоцирани со дизеритропоетски карактеристики на прекурсорите во КС, со одложено или нарушено нуклеарно и цитоплазматско созревање, еритроидна хиперплазија со мегалобластoidни карактеристики, мултинуклеираност, кариорекса и цитоплазматска вакуолизација. (186)

• Ретикулоцитоза може да биде индикатор за суперпонирана автоимуна хемолитичка анемија или може да биде маркер за одложено ретикулоцитно созревање, т.н. псеудоретикулоцитоза. (187)

- **Леукоцити** – диспластични неутрофили се чест наод во периферната размаска. Овие клетки може да се зголемени, да имаат нарушена нуклеарна лобулираност и абнормална гранулираност. Моноцитите може да покажуваат незрели карактеристики.

- Гранулоцитите обично покажуваат намалена сегментираност, т.н. псеудо - ‘Pelger-Huet’ абнормалност, често придружена со редуцирана или отсутна гранулираност. (188)

- Повремено во гранулоцитите блокови на хроматин се одвоени со празнини во нуклеарниот материјал, давајќи изглед на нуклеарна фрагментација асоцирана со губиток на сегментираност. (189) Може да се видат и јадра во форма на прстен и јадрени стапчиња (190) особено кај т-МДС. Ретко може да се види псеудо – ‘Chediak - Higashi’ абнормалност.(191)

- Миелобластите се препознаваат по големиот однос јадро:цитоплазма, лесно видливи нуклеолуси, фин нуклеарен хроматин, варијабилна цитоплазматска базофилија, без или со малку цитоплазматски гранули и отсуство на ‘Golgi’ зоната Ретко се среќаваат ‘Auer’- ови стапчиња во бластите. Нивното присуство кај пациенти претходно дијагностицирани како МДС се најава за трансформација во АМЛ. (192)

- Тромбоцити

- Може да се јави анизометрија на тромбоцити, гигантски тромбоцити.

Кај ран МДС со незначителни морфолошки абнормалности, некои случаи со перзистентни необјаснети цитопении се наречени цитопении од нејасно значење (idiopathic cytopenias of uncertain significance – ICUS). Кај пациенти со диспластични карактеристики во КС, но со или без незначителни цитопении и нормален кариотип, може да се дијагностицира идиопатска дисплазија од непознато значење (idiopathic dysplasia of unknown significance – IDUS) (193), ако нема други очигледни причини за дисплазија. Иако овие термини со консензус се прифатени на работната конференција за МДС, не се вклучени во Класификацијата на СЗО од 2008 година.

Табела 1.4. Дефиниција на ICUS (idiopathic cytopaenias of uncertain significance) и IDUS (idiopathic dysplasia of unknown significance) (194)

Карактеристики	
	- Благитопоении (Хб >110г/Л, неутропенија <1500 x10 ⁹ /Л и/или тромбоцитопенија < 100 000 x 10 ⁹ /Л и недостаток на сигнификантна дисплазија во КС, но со исклучување на други болести и/или
ICUS	- без клонални цитогенетски/молекуларни маркери - Благитопоении > 6 месеци (Хб ≥110г/Л, неутрофили ≥1500 x 10 ⁹ /Л, тромбоцити ≥100 000x10 ⁹ /Л, сите под нормални вредности) -или без цитопоении, но со значајна дисплазија во > 10% од клеточните линии и
IDUS	-без клонални цитогенетски/молекуларни маркери

ICUS - Идиопатска цитопоенија од нејасно значење, IDUS - Идиопатска дисплазија од нејасно значење

Лабораториски параметри

Лабораториски параметри кои допринесуваат во поставување или исклучување на дијагнозата на МДС се серумско железо, серумски феритин, трансферин, ретикулоцити, витамин Б12, фолна киселина, ЛДХ, албумини, еритропоедин, АСТ, АЛТ, РФ, ЦРП и др.

1.5.3. Биопсија на коскена срцевина и аспират од КС

1.5.3.1. Аспират од КС

Аспиратот од КС обезбедува материјал за диференцирање на 500 клетки со цел да се одреди процентот на бласти во КС. Тој овозможува и детална цитолошка евалуација на бластите и другите клетки. Процентот на гранулоцитни прекурсори може да биде зголемен и на ниво на миелоцити може да се види релативен матурационен арест. Матурацијата на цитоплазмата може да се одвива побрзо отколку на јадрото. Миелоидно:еритроидниот однос (М:Е) е варијабилен, но често намален. Постои свртување кон понезрели прекурсори, но процентот на бласти според СЗО е под 20%, (64) иако според ФАБ може да биде и до 30% (РАЕБ-Т). Морфолошките абнормалности кај

еритроидните прекурсори вклучуваат поголеми клетки, нуклеарна мултилобулираност, и други абнормални форми. Цитоплазмата на еритроидните прекурсори може да покаже вакуолизација, груби или фини ПАС (periodic acid-Schiff) позитивни гранули, или "гердан" од митохондрии полни со железо кои го опколуваат јадрото (т.е. ринг сидеробласти детектирани со боење со Пруско сино). (195) Гранулоцитните прекурсори може да покажуваат диспластични промени како абнормална форма на јадрото (хипо- или хиперсегментираност) и зголемена или намалена цитоплазматска гранулираност (хипо- до агранулираност или хипергранулираност).

1.5.3.2. Биопсија на КС

Биопсијата на КС дава општа слика за степенот на зафаќање и специфичните хистолошки карактеристики поврзани со МДС (на пр. фиброза). Целуларноста обично е зголемена, но може да биде и нормална и намалена. Други карактеристики вклучуваат реактивна лимфоцитоза и мастоцитоза, лимфоидни агрегати, фиброза, зголемен број на хистиоцити, и псеудо-Gaucher хистиоцити. Кластери на незрели клетки може да бидат лоцирани централно во КС наместо долж едостеалната површина. КС вообичаено е хиперцелуларна со еднолиниска или повеќелиниска дисплазија. Парадоксалната периферна панцитопенија наспроти присуството на хиперцелуларна КС е одраз на прераниот клеточен губиток преку интрамедуларна клеточна смрт (аптоза). (196) Иако хипоцелуларна КС е невообичаен наод, се среќава почесто кај т-МДС и мора да се разликува од апластична анемија. (197)

• **Еритроидна лоза** - еритроидната хиперплазија е најчест наод асоциран со неефективна еритропоеза, а 'red cell aplasia' и/или хипоплазија ретко се јавуваат. (198) Еритроидните прекурсори може да манифестираат мегалобластодни промени, нуклеарна мултилобулираност, нуклеарни мостови, атипични митози, вакуолизација. Ринг сидеробластите кои содржат митохондрии полни со железо можат да се видат при боење на КС со Пруско сино. Интернуклеарно премостување кое се карактеризира со хроматински нишки кои ги поврзуваат дисоцираните јадра ја одразуваат нарушената митоза и може да придонесат за додаток или губиток на генетски материјал кај МДС.

• **Мегакариоцити** – бројот мегакариоцитите може да биде нормален или зголемен, а понекогаш мегакариоцитите може да се јават и во кластери. Чест наод во КС се:

абнормални мегакариоцити, вклучувајќи и микромегакариоцити, големи моноклеарни форми, мегакариоцити со мултипли диспергирани (изолирани) јадра ('Pawn ball' промени) и хипогранулирани мегакариоцити. Може да се јават нелобулирани или моноклеарни мегакариоцити, особено асоцирани со 5q- синдром. (199) За идентификување на овие атипични мегакариоцити може да се користат антитела кон von Willebrand фактор и CD41 (компонента на тромбоцитите GpIIa/IIIb). (200)

- **Миелоидна лоза** - Олевување, зголемен процент на бласти во КС, Auger-ови стапчиња или телца, хипо-/дегранулација, Pseudo-Pelger клетки, нуклеарни аномалии (хиперсегментираност, абнормално групирање на хроматин), дефицит на миелопероксидаза (МПО), пораст и морфолошка абнормалност на моноцити.

- **Абнормална локализација на незрелите прекурсори (ALIP)** – гранулорезата може да биде дислоцирана од нејзината нормална паратрабекуларна локација поцентрално во КС. Ова промена на локацијата на гранулоцитните прекурсори е позната како 'абнормална локализација на иматурните прекурсори '. (201)

- **Фиброза** – лесен до умерен степен на миелофиброза се јавува кај околу 50% од пациентите со МДС, а позначајна фиброза во 10-15%. (202) И додека миелофиброзата може да се јави кај сите поттипови на МДС, таа е најчеста кај т-МДС. (197) Присуството на зрел колаген (кој може да се детектира со бојење со trichrome) не е често кај МДС. Фиброзата е во форма на зголемен број и задебелени ретикулински нишки, кои надобро се детектираат со имрегнирање со сребрена боја. Степенот на фиброза може да се степенува користејќи ги критериумите на Европскиот консензус. (203)

1.5.4. Цитохемија и имуноцитохемија

Цитохемиските боења и имунофенотипизацијата може да покажат намалување или губиток на нормалните зрели миелоидни антигени или присуство на антигени кои нормално не се експримираат. (204) Активноста на миелопероксидазата и алкалната фосфатаза може да бидат намалена, а на естеразата може да биде зголемена. (205-207)

Корисни цитохемиски методи се:

- Боење за железо (Пруско сино) за идентификација на ринг сидеробласти
- ПАС боење на еритроblastите за проценка на дизеритропоезата

- Пероксидаза или Sudan black B бојења за потврда на миелоидното потекло на бластите

- Неспецифично или двојно бојење со естераза за разграничување на абнормални гранулоцити или моноцити

Имуноцитохемијата може да помогне за:

- Исклучување на лимфоидното потекло на бластите
- Разликување на еритроидни прекурсори со помош на glycophorin-A- реактивно антитело
- Квантифицирање на миелоидните прогенитори и бласти користејќи антитела за CD34, CD117, CD13, CD14 и CD33. (208)
- Детектирање на диспластични или незрели мегакариоцити со помош на антитела специфични за von Willebrand-овиот фактор (200) фактор VIII (203) и CD41. (209)
- Детекција на отстапување од линиската припадност (миелоидни клетки да експримираат немиелоидни антигени) и да се потврди би- или три-линиска дисплазија. (210)

1.5.5. Проточна цитометрија (Flow cytometry)

Морфолошката анализа на периферната крв и КС за евидентирање на дисплазија е клучна во дијагнозата на МДС, но е субјективна. Развиена е мултипараметарска проточна цитометрија за одредување на нарушената појава кај МДС. (210) Наодите добиени со овој метод може да сугерираат клоналност и присуство на МДС. Иако не се смета дека наодите од проточната цитометрија имаат дијагностичко значење, во некои сомнителни случаи можат да помогнат во дијагнозата. Проточната цитометрија би требало да се изведува според стандардните методи предложени од International Flow Cytometry Working Group (European Leukemia Net). (211)

1.5.6. Генетски карактеристики

Дијагнозата на МДС се базира на морфолошка евалуација на периферните размаски и размаските од аспират на КС во контекст на клиничката слика. Детекцијата на хромозомски абнормалности со класична цитогенетска анализа, 'reverse transcriptase

polymerase chain reaction’ - RT-PCR или ‘fluorescence in situ hybridization’ - FISH овозможува во некои случаи разликување на МДС од АМЛ, помага во класификацијата на МДС и е главен фактор во одредување на прогностичките ризични групи, а со тоа и терапијата. (212)

Важно е да се напомене дека ако се детектираат следните цитогенетски абнормалности, се поставува дијагноза на АМЛ, без разлика на процентот на бластите (64):

- t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (претходно AML1-ETO)
- inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- t(15;17)(q22;q21.1); PML-RARA

Слично, присуството на следните хромозомски абнормалности говори во прилог на МДС кај пациенти со инаку необјаслива рефрактерна цитопенија и без морфолошки докази за дисплазија (64):

-7/del(7q), -5/del(5q), del(13q), del(11q), del(12p) or t(12p), del(9q), idic(X)(q13), t(17p) (небалансираны транслокации) или i(17q) (т.е. губиток на 17p), t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21), t(2;11)(p21;q23), inv(3)(q21q26.2), t(6;9)(p23;q34).

1.5.7. Нови дијагностички можности

Прогресот во дијагностиката на пациентите со МДС беше отежнат заради неможноста да се детектираат цитогенетски абнормалности кај 40 - 60% од случаите. Со класична цитогенетика (‘G-banding’ техниката) најдени се абнормални кариотипови само кај 30% до 50% од пациенти со МДС. (213) Развојот на технологијата овозможи воведување и на други методи за детекција на хромозомски абнормалности како flow-FISH, ‘comparative genomic hybridization’ (CGH), ‘single nucleotide polymorphism arrays’ (SNP). Меѓу пациенти со нормален кариотип на клетки од КС со SNP се детектирани клонални, соматски стекнати аберации, вклучувајќи и такви со сегментна унипарентна дисомија (UPD) и со посебни микроделеции. Gondek и соп. со техниката на ‘SNP array’ кај пациенти со МДС забележале аберации кај 75% наспроти 59% детектирани со класична цитогенетика. Претходно непознати аберации се најдени кај пациенти со нормален како и кај тие со абнормален кариотип. Во оваа студија UPD се јавила кај 20%

од пациентите со МДС. (214) Новите аналитички можности како ‘matrix CGH’, ‘microarray gene expression analyses’, ‘proteomics’ и ‘methylation profiling’ ќе овозможат да се разбере патогенезата, за да се одредат целите на терапија, а со тоа да се индивидуализира терапијата кај МДС.

1.5.7.1. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

MLPA е техника развиена со цел идентификација на ‘copy-number variation’ (CNV) кај на мултипли генетски локуси истовремено, со што се овозможи нов пристап во дијагнозата на на CNV. Достапни се повеќе од 300 сетови на специфични проби за детекција на многу генетски пореметувања. MLPA е техника базирана на мултиплексна полимераза верижна реакција – ‘polymerase chain reaction’ (PCR) која истовремено може да анализира до 50 различни геномски цели во еден тест преку амплификација на специфични хибридни проби. (215) Бидејќи секвенцата препознаена од MLPA пробата е долга само 50-70 нуклеотиди, овој тест е многу корисен за детекција или амплификација на еден егзон. Една од главните предности на тестот е неговата висока специфичност, бидејќи може да разликува секвенци различни по должина (дури и од само еден нуклеотид). Друга предност е малата количина на внесена ДНК (минимум 20-50 ng) која е потребна за успешна MLPA реакција. (216) Методот има неколку ограничувања како и CGH : со MLPA не можат да се идентификуваат балансиран реаранжмани, полиплоидија и мал дел од CNV. Лимитот на детекцијата изнесува 20% од тестираниот клеточен клон во примерокот. (217) Во случај на низок квалитет на ДНК, анализата на податоците може да биде тешка и наодите треба да бидат потврдени со алтернативен метод, пожелно е со CGH. (218) Околу 40-50 мали специфични проби се насочени кон ДНА регионите на интерес и кон референтните региони кои не се асоцирани со болеста, обезбедувајќи резолуција поголема од FISH или CGH. (219) Секоја проба содржи два нуклеотиди (5’ и 3’), кои хибридизираат кон припојувачкото место на целната секвенца. Краткиот олигонуклеотид содржи целно специфична секвенца и универзален PCR прајмер X. Долгата проба се состои од целно специфична секвенца, универзален PCR прајмер Y и ‘stuffer’ секвенца со различна должина (19-370 нуклеотиди) за да се генерираат различни големини неопходни за електрофоретска резолуција (220)

MLPA реакцијата се состои од пет чекори и за тоа се потребни термосајклер и автоматски генски анализатор за фрагментна анализа со капиларна електрофореза.

Најважен чекор во MLPA анализата, особено при дијагноза, е интерпретација на резултатите. Најчесто употребуван софтвер е Coffalyser, програм базиран на Excel, способен да изврши постапки за нормализирање на податоците, како и потребни корекции. (221, 222) Интерпретација на резултатите е базирана на математичка споредба помеѓу релативни количини на целна ДНК амплифицирана од тестираниот примерок (пациент) наспроти тој на нормален (контролен) примерок. (217) Обично сигналите се интерпретираат како аберантни при вредности под 0.7 (делеции) и над 1.3 (дупликации/амплификации). (223) Корисноста на MLPA есејот е анализиран при тестирање на миелодиспластични синдроми и акутни леукемии и е потврдена одличната точност и специфичност на MLPA во споредба со FISH. (224) Методот MLPA (вклучително и анализа и интерпретација) овозможува висока резолуција за детекција на аберации асоцирани со МДС. (225) МДС MLPA есејот е доволно специфичен и репродуцибилен за да се користи во рутинска дијагноза како прволиниски генетски скрининг метод. (219)

Китовите SALSA MLPA MDS (P144 и P145, MRC Holland) се користат за детекција на хромозомски абнормалности асоцирани со МДС. Мешавината на пробата содржи проби за хромозомите 5, 7, 8, 11, 12, 17, 20 и 21.

RT-MLPA (Reverse Transcriptase-MLPA) може да се употребува за одредување на профилот на mRNA и е алтернативен метод за real-time PCR или expression microarray. Техниката овозможува истовремена детекција и релативна квантификација на експресијата на 40 гени во една PCR реакција, одредување на профилот на експресија на претходно дефиниран сет на гени во мала клеточна популација како во состојби како што е минималната резидуална болест. (226)

Неодамна се направени повеќе модификации на оригиналната MLPA техника. Новата примена на MLPA вклучува одредување на состојбата на метилација и профилот на експресија. (227)

Кај метилациски специфична MLPA (MS-MLPA), детекцијата на CNV е комбинирана со метилациски профил и есејот е широко употребуван за истовремена детекција на аберантна метилација на CpG островцата и CNV на целните гени. (228) MS-MLPA се смета дека е еквивалент на алтернативите на други метилациски тестови ('bisulfite sequencing', 'pyrosequencing and methylation-specific PCR'). Најновата примена ја комбинира MLPA со 'array'- базирана хибридизација и користи до 200 проби. 'Array'-

MLPA значајно го зголемува потенцијалот за мултиплексирање и е корисен за рутинска дијагноза.

1.5.8. Евалуација на дијагнозата

Дијагнозата на МДС се базира на морфолошка евалуација на периферните размаски и размаските од аспират на КС во контекст на клиничката слика. За одредување на процентот на бласти во периферна крв се препорачува да се направи диференцијална крвна слика на 200 леукоцити. Кај тешки цитопении може да бидат потребни размаски од Buffy coat. Процентот на бласти во КС треба да се одреди на 500 клетки од белата лоза на аспират од КС. Одредувањето на процентот на бласти во КС од аспират е посупериорен од оној израчунат со проточна цитометрија, бидејќи тој може да биде под влијание на хемодилуција и да има артефакти заради самата подготовка (на пр.: техники кои доведуваат до хемолиза или центрифугирање со градиент на густина) како и заради пристапот со кој клеточните популации се селектираат за ‘gating’.

Најголем дел од случаите со МДС се дијагностицираат врз база на присуство на три главни карактеристики наведени подолу. (64)

- Необјаснети поинаку квантитативни промени во една или повеќе клеточни линии од крв или КС (еритроцити, гранулоцити, тромбоцити). Вредности за дефинирање на цитопениите се: хемоглобин $<100\text{г/Л}$, апсолутен број на неутрофили (АБН) $<1,8 \times 10^9/\text{Л}$ тромбоцити $<100 \times 10^9/\text{Л}$. Но сепак, прагот за цитопении не ја исклучува дијагнозата на МДС, ако постојат морфолошки докази за дисплазија.

- Морфолошки докази за сигнификантна дисплазија (т.е. $\geq 10\%$ од прекурсори на еритроцити, гранулоцити или мегакариоцити) при инспекција на размаски од периферна крв или аспират од КС и биопсија на КС, во отсуство на други причини за дисплазија. Во отсуство на морфолошки докази за дисплазија, може да се постави дијагноза на МДС кај пациенти со необјаслива поинаку рефрактерна цитопенија во присуство на извесни генетски абнормалности.

- Кај МДС бластите се присутни $< 20\%$ во размаски од периферна крв или аспират од КС според СЗО (освен кај РАЕБ-Т каде се присутни 20-30%, според ФАБ). Поголем процент на бласти се смета за АМЛ. Случаи со присуство на миелоиден сарком (хлором) како и со присуство на некои цитогенетски абнормалности како $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(15;17)$ се сметаат за АМЛ, без разлика на процентот на бласти.

Според препораките на International Consensus Working Group (2007) (192) критериуми за дијагноза на МДС се:

- Главни критериуми кои ја потврдуваат дијагнозата

- Стабилна цитопенија > 6 месеци
- Само 2 месеци се неопходни ако е придружена со специфичен кариотип или билиниска дисплазија
- Исклучување на други потенцијални заболувања како примарна причина за дисплазија или цитопенија
- Најмалку еден критериум (одлучувачки) карактеристичен за МДС
 1. Дисплазија ($\geq 10\%$ кај ≥ 1 од 3 мајорни линии во КС)
 2. Процент на бласти од 5-19%
 3. Специфичен кариотип асоциран со МДС [на пр. del(5q), del(20q), +8, -7/del(7q)]

- Дополнителни критериуми кои ја потврдуваат дијагнозата

- Хистологија на КС и имунохистохемија за детекција на фиброза, диспластични мегакариоцити, атипична локализација на незрели прогениторски клетки
- Проточна цитометрија за идентификување на абнормални миелоидни антигени, абнормална експресија на CD34 во бластите
- Молекуларни маркери за детекција на миелоидната клоналност
- Веројатен МДС- оваа дијагноза е дозволена кај индивидуи со рефрактерна цитопенија/и кај кои недостасува дисплазија, ако се детектирани специфични цитогенетски абнормалности за МДС

- Треба да се исклучат:

- АМЛ со промени поврзани со миелодисплазија
- > 20% бласти во крв или КС И анамнеза за МДС или МДС-поврзана цитогенетска абнормалност ИЛИ мултилиниска дисплазија
- Дисплазија кај најмалку 50% на клетки во 2 или повеќе хематопоетски линии
- Отсуство на цитогенетски абнормалности опишани кај АМЛ со рекурентни генетски абнормалности
- Отсуство на цитотоксична терапија за други несродни заболувања во анамнезата
- Миелоидни неоплазми поврзани со терапија (т-МДС, т-МДС/МПН, или т-АМЛ)

- Миелоидни неоплазми (освен МПН) кои се јавуваат како последица на цитотоксична и радио терапија
- Се делат според процентот на бласти, но се однесуваат како посебен ентитет (192)

1.8.1.Препораки на СЗО за дијагноза на диспластични карактеристики на трите лози

• Мегакариоцити

- Хипосегментирани јадра кај мегакариоцитите (недостаток на лобулираност)
- Хиперсегментирани мегакариоцити (кои личат на остеокласти)
- Балонирање на тромбоцитите (видено со интерференциски контрастен микроскоп)

• Еритроидната лоза

- Бинуклеирани еритроидни прекурсори и кариорекса
- Еритроидни нуклеарни стапчиња или интернуклеарно премостување (видено и кај конгенитални дисеритропоетски анемии)
- Губиток на E-cadherin кај нормобластите е знак за аберантност
- PAS (глобуларно во вакуоли или дифузно цитоплазматско бојење) во еритроидните прекурсори од аспират на КС
- Ринг сидеробласти видени со бојење со Пруско сино (10 или повеќе гранули со железо кои опколуваат 1/3 или повеќе од јадрот и >15% ринг сидеробласти меѓу еритроидните прекурсори)

• Гранулоцитната лоза

- Хиперсегментирани неутрофили (видени и кај дефицит на Вит.Б12 и фолна кис.)
- Хипосегментирани неутрофили (Pseudo - Pelger Huet)
- Хипогранулирани неутрофили или псеудо Chediak-Higashi големи гранули
- Ауер - ови стапчиња-автоматски РАЕБ 2 (ако бластите се < 5% во периферна крв и < 10% во аспират од коскена срцевина)
- Диморфни гранули (базофилни е еозинофилни гранули) во еозинофилите

1.6. Еволуција на Класификациите за МДС

Во последните 40 години предложени се повеќе класификации за МДС. Прифатена е Француско-Американската-Британска (ФАБ) класификација, која е модифицирана од Светската здравствена организација (СЗО).

1.6.1. Француско-Американска-Британска (ФАБ) класификација

Во 1974 и 1975 година, група на патолози од Франција, САД и Велика Британија ја направиле првата класификација на овие заболувања која била објавена во 1976 година и ревидирана во 1982 година. ФАБ класификацијата на МДС е базирана на морфологијата на коскената срцевина и процентот на миелобласти. (223) Случаите се класифицирани во пет категории: Рефрактерна анемија (РА), Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС), Рефрактерна анемија со екцес на бласти (РАЕБ), Рефрактерна анемија со екцес на бласти во трансформација (РАЕБ-Т) и Хронична миеломоноцитна леукемија (ХММЛ).

Табела 1.5. ФАБ класификација

Име	Опис
Рефрактерна анемија (РА)	< 5% бласти во КС
Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС)	< 5% бласти во КС и присуството на $\geq 15\%$ "ринг сидеробласти"
Рефрактерна анемија со екцес на бласти (РАЕБ)	5 - 20% бласти во КС
Рефрактерна анемија со екцес на бласти во трансформација (РАЕБ-Т)	21-30% бласти во КС (> 30% бласти се дефинира како АМЛ)
Хронична миеломоноцитна леукемија (ХММЛ)	< 20% миелобласти во КС и $>1000 \times 10^9/\mu\text{L}$ моноцити во периферната крв

До 2008 година оваа класификација беше златен стандард за МДС. Меѓутоа забележана е значајна хетерогеност во рамките на ФАБ подгрупите.(230) СЗО таа година предложи нова класификација која се темели на еднолиниска или повеќелиниска зафатеност, поделба на процентот на бласти во потесни рамки и посебни цитогенетски абнормалности. (231)

1.6.2. Класификација на Светската здравствена организација (СЗО)

Табела 1.6.. Класификација на СЗО за МДС од 2008 година

Поттип	Наоди во периф. крв	Наоди во коскена срцевина
Рефрактерна цитопенија со еднолинииска дисплазија (РЦЕД)	1-2 цитопении	≥ 10% од клетките во една линија покажуваат дисплазија < 5% бласти < 15% со ринг сидеробласти
Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС)	Анемија	≥ 15% со ринг сидеробласти Само еритроидна дисплазија < 5% бласти
Рефрактерна цитопенија со повеќелинииска дисплазија (РЦМД)	Цитопении	Дисплазија, < 5% бласти
Рефрактерна анемија со екцес на бласти (РАЕБ-1)	Цитопении	5-9% бласти
Рефрактерна анемија со екцес на бласти (РАЕБ-1)	Цитопении	10-19% бласти
МДС со изолиран del(5q)	Норм/згол број на Тр	Изолирана делеција на 5q

Табела 1.7. Споредба меѓу ФАБ и Класификацијата на СЗО

ФАБ	Класификација на СЗО
Рефрактерна анемија (РА)	Рефрактерна цитопенија со еднолиниска дисплазија (РЦЕД) (Рефрактерна анемија, Рефрактерна неутропенија, и рефрактерна тромбоцитопенија)
Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС)	Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС) Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти – тромбоцитоза (РАРС-т) ентитет кој всушност е миелодиспластично/ миелопрлиферативно пореметување и вообичаено има JAK2 мутација
	Рефрактерна цитопенија со многулиниска дисплазија (РЦМД) го вклучува поттипот Рефрактерна цитопенија со многулиниска дисплазија и ринг сидеробласти (РЦМД-РС). РЦМД вклучува пациенти со патолошки промени кои не се ограничени на еритроидната лоза (т.е. миелоидни прекурсори и тромбоцитни прекурсори (мегакариоцити))
Рефрактерна анемија со екцес на бласти (РАЕБ)	Рефрактерна анемија со екцес на бласти I и II. РАЕБ беше поделен на РАЕБ-I (5-9% бласти) и РАЕБ-II (10-19% бласти), кој има полоша прогноза од РАЕБ-I. Ауерови стапчиња можат да бидат видени кај РАЕБ-II што го отежнува разликувањето од акутна миелобластна леукемија.
Рефрактерна анемија со екцес на бласти во трансформација (РАЕБ-Т)	Категоријата РАЕБ-Т беше елиминирана; овие пациенти сега се смета дека имаат акутна леукемија. 5q- синдромот, кој типично се гледа кај постари жени со нормален или висок број на тромбоцити и изолирани делеции на долгиот крак на 5 хромозом во клетките на коскената срцевина, беше додаден на класификацијата.
Хронична миеломоноцитна леукемија (ЦММЛ)	ЦММЛ беше отстранета од миелодиспластичните синдроми и ставен во нова категорија миелодиспластични/миелопрлиферативни преклопувачки синдроми.
	5q- синдром
	Миелодисплазија која не може да се класифицира (видена во случаи на мегакариоцитна дисплазија со фиброза и други)
	Рефрактерна цитопенија во детска возраст (дисплазија во детска возраст)

1.7. Развој на прогностичките скоринг системи за МДС

Постои еволуција и во развојот и на прогностичките скоринг системи, кои биле предложени за предвидување на преживувањето и прогресијата во АМЛ. (232)

Табела 1.8. Историски преглед на прогностичките скоринг системи за МДС

Прогностички систем	Автор	Списание година на публикување
Bournemouth	Mufti	Br J Haem 1985
Dutch	Kerkhofs	Br J Haem 1987
Sanz (Spanish)	Sanz	Blood 1989
Pavia	Cassano	Haematologica 1990
Rennes “3-D”	Goasquen	Leuk Res 1990
Düsseldorf	Aul	Leukemia 1992
Japanese	Toyama	Leukemia 1993
Hannover	-	-
Histopathology	Maschek	Eur J Haem 1994
Lille	Morel	Leukemia 1996
IPSS	Greenberg	Blood 1997
WPSS	Malcovati	J Clin Onc 2007
MDACC (Lower-risk)	Garcia-Manero	Leukemia 2008
MDACC (General)	Kantarjian	Cancer 2008
Modified WPSS	Della Porta	Haematologica 2009
Revised IPSS	Greenberg	Blood 2012

Оваа листа не ги содржи системите предложени за ХММЛ, како Bournemouth скорот и предлогот на MD Anderson за ХММЛ, бидејќи според СЗО не е класифициран во МДС.

1.7.2. Интернационален Прогностички Скоринг Систем (ИПСС)

Во 1997 година (врз база на податоци од 816 пациенти) е воведен Интернационалниот Прогностички Скоринг Систем (ИПСС). (228, 233) ИПСС се користи за да се процени прогнозата на новодијагностицирани пациенти со МДС. Врз основа на ИПСС скорот, историјата на болеста и личната опсервација, лекарот го одредува третманот на пациентите со МДС.

Како сигнификантни независни варијабли за утврдување на прогнозата за преживување и еволуција во АМЛ, ИПСС ги користи : процентот на бласти во коскената

срцевина, типот на хромозомски абнормалности во клетките и присуство на една или повеќе цитопении.

Секој индикатор е рангиран според тежината и тие вредности се комбинирани во ‘скор’. Скоровите се поделени во четири категории на ризик: 1- низок; 2 - интермедиерен – 1; 3 - интермедиерен – 2; 4 - висок. Првите две категории се опишуваат како групи со низок ризик, а последните две како групи со висок ризик.

Табела 1.9. Интернационален Прогностички Скоринг Систем

Скор	0	0,5	1,0	1,5	2
Бласти (КС)%	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Кариотип	Добар	Интермедиерен	Лош	-	-
Цитопенија	0/1	2/3	-	-	-

*Хб < 10г/Л, АБН < 1,8 x10⁹/Л и тромбоцити < 100 000 x10⁹/Л

Низок ризик (нормален,изолиран del(5q, изолиран del(20q), -Y)

Интермедиерен (останатите кои не припаѓаат на добар или лош)

Висок ризик (комплексен кариотип, > 3 абнормалности или аномалии на хромозом 7)

Табела 1.10. Вредност на скорот

Ризична група	Скор	Средно преживување (години)	Трансформација во АМЛ за 25% (год)
Низок ризик	0	5.7	9.4
Интермедиерен - 1	0.5 - 1.0	3.5	3.3
Интермедиерен - 2	1.5 - 2.0	1.2	1.1
Висок ризик	> 2.5	0.4	0.2

Пациенти со нормален кариотип, изолиран del(5q), del(20q) и –Y, имаат релативно добра прогноза (70%), додека пациенти со комплексен кариотип (три или повеќе хромозомски аномалии) или аномалии на хромозом 7 имаат релативно лоша прогноза (16%), а остатокот од пациенти имаат исход помеѓу претходните два (14%).

Според категориите на ИПСС - низок, интермедиерен-1, интермедиерен-2 и висок ризик, средното преживување е пресметано дека изнесува 8, 5.3, 2.2 и 0.9 години, соодветно. (233) Иако се правени напори да се додадат дополнителни независни прогностички варијабли на ИПСС, нивната практична вредност е скромна.

1.7.3. Прогностички Скоринг Систем адаптиран според СЗО (WPSS)

Malcovati и сор. го модифицирале ИПСС во Прогностички Скоринг Систем адаптиран според СЗО (WPSS) (231) со вклучување на оптоварувањето со трансфузии, заради сознанието дека тоа е независен прогностички фактор кај МДС.

Табела 1.11. Прогностички Скоринг Систем адаптиран според СЗО (WPSS)

Скор	0	1	2	3
СЗО тип	РА/РАРС/5q-	РЦМД/РЦМД	РАЕБ I	РАЕБ II
Кариотип (ризик*)	низок	интермедиерен	висок	-
Трансфузија#	не	да	-	-

*низок: нормален, del(5q), del(20q), -Y,

висок: абнормалности на хромозом 7, комплексен кариотип (≥ 3 аберации)

среден: сите други абнормалности

#Зависност од трансфузии: најмалку 1 трансфузија на 8 недели во период од 3 месеци

Табела 1.12. Вредност на скорот

Ризични групи	Скор
Многу низок ризик	0
Низок ризик	1
Среден ризик	2
Висок ризик	3 - 4
Многу висок ризик	5 - 6

Недостатоци на WPSS се потребата од Класификација според СЗО и претходни информации за потребите од трансфузии. Неодамна WPSS скорот беше модифициран со вклучување на хемоглобин наместо потребата од трансфузии. (235)

И ИПСС и WPSS се однесуваат на ново дијагностицирани пациенти за време на приемот. Пациенти со пролиферативни карактеристики и ХММЛ или пациенти кои претходно примиле терапија биле исклучени. (228)

1.7.4. M.D.Anderson Comprehensive Model-MDA-CSS (MDACC) модел

За да се надминат овие ограничувања во 2008 M.D.Anderson го креирале глобалниот MDACC модел - M.D.Anderson Comprehensive Model-MDA-CSS. (236) кој се базира на перформанс статус, возраст, тромбоцити, хемоглобин, процент на бласти во коскена срцевина, леукоцити и цитогенетика. Пациентите се стратифицирани во 4 категории на ризик: низок, интермедиерен-1, интермедиерен-2 и висок.

Табела 1.13. M.D.Anderson Comprehensive Model-MDA-CSS (MDACC) модел (114)

Прогностичка категорија	MDA-CSS –Прогностички вредности на скорот		
	1	2	3
Перформанс статус		≥ 2	
Возраст (години)	60 - 64	≥ 65	
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{L}$)	50 -59	30 - 49	<30
Хемоглобин (г/Л)		< 120	
% на бласти во КС	5 - 10	11 - 29	
Леукоцити ($\times 10^9/\text{L}$)		> 20	
Цитогенетика			Абнормалности на хромозом 7 или комплексни абнормалности
Претходни трансфузии	да		

Табела 1.14. Вредност на скорот

Категорија на ризик	Ризик скор
Низок	0-4
Интермедиерен-1	5-6
Интермедиерен-2	7-8
Висок	>9

Значењето на глобалниот MDACC модел е во тоа што овозможува евалуација на пациентите во било кој период во тек на болеста без потреба од Класификација СЗО.

1.7.5. M.D.Anderson модел за МДС со низок ризик (MDA Low Risk Model – LR-PSS)

Со тек на време станало јасно дека природниот тек на болеста кај пациенти со МДС со низок ризик е многу хетероген. (237) Во 2008 M.D.Anderson развиле нов прогностички систем за пациентите со низок ризик - MDA Low Risk Model – LR-PSS. Во него се земаат во предвид цитогенетика, возраст, хемоглобин, тромбоцити и процент на бласти во коскена срцевина. Има 3 категории на ризик: 1, 2 и 3. Во M.D.Anderson се анализирани пациенти со низок и интермедиерен-1 ризик според ИПСС во тек на 25 години. Утврдено е дека повеќето пациенти имале лоша прогноза со средно преживување помалку од 24 месеци, но трансформацијата во АМЛ се јавила само кај 10%. Тоа значи дека повеќето пациенти умреле од компликации на МДС (инфекции, крварења). Овие податоци укажуваат на бенефитот од рано лекување и дека специфични терапевтски алтернативи се неопходни за оваа група на пациенти, кои сочинуваат скоро 70% од сите пациенти со МДС. Со овој модел во иднина би можел да овозможи да се детектираат пациенти со лоша прогноза меѓу ниско ризичните групи кои би биле кандидати за рана алогена трансплантација или друга поагресивна терапија. (114)

Табела 1.15. M.D.Anderson модел за МДС со низок ризик

Прогностичка категорија	LR-PSS –Прогностички вредности на скорот	
	1	2
Цитогенетика	Абнормална или del(5q)	
Возраст (години)		≥ 60
Хемоглобин (г/дл)		30 - 49
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	50 - 200	< 50
% на бласти во КС	≥ 4	

Табела 1.16. Вредност на скорот

Категорија на ризик	Ризик скор
1	0-2
2	3-4
3	≥ 5

1.7.6. Ревидираниот ИПСС (Р-ИПСС)

На 11-от Интернационалниот симпозиум за МДС во Единбург во мај 2011 година Peter Greenberg и Detlef Haase (238) ги презентирале новите карактеристики на ревидираниот ИПСС (R-IPSS). Во 2012 е воведен ревидираниот ИПСС скоринг систем – Р-ИПСС кој вклучува цитогенетика, процент на бласти во коскена срцевина, хемоглобин, тромбоцити и неутрофили. Пациентите се групирани во пет категории на ризик: многу низок, низок, интермедиерен, висок и многу висок.

Табела 1.17. Р-ИПСС за МДС : вредности на прогностичкиот скор

Скор	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Цитогенетска група*	Многу добра	-	Добра	-	Интермед.	Лоша	Многу лоша
% бласти (КС)	< 2	-	> 2 - < 5	-	5 - 10	> 10	-
Хемоглобин	> 10	-	8 - <10	< 8	-	-	-
Тромбоцити	> 100	50 - <100	< 50	-	-	-	-
АБН	> 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

Многу добра= del(11q), -Y

Добра= нормален кариотип, del(20q), del(5q), del(12p), двојна вклучувајќи del(5q)

Интермедиерна= +8, del(7q), i(17q), +19 (било која друга изолирана или двојна)

Лоша= -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), двојни вклучувајќи -7/del(7q), комплексни:3 аберации

Многу лоша= комплексни > 3 аберации

Табела 1.18 Вредности на скорот

Прогностички групи	Скорови	Средно преживување (години)	Трансформација во АМЛ за 25% (год)
Многу добар	≤ 1,5	8,8	Не е постигната
Добар	2-3	5,3	10,8
Интермедиерен	3,5 - 4,5	3,0	3,2
Лош	5-6	1,6	1,4
Многу лош	> 6	0,8	0,73

Прогностичките модели се многу значајни во грижата на пациентите со МДС. Досега златен стандард беше ИПСС, кој сеуште е најшироко применуван, но сега е надграден со ревидираниот Р-ИПСС. Ниту еден од овие прогностички системи не ја вклучува молекуларната генетика. Меѓутоа, треба да се има во предвид дека околу половина од пациентите со МДС имаат нормален кариотип, а пациенти со идентични

хромозомски абнормалности се често клинички хетерогени. Генските мутации се уште не се вклучени во прогностичките скоринг системи, но изгледа дека имаат клучно влијание при одредување на клиничките типови и прогнозата, и да овозможи одредување на специфична терапија за пациенти со МДС. Секој од прогностички сигнификантните мутации најверојатно ги менуваат биолошките карактеристики и фенотипот на МДС на уникатен начин, како што е случај и со цитогенетските абнормалности, со комплексни интеракции меѓу генетските и епигенетските лезии. Така симплифициран прогностички скоринг систем би имал големо прогностичко значење. Еден пристап кон подобрување на ИПСС/Р-ИПСС би бил да се вклучат додатни варијабли: присуство или отсуство на мутации во еден од петте гени со независно прогностичко значење. Кај пациенти со МДС барем една мутација е утврдена кај 52% од пациентите, а мултипли генски мутации се најдени кај 18%. Најчести генетски лезии биле мутациите на гените TET2, ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, NRAS, JAK2, ETV6, CBL I IDH2. Од сите нив, мутации на гените TP53, RUNX1, EZH2, ETV6 и ASXL1 се најдени како сигнификантни независни предиктори за вкупното преживување со моделот на мултиврајантна регресиона анализа, кој ги вклучува и возраста и ИПСС ризик категориите како варијабли. Присуство на вакви мутации би довело до рекласификација на пациентите во следната повисока ИПСС/Р-ИПСС ризична група. (107) Со комбинирана анализа на состојбата на генските мутации и ИПСС/Р-ИПСС би можела да се подобри ризик стратификацијата.

1.7.7. Коморбидитети и индекси за коморбидитети

Имајќи ја во предвид возраста на пациентите со МДС, присуството на коморбидитети е предизвик за толеранцијата на терапијата и исходот. (239) Ниеден од претходните прогностички системи не ги вклучува коморбидитетите во природниот тек на болеста. За процена на коморбидитетите се употребуваат неколку прогностички системи како ‘myelodysplastic syndrome-specific comorbidity index’ (MDS-CI), ‘Charlson Comorbidity Index’ (CCI), ‘Hematopoietic Stem Cell Transplantation Comorbidity Index’ (HCT-CI или ACE-27), кои покажале сигнификантно прогностичко влијание врз преживувањето, независно од ИПСС. Во тие студии индексот на коморбидитетот дал додатни прогностички информации за преживување кај пациенти со ИПСС интермедиерен или висок ризик, но не и за пациенти со низок ризик. Но, во друга студија коморбидитетите (мерен со HCT-CI или CCI) бил значаен предиктор за вкупното преживување и

преживувањето без настани кај пациенти со низок ризик и интермедиерен-1, но не и за интермедиерен-2 и висок ризик. Коморбидитетите, исто така, довеле до дополнителни ризик стратификации меѓу WPSS категориите на ризик (многу низок, низок и интермедиерен, но не и за висок и многу висок ризик), со што се јавила потреба за изработка на МДС специфичен индекс за коморбидитети, што би можел да се користи поврзан со WPSS за процена на прогнозата. Имајќи ги во предвид состојбата на болеста (со WPSS) и коморбидитетите (со MDS-CI), може значително да се подобри ризик стратификацијата кај МДС. Ова ја покажува потребата од вклучување на скорот за коморбидитети во МДС. (240)

Засега, NCCN МДС панелот не дава специфични препораки за користење на оптимален индекс за пациенти со МДС. Сепак, евалуација на присуството и степенот на коморбидитети останува значаен сегмент во одлуката за третман на пациенти со МДС.

1.8. Прогностички фактори кај МДС

1.8.1. Возраст

Од пациентите со МДС 70% се постари од 70 години. Многу студии го потврдиле сигнификантното прогностичко значење на возраста и полот. (241,52) Сепак тие не се признаени како варијабли кај различни прогностички индекси, освен кај Шпанскиот скор, во пред цитогенетската ера. (52) Кај ниско ризичните групи помладите пациенти покажале подолго преживување, додека кај високо ризичните групи немало разлика. (242) Резултатите на Düsseldorf-ската група фокусирана на пациенти < 50 години покажале дека помлади пациенти од ниско ризичните групи имаат подобра прогноза отколку повозрасните од истите групи, додека возраста при дијагноза не влијаела на исходот кај пациентите со висок ризик. Повозрасни пациенти со повисок ИПСС скор имаат полоша прогноза. Пациенти со МДС постари од 65 години имаат 63% ризик од смрт. (157) Во некои студии е најдена инверзна корелација меѓу возраста и преживувањето. (243, 244, 240, 245) Ова би можело да ја рефлектира полошата толеранција на нарушената функција на КС како и влијанието на други асоцирани заболувања. (212) Во една поголема серија на пациенти спореден е морталитетот кај пациенти со споредлива возраст и пол. (246) Резултатите покажале дека понеповолниот исход кај постари мажи бил повеќе одраз на карактеристеките на популацијата, отколку на поагресивниот клинички тек на болеста.

1.8.2. Пол

Мажите имаат полоша прогноза од жените. (243, 228) Ова може донекаде да се објасни со подолгото очекувано преживување (higher life expectancy) на жените во индустриски развиените земји. (228, 246) Споредувајќи мажи и жени со МДС, сигнификантно пократко преживување е забележано кај мажи во ниско ризичните групи, додека кај високо ризичните немало разлика. Кај ниско ризичните групи помладите пациенти покажале подолго преживување, додека кај високо ризичните групи немало разлика. (247) Овие резултати индицираат инкорпорирање на полот и возраста во прогностичките индекси.

1.8.3. Поттипови според ФАБ класификацијата

Значењето на ФАБ класификацијата во однос на прогнозата се состои во следното:

1. разликува само две ризични групи: група со низок-ризик (РА и РАРС) и група со висок-ризик (РАЕБ и РАЕБ-Т) (243, 248)
2. веројатно заради разлики во дијагностичките критериуми и прогнозата на пациенти со ХММЛ била известувана,
3. кај РАРС ‘Düsseldorf’- ската група покажала јасни разлики во исходот на пациенти со чиста сидеробластна анемија, која се должи на дисеритропоеза, и пациенти со дисмиелопоеза, дистромбопоеза или двете (вистинска РАРС) и
4. постојат разлики во преживувањето и ризикот од леукемична трансформација меѓу пациенти кои припаѓаат на ист ФАБ поттип.

Ова покажува дека ФАБ класификација не е точна за предвидување на исходот кај индивидуални пациенти. (52)

1.8.4. Процент на бласти во КС

Повеќе од 5% бласти во коскената срцевина (КС) се сметаат за лош прогностички фактор за преживување и леукемична трансформација. (240, 243, 244)

1.8.5. Цитопени

Од параметрите на хемограмот тромбоцитите (Тр) и хемоглобинот (Хб) имаат поголемо прогностичко значење од апсолутниот број на неутрофилите (АБН). Од резултатите на повеќе студии може да се види дека колку се потешки цитопениите полошо е преживувањето (240, 243, 245, 249) и ризикот од леукемична трансформација. (243, 245)

- **Анемија** - е главна манифестација кај МДС. Присутна е кај преку 55% од пациентите со ‘de novo’ МДС. (250) Анемијата останува најчеста цитопенија кај ниско

ризичниот МДС. Тежината на анемијата при дијагноза е параметар кој корелира со зависноста од трансфузии и има прогностичко значење кај МДС. (228, 249) Анемијата е лош прогностички фактор за вкупното преживување кај МДС, дури и кај пациенти со низок и интермедиерен-1 ризик.

- **Тромбоцитопенија** - е многу честа кај МДС. Во студијата на Gonzalez-Porras и сор. се јавува кај 32.8%. Тешка тромбоцитопенија ($Tr < 30 \times 10^9/L$) била најзначаен перогностички фактор и имала негативен ефект кај пациенти со низок и интермедиерен-1 ризик, заради зголемениот ризик од крварење. (251)

- **Неутропенија** - е честа цитопенија кај МДС, и инфекциите се сериозни компликации. Неутропенија се јавува кај 50% новодијагностицирани пациенти со МДС, и тоа кај 70-80% високо ризични, и 15-20% ниско ризични пациенти со МДС. (226, 252)

1.8.6. Феритин

Покачени вредности на феритин, кои се резултат на неефективна еритропоеза и зголемена апсорпција на железо од цревата често се гледа кај пациенти со МДС кои не примиле трансфузија, што укажува дека оптоварувањето со железо учествува во самата патогенеза на болеста. (253) Прогностичката вредност на базичниот серумски феритин (СФ) е нејасна. Kikuchi и сор. ги евалуирале базичните вредности на СФ кај пациенти со МДС кои не примиле трансфузија. Вредноста на СФ кај високо-ризичните пациенти со МДС (интермедиерен 2/висок ризик) била сигнификантно повисока одколку кај ниско-ризичните пациенти. Вредноста на СФ кај пациенти со хромозомски абнормалности била повисока одколку кај пациенти со нормален кариотип. Кога пациентите биле поделени на две групи, со $СФ < 500 \text{ ng/ml}$ и $СФ \geq 500 \text{ ng/mL}$, преживувањето било подолго кај пациентите од првата група. Преживувањето без леукемија било значително подолго кај групата со понизок СФ. Затоа СФ може да биде прогностички фактор за вкупното преживување и преживување без леукемија. (253) Пациентите со МДС кои се трансфузионо зависни се предодредени да развијат оптеретување со железо. Дијагнозата се базира на анамнестичките податоци за трансфузија и нивото на серумскиот феритин. Повеќе студии покажале дека оптоварувањето со железо е независен прогностички фактор кај МДС. Хелаторната терапија се препорачува по 20 трансфузии на еритроцити кај ниско ризични пациенти, а исто така и кај високо ризични со одговор на терапија и/или кандидати за алогена трансплантација. (254)

Оптоварувањето со железо често се случува кај пациенти со МДС (255), а се должи на чести трансфузии, а во помал степен и на зголемена апсорпција како последица на неефективна еритропоеза. (256, 257) Поновите податоци покажуваат дека има влијание и на преживувањето и на преживувањето без леукемија. (232) Иако пролонгирани трансфузии на Ер се главниот причинител, многу пациенти изгледа дека развиваат оптеретување со железо во раната фаза на болеста, пред да се започне со трансфузии. (257) Се претпоставува дека во тоа може да има улога нарушената продукција на hepcidin, клучен хормон во регулирање на хомеостазата на железото. (256, 258) Hepcidin е мал пептид кој се врзува за неговиот рецептор ferroportin кој е високо експримиран на мембраната на клетките вклучени во метаболизмот на железото, како што е апсорпцијата од страна на дуоденалните ентероцити и макрофаги кои ги фагоцитираат остарените еритроцити. (259) Ferroportin, единствениот познат клеточен експортер на железо кај рбетниците, се внесува и разградува по врзувањето со hepcidin, (260) што резултира со прекин и на апсорпција на железо внесено со исхрана и со ослободување на железо од макрофагите. Регулацијата на hepcidin е комплексна и посредувана од стимулуси со спротивен ефект. (258, 261) Зголеменото ниво на железо во хепар и плазма хомеостатски индуцира синтеза на hepcidin, исто како и инфламацијата, додека еритропоетската активност ја супримира продукцијата на хормонот. (261) Тоа доведува до покачување на нивото на железо потребно за еритропоезата преку зголемена апсорпција и ослободување од макрофагите. Овој ефект е особено значаен кај заболувања со неефективна еритропоеза, каде еритроидните прекурсори маасивно се зголемуваат, но наместо да созреваат, се подложени на апоптоза. Се претпоставува дека 'growth differentiation factor' 15 (GDF-15), протеин кој го продуцираат еритроидните прекурсори, е главен супресор на hepcidin кај β -таласемија (262) но податоците за други состојби со неефективна еритропоеза не се толку конклузивни (263) Се до скоро, клиничките студии за hepcidin кај луѓе биле спречени поради недостаток на соодветни тестови. (264) Оптоварувањето со железо го зголемува ризикот од инфекции и негативно влијае на прогнозата на пациентите со МДС, особено кај оние со алогена трансплантација. (265)

1.8.7. Трансфузиона зависност (ТЗ)

Многу често на пациентите со МДС им се потребни трансфузии на крв. Околу 22% од ниско ризичните групи и 88% од високо ризичните групи се зависни од трансфузии. Во

една студија околу 65% од пациентите примиле трансфузии на крв. (266) ТЗ е независен ризик фактор за преживување кај изолирана del(5q) и рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС). (267, 268) Зависноста од трансфузии сигнификантно го зголемува ризикот од смрт кај пациентите со МДС. (241) Овие пациенти имаат поголема преваленца на срцеви заболувања, дијабет, диспнеа, хепатални заболувања и инфекции од нетрансфундирани пациенти со МДС. (157) Акумулацијата на железо во хепар резултира со формирање на колаген и портална хипертензија 2 години од започнување на давањето трансфузии и води кон сигнификантно хепатално оштетување и хепатална инсуфициенција. (269) Кај срцето е асоцирана со аритмии и срцева слабост. Железото се акумулира и во панкреасот, тироидната жлезда и други ендокрини органи и доведува до нивна дисфункција. Преживувањето е сигнификантно скратено кај пациенти со документирано оптоварување со железо. Во една студија кај која прагот на феритин од 1000µg/L е земен како граница меѓу умерено и значително оптоварување со железо, најден е 'hazard ratio' (HR) од 1,3 за секои 500 µg/L зголемување на нивото на феритин над прагот по приспособување на трансфузионото оптоварување. Кардијалната смрт била многу почеста кај трансфузионо зависни пациенти. Оптоварувањето со железо негативно се одразува и на успехот од трансплантација и може да биде ризик фактор за габични инфекции (270) и синусоидален опструктивен синдром. И ТЗ и оптоварувањето со железо се ризик фактори асоцирани со трансформација во АМЛ и со скратено преживување. ТЗ сама по себе може да биде лош прогностички фактор, бидејќи со избегнување на трансфузии се подобрува преживувањето преку редукција на ризикот од оптоварување со железо. (232, 142) Прогнозата на пациенти со 'de novo' МДС кои се ТЗ и добиваат супортивен третман е полоша од пациентите кои се трансфузионо независни (ТН). Во една студија на пациенти со 'de novo' МДС, анализата на влијанието на ТЗ на исходот по високо дозна терапија и алогена трансплантација (PBSCT). Веројатноста за 3 годишно преживување не се разликувала сигнификантно кај пациенти кои биле ТЗ од ТН пред PBSCT. Но, оптоварувањето со трансфузии кое се рефлектира преку нивоата на СФ, корелирало со поголема веројатност за GVHD и повисок индекс на коморбидитети, а преживувањето било полошо кај пациенти со СФ >1000 µg/L пред PBSCT. (265)

Зависноста од трансфузии, независно од ИПСС, е покажано дека има негативно влијание врз преживувањето кај пациенти кои не биле трансплантирани. (232) Причината

не е сосема јасна. ТЗ пациенти може да бидат со погресивна болест. Може да се ало-сензибилизирали со трансфузии, или може да страдаат од токсичниот ефект на оптоварувањето со железо. Наодите за негативниот ефект на ТЗ на прогнозата доведе до креирање на WPSS, кој ги спојува параметрите од класификацијата на МДС според СЗО со ИПСС, со тоа што ТЗ го завзема местото на категоријата цитопенија. (231)

Анамнезата за трансфузија на еритроцити пред трансплантација и СФ имаат сигнификантно прогностичко значење кај пациенти со миелодиспластичен синдром кои ќе кај кои ќе се изврши алогена трансплантација, предизвикувајќи сигнификантен пораст на морталитетот (кој не е поврзан со релапс). (271)

Во ретроспективна студија на адултни пациенти со РАРС, стејцирањето со ИПСС било високо предиктивно во однос на преживувањето. ТЗ при дијагноза, но не и дозите на трансфузии на ЕР во текот на болеста биле независно асоцирани со полошо преживување. Ова покажува дека не постои корелација меѓу преживувањето и новото на СФ, мерени при дијагноза и во тек на следење. Слично, немало разлика во преживувањето кога пациентите биле стратифицирани според нивото на СФ ≤ 1000 ng/mL при дијагноза или за вредности < 1000 , $1000 - 5000$, или $> 5,000$ ng/mL во тек на следење. Ова не се сложува со мислењето дека трансфузионата хемосидероза е лош прогностички фактор кај МДС со добра прогноза. (272)

Бидејќи е покажано дека нивоата на СФ пред трансплантација се асоцирани со значајно пократко преживување (заради зголемен NRM) (270), Platzbecker и сор. сакале да одредат во нивната кохорта дали феритинот како показател на ТЗ корелира со исходот на тие пациенти со МДС, кои во најголем дел не примале хелатори (само 8 пациенти примиле хелатори пред PBSCT. Како и што се очекувало, имало статистички сигнификантна разлика во нивоата на СФ меѓу ТЗ и ТН. Во клиничката пракса $1000 \mu\text{g/l}$ е граница кога се почнува со терапија со хелатори. Затоа пациентите се групирани зависно од нивото на СФ под и над $1000 \mu\text{g/l}$. Пациентите со СФ над $1000 \mu\text{g/l}$ Имале сигнификантно пониско 3 годишно преживување од пациентите со пониски нивоа на СФ. Иако инциденцата на NRM и релапс се поголеми во групата со ниво на СФ $> 1000 \mu\text{g/l}$, разликата не е статистички сигнификантна. Анализата е направена и кај пациенти со СФ $> 2500 \mu\text{g/l}$. Armand (7) Три годишното преживување било сигнификантно пократко меѓу пациенти со феритин над нормала. Инциденцата на релапс била слична во двете групи, која е наспроти мислењето

дека постои корелација меѓу повисокото ниво на СФ и зголемен ризик, кое е поткрепено со отсуството на корелација меѓу стадиумот на болеста и нивото на СФ. NRM е повисок кај пациенти со ексцес на феритин. Стапките на акутен GvHD градус II–IV со СФ > 2500 $\mu\text{g/l}$ (но не и >1000 $\mu\text{g/l}$) биле сигнификантно повисоки кај пациенти со пониско ниво на СФ, а не се видени разлики кај хроничен GVHD. (265)

Оптоварувањето со железо може да доведе до хронично оштетување во многу органи. Sorror и сор. покажале дека коморбидитетите пред трансплантација, вклучувајќи ја нарушената функција на разни органи, има значајно влијание на исходот од трансплантација. Тие анализираше дали нивоата на СФ корелираат со НСТ - CI Sorror. Резултатите покажуваат дека оптоварувањето со железо е значајно асоцирано со повисок НСТ-CI. (273)

1.8.8. Лактат дехидрогеназа - ЛДХ

Лактат дехидрогеназа (ЛДХ) е параметар кој треба да се признае како прогностички фактор кај МДС. Една германска студија ја потенцира поврзаноста меѓу нивоти на ЛДХ и преживувањето. Нивото на ЛДХ може да го одразува степенот на неефективна хематопоеза и леукемично оптоварување, како одраз на зголемениот клеточен ‘turn- over’. (240) Прогностичкото значење на ЛДХ е испитано во кохорта на пациенти со ‘de novo’ МДС. Значајни разлики во активноста на ЛДХ се најдени меѓу ФАБ поттиповите и ИПСС групите. Вредност на ЛДХ $\geq 300 \text{ U/l}$ е асоцирана со сигнификантно пократко преживување во споредба со вредности < 300 U/l. Освен тоа, вредности на ЛДХ $\geq 300 \text{ U/l}$ се асоцирани со редуцирано преживување без АМЛ кај пациенти со МДС. Вклучувањето на ЛДХ како додатна варијабла во ИПСС резултира со подобра прогноза во однос на преживувањето, но не и во однос на прогресија во АМЛ. Податоците покажуваат дека ЛДХ $\geq 300 \text{ U/l}$ кај МДС се асоцирани со сигнификантно пократко преживување и зголемен ризик од трансформација во АМЛ. ЛДХ треба да се смета за значаен прогностички фактор кај МДС. (274)

Резултатите од студија на Zhang и сор. покажале дека средна вредност на ЛДХ при дијагноза било 214 U/L, средно време на преживување кај пациентите со ЛДХ (> 240 U/L) било 25.6 месеци, кое е значително пократко од она на пациентите со нормална вредност на ЛДХ (56.8 месеци). Според ИПСС, покачено ниво на ЛДХ е забележано кај високо ризични пациенти и пациенти во интермедиерна група II отколку во ниско ризичната

група. Нивото на ЛДХ кај пациенто со МДС во прогресија било покачено. Со мултиваријантна анализа е покажано дека зголемено ниво на ЛДХ е независен прогностички фактор. (275)

Во студијата на Moop и сор. е анализиран исходот на 126 пациенти со МДС третирани со azacitidine во периодот 2006 до 2008 година. Пациенти со повисоко ниво на ЛДХ за време на дијагнозата покажале полошо преживување (13.9 месеци), за разлика од пациенти со нормално ниво на ЛДХ (20.6 месеци). Мултиваријантната анализа открила дека високи вредности на ЛДХ и групи со висок и многу висок ризик според WPSS биле асоцирани со лошо преживување, додека одговорот на azacitidine бил идентификуван како добар прогностички фактор за преживување. Додека ризичните групи пред третман и иницијалното ниво на ЛДХ биле потврдени како значајни прогностички фактори за исходот на пациентите со МДС третирани со azacitidine, сеуште се неопходни поефикасни средства за превенција на прогресијата на болеста. (276)

1.8.9. Албумини

Во студијата на Komrokji и сор. анализирале пациенти со МДС за да го евалуираат односот меѓу серумскиот албумин (СА) при дијагноза и преживувањето. Пациентите биле стратифицирани во три групи според концентрацијата на СА (≤ 35 , 36-40 и >40 г/Л). Две третини од пациентите биле со низок скор или интермедиерен -1 според ИПСС. Средното преживување според концентрацијата на СА (≤ 35 , 36-40 и >40 г/Л) била 11, 23 и 34 месеци, соодветно, додека стапката на прогресија во АМЛ била најголема кај пациентите со низок СА (≤ 35 г/Л). Нивото на СА нуди прогностичка дискриминација за исходот кај ниско и високо-ризичните ИПСС групи, како и кај МД Андерсон моделот. Во мултиваријантна анализа СА бил сигнификантен независен прогностички фактор за преживување. Истражувањата покажале дека хипоалбуминемијата е независен прогностички фактор. (277)

1.8.10. Ниво на средниот корпускуларен волумен (MCV)

Wang и сор. го анализирале прогностичкото значење на средниот корпускуларен волумен (MCV) кај 164 адултни пациенти со МДС со абнормален кариотип. Средното преживување на пациентите со макроцитоза > 100 fl било сигнификантно подолго (31,0 месец) отколку кај пациентите со $MCV < 100$ fl (16,5 месеци). Мултиваријантната анализа покажала дека $MCV < 100$ fl, покрај ниското ниво на хемоглобин, повисокиот процент на

бласти во КС и комплексен кариотип се независни прогностички фактори кои влијаат на преживувањето. (278)

1.8.11. Коморбидитети

Инциденцата на МДС расте со возраста, а со тоа и преваленцата на коморбидитети. Околу 50% од новодијагностицираните пациенти со МДС при презентација имаат еден или повеќе коморбидитети, најчесто срцево заболување или дијабет. Срцевите заболувања се најчест коморбидитет и најважна причина за смрт која не е поврзана со леукемија. Конгестивна срцева слабост, пулмонална и хепатална нсуфициенција, крварење и солидни тумори се опишани како главна причина за не-леукемична смрт. (279) И хипертензија е опишана како најчеста причина за смрт кај 37% во студијата на Naqvi и сор. (239) коморбидитетите се значајни и независни предиктори кај МДС. На пример конгестивна срцева слабост (КСС) и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) се асоцирани со скратено преживување, додека дијабетот и цереброваскуларните заболувања не ја менуваат прогнозата кај пациенти со МДС. (280) Овие податоци не изненадуваат бидејќи КСС и ХОББ значајно се влошуваат при анемија и инфекции. Исто така, пациентите со МДС во трансформација во АМЛ, присуството на КСС ја ограничува администрацијата на антрациклини. Коморбидитетите имаат статистички сигнификантна лоша прогноза врз преживувањето кај групите со интермедиерен ризик 1 и 2 како и кај високо ризичните групи, но не и кај оние со низок ризик. Пациентите со тешки коморбидитети имаат 50% пократко време на преживување, независно од возраста и ИПСС ризик скорот. Процена на тежината на коморбидитетите помага да се предвиди преживувањето кај пациентите со МДС. (239) Во една ретроспективна студија на нетретиран МДС со низок или интермедиерен-1 ризик инфекциите биле примарна причина за смрт кај 38%, следени од трансформација во АМЛ(15%) и крварење (13%).(281) Имајќи во предвид дека повозрасен пациент со МДС вообичаено има ≥ 3 коморбидитети, неопходно е да се процени нивното влијание и меѓусебна интеракција врз прогнозата кај овие пациенти. (282)

1.8.12.1. Хромозомски абнормалности

Хромозомските абнормалности играат одлучувачка улога во одредување на ризик стратификацијата и се вклучени во сите прогностички фактори. Тоа се базира на неколку

големи студии каде цитогенетски абнормалности се покажале како сигнификантни независни прогностички фактори. (228, 283, 284)

- **Добра прогноза** - За разлика од АМЛ каде пациентите со нормален кариотип имаат интермедиерна прогноза, и прогнозата зависи од присуството на дополнителни молекуларни промени, кај МДС нормален кариотип е асоциран со добра прогноза. Абнормалности кои се со добар ризик се $\text{del}(5q)$ и $\text{del}(20q)$, како и губиток на Y хромозомот, иако за последниот постои дебата дали е абнормалност која зависи од возраста или е навистина клонален маркер.

Шпанската група идентификувала нови цитогенетски абнормалности со добра прогноза $\text{del}(12p)$ и $\text{del}(11q)$. (283) Во Германско-Австриската мултицентрична студија биле идентификувани следните цитогенетски абнормалности со добра прогноза, со средно преживување од 32 месеци до 9 години: нормален кариотип, $t(1q)$, $5q^-$, $t(7q)$, $9p^-$, $12q^-$, $t(15q)$, $t(17q)$, $20q^-$, $+21$, -21 , $-X$, $-Y$. Но, прогнозата била добра кога била присутна уште само една дополнителна абнормалност. (285)

- **Интермедиерна прогноза** - Во повеќето студии тризомија 8 имала интермедиерна прогноза. Се додека Шпанската група не ги објавила податоците од нивната студија, знаењето за цитогенетски абнормалности со интермедиерна прогноза било ограничено. Кај ИПСС абнормалности кои не припаѓаат на групата со добра (изолиран $5q^-$, $20q^-$, и губиток на Y-хромозом) и лоша прогноза (комплексни абнормалности ≥ 3 или абнормалности на хромозомот 7) биле сметани за абнормалности со интермедиерна прогноза, не базирани на податоци за преживување, туку по дефиниција. (228) Во податоците на Шпанската група, Solé и сор. детектирале нови абнормалности со интермедиерна прогноза (абнормалности на 3q, тризомија 9, транслокации на 11q, и делеции на 17p). (283) Резултатите на White и сор. (286) и Toyama и сор. (287) кои ги идентификувале $-7/7q^-$ и $12p^-$ и тризомија 21, како абнормалности со интермедиерна прогноза не биле потврдени од другите студии. Германско - Австриската мултицентрична студија идентификувала абнормалности со интермедиерна прогноза кои не биле многу чести. Средното преживување било 23-26 месеци кај пациенти со тризомија 8 и $\text{del}(11q)$ - (група со интермедиерна-1 прогноза). Нешто полоша прогноза со средно преживување од 14-20 месеци било идентификувано кај транслокации на 11q23, абнормалности на

хромозомот 3q, тризомија 19, делеции на 7q и комплексни абнормалности со 3 различни абнормалности и монозомија 7 (група со интермедиерна - 2 прогноза). (288)

• **Лоша прогноза** - Постои консензус во сите публикации дека комплексните абнормалности ја карактеризираат подгрупата на МДС со лоша прогноза и со средно преживување под 1 година. (287, 289) Под терминот “комплексни” се подразбираат 3 или повеќе абнормалности. Кај пациенти со МДС средното преживување е сигнификантно редуцирано на 17 месеци кога се присутни 3 или повеќе абнормалности, се до 9 месеци кога се присутни 4 или повеќе абнормалности. (288) Покрај комплексните промени, парцијална или тотална монозомија 7 се смета за аномалија со лоша прогноза. (283, 289-291) Кај ИПСС било која аномалија на хромозом 7 се смета за лоша прогноза. (288) Во Германско - Австриската мултицентрична студија -7/7q- покажала сигнификантно подобра прогноза (14 и 19 месеци преживување, соодветно) во однос на групата со комплексни абнормалности (4 или повеќе) со преживување од 8,7 месеци и била класифицирана во групата со интермедиерна - 2 прогноза. Наодите на Тоуама и сор. (287) кај кои пациентите со тризомија 8 или делеција 20q имале лоша прогноза, не било потврдено од други групи. Solé и сор. Забележале средно преживување помалку од 12 месеци за пациенти со iso(17q). (283) Други самостојни хромозомски абнормалности покрај -7 и del(7q) со лоша прогноза се iso(17q) и del(12p). (228, 289, 292, 293) Прогностичкото значење на други самостојни и не многу чести абнормалности сèуште е непознато, и треба да биде евалуирано во поголеми серии. Честиот наод на комплексни цитогенетски абнормалности кај сМДС може делумно да го објасни нивниот лош исход. (294) Присуство на два хромозомски дефекти претставува независен приогностички фактор за лоша прогноза. (75)

5q-синдром е најчеста абнормалност кај МДС (30%) и е асоциран со поиндолентен тек на болеста со релативно добра прогноза, и пациенти со del(5q) МДС често имаат одговор на терапија со имуниот модулатор lenalidomide. (64, 65) Ретка е клонална еволуција и трансформација во акутна леукемија. 5q-синдромот е асоциран со подолго преживување. (76, 292) 5q- како изолирана аберација има долго преживување. Многу пациенти со del(5)(q12q32) манифестираат присуство на дополнителни аберации и кратко преживување. Врз основа на овие резултати предложени се следните хипотези: 1) преовладување кај жените на 5q- се должи на подолгото преживување на жените

воопшто, а не на зголемената инциденца кај жените, 2) некои 5q имаат висока дијагностичка специфичност, влијаат на развојот на дополнителни хромозомски аберации и всушност имаат главно прогностичко значење. (295) Делеција на 5q12 е независен добар прогностички фактор и жените со оваа аберации преживуваат подолго. (295) Прогнозата на делециите на 5q кај МДС е најчесто поволна, ако не се дел од комплексни абнормалности, но само со една дополнителна абнормалност прогнозата значително се влошува. (296, 297)

Абнормалности на хромозомот 7 - Монозомија 7 е втората најчеста хромозомска абнормалност кај МДС, присутна во 25% случаи од оние со абнормален кариотип. Може да биде тотална или парцијална, и кога е парцијална различни делеции на делови од долгиот крак доведуваат до губиток на генетски материјал со различна големина. Досега не се забележани сигнификантни разлики во однос на прогнозата меѓу тоталната и парцијалната монозомија 7. Асоцирани со лоша прогноза. (292, 298-300) Кај монозомија 7, додатните абнормалности немаат толку големо влијание на прогнозата, бидејќи монозомија 7 и како изолирана абнормалност има сигнификантно лоша прогноза. Чести се мултипли клонови како одраз на генетската нестабилност. Присуството на абнормалности на хромозомот 5 и 7 биле асоцирани со лоша прогноза кај МДС и АМЛ. (287, 292, 298, 299, 300) Пациентите со del (7)q и -7 се сензитивни на инфекции, резистентни се на терапија и имаат лоша прогноза (кратко преживување или леукемична трансформација). (301)

Миелоидните клетки кои имаат монозомија 7 се особено осетливи на стимулација со G-CSF and granulocyte-macrophage CSF (GM-CSF) 'in vitro' (296, 302) и 'in vivo'. (303)

Тризомија 8, како и монозомија 7 се најчестите хромозомски аберации кај МДС. Во повеќето студии тризомија 8 имала интермедиерна прогноза. (63)

del(20q) се јавува кај ~5% од случаите со примарен МДС. Како изолирана аномалија del(20)(q) има добра прогноза. (63, 233, 304)

del(13q) може да биде изолирана аномалија или асоцирана со други кариотипски аберации. Засега нема прецизна морфолошка корелација. (63)

Интерстицијална делеција на долгиот крак на хромозомот 11, **del(11q)**, со прекин на q14 и q23 се типично асоцирани со МДС со ринг сидеробласти и се дијагностицирани како РАРС според ФАБ класификацијата. Хромозомските транслокации кои го вклучуваат

11q23 се чести кај акутна монобластна леукемија. Мал дел од хематолошките неоплазми со 11q23 имаат почетна презентација како МДС, некои како сМДС. (63)

Инверзијата на долгиот крак на хромозом 3 - **inv(3)(q21q26)**, или транслокацијата помеѓу двата хомоложни хромозоми 3 - **t(3;3)(q21;q26)** може да биде асоцирана со МДС или АМЛ со пореметување на тромбоцитите изразена преку зголемен број на тромбоцити, дисмегакариопоеза и лоша прогноза. (63)

Кај помлади пациенти со хипоцелулрана КС, парцијална **тризомија 1q** изгледа дека доведува до неагресивен тек на болеста. (305)

Аномалијата 17p се наоѓа најчесто кај сМДС/АМЛ по хемотерапија и/или радиотерапија, вообичаено асоцирана со други комплексни хромозомски аномалии и со лоша прогноза. (63)

ИПСС (Интернационалниот Прогностички Скоринг Систем) го смета **del(Y)** како група со поволна прогноза. (63)

Голем број на студии, како и податоците од International Workshop покажуваат дека извесни цитогенетски абнормалности, особено рекурентни транслокации, ретко се гледаат кај МДС. (233, 287, 292, 298)

Една студија на монојадрени клетки од коскена срцевина на пациенти со МДС е покажано дека профилот на генската експресија бил како АМЛ кај 23% од пациенти, како МДС кај 50%, а нелеукемичен кај 24%, наод кој ја поткрепува тезата за интринсични прелеукемични варијанти. Генски профил како кај АМЛ е најден кај 68% од пациентите со РАЕБ-2, кој носи голем ризик од леукемична трансформација, додека 86% од пациентите со РАРС се класифицирани како да имаат генски профил за МДС. Пациентите со МДС кои имале генски профил како АМЛ имале кратко преживување без леукемија, додека АМЛ не се развил кај ниеден пациент со нелеукемичен генски профил во тек на 5 години.

Повторувани цитогенетски студии во тек на следење на пациентите се од големо прогностичко значење. Појавата на хромозомски абнормалности кај пациенти кои претходно имале нормален кариотип или појава на дополнителни аберации се асоцирани со прогресија во поагресивен ФАБ поттип или еволуција во АМЛ и пократко преживување. (306, 307) Тоа може да биде од особено значење кај пациенти со РА и РАРС. (308) Но, треба да се нагласи дека хромозомската нестабилност не значи секогаш

тенденција за трансформација во АМЛ. Всушност, најголем број пациенти со МДС не покажуваат хромозомски промени за време на трансформацијата во АМЛ. (306, 309)

1.9.13. Мутациите на гени

Прогностичкото значење на ‘point’ мутациите кај пациенти со МДС може да произлезе од асоцијацијата на овие мутации со ризик факторите, вклучувајќи ги кариотипот, процентот на бласти и цитопениите, кои се вклучени во постоечките скоринг системи како ИПСС. Затоа се споредени клиничките карактеристиките на пациентите кои имале вакви мутации со тие кои немале. Мутираниите гени кои се силно асоцирани со специфични кариотипски групи се TET2 и TP53. Мутации на TET2 се јавуваат кај пациенти со нормален кариотип, додека TP53 мутациите се силно асоцирани со комплексен кариотип. 24% од пациентите со TP53 мутации имаат абнормалности на хромозомот 17, што укажува на фактот дека мутациите и хромозомскиот губиток често се јавуваат заедно. TP53 мутациите се предиктори на лоша прогноза со пократко преживување и пократок период на прогресија како и зголемена стапка на леукемична трансформација. (142, 114, 310) Мутациите на EZH2, кој се наоѓа на дисталниот дел на хромозомот 7q, не се асоцирани со делеции на 7q. Bejar и сор. (107) констатирале дека мутациите на RUNX1, TP53, и NRAS се силно асоцирани со тешка тромбоцитопенија. Овие наоди покажуваат дека асоцираноста на некои мутации со лошото преживување може индиректно да се одрази на ИПСС заради асоцираноста со цитопении, процентот на бласти и кариотипот. Во студијата на Bejar et al. идентификувани се ‘point’ мутации во 18 гени, вклучувајќи и 2 (ETV6 и GNAS) што претходно не биле опишани. Утврдиле дека повеќето од овие генетски мутации силно корелираат со клиничките карактеристики, вклучувајќи и специфични цитопении, процентот на бласти, цитогенетските абнормалности и вкупното преживување. Со мултиваријантна анализа мутациите во пет гени: TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, и ASXL1 биле независно асоцирани со намаленото вкупно преживување. Овие наоди покажуваат дека мутациите во специфични гени можат да ја објаснат клиничката хетерогеност на МДС и дека идентификацијата на овие абнормалности би го подобрило предвидувањето на прогнозата на пациентите со МДС. Прогностички сигнификантни соматски мутации се случуваат кај пациенти од сите ризични групи. Повеќето пациенти со мутации на EZH2 или ASXL1 имаат низок или интермедиерен 1 ризик според ИПСС. Присуство на EZH2 мутација е силно асоцирано со

намалено вкупно преживување. ASXL1 како втор најчест мутиран ген придонесува за дополнителен ризик кај најголем број пациенти. Затоа, на ниско ризичните пациенти со МДС кои имаат мутации на EZH2 и ASXL1 може да им биде потребна поагресивна терапија отколку што би било предвидено според ИПСС. TP53 мутациите се опсервирани кај пациенти со интермедиерен-2 или висок ризик според ИПСС (79%) и се силно асоцирани со тромбоцитопенија, зголемен процент на бласти и комплексен кариотип. Иако овие параметри се интегрирани во ИПСС, TP53 мутациите остануваат силно асоцирани со пократко вкупно преживување по адаптирање според IPSS, покажувајќи дека овие мутации влијаат негативно на преживувањето на други начини. Пациенти со TP53 мутација и комплексен кариотип имаат мутации и во други гени, сугерирајќи дека оваа група може да се смета дека има посебна молекуларна поткласа на МДС со уникатен патогенетски механизам.

TET2 мутациите се најчеста генетска абнормалност. (107) Овие мутации не биле силно асоцирани со клиничките карактеристики како цитопенији или процент на бласти, наоди што се конзистентни со наодите дека TET2 мутациите се случуваат кај различни миелоидни неоплазми, вклучувајќи ги и МПС, кои не се карактеризираат со пореметувања во диференцијацијата.

Повеќе од една четвртина од тие примероци (26%) имале две различни TET2 мутации, сугерирајќи дека биалелниот губиток на 'wild-type' TET2 придонесува во патогенезата на МДС во некои случаи. Иако добивањето на TET2 мутациите се чини дека се значаен настан во патогенезата и трансформацијата на МДС, прогностичкото значење останува нејасно. Некои студии покажуваат поволна прогноза, додека други студии не покажуваат прогностичко значење кај МДС. (311, 312) За разлика од други претходно објавени студии на помали серии, ниту моноалелни ниту биалелни мутации се асоцирани со ИПСС ризичните групи или со вкупното преживување.

Мутациите во ASXL1 и EZH2 се асоцирани со клинички фенотипови, вклучувајќи го и вкупното преживување, што се разликува од тие на TET2 мутациите, сугерирајќи дека овие гени учествуваат во клеточната трансформација кон МДС. Мутациите на EZH2, DNMT3A, ASXL1 и IDH1/2, како и TET2, најчесто мутирани гени кај МДС, сите се вклучени во епигенетската регулација. Мутациите како ASXL1, RUNX1, EZH2, ETV6/TEL

и TP53 имаат негативно влијание на вкупното преживување. Мутациите на RUNX1, NRAS и TP53 се асоцирани со тешка тромбоцитопенија и покачен процент на бласти. (107)

IDH1/2 се најдени кај ~12% од пациенти со МДС. Повисок процент е најден кај високо ризичен МДС (23% кај RAEB-2) и 10-20% кај сАМЛ. (107) Мутациите се асоцирани со кариотип со интермедиерен ризик (313)

Присуството на мутации во гените од метилацискиот метаболизам се асоцирани со подобар одговор на HMT (10). Овој податок може да послужи при одлуката за нови агенсии насочени кон специфичните генски мутации. Кај клетки на АМЛ кои носат IDH1/2 мутации е утврдено дека се осетливи на DOT1L инхибитори. DOT1L е хистонска метилтрансфераза одговорна за триметилација на хистон 3 на лизин 79 (H3K79). (314)

Присуството на SF3B1 мутациите носи поповолна прогноза, со помалку цитопении и подолг преживување без случувања споредено со пациентите кај кои отсутствуют мутациите. (123) SF3B1 е најчест ген кој е мутиран кај МДС и прв ген асоциран со специфична МДС морфологија, ринг сидеробласти. (123) SF3B1 е првиот мутиран ген независно асоциран со поволна прогноза кај не-ХММЛ МДС. SF3B1 мутациите се чести кај МДС со низок ризик и се асоцирани со РС, додека U2AF1 и SRSF2 мутациите се асоцирани со МДС со висок ризик. Прогнозата на SF3B1 мутациите кај МДС е добра, додека кај лимфоидните пореметувања е лоша. (127, 128) SF3B1 мутациите се случуваат кај 68-75% од пациентите со РАРС и 81% РАРС-Т (123, 129), а се ретки кај други заболувања. (130) Пациентите со РАРС/-Т кои имаат SF3B1 мутација имаат поволен исход. (129) Друга студија покажала дека немаат влијание на преживувањето и трансформацијата во АМЛ на пациентите со МДС. (131) Пациентите со SF3B1 мутација даваат подобар одговор на HMT и првичните податоци говорат дека SF3B1 мутациите овозможуваат подобар одговор на стимулирачките агенсии на еритропоезата. (129)

DNMT3A мутациите покажуваат висока експресија без разлика на процентот на бласти, ја супримираат диференцијацијата на ХСК и се асоцирани со лоша прогноза и брза прогресија во АМЛ. (109, 118) Значењето на DNMT3A мутациите е во фактот што HMT се сметаат за едни од првите лекови во третманот на МДС и делуваат така што ја менуваат нарушената метилација преку инхибиција на DNMT. Присуството на DNMT3A и TET2 мутациите обезбедува подобар одговор на DNMT-инхибитори. Itzykson и сор. (316) 2011 покажале дека пациентите со МДС со висок ризик кои носат

TET2 мутации имаат подобар одговор на 5-azacytidine. DNMT3A мутациите не се асоцирани со разлики во вкупното преживување кај пациенти со ИПСС низок ризик МДС. Мутации како ASXL1, RUNX1, NRAS и ETV6 се асоцирани со лошо преживување кај неселектирани пациенти со МДС. Мутации во некој од петте гени (TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 и ASXL1) се предиктори на полоша прогноза независно од ИПСС. (107) ASXL1 мутациите се асоцирани со лошо преживување. (107) и со поголема фреквенција кај напреднат МДС. (317) Мутации во шест гени - ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, CBL и ETV6 – се сигнификантни предиктори за лошо вкупно преживување, по приспособување со ИПСС и се најдени кај 29% од примероците со нормален кариотип. Мутирани гени кои се најјакно асоцирани со специфична група на кариотип се TET2 и TP53. Мутации на TET2 се повеќе присутни кај примероци со нормален кариотип, додека TP53 мутации се асоцирани со комплексен кариотип. Мутациите на EZH2, кој се наоѓа на дисталниот дел на хромозомот 7q, не се асоцирани со делеции на 7q. Анализата на пациенти со МДС со низок ризик покажале дека EZH2 мутациите биле чести кај пациенти со лоша прогноза, и биле асоцирани со хемоглобин < 100г/Л и биле сигнификантен предиктор на лошо преживување. (114) RUNX1 мутациите се јавуваат кај 9.6% кај МДС, 57% кај РАЕБ-2 и се асоцирани со висок ризик. (105, 318)

BCOR/BCORL1 мутациите се асоцирани со пократко преживување. (126)

МДС се карактеризира со неефективна хематопоеза и нарушена диференцијација, доведувајќи до периферни цитопении, но доприносот на специфичните генотипови за посебните цитопении е непознат. Видено е дека мутациите на RUNX1, TP53 и NRAS се поединечно асоцирани со тромбоцитопенија. Пациенти со мутации на овие гени споредени со пациенти без овие мутации се склони кон зголемен процент на бласти, но двете групи не се разликувале сигнификантно во однос на анемија и неутропенија. (107)

На пример мутациите на TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 и ASXL1 се асоцирани со полошо преживување. (107, 114) TP53 мутациите се предиктори за прогресија кај ниско ризичен МДС (142), а TET2, DNMT3A и SF3B1 мутациите се предиктори за одговор на ХМА. (319) SF3B1 мутациите се предмет на истражување како дијагностички биомаркери меѓу клонални и не-клонални причини за МДС. (130)

1.8.14. Други параметри разгледувани како можни прогности фактори

1.8.14.1. Бројот (%) на бласти во периферна крв (ПК)

Бројот (%) на бласти во периферна крв (ПК) е асоциран со прогнозата како во однос на преживувањето (243, 244, 248, 320), така и во однос на ризикот од леукемична трансформација (ЛТ). (243, 320) Во студијата на Sanz и сор. пациенти со бласти во ПК имале преживување 6 месеци, многу слично на очекуваното преживување на нетретирани пациенти со АМЛ. Асоцијацијата меѓу % на бласти во ПК и КС објаснува зошто првата нема независна вредност кога се тестира во мултиваријантна анализа. (243) Други карактеристики на ПК кои се однесуваат на преживувањето се присуството на незрели миелоидни прекурсори и еритробласти. (243) Степенот на дисхематопоеза, особено дисмегакариопоеза и дисгранулопоеза имале прогностичко значење во некои студии. (243, 298, 321) Може да служат за разграничување на пациенти со РА (322) и РАРС во ризични групи. (323)

1.8.14.2. АЛИП, хиперцелуларна КС и фиброза

Некои наоди во КС како абнормална локација на незрели миелоидни прекурсори (abnormal location of immature myeloid precursors - ALIP), хиперцелуларна КС и фиброза се поврзани со полош исход кај МДС. (324-326) Прогностичкиот скоринг систем за МДС базиран само на параметрите од биопсија на КС според Maschek и сор. е од значење. (327)

1.8.15. Преживување и трансформација во АМЛ

Униваријантната анализа на пациентите со МДС покажала дека главни предиктори за еволуција во АМЛ биле ФАБ класификацијата, процентот на бласти во КС во четири категории (0-5, 6-10, 11-20, 21-30%), бројот на цитопении и цитогенетските абнормалности. За преживување важеле истите варијабли плус возраст и пол. Овие податоци покажале полошо преживување за пациентите со РАЕБ или РАЕБ-Т, со >10% бласти во КС, со 2-3 цитопении и за оние со прогностички полоши цитогенетски абнормалности, пациенти > 60 години и мажи имале полошо преживување од помлади пациенти или жени. Имајќи ги во предвид еволуција во АМЛ и преживувањето, пациентите со нормален кариотип, del(5q), del(20q) и -Y имале релативно добра прогноза (70%), додека пациентите со комплексни абнормалности (т.е. ≥ 3) или абнормалности на хромозом 7 имале релативно лоша прогноза (16%). Останатите спаѓале во групата со

интермедиерен исход (16%). Од пациентите со комплексни абнормалности, најчести биле тие на хромозом 5 и/или 7, како додаток на останатите абнормалности.

1.8.16. Прогностички фактори кај ХММЛ

Прогностички фактори кај ХММЛ се оние кои ја одразуваат тежината на нматурациониот арест на хематопоезските прекурсори, како што се % на бласти во ПК и КС, нивото на хемоглобин и бројот на тромбоцити, степенот на миелоидна пролиферација, како бројот на леукоцити и моноцити, присуството на незрели миелоидни и еритроидни прекурсори во ПК, спленомегалија и лизозимурија. (328-331) Можат да бидат релевантни и некои хромозомски абнормалности, како и генски мутации. (329), Најважен прогностички маркер за трансформација во АМЛ е процентот на бласти во КС. (249)

1.8.17. Т-МДС

Пациентите со т-МДС по хемо - и радиотерапија имаат пократко преживување од примарен МДС, веројатно заради асоцираноста со неповолни хромозомски абнормалности, миелофиброза, АЛИП и CD34+. (306 - 309)

1.8.18. Прогностички фактори кои се однесуваат на исходот од лекувањето

Некои студии покажале подобри резултати после мали дози на cytarabine кај пациенти со нормален број на тромбоцити, отсуство на ринг сидеробласти, хипоцелуларна КС, помалку од 2 хромозомски абнормалности и РАЕБ-Т. (332)

Неколку фактори се асоцирани со поголема комплетна ремисија (КР) по интензивна хемотерапија. Меѓу нив најважна е помлада возраст, РАЕБ-Т, помал интервал меѓу дијагнозата и терапијата, присуство на Ауег-ови стапчиња и нормален кариотип. (333-337) Всушност комбинацијата на РАЕБ-Т и помлада возраст (336) или нормален кариотип (335) означуваат особено поволна група на пациенти, со КР слична на онаа кај пациенти со 'de novo' АМЛ. Податоци од некои студии покажуваат дека дијагнозата на РАЕБ или РАЕБ-Т не значат сами по себе дека треба да се примени стандардна терапија како за АМЛ. (338)

Алогената трансплантација останува единствен куративен терапевтски пристап кај пациентите со МДС. Пациентите со екцес на бласти во КС (РАЕБ и РАЕБ-Т) имаат поголем ризик од релапс и помало преживување без болест (disease-free survival-DFS) по алогената трансплантација од пациентите со помал процент на бласти во КС. (339-342)

Присуството на хромозомски абнормалности негативно влијае на ризик од релапс (342) и преживувањето без болест. (342) Така ИПСС има најголемо прогностичко значење за пациентите со МДС кои ќе бидат трансплантирани. Помлади пациенти имаат поголемо преживување без болест не само заради помал трансплантационен морталитет туку (339, 342) и заради помал ризик од релапс. (339, 341) Пократкиот интервал пред алогената трансплантација е исто така асоциран со подобар исход. (339,342) Кај алогената трансплантација од несродни донори, помлада возраст, РАЕБ или РАЕБ-Т пред трансплантација биле асоцирани со ризик од релапс, додека напредната возраст и подолго траење на болеста пред трансплантација негативно влијаеле на трансплантациониот морталитет, но не е детектиран фактор кој е асоциран со преживувањето без болест. (343)

Прогнозата на МДС е лоша, со 3 годишно преживување кај <50%. (48) Најчести причини за смрт се последиците од цитопениите (крварење и инфекции) 88% и трансформација во АМЛ 22%. (233)

1.9. ТЕРАПИЈА

Заради хетерогеноста на болеста, терапевтските опции за МДС варираат од опсервација, супортивна терапија, лекови до алогена трансплантација (АТ). Засега само алогената трансплантација е куративна терапија. Но, повеќето пациенти со МДС се постари од 70 години (344) и не се соодветни кандидати за АТ, а изведувањето на АТ кај помлади пациенти носи ризик од трансплантационен морбидитет и морталитет. (345-347) Излекувањето не е неопходно кога постојат лекови кои можат ефикасно да ги контролираат симптомите на болеста и да го превенираат морталитетот поврзан за болеста. (348) Лековите кај МДС имаат ограничен успех, кој е одраз на сеуште недоволно разјаснетата патогенеза на болеста. Постојат четири лека одобрени од Food and Drug Administration (FDA): azacitidine, decitabine, lenalidomide и deferasirox за терапија на одредени поттипови на МДС. (349)

- **Хипометилирачки агенси (ХМА) - Azacitidine и Decitabine** - Епигенетската промена на генската експресија е олеснета со метилација на ДНК (метилација на островцата-СрG) или пост-транслациона хистонска модификација (ацетилација). Кај МДС епигенетските механизми можат да придонесат за променета транскрипција на туморските супресорни гени и да доведат до клонална експанзија и прогресија на болеста. (350) Врз основа на овие претпоставки се евалуираат две класи на анти-епигенетски лекови:

инхибитори на ДНК метилтрансферазата (azacitidine, decitabine) и инхибитори на хистонската деацетилаза (depsipeptides, vorinostat, panobinostat, valproic acid).

‘Azacitidine’ (5 - azacitidine) и ‘decitabine’ (5-aza-deoxycytidine, deoxy дериват на 5 - azacitidine) се аналози на цитозин нуклеотид, како што е ‘cytarabine’. Сите три лека се проапоптоични и цитотоксични во повисоки дози. Во помали дози ‘azacitidine’ и ‘decitabine’ индуцираат ДНК хипометилација. (351) Контролирани студии со употреба на супкутан 5 - azacitidine (75 mg/m²/дневно 7 дена на секои 28 дена) (352) или интравенски ‘decitabine’ (15 mg/m² во тек на 3 часа секои 8 часа во тек на 3 дена секои 6 недели) покажале дека овие два лека имаат одговор на терапија сличен на оној со супкутани ниски дози на ‘cytarabine’ (353): комплетна ремисија (КР) од 9%, 7%, and 20.3% и парцијална ремисија од 8%, 16% и 11.9%, соодветно. Средното преживување изнесува 21 месец за пациенти кои добиваат azacitidine (наспроти 14 месеци за оние кои добиваат само супортивна терапија), 14 месеци за оние кои добиваат decitabine (наспроти 15 месеци за оние кои добиваат само супортивна терапија) и 19 месеци за оние кои добиваат мали дози на cytarabine (наспроти 15 или 20 месеци за оние кои добиваат мали дози на cytarabine во комбинација со ‘granulocyte-macrophage colony - stimulating factor’ (G - CSF) или интерлеукин 3). Две студии ги споредувале ‘azacitidine’ или ‘decitabine’ со најдобрата алтернативна терапија за пациентите со високо - ризичен МДС и покажале предност во преживувањето за ‘azacitidine’ (средно преживување 24.5 наспроти 15 месеци) (354), но не и за ‘decitabine’ (10 наспроти 9 месеци). (355)

Сèуште не е јасно дали исходот од терапија со azacitidine или decitabine е навистина посупериорен во однос на или мали дози cytarabine или индукциона терапија како за АМЛ. Индукциона терапија како за АМЛ доведува до КР во околу 50% од пациентите со МДС (356) додека супкутаната администрација на мали дози cytarabine (20 mg 2 пати дневно во тек на 10 дена секои 4 до 6 недели) во споредба со hydroxyurea е показано дека го подобрува преживувањето на пациенти со високо ризичен МДС. (357)

Во 2006 година International Working Group – IWG со користејќи стандардни критериуми да го одреди одговорот од терапија, утврди дека околу 15–20% од пациентите со МДС постигнале комплетен одговор (КО) или парцијален одговор (ПО) на azacitidine или decitabine администрирани на нивните вообичаени начини. (358-360)

- **Lenalidomide** – е второ-генерациски аналог на ‘thalidomide’ со широка модулаторна цитокинска активност која вклучува и инхибиција на ‘tumor necrosis factor - α ’. (361) ‘Lenalidomide’ е попотентен од thalidomide во неговата анти - ангиогена активност, анти tumor necrosis factor - α и T - клеточна костимулаторна активност. (362) Две големи студии за МДС со (363) или без (364) 5q- кариотип покажале дека lenalidomide (10 mg/ден или сличен распоред) е корисен кај МДС. Двете студии вклучиле пациенти со МДС со низок или интермедиерен-1 ризик кои биле трансфузионо зависни од самиот почеток. Употребата на Lenalidomide довела до трансфузиона независност кај 67% (со 5q-) (363) и 26% (без 5q-) од пациентите, со ремисија која траела 2 години (со 5q-) и 9 месеци (без 5q-). Неутропенија од 3 или 4 степен и тромбоцитопенија се јавиле кај 55% и 44% од пациентите со 5q- и 30% и 25% од пациентите без 5q-, соодветно. Комплетна цитогенетска ремисија е покажана кај 45% (со 5q-) (363) и 9% (без 5q-) од пациентите, од кои сите спаѓале меѓу хематолошките респондери. Lenalidomide (10 mg/ден) бил корисен и кај пациенти со интермедиерен-2 и висок ризик асоцирани со изолиран 5q- кариотип, особено во присуство на тромбоцити $> 100 \times 10^9/L$. (365) Сите 3 горенаведени студии кои го користеле lenalidomide како единствен лек, имаат недостаток бидејќи немале контролна група, што ја прави потешка процената за влијанието на лекот врз преживувањето и вистинското влијание кај пациенти без 5q-.

Според (366) Клиниката Мајо односот меѓу ризикот и бенефитот од користење на хипометилирачки агенси како azacitidine и decitabine кај ИПСС со низок или интермедиерен-1 ризик не е оправдан. Кај ИПСС интермедиерен-2 или висок ризик, прв избор е алогена трансплантација, а ако таа не е можна се претпочита вклучување во клиничка студија наспроти сегашниот избор за терапија. Кај 5q- кариотип асоциран со симптоматска болест оправдано е да се вклучат пациентите во клиничка студија која вклучува lenalidomide. Во сите друди случаи, индуcciona хемотерапија како за АМЛ или мали дози cytarabine, azacitidine, или decitabine се подеднакво оправдани да се употребат, и би требало да се дизајнира рандомизирана студија за да се одбере некој од нив, а не да се користат препораки од податоци.

- **Deferasirox** - Интересот за хелаторите на железо се зголеми откако неколку студии за прогностички варијабли го потенцирале ризикот од вредности на феритин $> 1,000 \text{ ng/mL}$ кај пациенти со ниско ризичен МДС и други студии кои покажале за зголемениот ризик да

пристапи кон алогена трансплантација со зголемено ниво на феритин. (270, 367) Deferasirox е орален хелатор на железо кој е одобрен од FDA за употреба кај трансфузиона хемосидероза асоцирана со хемоглобинопатии, ретки анемии и МДС. Но тешко е да се процени неговата вредност кај МДС бидејќи компликациите од оптоварувањето со железо се јавуваат после многу години од изложувањето на таргет органите, која почнува рано во животот кај 85% од пациентите со МДС, дијагнозата се поставува обично по 60 годишна возраст и 3 годишното преживување е само 35%. (45) Некои сметаат дека таква терапија би можела да биде соодветна за дел од пациентите со МДС кај кои се очекува долго преживување и кај кои се присутни <5% бласти во КС и отсуствува мултилиниска дисплазија и високо ризични цитогенетски абнормалности. (367) Она што се превидува е фактот дека трансфузионо зависните пациенти со МДС немаат очекувано долго преживување и потребата од трансфузии е маркер за биолошки агресивна болест со пониско вкупно преживување и преживување без леукемија. (367) Две големи студии на Клиниката Мајо го покажале негативниот ефект од трансфузионата зависност, но не и од серумскиот феритин, врз преживувањето на пациентите кои инаку се стратифицирани како ниско-ризичен МДС, вклучувајќи ги пациентите со РАРС (272) и МДС асоциран со изолиран 5q-. (368) Слични опсервации имало и кај пациентите со миелофиброза. (369, 370) Покрај горенаведените студии, во литературата има многу податоци кои го пренагласуваат влијанието на оптоварувањето со железо кај пациентите со МДС и недокажаната вредност на хелаторната терапија со железо. (269, 371-374) Повеќето од овие студии неадекватно го користат серумскиот феритин како индикатор за клиничкиот ефект од третманот. Според Steensma и DeLoughery лекарите се склони да применуваат хелаторна терапија за железо кај пациенти кај кои се очекува долго преживување, но не постојат кратки проспективни рандомизирани студии кои би го оправдале користењето на овој потенцијално токсичен и скап третман. (375, 376)

Сегашните препораки за користење на хелатори за железо кај МДС не се базирани на докази, економски се неоправдани и обично организирани и спонзорирани од фармацевтски компании. (377, 378)

Deferasirox е доста скап препарат и има несакани нус појави како бубрежна инсуфициенција, затоа треба да се процени односот ризик/бенефит пред да употребува. (379)

- **Имунотерапија** - Продолжува интересот и за имунотерапија кај МДС кај селектирани пациенти (хипопластичен МДС). (380, 381) Иако имуните модулатори како анти-тимоцитен глобулин (АТГ) или анти-лимфоците глобулин (АЛГ) се ефикасни само кај мал број на пациенти, кога има одговор на терапија тој е долготраен, често и подолго од една година. (382) Покрај нив се применуваат и циклоспорин и кортикостероиди.

При одлуката за терапија се користат ИПСС и Р-ИПСС категориите на ризик [2А].

1.9.1. Терапија кај пациенти со МДС со висок и интермедиерен-2 ризик (според ИПСС) и висок и многу висок ризик (според Р-ИПСС)

Високо ризичните пациенти со МДС имаат ризик од прогресија во АМЛ и пократко преживување и третманот на овие пациенти треба да има за цел да го модифицира природниот тек на болеста, вклучувајќи алогена трансплантација, ХМА и поретко хемотерапија. Одлуката за терапија ќе зависи од тоа дали се кандидати за алогена трансплантација.

Засега, алогената трансплантација е единствената куративна терапија за високо ризичните пациенти со МДС [I,A]. Но, МДС е болест на возрасната популација и најголем број на пациенти се постари од 70 години. Освен тоа, треба да се имаат во предвид и коморбидитетите, ИПСС, Р-ИПСС скорот, хромозомските абнормалности, протоколите за кондиционирање и селекцијата на донори при одлуката за трансплантација, бидејќи тие влијаат на исходот. (383, 384) Сите високо ризични пациенти на возраст <65-70 години (иако понекогаш и пациенти >70 години кои се во добра кондиција може да дојдат во предвид) треба да се евалуираат за алогена трансплантација [I,A]. Во однос на протоколите за кондиционирање нема рандомизирани студии за споредба на ‘reduced intensity conditioning’ (RIC) и миелоаблативните протоколи. Релапси се почести кај пациенти со RIC, затоа кај пациенти <55 години без коморбидитети би требало да се применат миелоаблативни протоколи за трансплантација [IV,C]. (384) Се дебатира дали третманот кој има за цел редукција на процентот на бласти пред алогената трансплантација треба да се изврши со хемотерапија како за АМЛ или ХМА. Овој третман се зема во предвид кога бластите се > 10%, особено кај немиелоаблативна алогената трансплантација. (384) Се препорачува кај помлади пациенти кондиционирање со високи дози на хемотерапија, а кај постари пациенти ‘reduced intensity conditioning’ (RIC). (385) Прв избор е алогена трансплантација од сродни донори (сиблинзи) или од ‘matched

unrelated donor' (MUD), а во поново време опција се и трансплантација од хаплоидентични донори и трансплантација од папочна врвца.

За оние кои не се кандидати за трансплантација, а се кандидати за високо-дозна хемотерапија се препорачува индукциона хемотерапија (како за АМЛ), но тие имаат послаб одговор и пократко преживување од пациентите со АМЛ.

Кај повеќето високо ризични пациенти кои не се кандидати за алогена трансплантација или високо-дозна хемотерапија и се без мајорни коморбидитети се препорачува 'azacitidine' [I,A]. Употребата на 'azacitidine' има предност во однос на другите ХМА (decitabine), бидејќи во рандомизирани студии 'azacitidine' се покажал посупериорен од конвенционалната терапија (супортивен третман, ниски дози на AraC и хемотерапија како за АМЛ) (354, 386) додека 'decitabine' немал предност во преживувањето во однос на конвенционалната терапија. Бидејќи некои пациенти даваат одговор дури после неколку циклуси, се препорачуваат најмалку 6 циклуси на 'azacitidine' по следниот распоред: azacitidine 75mg/m²/ден s.c. – 7 дена, на секои 28 дена [II,B]. Алтернативен распоред (како 5 дневен протокол) кој дава сличен одговор како и 7 дневниот протокол кај ниско ризични пациенти со МДС, не се покажале ефикасни кај високо ризични пациенти со МДС. Како одговор на терапија според критериумите на IWG од 2006 година, покрај КР и ПР, постигнување на ХП, т.е. подобрување на цитопениите би требало да се показател за одговор, бидејќи се асоцирани со продолжување на преживувањето [III,B]. (387)

• **Ниско дозна хемотерапија** - Ниско дозната хемотерапија со 'cytarabine' најчесто се дава според следниот распоред и дози (AraC 20mg/m²/ден, 14-21 ден/секои 4 недели) и е утврдено дека е сигнификантно поинфериорна терапија од 'azacitidine' (во однос на одговор на терапија и преживување) во рандомизирана студија од фаза III, особено кај пациенти со неповолна цитогенетика. Но, ниско дозната хемотерапија со 'cytarabine' може да биде терапевска опција кај високо ризични пациенти со МДС со нормален кариотип (388) кои не се кандидати за интензивна хемотерапија или алогена трансплантација, особено ако администрацијата на 'azacitidine' и 'decitabine' не е можна (вклучувајќи и економски причини) [IV, C]. Кај овие пациенти КР или ПР се постигнува кај 15-20% со значаен миелосупресивен нус ефект. (389, 390)

• **Високодозна хемотерапија (терапија како за АМЛ)** - Терапијата како за АМЛ има ограничени индикации кај пациенти со МДС. Освен тоа, пациентите со МДС со неповолен кариотип имаат помалку КП и пократки ПР. (391) Оваа терапија може да дојде во предвид кај помлади пациенти со МДС (< 60 - 65 години) со поволна цитогенетика според ИПСС и бласти во КС > 10%, како премостување до алогената трансплантација. Се сугерираат протоколи кои се комбинации од 'cytarabine' со 'idarubicine', 'fludarabine' или 'topotecan' [IV, B]. (392) Не е нотирано подобрување на исходот со додавање на granulocyte colony - stimulating factor (G - CSF) granulocyte-macrophage colony - stimulating factor (GM - CSF) [IV, C]. Директна споредба на ефикасноста на терапијата како за АМЛ наспроти 'azacitidine' е направена кај мал број на пациенти со МДС и само во рандомизирани студии во фаза III: се сугерира супериорноста на ХМА без да се постигне статистичка сигнификантност, но бројот на пациенти бил мал за да се извлече заклучок. Ретроспективна споредба на терапијата како за АМЛ наспроти decitabine била направена кај две групи на пациенти со МДС и додека КР била иста, предност во преживувањето имала групата со ХМА. (393)

Пациенти со МДС со висок ризик кои немаат одговор на 'azacitidine' или се примарно рефрактерни на ХМА имаат многу лошо преживување (средно < 6 месеци), освен пациенти кои се потенцијални кандидати за алогена трансплантација. Ретретман со терапија како за АМЛ или ниско дозна хемотерапија со 'cytarabine' има лоши резултати. Препораката е овие пациенти да се вклучат во клинички студии со лекови кои се во фаза на испитување, и ако пациентите се погодни за алогена трансплантација да се подвргнат на истата [IV, B]. (394)

1.9.2. Терапија кај пациенти со МДС со низок и интермедиерен-1 ризик (според ИПСС) и многу низок, низок и интермедиерен ризик (според Р-ИПСС)

Трансфузиите на еритроцити може да се сметаат како единствено одобрена терапија за анемија на пациенти со МДС со низок ризик, бидејќи мал број лекови се одобрени за терапија, а ниеден не го подобрил преживувањето. Хроничните трансфузии на еритроцити се асоцирани со хронична анемија, водејќи до зголемен морбидитет, а не можат да го подобрат квалитетот на живот. (255, 395) Оптоварувањето со железо кое се должи на повторуваните трансфузии води до оштетување на разни органи. (255, 396) Кај

ниско ризичните пациенти кои примаат ЕСА, тие немаат влијание на прогресијата во АМЛ. (397-399)

- **Хематопоеетски фактори на раст** - Хематопоеетските фактори на раст продолжуваат да бидат најпрепишуваните лекови за пациентите со МДС, и покрај постоењето на лекови кои можат да го модифицираат текот на болеста ('azacitidine', 'decitabine' и 'lenalidomide'). Стимулирачките фактори на еритропоезата (epoetin alfa, darbepoetin alfa), стимулирачките фактори на миелопоезата (G-CSF: filgrastim), а во поново време и стимулирачките фактори на тромбопоезата (romiplostim, eltrombopag) можат да ги зголемат вредностите на соодветните крвни клетки во хемограмот кај некои пациенти и да ги подобрат симптомите и знаците на нарушената функција на КС кај МДС. Иако хематопоеетските фактори на раст се сметаат за супортивна терапија, податоците покажуваат дека тие можат да го променат природниот тек на болеста на подобро или на полошо. (340)

- **Пациенти без del(5q) со симптоматска анемија** – ако ЕПО е $\leq 500\text{mU/ml}$ треба да примаат еритропоетин стимулирачки агенси (ЕСА) т.е. рекомбинантен ЕПО или darbepoetin (DAR). (397) Дневни дози од 30 000-80 000 единици на ЕПО или 150 - 300 μg на DAR α даваат $\sim 60\%$ еритроиден одговор, според критериумите на IWG 2006 (399, 401) кога базичните нивои на ЕПО се ниски, а потребите од трансфузии се мали или отсуствуваат [I, A]. (398, 399, 402, 403) Ефикасноста од ЕСА може да биде подобрена со додавање на G-CSF (404, 405), а нема податоци дека еден ЕСА е подобар од другите. Одговор на ЕСА се јавува 8-12 недели од терапијата. Средно траење на одговорот на ЕСА е ~ 2 години, со подолг одговор кај пациенти со мајорен одговор според критериумите на IWG 2006, (401) ИПСС низок или интермедиерен-1, бласти во КС $< 5\%$ и без повеќе-линииска дисплазија. (397 - 399)

Третманот на пациенти по неуспехот со ЕСА (примарна резистенција или релапс после одговор) кај пациенти кои остануваат со низок или интермедиерен-1 ризик според ИПСС, е разочарувачки, бидејќи на повеќето пациенти ќе им требаат трансфузии на долг рок. Второлиниската терапија вклучува анти-тимоцитен глобулин (АТГ), ХМА и 'Lenalidomide'. Имуносупресивната терапија, вклучително антилимфоцитен глобулин или АТГ, со или без циклоспорин може да доведе до еритроцитен одговор (асоциран со одговор на други цитопении, особено тромбоцитопенија). Кај 25 - 40% од третираниите

пациенти. (406 - 410) Резултатите со АТГсе подобри кај помлади ниско ризични пациенти (< 60 години) со анамнеза за трансфузии < 2 години, со нормален кариотип (или тризомија 8), без екцес на бласти, HLA DR15генотип, и можно е кај пациенти и со тромбоцитопенија покрај анемија, мал клон на пароксизмална нокна хемоглобинурија или со хипоцелуларна КС [III, B]. (406) Затоа овој третман се препорачува кај мал број пациенти. ХМА доведуваат до ТН кај 30 - 40% пациенти (358) и може да имаат ефект кај други цитопении кај ниско ризични пациенти со МДС [III, B]. 'Lenalidomide' доведува до ТН кај 25 - 30% ниско ризични пациенти без del(5q) резистентни на ЕСА (364, 411), и комбинацијата 'Lenalidomide' и ЕСА може да доведе повисок процент на ТН од само 'Lenalidomide' кај пациенти резистентни само на ЕСА [I, B]. (363, 412)

• **Пациенти со МДС со низок ризик со del(5q) со симптоматска анемија** - анемија кај ниско ризичен МДС со del(5q), во споредба со други ниско ризични МДС покажува послаб одговор на ЕСА. (413) По неуспехот со ЕСА, дава одговор на 'Lenalidomide' во 60-65% од пациенти со средно траење на трансфузиона независност од 2-2,5 години [I, A] (363, 414, 415) Препорачаната иницијална доза е 10мг/ден, 3 од секои 4 недели]. (414, 415) Цитогенетски одговор (CyR) се постигнува кај 50 - 75% од пациентите (вклучувајќи 30 - 45% комплетен CyR Генската мутација TP53 е најдена во ~ 20% од ниско ризичен МДС со del(5q), и изгледа дека доведува до резистенција на 'Lenalidomide' и зголемен ризик од прогресија во АМЛ (142), и нејзиното присуство изискува поагресиовен третман. Неутропениа од 3 или 4 степен и тромбоцитопенија, видени кај ~60% од пациентите за време на првите (414, 415) недели од терапија, се најчестите несакани ефекти асоцирани со 'Lenalidomide'. (363) Затоа се бараат чести контроли на хемограмот за време на тој период со редуцирање на дозите и/или додавање на G - CSF.

Резистенцијата на 'Lenalidomide' кај ниско ризични пациенти со del(5q) е асоцирана со лоша прогноза, дури и кога нема брза прогресија во АМЛ. Пациенти со мутација на генот TP53 може да имаат изразито лош одговор. (142) Иако нема податоци, овие пациенти би можеле да бидат кандидати за ХМА, а кога е возможно и алогена трансплантација. [IV, B] (363, 412)

• **Терапија на неутропенија и тромбоцитопенија** - Кај ниско ризични пациенти со МДС, неутропенија и тромбоцитопенија се поретки од анемија, но понекогаш се изолирани и тешки. Леукоцитите се < 1500x10⁹/Л кај 7% од ниско ризичните пациенти

(237), и неутропенијата е ретко асоцирана со животна загрозувачка инфекција, ако не се користат други лекови кои ја продлабочуваат неутропенијата. G - CSF и GM - CSF можат да ја подобрат неутропенијата кај 60 - 75% од случаите, и може да се применат во третман на неутропенична треска како додаток на антибиотици, но нивната пролонгирана употреба немала влијание на преживувањето. Тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{Л}$ се јавува кај $\sim 30\%$ од ниско ризичните пациенти. (237) Високи дози на андрогени можат да ја подобрат тромбоцитопенијата во околу една третина од пациентите со ниско ризичен МДС, но одговорот е транзитoren [III, C]. (416 - 418) Тромбопетичниот (ТРО) рецепторен агонист romiplostim во високи дози (500 - 1500 μg /неделно) дава тромбоцитен одговор кај 55% во студии во фаза II кај ниско ризични пациенти со тромбоцитопенија. Кај $\sim 15\%$ од пациентите виден е транзитoren пораст на бластите во КС, кој бил реверзибилен по прекин на лекот. Кај рандомизирани студии во фаза II наспроти плацебо кај кај ниско ризични пациенти со тромбоцитопенија romiplostim сигнификантно ја редуцирал инциденцата на крварење и трансфузии на Тр. (415) Иако првичните анализи покажале суспектен пораст на АМЛ, тоа не било потврдено подоцна. (415) 'Eltromborag' е друг ТРО рецепторен агонист како лек на располагање. Ниско ризични пациенти со МДС изгледа дека добро одговараат на терапија со Eltromborag. (419) АТГ и ХМА даваат тромбоцитен одговор кај 35 - 40% од пациенти со низок ризик, покрај еритроидниот одговор [III, C]. (407, 410)

- **Супортивна и хелаторна терапија кај МДС** - Супортивна терапија е потребна кај сите пациенти со МДС во тек на било кој период од болеста, а кај некои пациенти може да биде и единствен третман подолг период, особено кај трансфузионо зависна анемија која не одговара на ниту една од горе споменатите терапии. Пациенти на кои им се потребни повторувачки трансфузии се препорачува трансфузиите да се администрираат при повисок праг на хемоглобин т.е. барем 8г/Л, 9г/Л па дури и 10г/Л во случај на коморбидитети кои се влошени од анемија или во случај на лош квалитет на живот или кај постари пациенти кои се сèуште активни. Се препорачуваат повторувани трансфузии дури и на секои 2 - 3 дена, со цел да се покачи хемоглобинот $> 10\text{г}/\text{Л}$, и со тоа да се намалат симптомите на хроничната анемија. [IV,A] (420) Освен за пациенти кои примаат миелосупресивна терапија, профилатички трансфузии на тромбоцитна маса се администрираат поретко од трансфузии на еритроцити, особено на долги патеки. Исто

така, профилактичко давање на антибиотици или G-CSF не се препорачува во случај на неутропенија, бидејќи не покажале влијание врз преживувањето. Но, ординирање на широк спектар на антибиотици е неопходно во случај на температура или симптоми на инфекција. Краткотрајно давање на G - CSF за време на инфекции може да биде корисно кај неутропенични пациенти, но тоа се уште не е потврдено. Во ретроспективни студии е покажано дека адекватна хелација кај политрансфундирани пациенти може да го подобри преживувањето [IV, C]. (373, 421, 422) Во тек се проспективни рандомизирани студии за да го потврдат тоа. Во недостаток на резултати од проспективни студии се користат публикуваните препораки од експерти за хелаторите на железо [V] (423), кои препорачуваат започнување на терапија кај пациентите со добра прогноза (низок или интермедиерен - 1 ризик), кои примиле 2-60 трансфузии на Ер, или ако серумското ниво на феритин е над 1000 - 2500U/L, или ако T2 е сигнификантно редуцирано. Хелаторната терапија се препорачува по 20 трансфузии на еритроцити кај ниско ризични пациенти, а исто така и кај високо ризични со одговор на терапија и/или кандидати за алогена трансплантација. (424) Кај кандидатите за алогена трансплантација би требало рано да се започне со хелаторна терапија. Иако патогенетските механизми се непознати, изгледа дека и умерено оптоварување со железо пред алогена трансплантација е асоцирано со зголемување на морталитетот асоциран со трансплантација [II, B]. (256, 265, 270) Хелаторната терапија е олеснета со оралните хелатори (особено deferasirox), како дополнување на класичната парентерална терапија со deferoxamine. Deferasirox е често асоциран со гастроинтестинални несакани ефекти, а не може да се примени кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. (371)

1.9.3. Алгоритам за терапија на МДС

• Алгоритам за терапија на симптоматски МДС:

- Трансфузии, и евентуално хелаторна терапија.
- Евалуација на пациентите со интермедиерен - 1 (според ИПСС) за куративен третман (алогена трансплантација), особено во случај на дополнителни ризик фактори (фиброза на КС, трансфузиона зависност, итн.)
- Да се евалуираат пациентите со РА и РЦМД за имуносупресивен третман.
- За пациенти со анемија, за пациенти со скор 0 или 1 според предиктивниот модел да се размисли за $E_r \pm G - CSF$

- Терапија со Lenalidomide за пациенти со низок или интермедиерен - 1 ризик (според ИПСС) со del(5q), кои не дале адекватен одговор на факторите на раст или се неадекватни за терапија според предиктивниот модел, или не се p53 позитивни.
- Екстремна внимателност кај млади пациенти кои може да се кандидати за трансплантација. Пациенти со тешка цитопенија и/или трансфузионо зависни, а не одговориле на друга терапија, треба да бидат вклучени во клиничка студија.

• **Алгоритам за терапија на пациенти со МДС со висок ризик**

- Да се евалуираат за куративен третман (алогена трансплантација)
- Да се евалуираат за терапија со azacitidine
- Да се евалуираат за терапија како за АМЛ, особено млади со добар ризик
- Да се евалуираат за ниско дозна терапија
- Супортивен третман во рамките на клиничка студија

• **Алгоритам за терапија на пациенти со ХММЛ**

- Да се размисли за алогена трансплантација за ХММЛ 1 и ХММЛ2
- Пациенти со ХММЛ 2 (10 - 19% бласти во КС) и под $13 \times 10^9/\text{л}$ леукоцити: azacitidine
- Алтернативно може да се даде hydroxyurea или терапија за АМЛ.

1.9.4. Критериуми за одговор на терапија кај МДС

Критериумите за одговор на терапија кај МДС се базираат на препораките на International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndromes (IWG-MDS) од 2006 година, според кои се дефинираат два типа на одговор. Првиот се однесува на одговор на терапија која има куративна цел (алогена трансплантација, интензивна хемотерапија и ХМА) и вклучува комплетна ремисија (КР), парцијална ремисија (ПР), стабилна болест и прогресија. Вториот тип се однесува на подобрувањето на цитопениите (хематолошко подобрување – ХП) во една, две или три линии (еритроцитен, неутрофилен или тромбоцитен одговор) и е особено адаптиран за терапија која како и факторите на раст може да ги подобри цитопениите, но без ефект на текот на болеста. Додека КР и ПР се воглавно асоцирани со подобрување на цитопениите, вториот тип на одговор е означен како “стабилна болест” со ХП (еритроцитен и/или неутрофилен и/или тромбоцитен одговор). (425)

IWG во 2006 година со користење на стандардни критериуми го одреди одговорот од терапија - околу 15–20% од пациентите со МДС постигнале комплетен одговор (КО) или парцијален одговор (ПО) на azacitidine или decitabine администрирани на нивните вообичаени начини. (358-360)

2. МОТИВ

Досега во Република Македонија во рамките на дијагностичките процедури не беше рутински правена анализа на хромозомските абнормалности на пациентите со МДС. Заради тоа не беше можно истите да се класифицираат според современата Класификација на СЗО (од 2008 година), а не беше можно ниту да се стратифицираат во категории на ризик според ИПСС (1997 година) и Р-ИПСС (од 2012 година).

Мотив за изработка на овој докторат беше осовременување на дијагностиката на пациентите со МДС со вклучување на молекуларната детекција на хромозомските аномалии со методата ‘Multiplex ligation-dependent probe amplification’ (MLPA) во рутинската пракса, со што се овозможува современа класификација, прогностичка ризик стратификација, а со тоа и индивидуален тераписки пристап кон пациентите со МДС.

3. ЦЕЛИ

3.1. Воведување на молекуларната детекција на хромозомските абнормалности со методата MLPA како стандардна метода во рамките на дијагностичките процедури кај МДС.

3.2. Одредувањето на хромозомските абнормалности кај МДС со цел дијагноза, класификација, прогностичка стратификација и одредување на индивидуален тераписки пристап.

3.3. Детекција на инциденцата на JAK2V617F мутацијата кај пациентите со МДС и евалуација на можната асоцијација со хромозомските абнормалности и прогнозата на болеста.

3.4. Класифицирање на пациентите во поттипови според ФАБ и СЗО класификациите.

3.5. Стратификација на пациентите во ризични групи според ИПСС и Р-ИПСС.

3.6. Евалуација на прогностичкото значење на: пол, возраст, процент на бласти во КС, цитопени, MCV, трансфузиона зависност, феритин, ЛДХ, албумини, коморбидитети и

хромозомски абнормалности и JAK2V617F мутацијата кај пациентите со МДС, како и нивна дистрибуција по поттипови.

3.7. Одредување на влијанието на прогностичките фактори врз преживувањето, прогресијата и трансформацијата во АМЛ, како и терапискиот одговор.

3.8. Корелација на хромозомските абнормалности со сите останати прогностички фактори кај МДС.

3.9. Утврдување на епидемиолошките, клиничките, хематолошките и хромозомските карактеристики на пациентите со МДС.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1. Пациенти и примероци

Студијата е ретроспективно-проспективна (ретроспективна бидејќи според препораките International Consensus Working Group од 2007) за дијагноза е неопходна стабилна цитопенија > 6 месеци или само 2 месеци ако е придружена со специфичен кариотип или билиниска дисплазија).

Во студијата (кохорта) се вклучени 70 адултни пациенти (> 18 години), мажи и жени, со примарен и секундарен МДС, дијагностицирани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, од јануари 2011 година до април 2015 година, со период на следење од 52 месеци.

• Иницијалната евалуација вклучи:

- анамнеза (со посебен осврт на коморбидитети и претходно примање на трансфузии на еритроцити) и статус
- хемограм (хемоглобин, леукоцити, тромбоцити), диференцијална крвна слика (неутрофили), ретикулоцити
- перферна размаска (за утврдување на степенот на дисплазија)
- биопсија на коскена срцевина со аспирација (за утврдување на клеточност на коскената срцевина, степенот на пореметување на созревање на хематопоезиските клетки и релативните пропорции, морфолошките карактеристики за дисплазија, процентот на бласти, присуство или отсуство на ринг сидеробласти, фиброза) или стернална пункција
- цитохемија (вклучувајќи и боење со Пруско сино за детекција на железо)

- биохемиски иследувања вклучуваат: железо, TIBC, феритин, Eritropoetin (EPO), Vit.B12, фолна киселина
- хромозомски абнормалности
- мутација на генот JAK2V617F

• **Дополнителни иследувања:**

- HBS-антиген, анти-HCV антитела, HIV-антиген
- хепатални проби (AST, ALT, GGT, LDH, билирубин)
- тироидни хормони (TSH, T3, T4)
- ревматски фактори (CRP, RA, ANA, ANCA, LE-кл.)

• **Од студијата се исклучени:**

- Пациентите со анамнеза за алкохолизам, заболувања на хепар, тироидна жлезда, ХИВ позитивни, дефицит на Вит.Б12 и фолна киселина.
- Пациенти со значајни цитопении и кариотип t(8;21), t(15;17) и/или inv(16) се сметаат за АМЛ, без оглед на процентот на бласти (<20%).

• **Иследувањата се направени:**

- Иследувањата - анамнеза, статус, хемограм, диференцијална крвна слика, ретикулоцити, перферна размаска, дел од биохемиските иследувања, како и стерналната пункција се направени на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје.
- Биопсијата на коскена срцевина е извршена на Универзитетската клиника за хематологија, а патохистолошката интерпретација е извршена на Институтот за патологија.
- Дел од биохемиските иследувања се направени на Институтот за клиничка биохемија (железо, TIBC, феритин, Eritropoetin (EPO), Vit.B12, фолна киселина, TSH, T3, T4, CRP, RA).
- Дел од ревматските фактори по индикација се направени на Универзитетската клиника за ревматологија.
- Детекција на хромозомските абнормалности (големи делеции и амплификации) е извршена на Фармацевтскиот факултет во Скопје со методата MLPA (Multiplex Ligation Dependant Probe Amplification) со проби специфична за различни

хромозомски региони за кои се смета дека имаат дијагностичка и прогностичка вредност кај МДС. Следени се хромозомски абнормалности на следните хромозоми: 3, 5q (EGR1, MIR145, SPARC, MIR146A), 7q (EZH2), 8q (MYC), 11q (KMT2A), 12p (ETV6), 17 (TP53, NF1, SUZ12), 19, 20q (ASXL1) и Y.

- Детекција на мутација JAK2V617F е извршена на Фармацевтскиот факултет во Скопје со методата MLPA.

Иследувањата се вршени при дијагноза и трансформација во АМЛ.

Дијагнозата е поставена врз основа на Критериумите за МДС според препораките на International Consensus Working Group од 2007 година. (192)

По поставување на дијагнозата пациентите се класифицирани според ФАБ класификацијата и Класификацијата на СЗО. Стратификацијата е извршена според ИПСС и Р-ИПСС.

За секој пациент е разработен индивидуален тераписки пристап. Во третманот најмногу се користени препораките од IWGM-MDS. Одлуката за примена на трансплантација е донесувана врз основа на препораките на Европската група за трансплантација на крв и коскена срцевина (EBMT).

Следено е преживувањето, периодот без прогресија и трансформација во АМЛ.

Пациентите претходно потпишаа информирана согласност за учество во студијата.

Како контролна група се земени сите останати адултни пациенти (> 18 години), мажи и жени, со примарен и секундарен МДС, дијагностицирани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, во истиот период, а на кои од разни причини не било можно да им се изврши детекција на хромозомските абнормалности и мутација на генот JAK2V617F. Некои од причините се: недоволен материјал и неможност да се изолира ДНК, не добивање на аспират при стернална пункција или биопсија на коскена срцевина, не добивање на дозвола за стернална пункција или биопсија на коскена срцевина, економски причини итн. Потребните податоци за контролната група беа добиени од историите на пациентите.

4.2. Морфолошка анализа

Анализа на диспластичните промени во периферна крв е направена со микроскопски преглед на размаска од периферна крв обоена по методот на May-Grünwald-Giemsa на 200 нееритроидни клетки (т.е. клетки од белата лоза) од периферна крв.

Анализа на диспластичните промени во коскената срцевина (во аспират од стернална пункција или ‘touch’ препарат од биопсија на коскена срцевина (од ‘spina iliaca posterior superior’) е направена со микроскопски преглед на размаска од коскена срцевина обоена по методот на May-Grünwald-Giemsa на 500 нееритроидни клетки (т.е. клетки од белата лоза). (194)

4.3. Патохистолошка анализа

По добивање на материјал од биопсија на коскена срцевина (КС) (од ‘spina iliaca posterior superior’), истиот е пренесен на Институтот за патологија во Скопје, каде е извршена хистопатолошката анализа. Хистоморфологијата интерпретирана од искусни патолози даде дополнителни информации за целуларноста на КС, процентот на бласти во КС, диспластичните карактеристики на клетките од еритроидната, миелоидната и мегакариоцитната лоза, евентуално присуство на фиброза или присуство на хемосидерински пигмент. Извршено е боене на препаратите со Пруско сино за детекција на ринг сидеробласти. По индикација изведувана е и имунохистохемиска анализа со селектирани CD маркери.

4.4. Анализа на хромозомски абнормалности и детекција на мутацијата - JAK2V617F

4.4.1. Собирање на материјали и изолација на ДНК

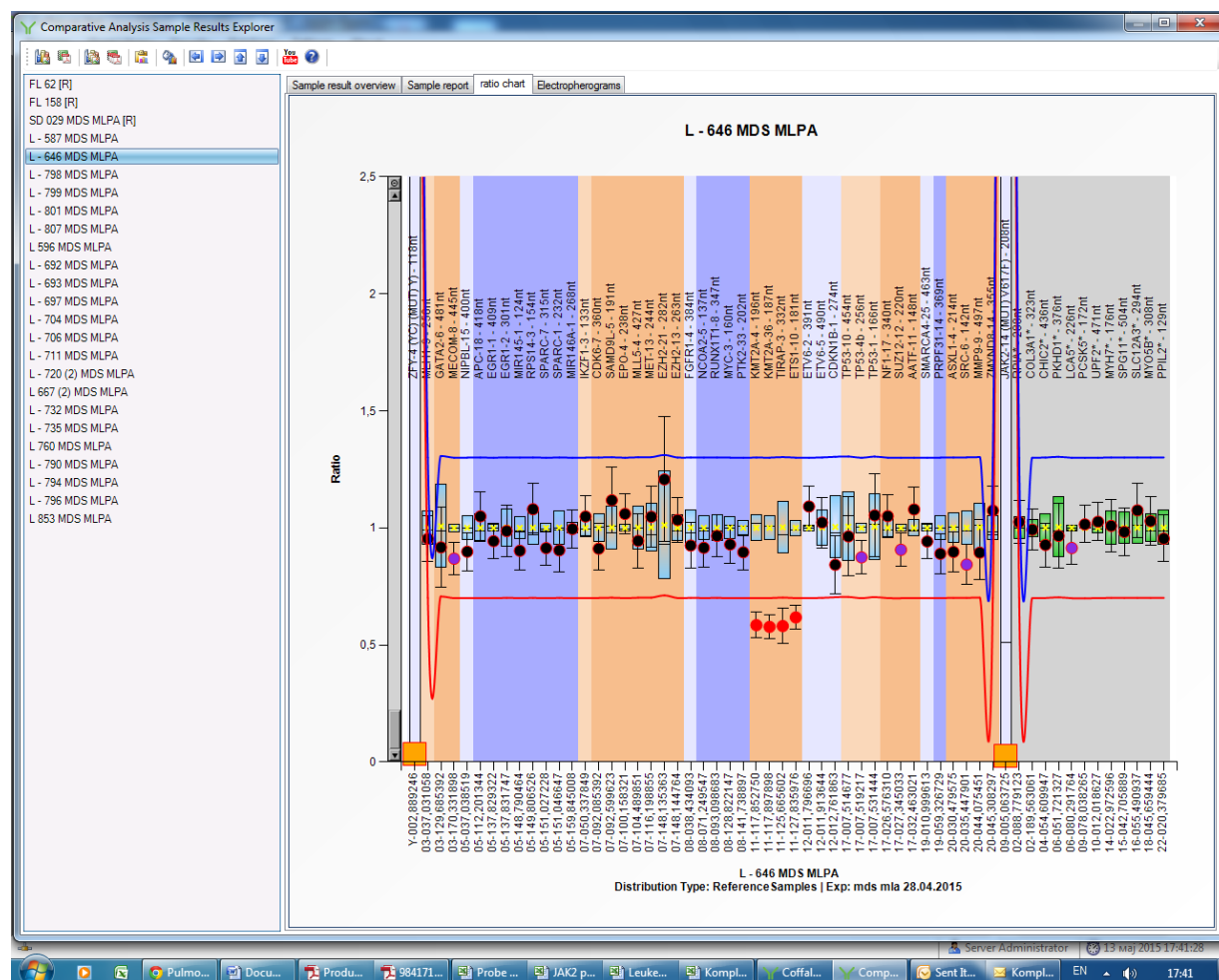
Во студијата беа вклучени 70 пациенти со миелодиспластичен синдром кои имаа потпишана информирана согласност за пристап во студијата. Од нив беше собран 1 mL материјал од коскена срцевина во епрувета со антикоагуланс K₃EDTA на Универзитетската клиника за хематологија - Скопје. Во Центарот за Биомолекуларни фармацевтски анализи, Фармацевтски факултет - Скопје беше изолирана дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК) со стандардна фенол-хлороформска екстракција. Добиениот материјал од коскена срцевина беше подложен на центрифугирање на 3000 rpm, на 4°C, во траење од 5 минути. Водениот горен слој беше декантиран, а исталожените клетки беа промиени со 0.9%NaCl, а потоа и со лизирачки раствор (1.55M NH₄Cl, 0.1M NH₄HCO₃ и 1mM EDTA Ph 7.4, финална концентрација). Потоа беа центрифугирани на

3000 rpm, на 4°C, во траење од 5 минути, за да се лизираат преостанати еритроцити. Останатите клетки беа дигестирани преку ноќ на 37°C со 0.1M NaCl, 0.05 M Tris, 1mM EDTA во финална концентрација. Следниот ден беше изведена течно-течна екстракција со заситен фенол (pH-8) и хлороформ:изоамил алкохол во однос 24:1. По завршеното центрифугирање на 3000 rpm, на 4°C, во траење од 5 мин и извлекување на горниот воден слој, беше изведена преципитација на ДНК молекулата со ладен 100% етанол и растворена со TE пуфер (Tris 10mM и EDTA 1 mM, финална конценцтрација). Изолираните ДНКи беа инкубирани преку ноќ на 37°C за хомогено растворање во пуферот. На гел електрофореза беше испитувана интактноста на изолираната ДНК, а на NanoDrop 2000 спектрофотометар (Thermo Scientific) беше одредена концентрацијата на изолираните ДНКи.

4.4.2. MLPA анализи

MLPA техниката е слична на мултиплекс PCR реакциите. Разликата е во тоа што не се амплифицираат таргет-секвенците, туку MLPA-пробите кои се хибридизирани за нив. Така се користи само еден пар на PCR прајмери за амплификација на дури 58 различни секвенци со големина од 118-504 базни пара. Амплифицираните продукти се сепарираат со помош на капиларна гел електрофореза на автоматски генетски анализатор (3500 AB Genetic Analyzer, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Скринингот се врши на големи генски делеции/дупликации на различни хромозомски региони како: 3, 5q (EGR1, MIR145, SPARC, MIR146A), 7q (EZH2), 8q (MYC), 11q (KMT2A), 12p (ETV6), хромозом 17 (TP53, NF1, SUZ12), хромозом 19, 20p (ASXL1) и Y хромозом. Исто така, китот содржи мутација-специфична проба за JAK2V617F мутацијата. Анализите се изведени со примена на P414-A1 MDS MLPA кит реагенсите на MRC Holland, според нивниот протокол. Анализирањето на резултати беше изведено со софтвер - Coffalyser.

Слика 4.1. Пример за MLPA анализа



4.5. Статистичка анализа

Статистичката анализа е изработена во статистичките програми STATISTICA 7.1 и SPSS 17.0. Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоците се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка е извршена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики – ‘Pearson Chi-square’ и Тест на разлики.
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии кај кои не постои отстапување

од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестира со t-Тест и Тест на разлики.

- Преживувањето е пресметано со ‘Survival’ анализа - униваријантна и мултиваријантна ‘Cox’-ова регресија и ‘Kaplan-Meier’- овата крива, просек и медијана на времето на преживување.
- За сигнификантноста кај компарирањето на два примерока кај ‘Survival’ анализата е користен ‘Log-Rank’ тестот.
- За ‘Confidence interval’ ($\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата учествуваат 215 пациенти поделени во две групи, од кои 70 се адултни пациенти со примарен и секундарен МДС и ја преставуваат испитуваната група (ИГ). Контролната група (КГ) ја сочинуваат 145 пациенти.

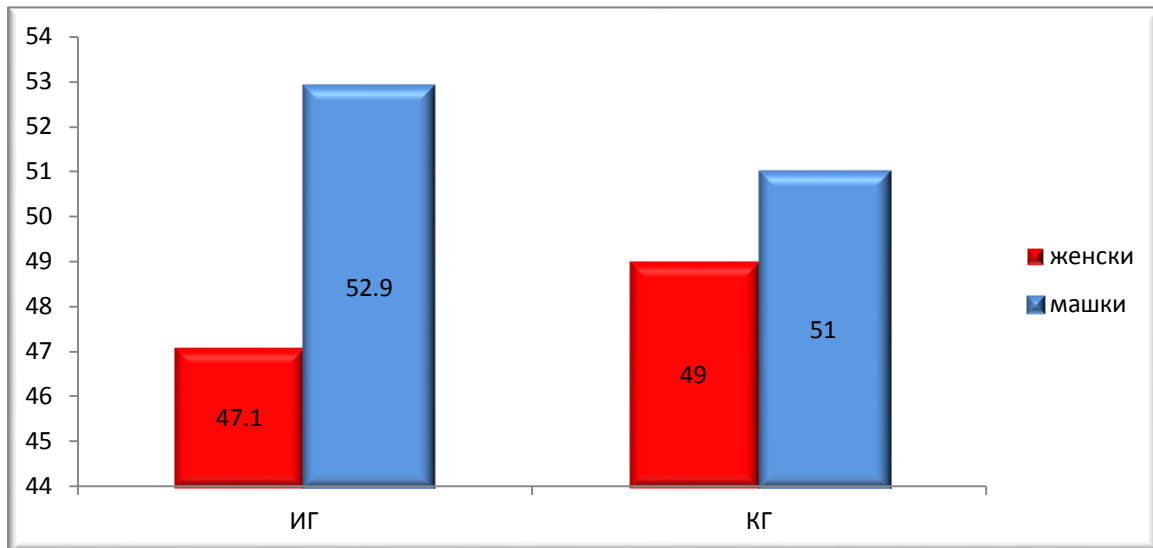
5.1. Дистрибуција на пациентите според полот

Во ИГ женскиот пол е застапен со 47.1% , а машкиот пол со 52.9%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.4937$). Односот мажи:жени=1,1:1. Во КГ женскиот пол е застапен со 49.0%, а машкиот пол со 51.0%, процентуалната разлика и тука не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.7337$).

Табела бр. 5.1 Дистрибуција на пациентите од двете групи според полот

ИГ/пол	број	%
женски	33	47.1
машки	37	52.9
вкупно	70	100.0
КГ/пол		
женски	71	49.0
машки	74	51.0
вкупно	145	100.0

Графикон бр.5.1. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите од двете групи според полот

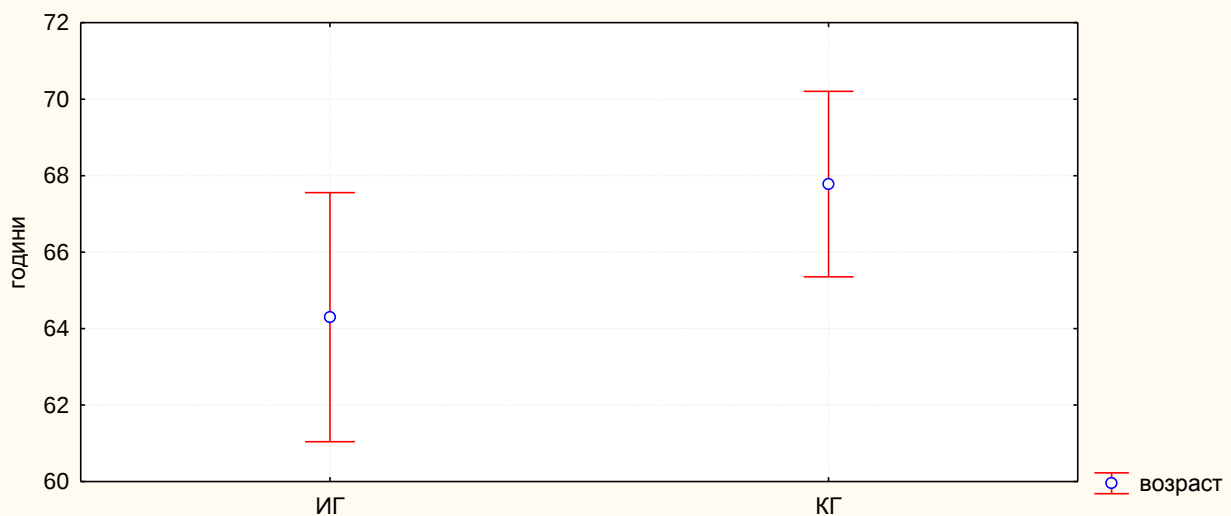


5.2. Дистрибуција на пациентите според возраста

Табела бр. 5.2. Приказ на просечната возраст на пациентите од двете групи

група	просек	број	Стд.Дев	минимум	максимум
ИГ	64.3	70	13.7	22.0	86.0
КГ	67.8	145	14.8	17.0	89.0
вкупно	66.6	215	14.5	17.0	89.0

Графикон бр.5.2 Графички приказ на просечната возраст на пациентите од двете групи



Просечната возраст на пациентите од ИГ изнесува 64.3 ± 13.7 години, минимум 22, максимум 86 години. Просечната возраст на пациентите од ИГ изнесува 67.8 ± 14.8 години, минимум 17, максимум 89 години. (таб. и граф.5.2)

5.3. Месечна дистрибуција на пациентите во периодот од јануари 2011 до април 2015

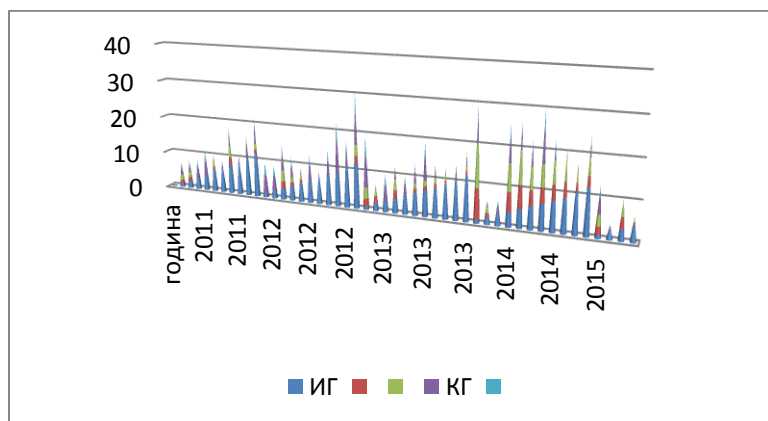
Во текот на сите 52 месеци во ИГ се регистрираат пациенти во распон од 1 до 8 пациенти (во јануари 2014г). Во КГ се регистрираат од 1 до 8 пациенти (во септември и декември во 2012г., во јануари 2013г. и јули во 2014г). (таб и граф.5.3)

Табела бр.5. 3. Месечна дистрибуција на пациентите со МДС од двете групи во периодот од јануари 2011 до април 2015

ИГ		КГ			
година	месец	број	%	број	%
2011	01	1	1.4	2	1.4
2011	02	1	1.4	2	1.4
2011	03			3	2.1
2011	04			4	2.8
2011	06	1	1.4	1	0.7
2011	07			1	0.7
2011	08	2	2.9	3	2.1
2011	09			1	0.7
2011	11			3	2.1
2011	12	1	1.4	4	2.8
2012	01			5	3.4
2012	02			4	2.8
2012	03	2	2.9	4	2.8
2012	04	1	1.4	3	2.1
2012	05	1	1.4	1	0.7
2012	06			4	2.8
2012	07			1	0.7
2012	08			4	2.8
2012	09			8	5.5
2012	11			4	2.8
2012	12	2	2.9	8	5.5
2013	01	2	2.9	8	5.51
2013	02	2	2.9		
2013	03			4	2.8

2013	04	2	2.9	2	1.4
2013	05			3	2.1
2013	06	1	1.4	3	2.1
2013	07	1	1.4	6	4.1
2013	08	1	1.4	2	1.4
2013	09	1	1.4	1	0.7
2013	11			2	1.4
2013	12	1	1.47	2	1.4
2014	01	8	11.4	5	3.4
2014	02	1	1.4	1	0.7
2014	03			2	1.4
2014	04	5	7.1	6	4.1
2014	05	6	8.6	4	2.8
2014	06	4	5.7	4	2.8
2014	07	4	5.7	8	5.5
2014	08	4	5.7	3	2.1
2014	09	4	5.7	1	0.7
2014	11	2	2.9	1	0.7
2014	12	3	4.3	3	2.1
2015	01	2	2.9	4	2.8
2015	02			1	0.7
2015	03	3	4.3		
2015	04	1	1.4		

Графикон бр.5.3. Месечна дистрибуција на пациентите со МДС од двете групи во периодот од јануари 2011 до април 2015



Годишната фреквенцијата на пациенти со МДС средно изнесува 51.2 (SD $\pm$ 20.6). (Таб.5.3.1). Не се земени во предвид пациентите од 2015 година (не е завршена).

Табела 5.3.1. Приказ на вкупната годишната фреквенција на пациенти со МДС

Statistics

VAR00002

N	Valid	4
	Missing	0
Mean		51.2500
Std. Deviation		20.61351

VAR00002

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	30.00	1	25.0	25.0	25.0
	44.00	1	25.0	25.0	50.0
	52.00	1	25.0	25.0	75.0
	79.00	1	25.0	25.0	100.0
	Total	4	100.0	100.0	

Годишната фреквенцијата на пациенти со МДС во ИГ средно изнесува 16.0 (SD $\pm$ 16.8). (Таб.5.3.2)

Табела 5.3.2. Приказ на годишната фреквенција на пациенти со МДС во ИГ

Statistics

VAR00002

N	Valid	4
	Missing	0
Mean		16.0000
Std. Deviation		16.83251

VAR00002

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	6.00	2	50.0	50.0	50.0
	11.00	1	25.0	25.0	75.0
	41.00	1	25.0	25.0	100.0
	Total	4	100.0	100.0	

Табела 5.3.3. Приказ на годишната фреквенција на пациенти со МДС во КГ

Statistics		
VAR00002		
N	Valid	4
	Missing	0
Mean		45.5000
Std. Deviation		24.09011

VAR00002					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	24.00	1	25.0	25.0	25.0
	33.00	1	25.0	25.0	50.0
	46.00	1	25.0	25.0	75.0
	79.00	1	25.0	25.0	100.0
	Total	4	100.0	100.0	

Годишната фреквенцијата на пациенти со МДС во КГ средно изнесува 45.5 (SD $\pm$ 24.1). (Таб.5.3.3)

5.4. Дистрибуција на пациентите според присуство на симптомите

Анемичен синдром во ИГ е присутен кај 70.0% од пациентите, а отсуствува кај 30.0%, при што процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.00000$). Во КГ присутен е кај 80.0%, а отсуствува кај 20.0% од пациентите, при што процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.00000$).

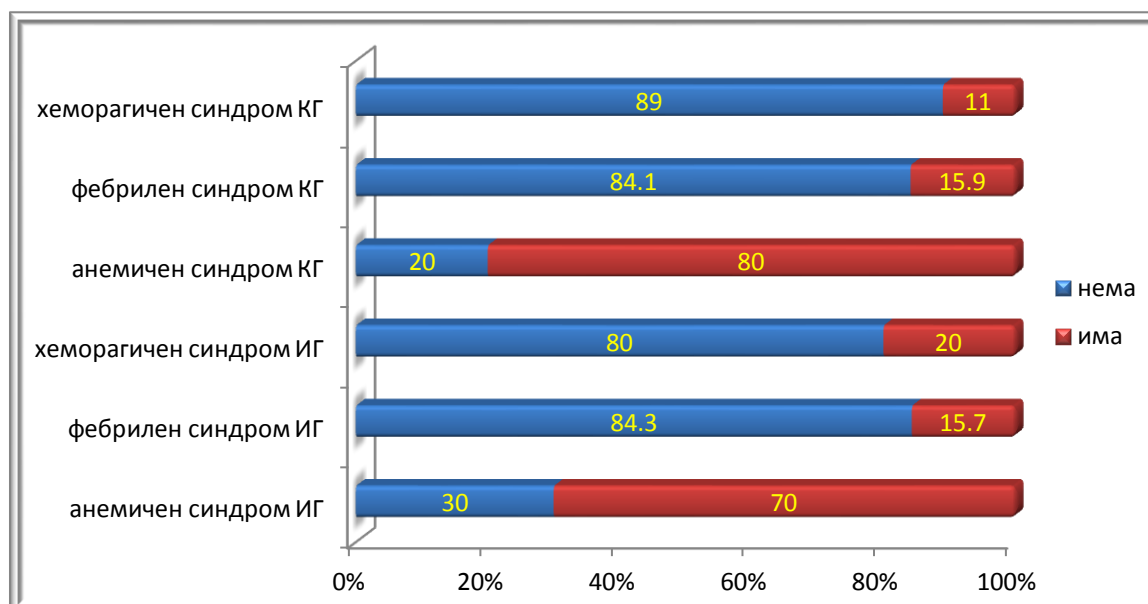
Фебрилен синдром е присутен кај 15.7%, а отсуствува кај 84.3% од пациентите во испитуваната група. Во КГ е присутен кај 15.9%, а отсуствува кај 84.1% од пациентите. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.00000$) кај двете групи на пациенти.

Хеморагичниот синдром е присутен кај 20.0% од пациентите во ИГ, а 11.0% во КГ. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.00000$) кај двете групи на пациенти. (таб и граф.5.4)

Табела бр.5.4. Дистрибуција на симптомите кај пациентите од двете групи

Анемичен синдром/ИГ	Број	%
нема	21	30.0
има	49	70.0
Фебрилен синдром/ИГ		
нема	59	84.3
има	11	15.7
Хеморагичен синдром/ИГ		
нема	56	80.0
има	14	20.0
Анемичен синдром/КГ		
нема	29	20.0
има	116	80.0
Фебрилен синдром/КГ		
нема	122	84.1
има	23	15.9
Хеморагичен синдром/КГ		
нема	129	89.0
има	16	11.0

Графикон бр.5.4. Графички приказ на дистрибуција на присуството на симптоми кај пациентите од двете групи



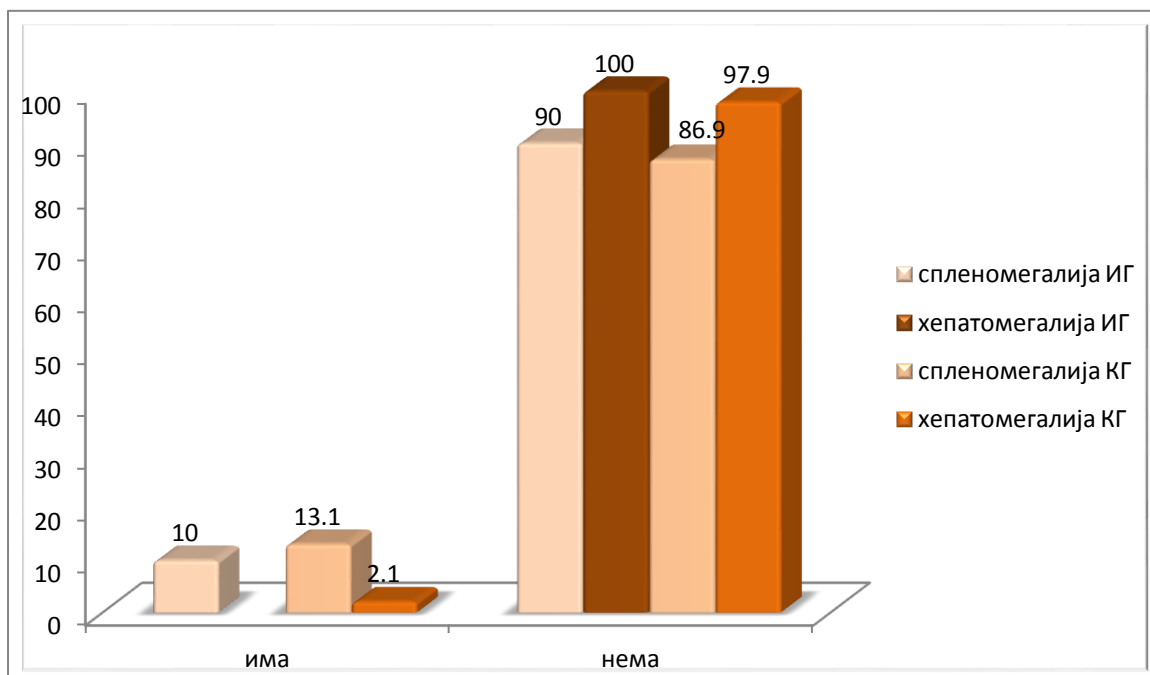
5.5. Дистрибуција на пациентите според присуството на спленомегалија и хепатомегалија

Во ИГ спленомегалија се регистрира кај 10.0%, а хепатомегалија не се регистрира кај ниту еден пациент. Во КГ спленомегалија се регистрира кај 13.1% од пациентите, а хепатомегалија кај 2.3%. (таб и граф 5)

Табела бр.5.5. Дистрибуција на присуство на спленомегалија и хепатомегалија кај пациентите од двете групи

Спленомегалија	КГ		ИГ	
	број	%	број	%
нема	126	86.9	63	90.0
има	19	13.1	7	10.0
Хепатомегалија				
нема	142	97.9	70	100.0
има	3	2.1	0	

Графикон бр.5.5. Графички приказ на дистрибуцијата на присуство на спленомегалија и хепатомегалија кај пациентите од двете групи



50 месеци преживуваат (OS) 43.0% од пациентите во ИГ, а 28.0% од КГ. (граф.5.6).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 30.2месеци (м), а Ме на преживување е 39.0м. Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 32.8м., а Ме на преживување 39.0м. (таб.5.6)

Според Log-Rank тестот ($p = 0.689$) разликата не е статистички сигнификантна. (таб.5.6а)

5.6. Вкупното преживување кај пациентите со МДС

Табела бр.5.6. Приказ на вкупното преживување во ИГ и КГ

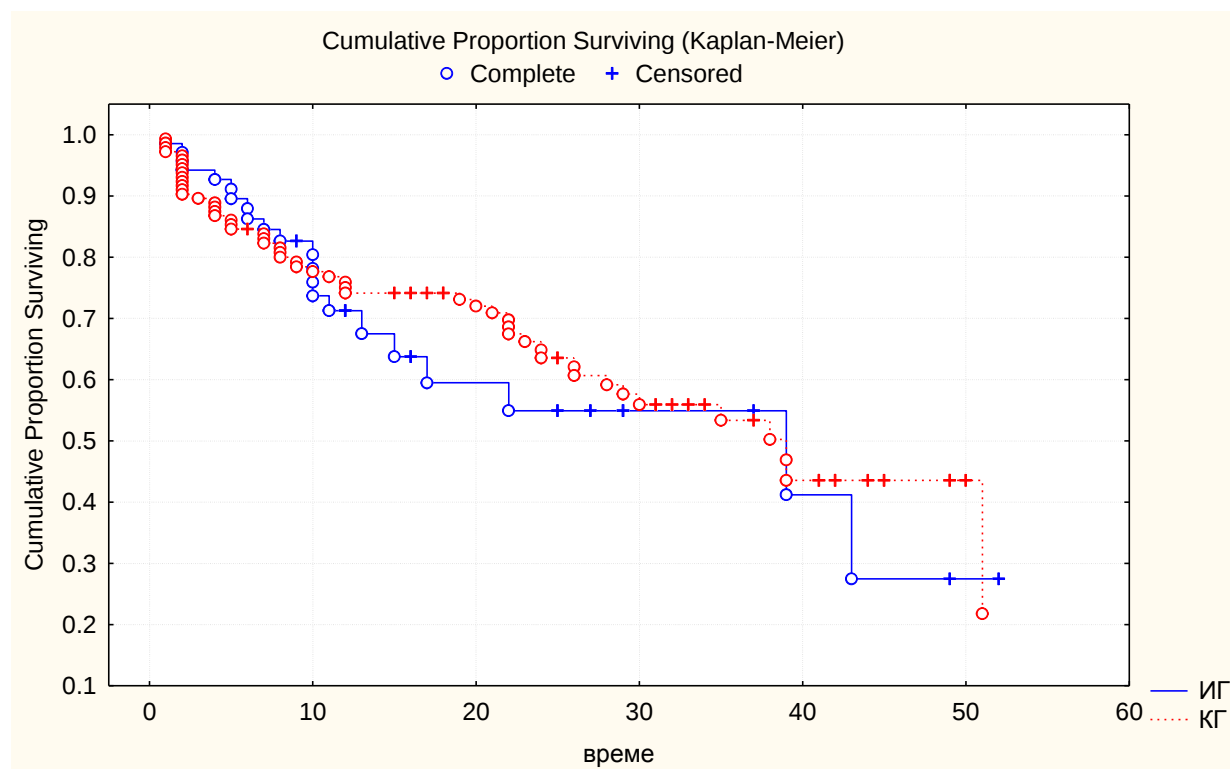
Испитувана група				Means and Medians for Survival Time			
Mean				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

Контролна група				Means and Medians for Survival Time			
Mean				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

Табела 5.6а. Приказ на сигнификантноста на вкупното преживување во ИГ и КГ

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.160	1	.689

Графикон бр.5.6. Приказ на вкупното преживување на пациентите во ИГ и КГ



5.7. Вкупното преживување зависно од возраста

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 28.8м. кај пациентите помлади од 50г., а Ме не може да биде пресметана од базата, бидејќи само цензурираните опсервации покажуваат пократок период на преживување.

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 10.9м. кај пациентите од 51 до 60г., а Ме на преживување 10.0м. (таб.5.7)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 29.3м. кај пациентите од 61 до 70г., а Ме на преживување 43.0м. (таб.5.7)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 30.9м. кај пациентите над 71г., а Ме на преживување 39м. (таб.5.7)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 41.4м. кај пациентите помлади од 50г., а Ме не може да биде пресметана од базата, бидејќи само цензурираните опсервации покажуваат пократок период на преживување.

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 29.3м. кај пациентите од 51 до 60г. (таб.5.7)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 30.1м. кај пациентите од 61 до 70г., а Ме на преживување 29м. (таб.5.7)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 30.8м. кај пациентите над 71г., а Ме на преживување 38м. (таб.5.7)

Според ‘Log-Rank’ тестот ($p = 0.220$) разликата во преживувањето во ИГ меѓу возрастните групи не е статистички сигнификантна (таб 7а). Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.146$) и во КГ разликата во преживувањето меѓу возрастните групи не е статистички сигнификантна (таб.5.7а).

Табела бр. 5.7. Приказ на вкупното преживување кај двете групи според возраста

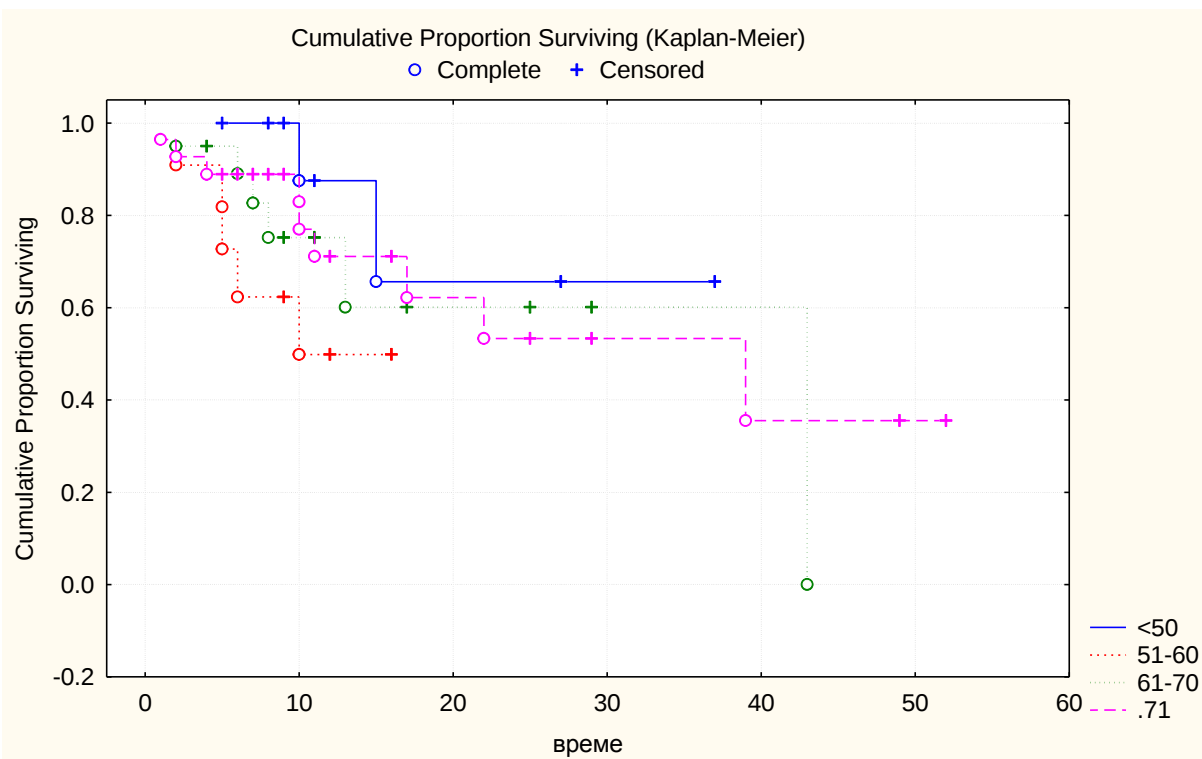
ИГ	Means and Medians for Survival Time							
	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
< 50	28.813	4.867	19.273	38.352	.	.	.	.
51 - 60	10.940	1.690	7.628	14.252	10.000	.	.	.
61 – 70	29.321	5.764	18.024	40.617	43.000	.000	.	.
>71	30.861	4.887	21.283	40.439	39.000	14.134	11.298	66.702
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

КГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
< 50	41.360	3.646	34.214	48.506	.	.	.	.
51 - 60	29.324	5.280	18.976	39.671	.	.	.	.
61 – 70	30.117	3.718	22.829	37.406	29.000	.	.	.
>71	30.796	2.600	25.701	35.892	38.000	4.440	29.297	46.703
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

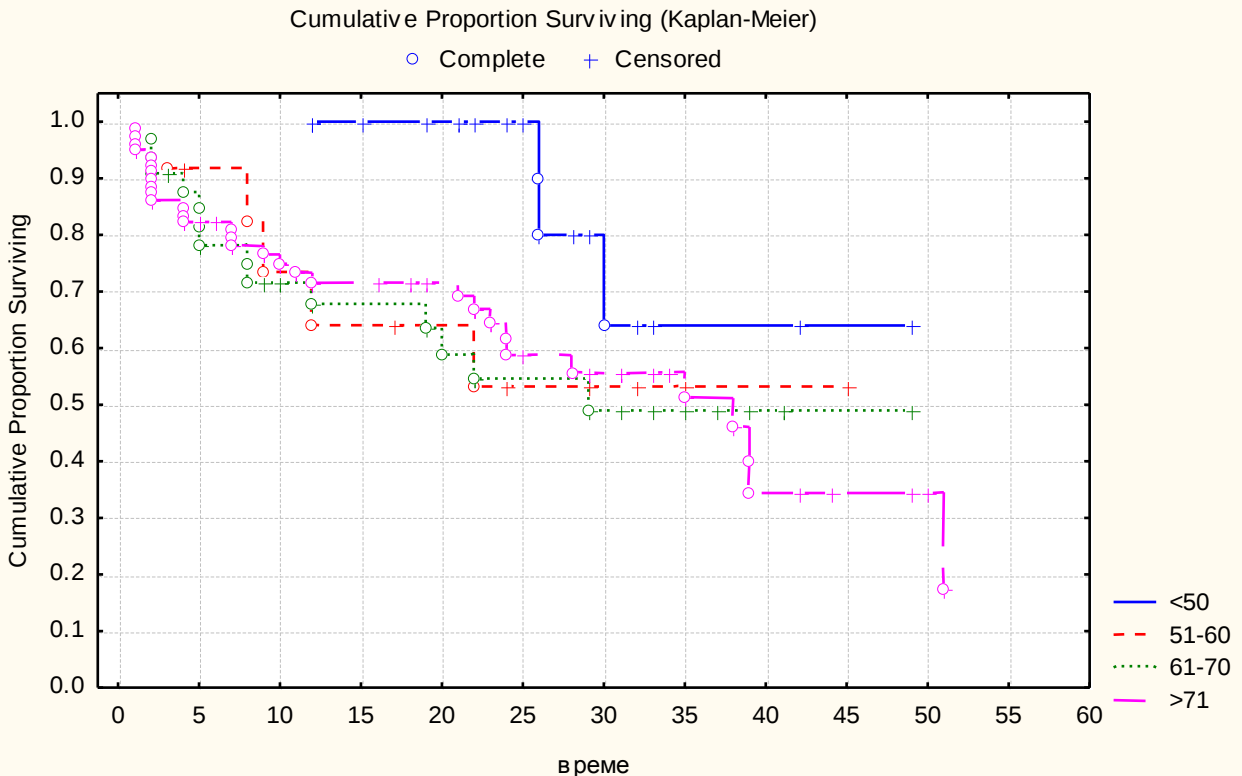
Табела бр. 5.7а. Приказ на значајноста на преживувањето во двете групи според возраста

Overall Comparisons			
ИГ	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.417	3	0.220
КГ	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.385	3	0.146

Графикон бр.5.7а. Приказ на вкупното преживување кај ИГ според возраста



Графикон бр.5.76. Приказ на преживувањето кај КГ според возраста



5.8. Вкупното преживување зависно од полот

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 33.9м. кај пациентите од женскиот пол, а Ме на преживување 39м. (таб.5.8)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 25.6м. кај пациентите од машкиот пол, а Ме на преживување 17м. (таб.5.8)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 33.2м. кај пациентите од женскиот пол, а Ме на преживување 39м. (таб.5.8)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 31.6м. кај пациентите од машкиот пол, а Ме на преживување 35м. (таб.5.8)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.260$) разликата во преживувањето меѓу групите во ИГ не е статистички сигнификантна (таб. 8a). Според 'Log-Rank' тестот ($p = 0.540$) и разликата во КГ не е статистички сигнификантна (таб.5.8a).

Табела бр.5.8а. Приказ на значајноста на преживувањето кај двете групи зависно од полот

Overall Comparisons

ИГ	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.266	1	0.260
КГ	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.376	1	0.540

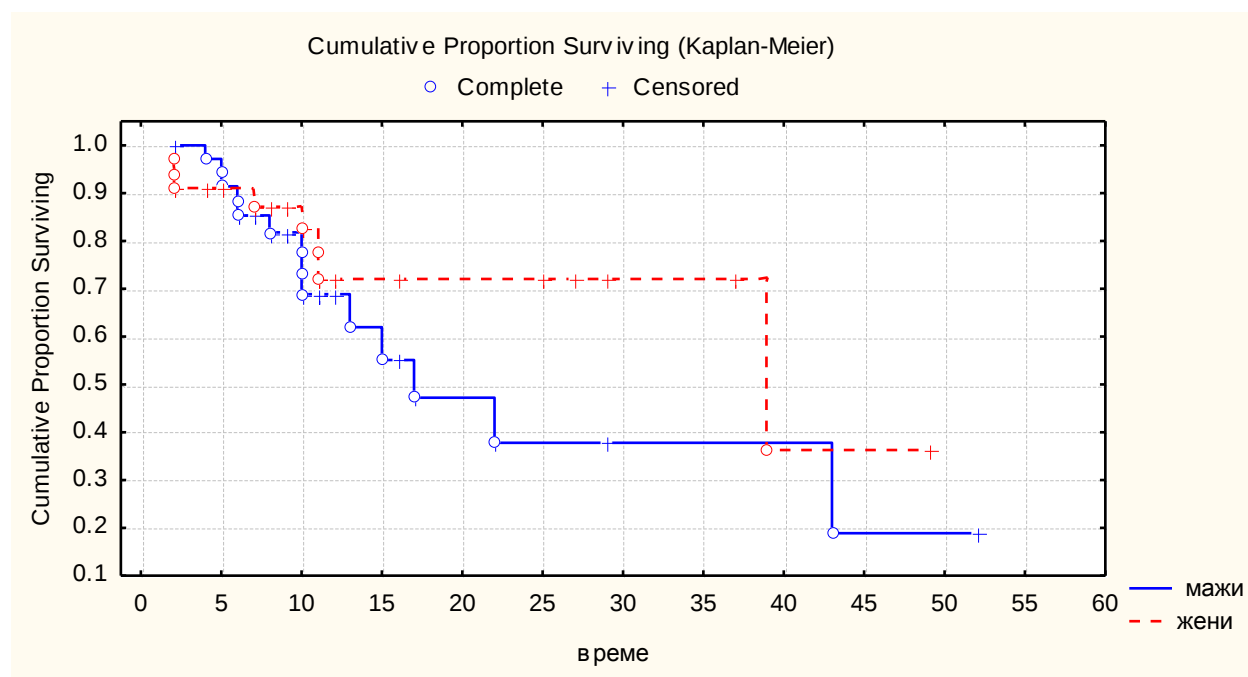
Табела бр.5.8. Приказ на преживувањето кај двете групи зависно од полот

Means and Medians for Survival Time

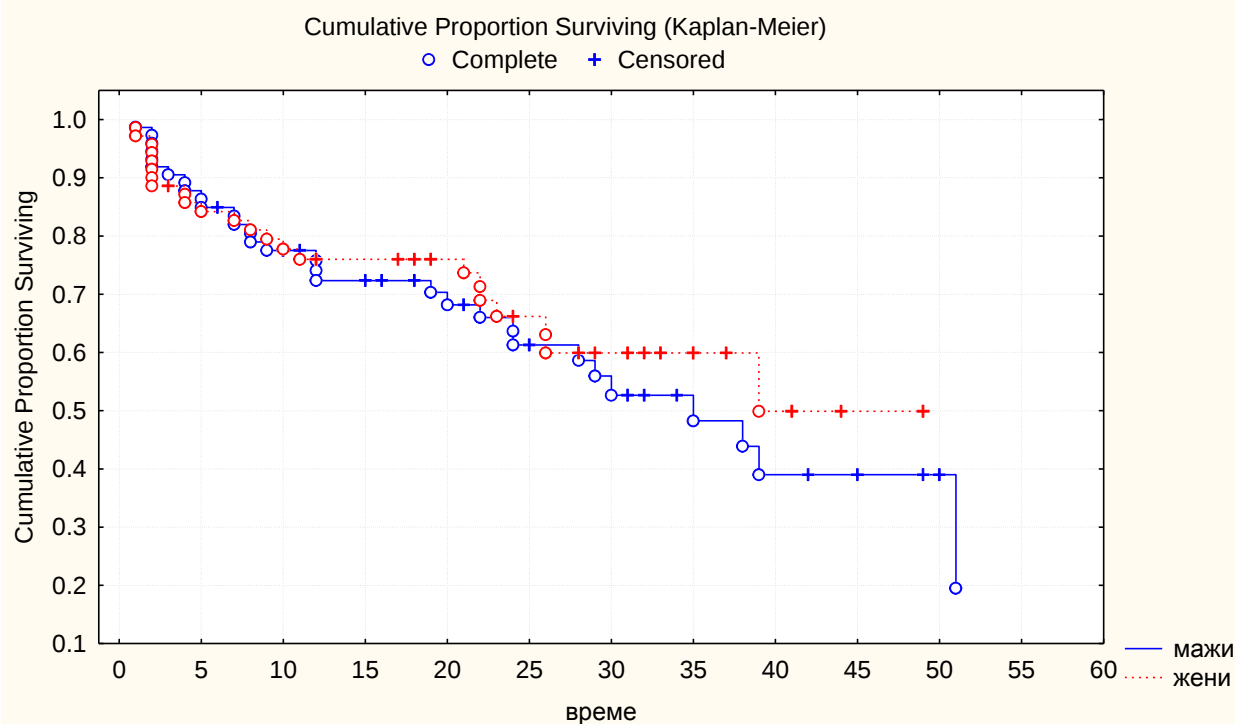
Пол ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
мажи	25.630	4.419	16.969	34.291	17.000	4.888	7.420	26.580
жени	33.864	4.211	25.610	42.118	39.000	20.124	.000	78.443
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

КГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
мажи	31.569	2.576	26.521	36.617	35.000	5.878	23.480	46.520
жени	33.282	2.588	28.210	38.354	39.000	.	.	.
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

Графикон бр.5.8а. Приказ на вкупното преживување кај ИГ според полот



Графикон бр.5.86. Приказ на вкупното преживување кај КГ според полот



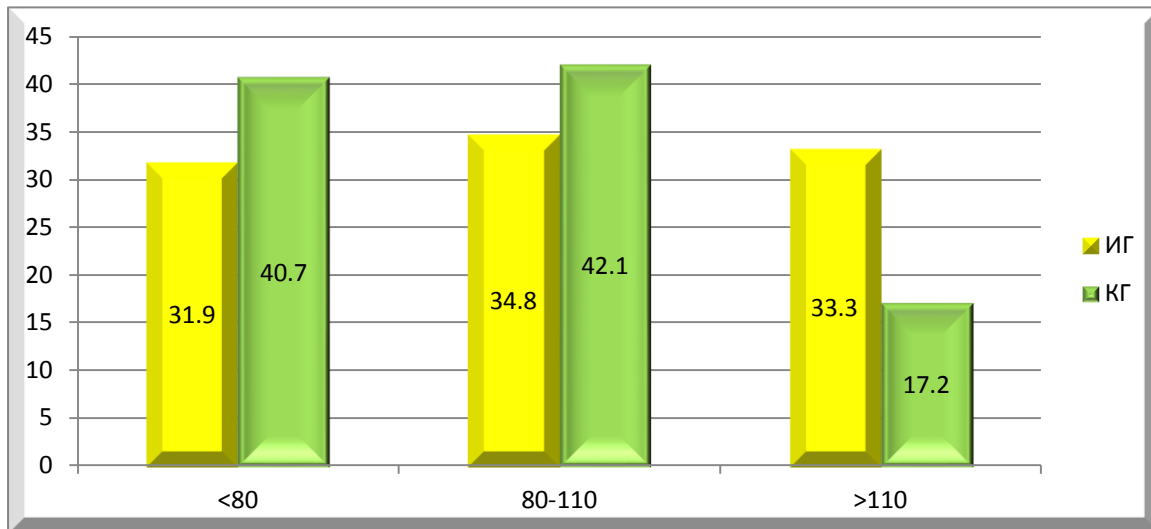
5. 9. Дистрибуција на пациентите според вредностите на хемоглобинот (Хб)

Во ИГ вредностите на Хб под 80гр/л се регистрираат кај 31.9%, а во КГ кај 40.7%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$. Во ИГ вредностите на Хб од 80 до 110гр/л се регистрираат кај 34.8%, а во КГ кај 42.1%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$. Во ИГ вредностите на Хб над 110гр/л се регистрираат кај 33.3%, а во КГ кај 17.2%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0085$) (таб и граф.9). Просечната вредност на Хб во ИГ изнесува 94.1 ± 27.0 , а во КГ изнесува 87.3 ± 25.3 , според t - тестот разликата не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (t - тест=1.79866, $p = 0.073495$)

Табела бр.5. 9. Дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на Хб

Ниво на хемоглобин- гр/л	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<80	22	31.9	59	40.7
80 - 110	24	34.8	61	42.1
>110	23	33.3	25	17.2
вкупно	69	100.0	69	100.0

Графикон бр.5.9. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на Хб



5.10. Вкупното преживување зависно од вредностите на хемоглобинот (Хб)

Табела бр.5.10. Приказ на вкупното преживување кај двете групи според вредностите на хемоглобинот

Means and Medians for Survival Time

Хб	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<80	31.856	5.433	21.207	42.504	.	.	.	.
80 - 110	23.179	4.452	14.453	31.904	17.000	6.438	4.382	29.618
>110	38.646	5.971	26.943	50.349	39.000	17.570	4.562	73.438
Overall	30.715	3.358	24.133	37.297	39.000	16.781	6.109	71.891

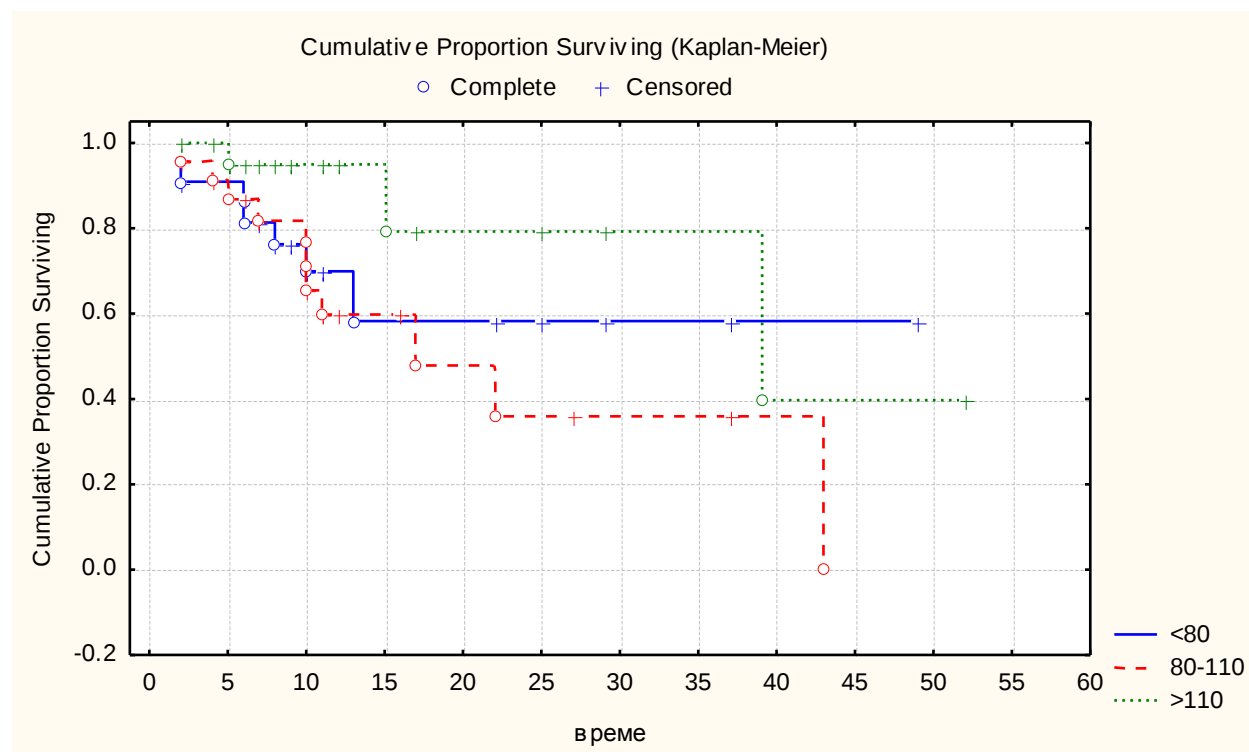
Хб КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<80	30.936	2.995	25.065	36.806	30.000	4.345	21.484	38.516
80 - 110	31.199	2.973	25.371	37.026	38.000	11.737	14.996	61.004
>110	39.546	3.542	32.604	46.488	39.000	9.689	20.009	57.991
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

Табела бр.5.10а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи според вредностите на Хб

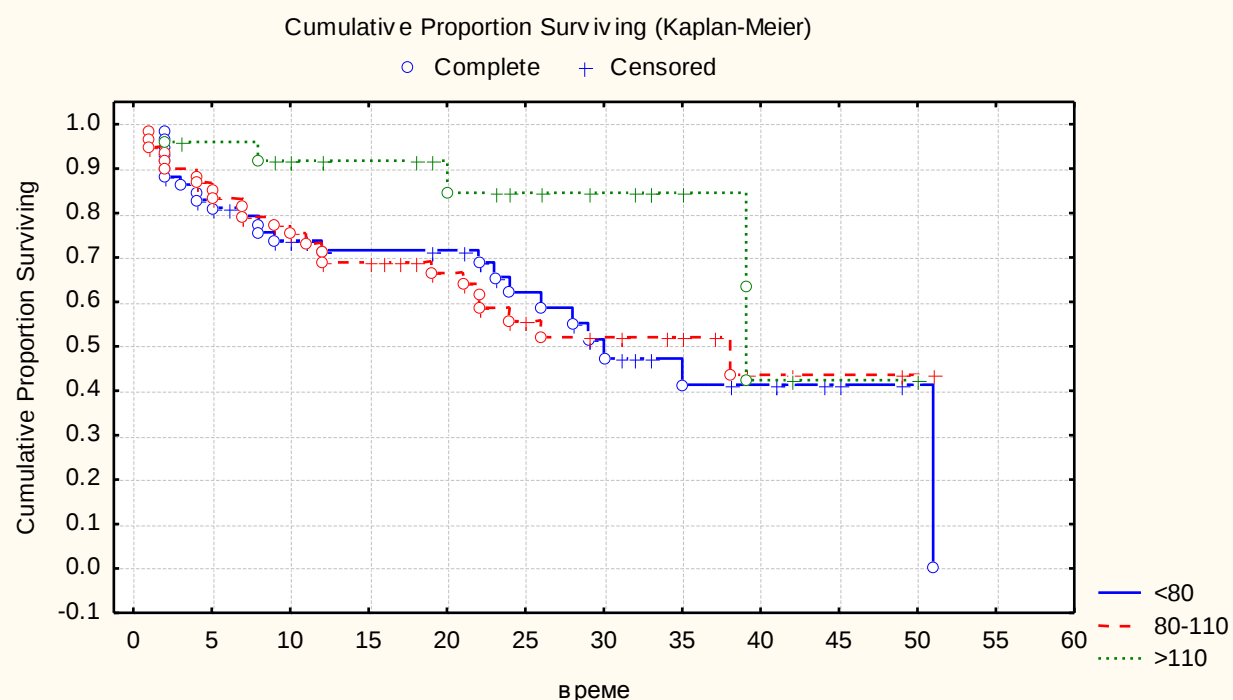
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.923	2	0.141
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.878	2	0.144

Графикон бр.5.10а. Приказ на вкупното преживување кај ИГ според вредностите на Хб



Графикон бр.5.10б. Приказ на вкупното преживување кај КГ според вредностите на Хб



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 31.9м. кај пациентите чии вредности на хемоглобинот се под 80 гр/л. (таб.5.10)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 23.2м. кај пациентите чии вредности на хемоглобинот се од 80 до 110 гр/л, а Ме на преживување 17м. (таб.5.10)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 30.7м. кај пациентите чии вредности на хемоглобинот се над 110 гр/л, а Ме на преживување 39м. (таб.5.10).

Просечното време на вкупното преживување(OS) во КГ изнесува 30.9м. кај пациентите чии вредности на хемоглобинот се под 80 гр/л, а Ме на преживување 30м. (таб.5.10)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 31.2м. кај пациентите чии вредности на хемоглобинот се од 80 до 110 гр/л, а Ме на преживување 38м. (таб.5.10)

Просечното време на вкупното преживувањ (OS) е во КГ изнесува 32.8м. кај пациентите чии вредности на хемоглобинот се над 110 гр/л, а Ме на преживување 39м. (таб.5.10)

Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.141$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна (таб.8а). Според ‘Log-Rank тестот’ ($p=0.144$) разликата во КГ не е статистички сигнификантна. (таб.5.10а)

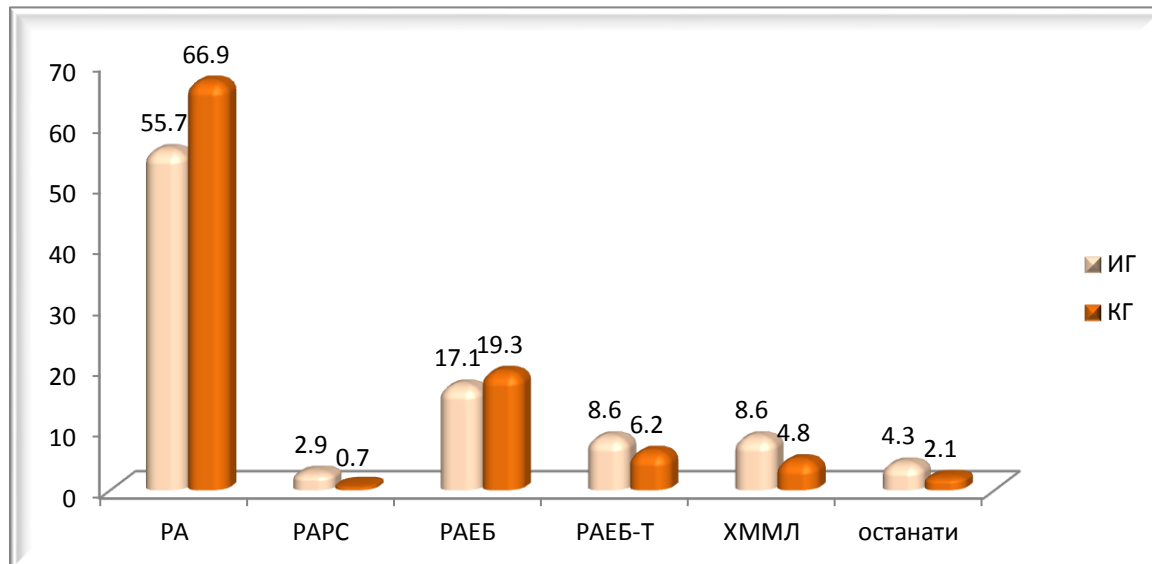
5.11. Дистрибуција на пациентите на поттипови според ФАБ класификацијата

Според ФАБ класификацијата во најголем процент во ИГ е застапена РА со 55.7% и РАЕБ со 17.1%. И во КГ во најголем процент е застапена РА со 66.9% и РАЕБ со 19.3 (таб. и граф.5.11).

Табела бр.5.11. Дистрибуција на пациентите од двете групи на поттипови според ФАБ класификацијата

ФАБ	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
Рефрактерна анемија (РА)	39	55.7	97	66.9
Рефрактерна анемија со ринг сидеробласти (РАРС)	2	2.9	1	0.7
Рефрактерна анемија со екцес на бласти (РАЕБ)	12	17.1	28	19.3
Рефрактерна анемија со екцес на бласти во трансформација (РАЕБ-Т)	6	8.6	9	6.2
Хронична миеломоноцитна леукемија (ХММЛ)	6	8.6	7	4.8
Останати (т-МДС, МДС)	5	7.1	3	2.1
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.11. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите од двете групи на поттипови според ФАБ класификацијата



5.12. Вкупното преживување зависно од ФАБ класификацијата

Табела бр.5.12. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од ФАБ класификацијата

Means and Medians for Survival Time

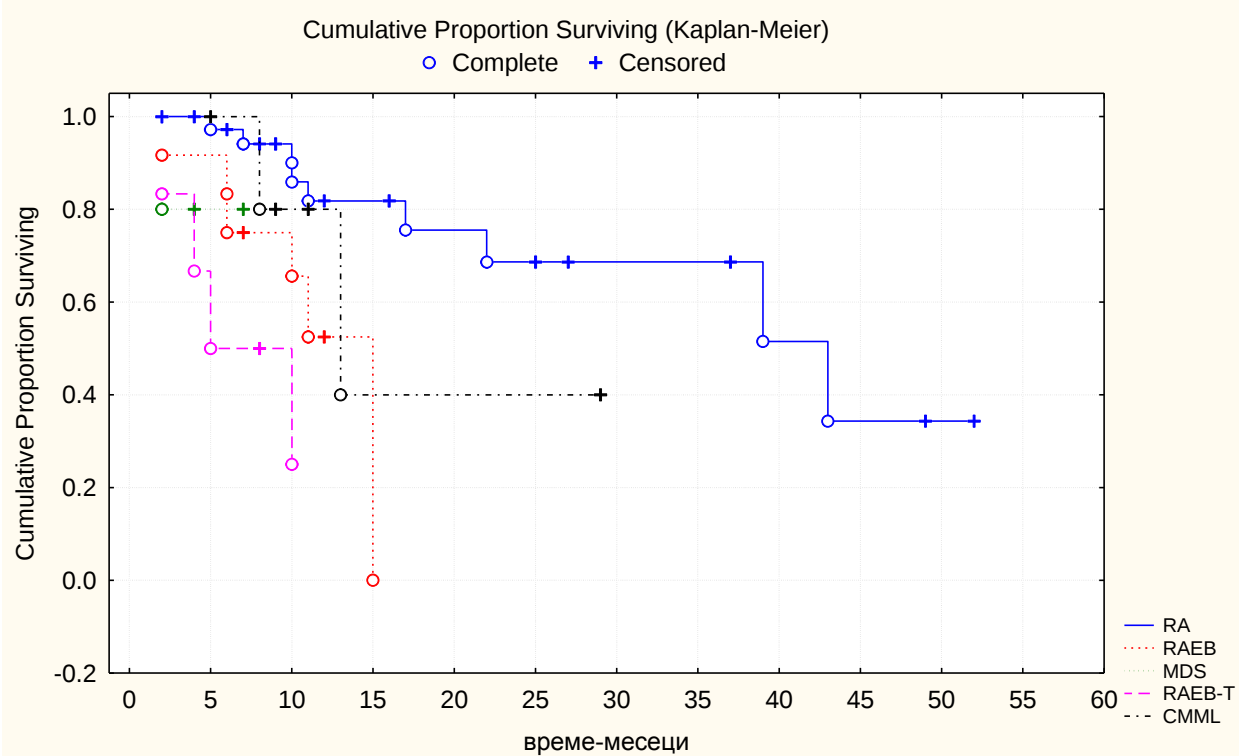
ФАБ ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
РА	36.131	3.899	28.489	43.774	43.000	10.990	21.459	64.541
РАЕБ	11.423	1.428	8.625	14.221	15.000	.000	.	.
МДС	5.750	1.083	3.628	7.872	.	.	.	.
РАЕБ-Т	6.833	1.550	3.796	9.871	5.000	2.939	.000	10.761
СММЛ	18.400	5.088	8.427	28.373	13.000	3.708	5.732	20.268
Overall	29.486	3.366	22.888	36.083	39.000	16.246	7.158	70.842
ФАБ КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
РА	36.839	2.216	32.496	41.182	51.000	.000	.	.
РАЕБ	23.547	4.059	15.591	31.504	22.000	6.779	8.713	35.287
МДС	14.000	6.481	1.298	26.702	11.000	7.348	.000	25.403
РАЕБ-Т	12.289	4.746	2.987	21.591	5.000	1.789	1.494	8.506
СММЛ	31.071	5.577	20.141	42.002	30.000	7.326	15.642	44.358
Overall	32.679	1.893	28.969	36.388	39.000	4.982	29.235	48.765

Табела бр. 5.12а. Приказ на значајноста на преживувањето кај двете групи зависно од ФАБ класификацијата

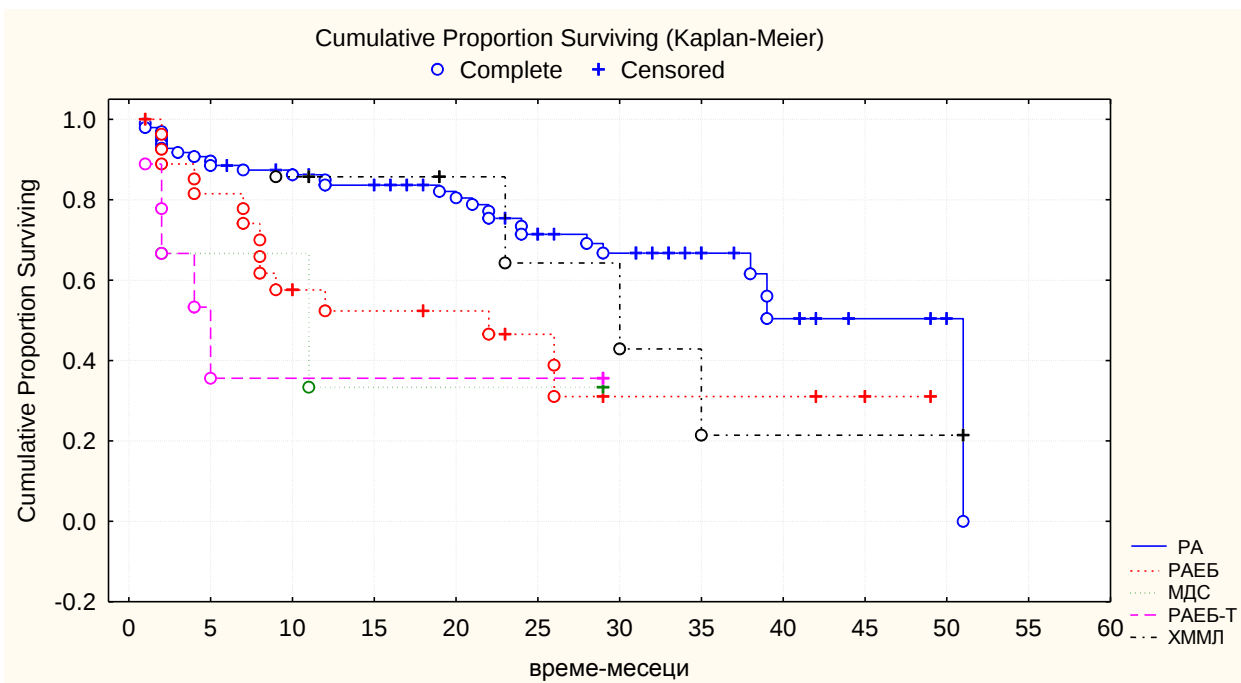
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18.983	4	0.001
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.879	4	0.005

Графикон бр.5.12а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од ФАБ класификацијата



Графикон бр.5.12б. Приказ на преживувањето кај КГ зависно од ФАБ класификацијата



Најдолго време на преживување (> 45 месеци) имаат пациентите од ИГ кои според ФАБ класификацијата се во подгрупата РА - 38% (граф.5.12а).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 36.1м. кај пациентите во подгрупата РА, а Ме на преживување 43м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 11.4м. кај пациентите во подгрупата РАЕБ, а Ме на преживување 15м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 5.75м. кај пациентите во подгрупата МДС. (таб.5.12).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 6.8. кај пациентите во подгрупата РАЕБ - Т, а Ме на преживување 5м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 18.4. кај пациентите во подгрупата ХММЛ, а Ме на преживување 13м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 36.8м. кај пациентите во подгрупата РА, а Ме на преживување 51м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 23.5м. кај пациентите во подгрупата РАЕБ, а Ме на преживување 22м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 14м. кај пациентите во подгрупата МДС, а Ме на преживување 11м. (таб.5.12).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 12.3. кај пациентите во подгрупата РАЕБ - Т, а Ме на преживување 5м. (таб.5.12)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 31.1. кај пациентите во подгрупата ХММЛ, а Ме на преживување 30м. (таб.5.12)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.001$) разликата во ИГ е статистички сигнификантна (таб.12а). Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.005$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.12а).

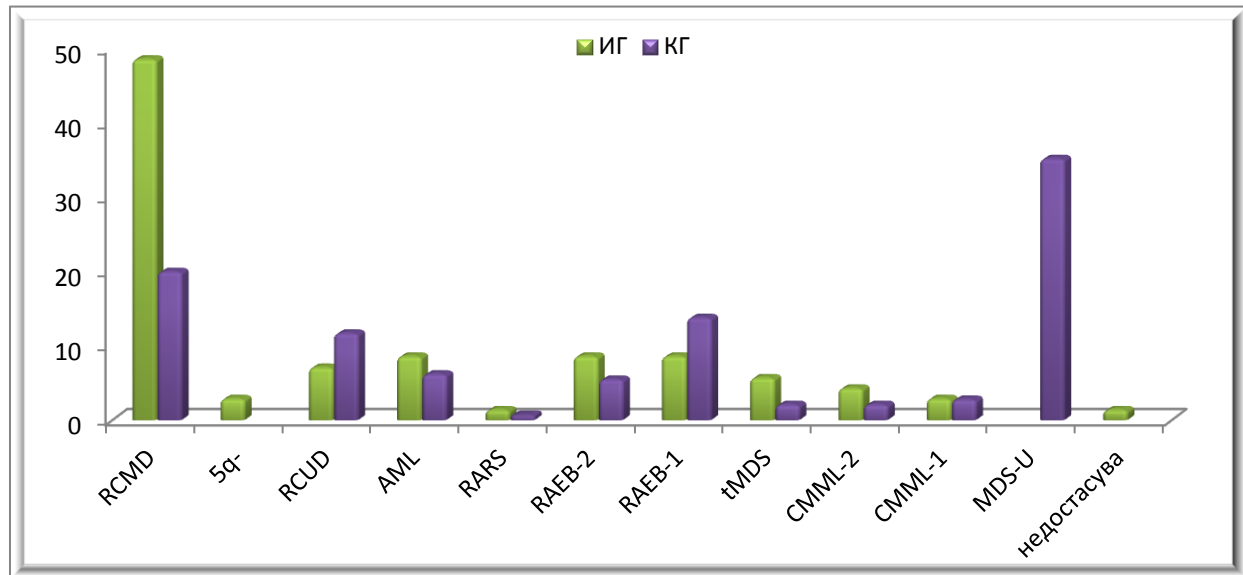
5.13. Дистрибуција на пациентите на поттипови според Класификацијата на СЗО

Според класификацијата на СЗО во најголем процент во ИГ е застапена РЦМД со 48.6% и со 8.6% застапени се АМЛ, РАЕБ - 2, РАЕБ - 1 итн. Во најголем процент во КГ е застапена МДС-н со 35.2% , РЦМД со 20.0%, РАЕБ - 1 со 13.8, РЦЕД со 11.7, АМЛ со 6.2, РАЕБ - 2 со 5.5% итн. (таб. и граф.5.13).

Табела бр.5.13. Дистрибуција на пациентите од двете групи на поттипови според Класификацијата на СЗО

СЗО	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
РЦМД	34	48.6	29	20.0
5q-	1	1.4		
РЦЕД	5	7.1	17	11.7
АМЛ	6	8.6	9	6.2
РАРС	1	1.4	1	0.7
РАЕБ-2	6	8.6	8	5.5
РАЕБ-1	6	8.6	20	13.8
т-МДС	4	5.7	3	2.1
ХММЛ-2	3	4.3	3	2.1
ХММЛ-1	2	2.9	4	2.8
МДС-н	2	2.9	51	35.2
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.13. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите од двете групи на поттипови според Класификацијата на СЗО



5.14. Вкупното преживување зависно од Класификацијата на СЗО

Табела бр.5.14. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од Класификацијата на СЗО

Means and Medians for Survival Time

СЗО ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
RCMD	35.488	4.468	26.730	44.245	39.000	15.118	9.368	68.632
RCUD	6.833	1.550	3.796	9.871	5.000	2.939	.000	10.761
AML	9.778	1.453	6.930	12.626	11.000	1.000	9.040	12.960
RAEB-2	12.000	2.121	7.842	16.158	15.000	.000	.	.
RAEB-1	5.750	1.083	3.628	7.872	.	.	.	.
tMDS	13.000	.000	13.000	13.000	13.000	.	.	.
CMML-2	18.500	7.425	3.948	33.052	8.000	.	.	.
Overall	28.430	3.679	21.218	35.642	22.000	8.800	4.751	39.249

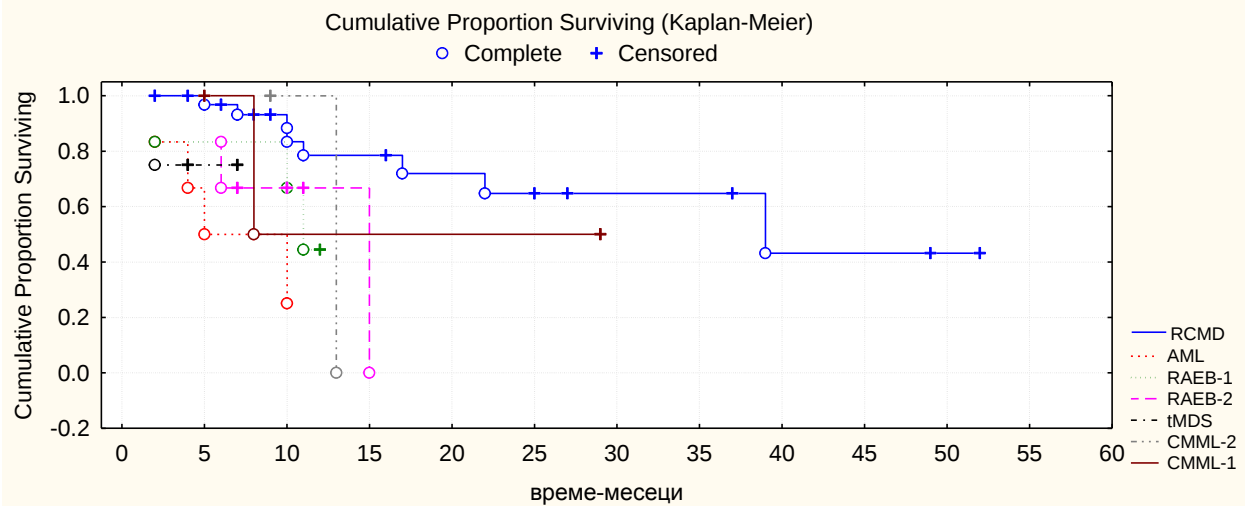
C3O КГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
RCMD	31.050	4.028	23.155	38.944	39.000	9.010	21.340	56.660
RCUD	42.054	5.404	31.463	52.645	51.000	.000	.	.
AML	12.289	4.746	2.987	21.591	5.000	1.789	1.494	8.506
RAEB-2	25.964	4.841	16.475	35.452	22.000	10.431	1.554	42.446
RAEB-1	15.063	4.296	6.642	23.483	8.000	5.670	.000	19.114
tMDS	14.000	6.481	1.298	26.702	11.000	7.348	.000	25.403
CMML-2	40.500	7.425	25.948	55.052	30.000	.	.	.
CMML-1	22.333	7.513	7.608	37.059	23.000	11.431	.595	45.405
MDS-U	33.274	1.835	29.677	36.871	39.000	.955	37.129	40.871
Overall	32.679	1.893	28.969	36.388	39.000	4.982	29.235	48.765

Табела бр.5.14а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од класификацијата на C3O

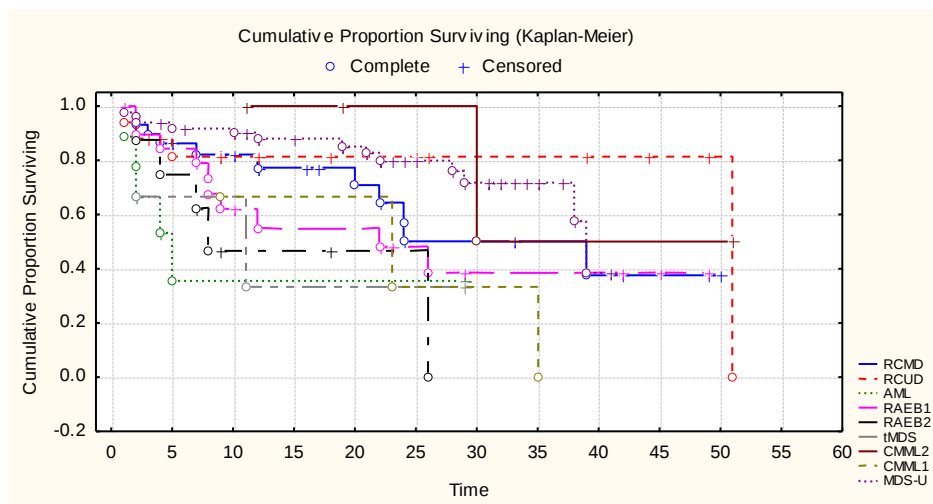
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15.717	6	0.015
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	22.715	8	0.004

Графикон бр.5.14а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од Класификацијата на C3O



Графикон бр.5.146. Приказ на преживувањето кај КГ зависно од Класификацијата на СЗО



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 35.5м. кај пациентите во подгрупата РЦМД, а Ме на преживување 39м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 6.8м. кај пациентите во подгрупата РЦЕД, а Ме на преживување 5м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 9.8м. кај пациентите во подгрупата АМЛ, а Ме на преживување 11м. (таб.5.14).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 12 м кај пациентите во подгрупата РАЕБ - 2, а Ме на преживување 15м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 5.75 м кај пациентите во подгрупата РАЕБ - 1. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 13 м кај пациентите во подгрупата МДС, а Ме на преживување 13м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 18.5 м кај пациентите во подгрупата ХММЛ - 2, а Ме на преживување 13м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување во (OS) КГ изнесува 31.1м. кај пациентите во подгрупата РЦМД, а Ме на преживување 39м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 42.1м. кај пациентите во подгрупата РЦЕД, а Ме на преживување 51м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 12.3м. кај пациентите во подгрупата АМЛ, а Ме на преживување 5м. (таб.5.14).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 26м кај пациентите во подгрупата РАЕБ - 2, а Ме на преживување 22м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 15.1м кај пациентите во подгрупата РАЕБ - 1, а Ме на преживување 8м. (таб.5.14).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 14м кај пациентите во подгрупата МДС, а Ме на преживување 11м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 40.5м кај пациентите во подгрупата ХММЛ - 2, а Ме на преживување 30м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 22.3м кај пациентите во подгрупата ХММЛ - 1, а Ме на преживување 23м. (таб.5.14)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 33.3 м кај пациентите во подгрупата МДС-н, а Ме на преживување 39м. (таб.5.14)

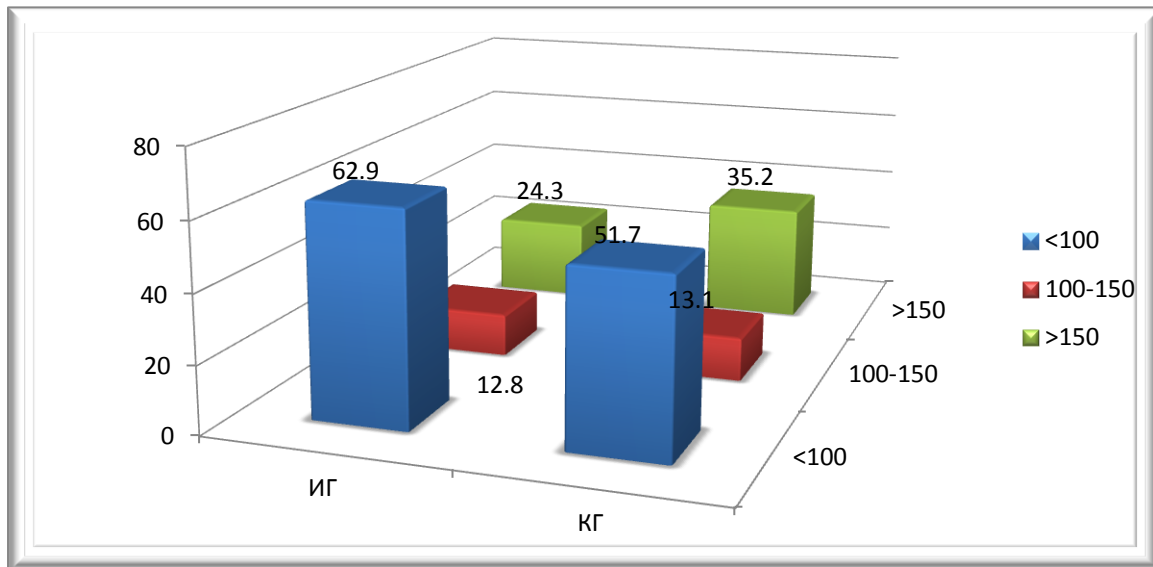
Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.015$) разликата во ИГ е статистички сигнификантна (таб. 14а). Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.004$) разликата во КГ е статистички сигнификантна (таб.5.14а).

5.15. Дистрибуција на пациентите според вредностите на тромбоцитите (Тр)

Табела бр.5.15. Дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на тромбоцитите

Ниво на Тромбоцити $\times 10^9/L$	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<100	44	62.9	75	51.7
100 - 150	9	12.8	19	13.1
>150	17	24.3	51	35.2
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.15. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на тромбоцитите



Во ИГ вредностите на Тр под $100 \times 10^9/\text{л}$ се регистрира кај 62.9%, а во КГ кај 51.7%, процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0.05$. Во ИГ вредности на Тр од $100-150 \times 10^9/\text{л}$ се регистрираат кај 12.8%, а во КГ кај 13.1%, процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0.05$. Во ИГ вредности на Тр над $150 \times 10^9/\text{л}$ се регистрираат кај 24.3%, а во КГ кај 35.2%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$. (таб и граф.5.15)

Просечната вредност на тромбоцитите во ИГ изнесува 105.7 ± 86.6 , а во КГ изнесува 144.9 ± 129.1 . Според **t**-тестот разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (**t**-тест=-2.30326, $p=0.02229$)

5.16. Вкупното преживување зависно од вредностите на тромбоцитите (Тр)

Табела бр.5.16. Приказ на преживувањето кај двете групи зависно од вредностите на Тр

Means and Medians for Survival Time

Тр ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<100	25.355	4.287	16.952	33.758	15.000	4.482	6.216	23.784
100-150	15.500	1.369	12.816	18.184	.	.	.	.
>150	40.259	3.843	32.727	47.791	43.000	3.300	36.532	49.468
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

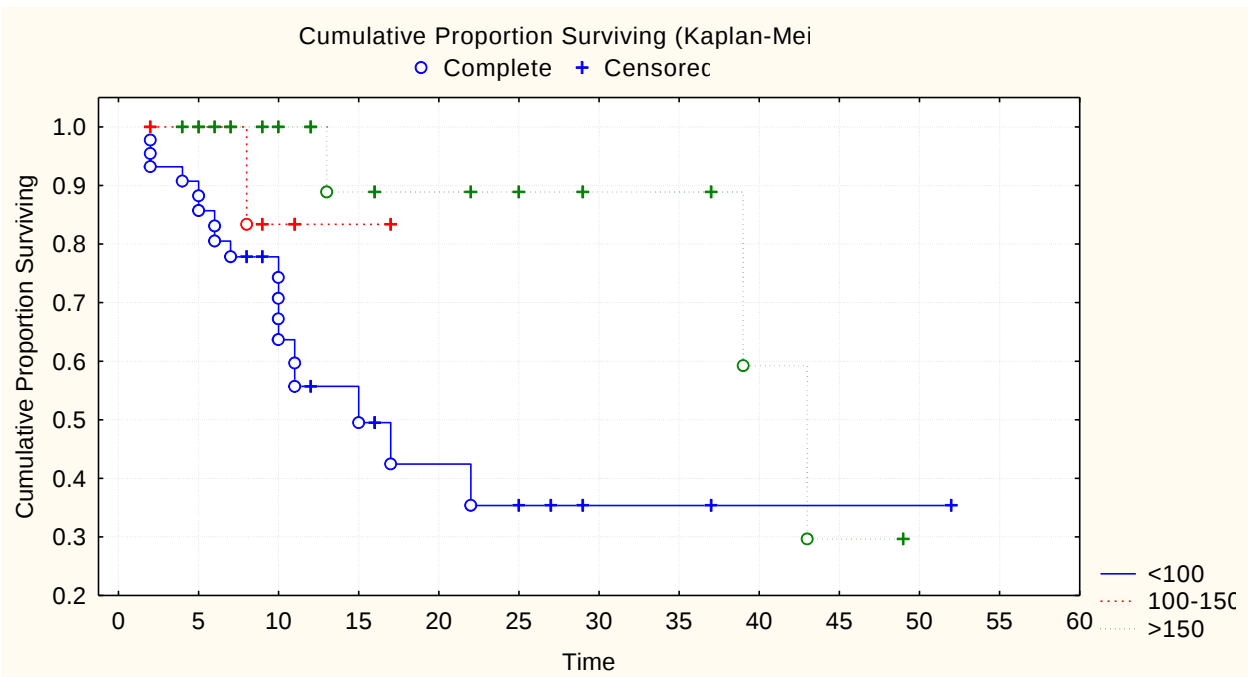
Тр КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<100	25.295	2.447	20.500	30.091	24.000	2.391	19.314	28.686
100-150	41.211	4.353	32.678	49.743	.	.	.	.
>150	39.217	2.899	33.536	44.898	51.000	.000	.	.
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

Табела бр.5.16а. Приказ на значајноста на преживувањето кај двете групи зависно од вредностите на тромбоцитите

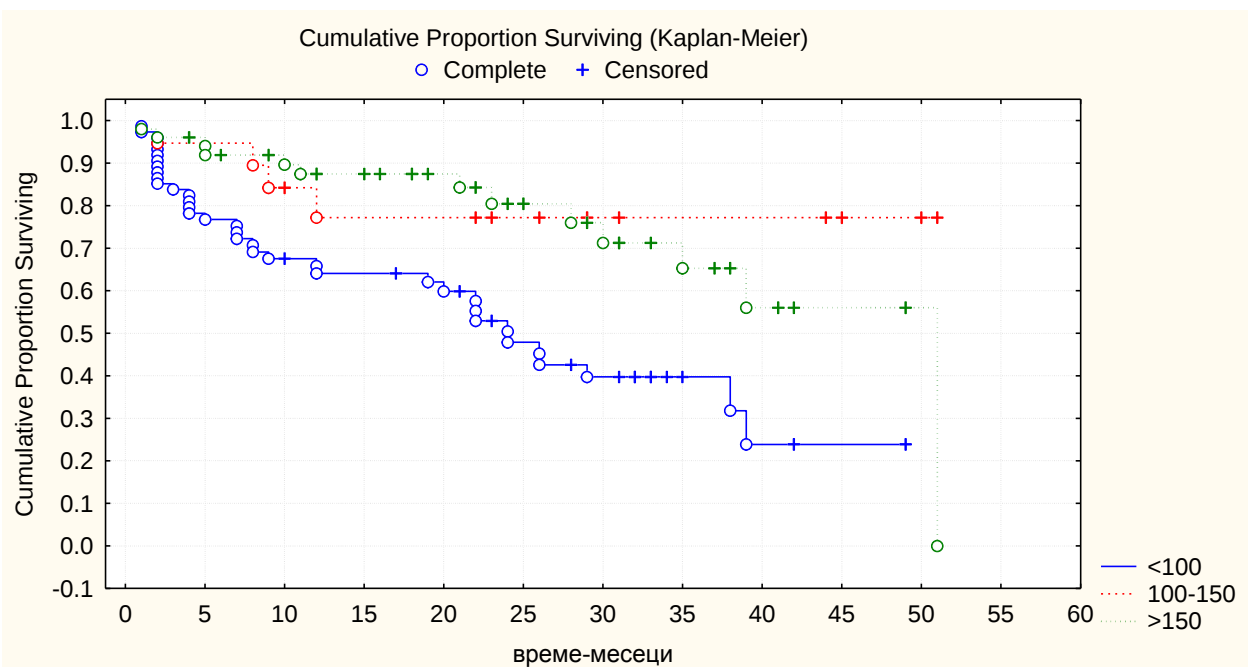
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7.309	2	0.026
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.774	2	0.001

Графикон бр.5.16а. Приказ на преживувањето кај ИГ според вредностите на Тр



Графикон бр.5.16б. Приказ на преживувањето кај КГ според вредностите на Тр



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 25.4м. кај пациентите чии вредности на Тр се под $100 \times 10^9/L$ а Ме на преживување 15м. (таб.5.16)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 15.5м кај пациентите чии вредности на Тр се помеѓу 100 и $150 \times 10^9/L$ (таб.5.16)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 40.3м кај пациентите чии вредности на Тр се над $100 \times 10^9/L$, а Ме на преживување 43м. (таб.5.16)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 25.3м кај пациентите чии вредности на Тр се под $100 \times 10^9/L$, а Ме на преживување 24м.(таб.5.16)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 41.2м. кај пациентите чии вредности на Тр се помеѓу 100 и $150 \times 10^9/L$ (таб.5.16)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 39.2м кај пациентите чии вредности на Тр се над $100 \times 10^9/L$, а Ме на преживување 51м. (таб.5.16)

Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.026$) разликата во ИГ е статистички сигнификантна. (таб.16а) Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.001$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.16а)

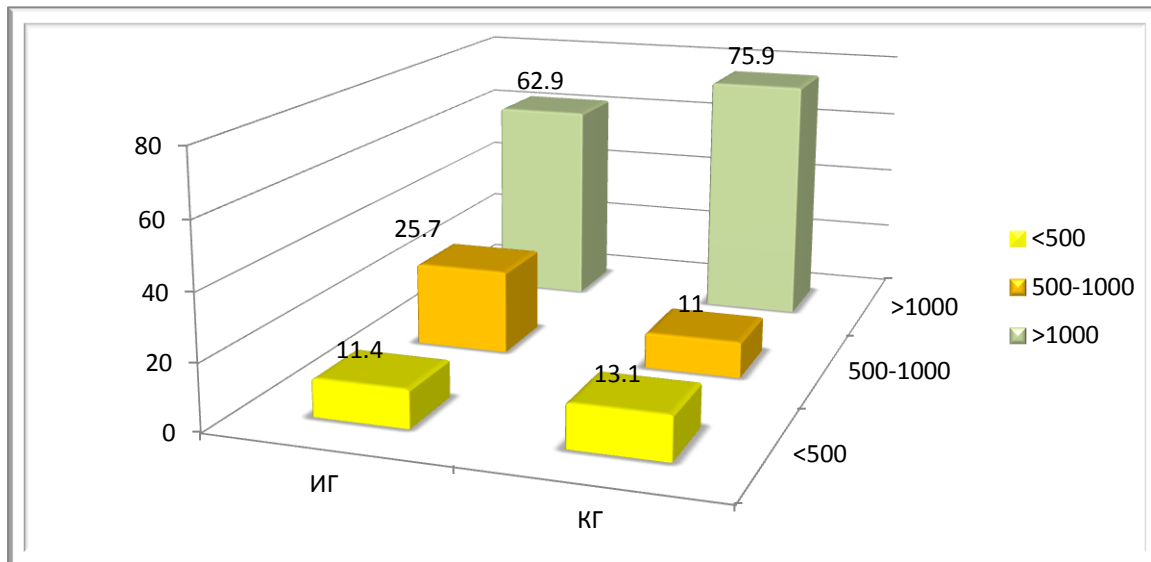
5.17. Дистрибуција на пациентите според апсолутниот број на неутрофили (АБН)

Во ИГ вредности на АБН < 500 се регистрираат кај 11.4%, а во КГ кај 13.1%, а процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p>0.05$. Во ИГ вредности на АБН од 500-1000 се регистрираат кај 25.7%, а во КГ кај 11.0%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p<0.05$. ($p=0.0061$) Во ИГ вредности на АБН над 1000 се регистрираат кај 62.9%, а во КГ кај 75.9%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p<0.05$. ($p=0.0487$) (таб и граф.17)

Табела бр.5.17. Дистрибуција на пациентите од двете групи според АБН

Ниво на АБН	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<500	8	11.4	19	13.1
500 - 1000	18	25.7	16	11.0
>1000	44	62.9	110	75.9
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.17. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според АБН



5.18. Приказ на вкупното преживување зависно од АБН

Табела бр. 5.18. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од АБН

Means and Medians for Survival Time

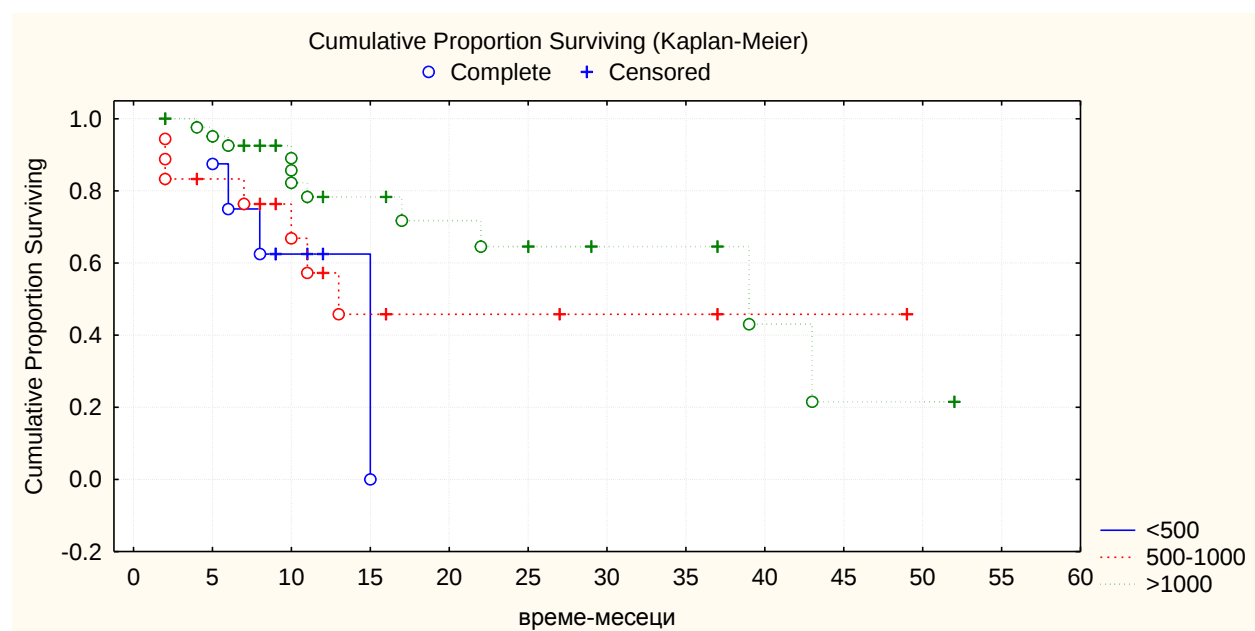
АБН ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<500	11.750	1.741	8.338	15.162	15.000	.000	.	.
500-1000	26.773	6.087	14.842	38.703	13.000	.	.	.
>1000	33.391	3.808	25.927	40.856	39.000	14.990	9.619	68.381
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

АБН КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<500	25.973	4.898	16.372	35.573	22.000	14.241	.000	49.911
500-1000	32.517	5.228	22.270	42.764	.	.	.	.
>1000	33.868	2.163	29.628	38.108	39.000	4.998	29.204	48.796
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

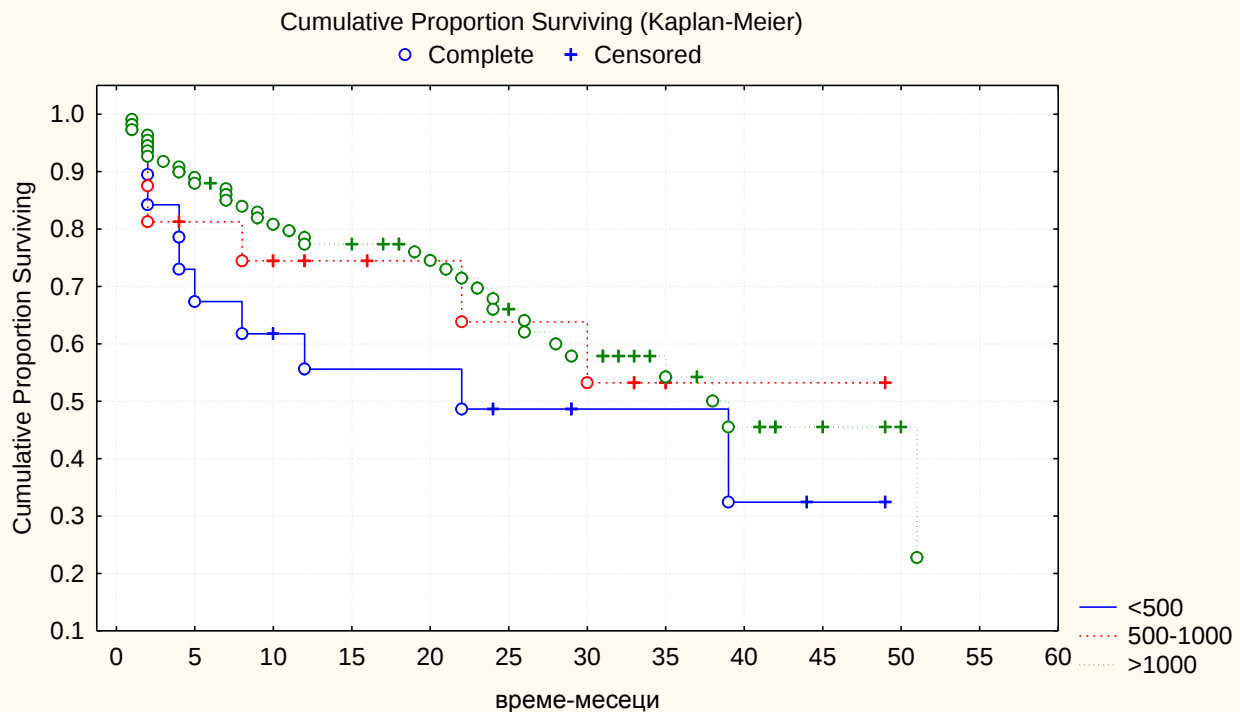
Табела бр.5.18а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од АБН

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.529	2	0.104
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.118	2	0.347

Графикон бр.5.18а. Приказ на вкупното преживување кај ИГ зависно од АБН



Графикон бр.5.18б. Приказ на вкупното преживување кај КГ зависно од АБН



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 11.8м. кај пациентите чии вредности на АБН се < 500, а Ме на преживување 15м. (таб.5.18)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 26.8м. кај пациентите чии вредности на АБН се помеѓу 500 и 1000, а Ме на преживување 13м. (таб.5.18)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 33.4м кај пациентите чии вредности на АБН се > 1000, а Ме на преживување 39м. (таб.5.18)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 26.0м. кај пациентите чии вредности на АБН се < 500, а Ме на преживување 22м. (таб.5.18)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 32.5м. кај пациентите чии вредности на АБН се помеѓу 500 и 1000. (таб.5.18)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 33.9 м кај пациентите чии вредности на АБН се > 1000, а Ме на преживување 39м. (таб.5.18)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.104$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.18а) Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.347$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.18а)

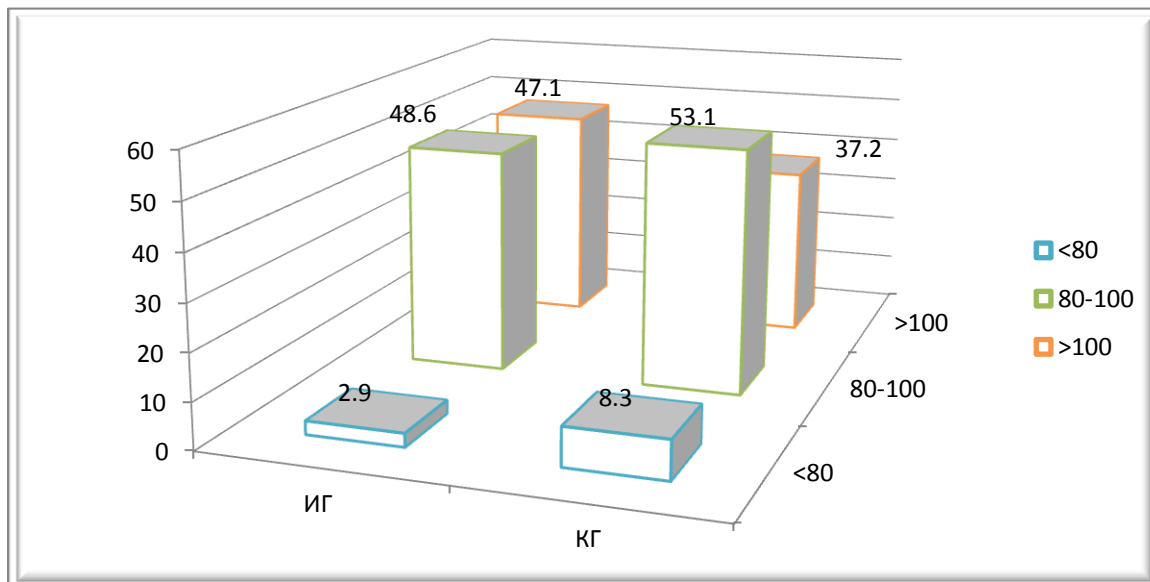
5.19. Дистрибуција на пациентите според вредностите на MVC

Во ИГ вредностите на MVC под 80 се регистрираат кај 2.9%, а во КГ кај 8.3%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p>0.05$. Во ИГ вредностите на MVC од 80-100 се регистрираат кај 48.6%, а во КГ кај 53.1%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p>0.05$. Во ИГ вредностите на MVC над 100 се регистрираат кај 47.1%, а во КГ кај 37.2%, процентуалната разлика не е статистички сигнификантна за $p>0.05$. (таб и граф.5.19) Просечната вредност на MVC во ИГ изнесува 99.2 ± 9.8 , во КГ изнесува 96.2 ± 11.4 , според t-тестот разликата не е статистички сигнификантна за $p>0.05$ (t-тест=1.885146, $p=0.060784$).

Табела бр.5.19. Дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на MVC

Ниво на MVC	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<80	2	2.9	12	8.3
80 - 100	34	48.6	77	53.1
>100	33	47.1	54	37.2
недостасува	1	1.4	2	1.4
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.19. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на MVC



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 27м. кај пациентите чии вредности на MVC се < 80, а Ме на преживување 17м. (таб.5.20)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 24.5м. кај пациентите чии вредности на MVC се 80 - 100, а Ме на преживување 39м. (таб.5.20)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 35.5м кај пациентите чии вредности на MVC се > 100, а Ме на преживување 43м. (таб.5.20)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 31.9м. кај пациентите чии вредности на MVC се < 80. (таб.5.20)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 29.4м. кај пациентите чии вредности на MVC се 80 - 100, а Ме на преживување 30м. (таб.5.20)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 35.7 м кај пациентите чии вредности на MVC се > 100, а Ме на преживување 39м. (таб.5.20)

Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.487$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.20а) Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.194$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.20а)

5.20. Вкупното преживување зависно од вредностите на MVC

Табела бр.5.20. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од вредностите на MVC

Means and Medians for Survival Time

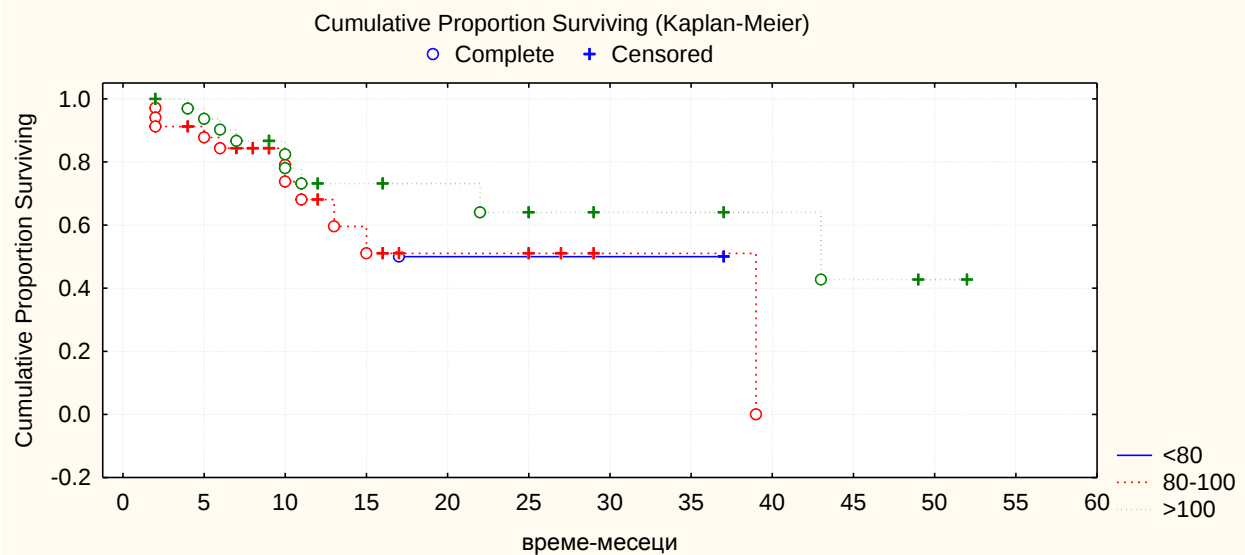
MVC ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<80	27.000	7.071	13.141	40.859	17.000	.	.	.
80-100	24.529	3.777	17.127	31.931	39.000	.000	.	.
>100	35.521	4.341	27.011	44.030	43.000	18.753	6.244	79.756
Overall	30.625	3.353	24.053	37.196	39.000	16.811	6.050	71.950
MVC КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<80	31.928	3.438	25.189	38.666	.	.	.	.
80-100	29.417	2.723	24.079	34.754	30.000	6.280	17.691	42.309
>100	35.721	2.853	30.129	41.313	39.000	2.847	33.419	44.581
Overall	32.652	1.894	28.939	36.364	39.000	4.983	29.233	48.767

Табела бр.5.20а. Приказ на значајноста на преживувањето кај двете групи зависно од вредностите на MVC

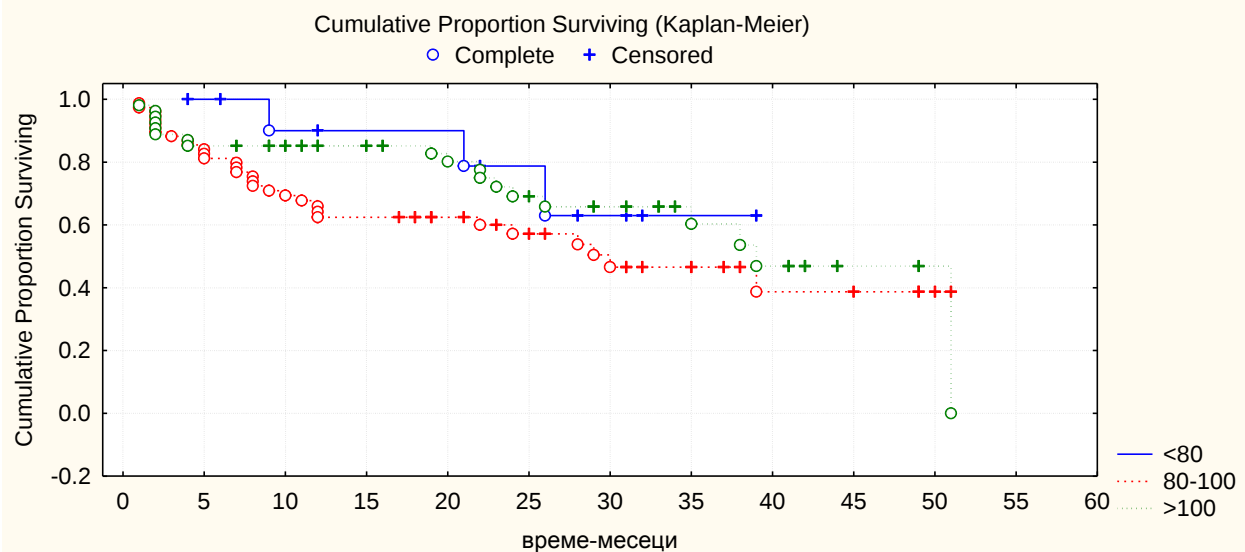
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.440	2	0.487
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.276	2	0.194

Графикон бр.5.20а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од вредностите на MVC



Графикон бр.5.20б. Приказ на преживувањето кај КГ зависно од вредностите на MVC



5.21. Дистрибуција на пациентите според вредностите на ЛДХ

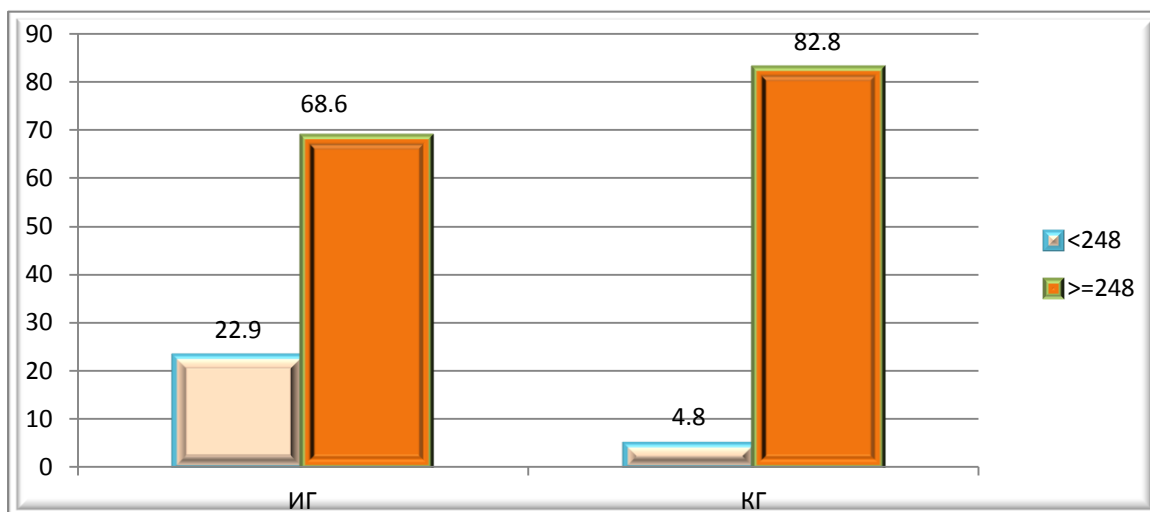
Во ИГ вредностите на ЛДХ под 248U/L се регистрираат кај 22.9%, а во КГ кај 4.8%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0001$). Во ИГ вредностите на ЛДХ ≥ 248 U/L се регистрираат кај 68.6%, а во КГ кај 82.8%, разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0191$). (таб и граф.5.21)

Просечната вредност на ЛДХ во ИГ изнесува 579.1 ± 663.5 U/L, во КГ изнесува 1003.3 ± 2159.7 U/L, според t -тестот разликата не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (t -тест=1.53359, $p = 0.126804$).

Табела бр. 5.21. Дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на ЛДХ

Ниво на ЛДХ - U/L	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<248	16	22.9	7	4.8
≥ 248	48	68.6	120	82.8
недостасува	6	8.5	18	12.4
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.21.Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на ЛДХ



5.22. Вкупното преживување зависно од вредностите на ЛДХ

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 37.2м. кај пациентите чии вредности на ЛДХ се под 248 а Ме на преживување 43м. (таб.5.22а)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 30.7м. кај пациентите чии вредности на ЛДХ се над 248, а Ме на преживување 39м. (таб.5.22а).

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 30.1м. кај пациентите чии вредности на ЛДХ се под 248. (таб.5.22б)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 32.1м. кај пациентите чии вредности на ЛДХ се над 248, а Ме на преживување 38м. (таб.5.22б)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.728$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна (таб.22а). Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.683$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.22б)

Табела бр.5.22. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од вредностите на ЛДХ

Means and Medians for Survival Time

LDH ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<248	37.199	4.695	27.996	46.402	43.000	.000	.	.
>248	30.682	3.878	23.081	38.284	39.000	17.686	4.335	73.665
Overall	31.149	3.389	24.508	37.791	39.000	16.474	6.711	71.289

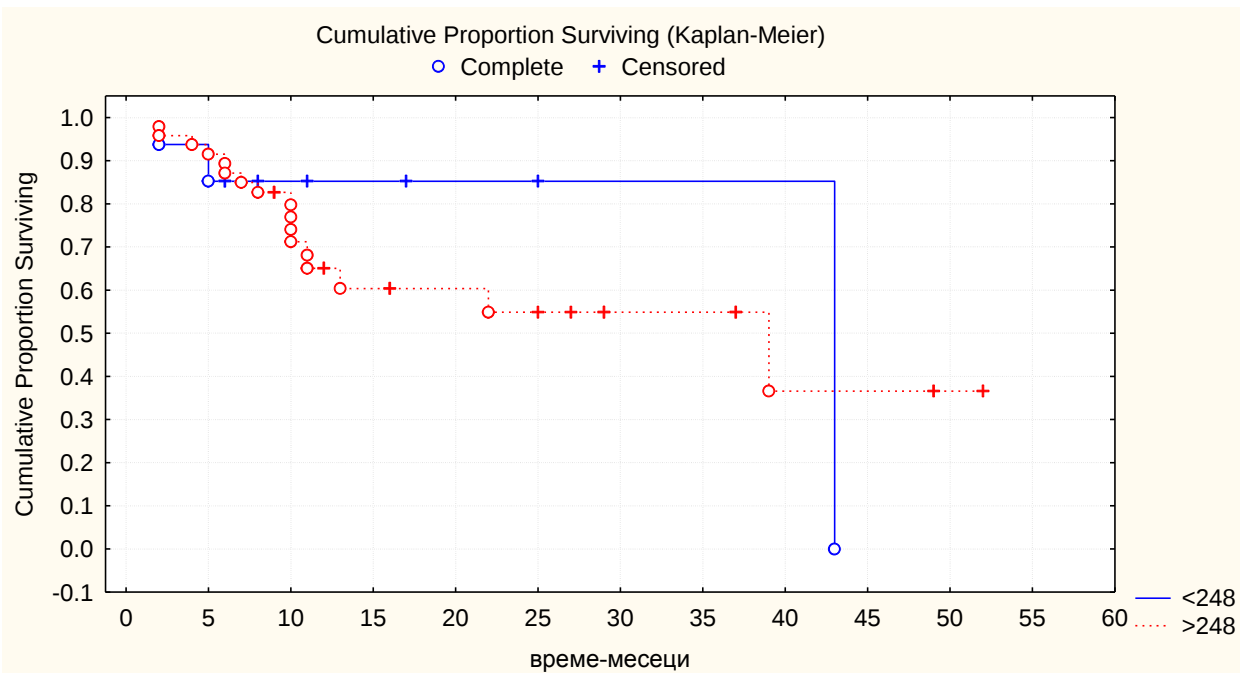
LDH КГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<248	30.143	4.497	21.329	38.957	.	.	.	.
>248	32.062	2.023	28.096	36.028	38.000	4.413	29.351	46.649
Overall	32.226	1.998	28.310	36.141	38.000	4.376	29.423	46.577

Табела бр.5.22а. Приказ на значајноста на преживувањето кај двете групи зависно од вредностите на ЛДХ

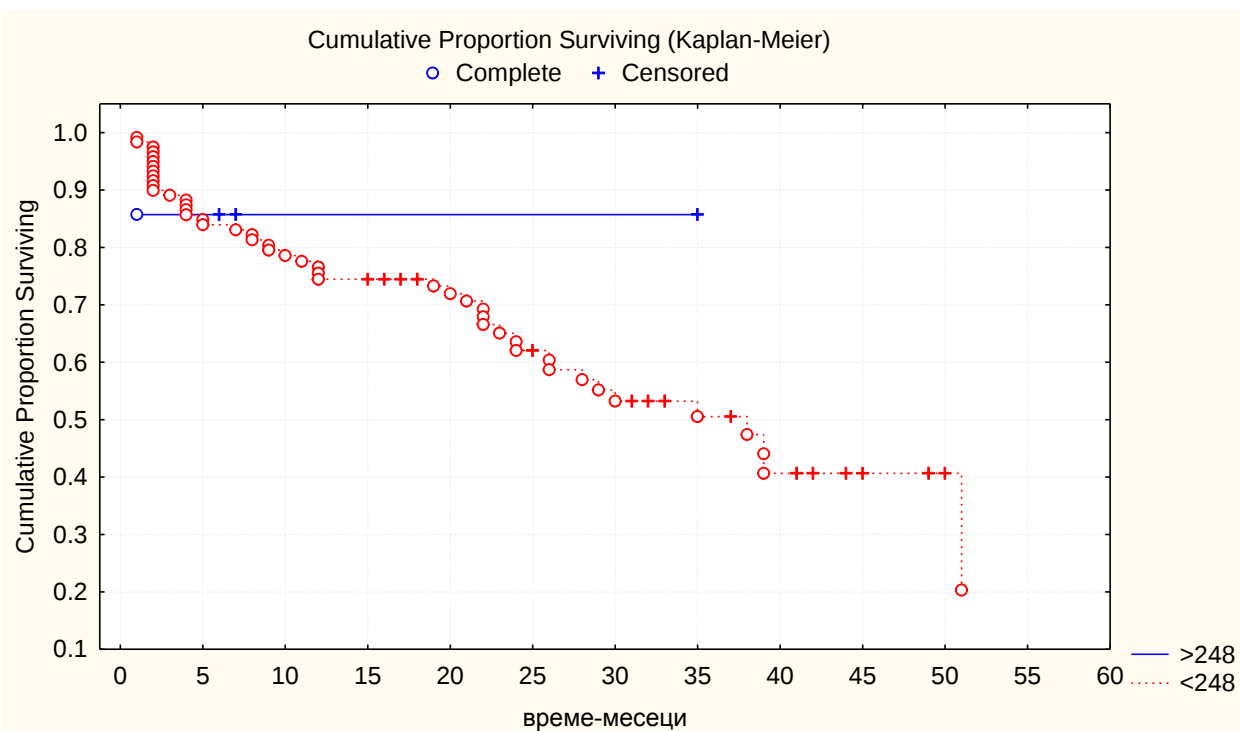
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.121	1	0.728
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.167	1	0.683

Графикон бр.5.22а. Приказ на преживувањето кај ИГ според вредностите на ЛДХ



Графикон бр.5.22б. Приказ на преживувањето кај КГ според вредностите на ЛДХ



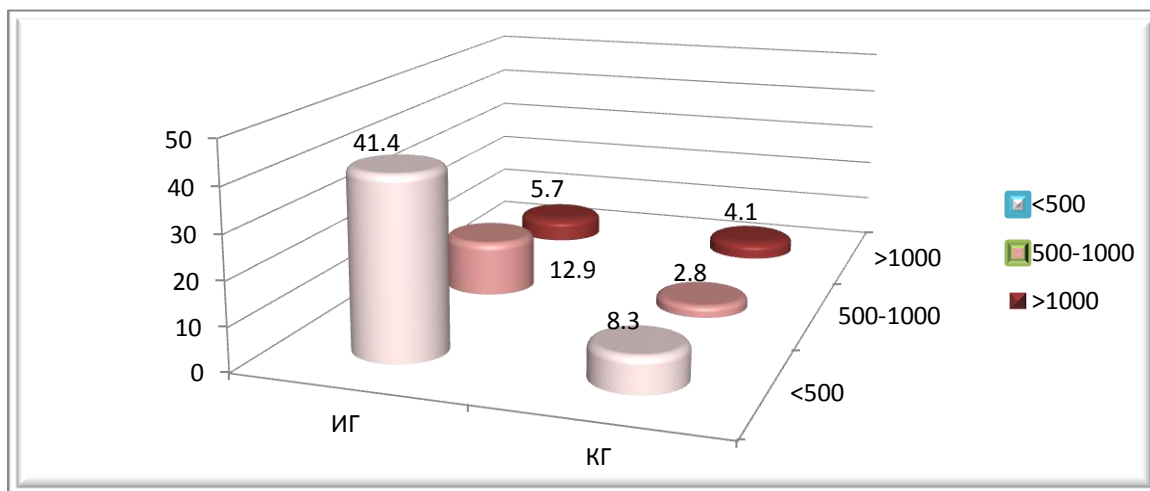
5.23. Дистрибуција на пациентите според вредностите на феритинот

Во ИГ феритин има резултати кај 60.0% од пациентите, а во КГ кај 15.2%. Вредностите на феритин под 500ng/ml во ИГ се регистрираат кај 41.4%, а во КГ кај 8.3%. Во ИГ вредностите на феритин од 500 до 1000ng/ml се регистрираат кај 12.9%, а во КГ кај 2.8%. Во ИГ вредностите на феритин над 1000ng/ml се регистрираат кај 5.7%, а во КГ кај 4.1%. (таб и граф23). Просечната вредност на феритин во ИГ изнесува 514.1 ± 681.1 ng/ml, во КГ изнесува 692.0 ± 645.8 ng/ml, според t-тестот разликата не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (t-тест = -1.01023, $p = 0.316311$).

Табела бр.5.23. Дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на феритинот

Ниво на Феритин ng/ml	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<500	29	41.4	12	8.3
500-1000	9	12.9	4	2.8
>1000	4	5.7	6	4.1
недостасува	28	40.0	123	84.8
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.23. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на феритинот



5.24. Вкупното преживување зависно од вредностите на феритинот

Табела бр.5.24. Приказ на преживувањето кај двете групи зависно од вредностите на феритинот

Means and Medians for Survival Time

ФЕРИТИН ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<500	37.242	3.554	30.276	44.207	43.000	.000	.	.
500-1000	19.000	3.781	11.589	26.411	.	.	.	.
>1000	28.250	10.449	7.771	48.729	11.000	.	.	.
Overall	36.289	3.457	29.514	43.065	43.000	22.886	.000	87.856

Means and Medians for Survival Time

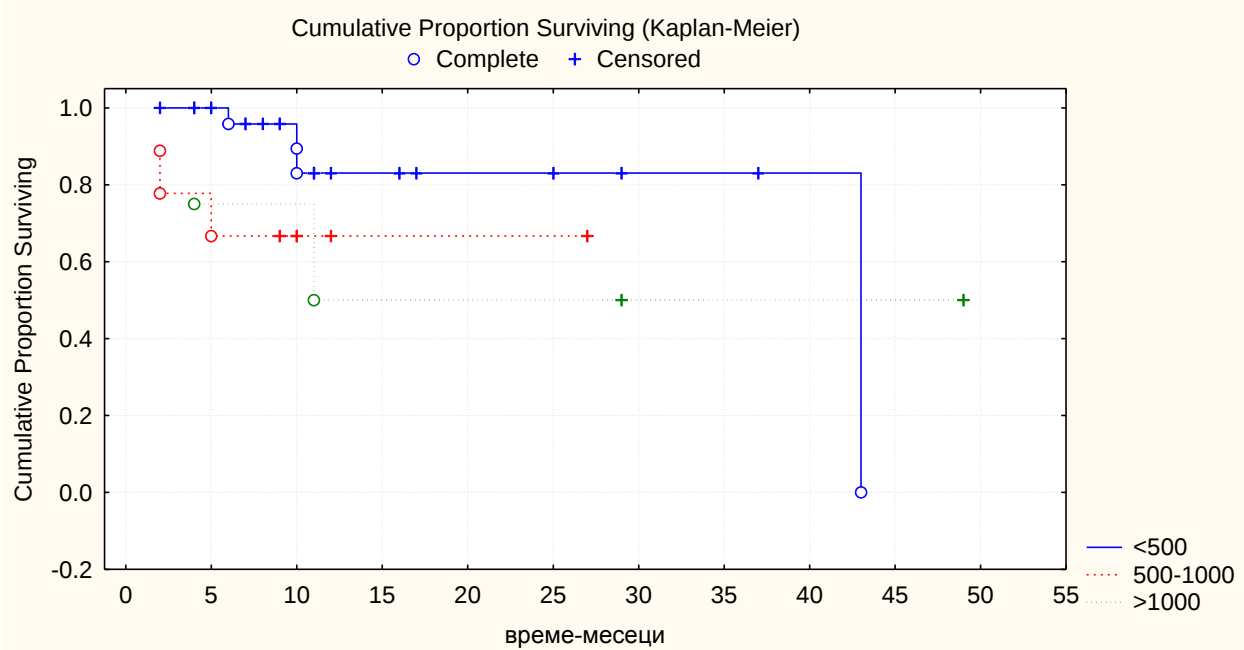
ФЕРИТИН ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<500	33.702	5.597	22.732	44.673	.	.	.	.
500-1000	19.625	4.296	11.205	28.045	23.000	13.748	.000	49.946
>1000	24.167	4.781	14.796	33.537	22.000	7.348	7.597	36.403
Overall	27.697	4.075	19.710	35.683	24.000	1.566	20.931	27.069

Табела бр.5.24а. Приказ на сигнификантноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од вредностите на феритинот

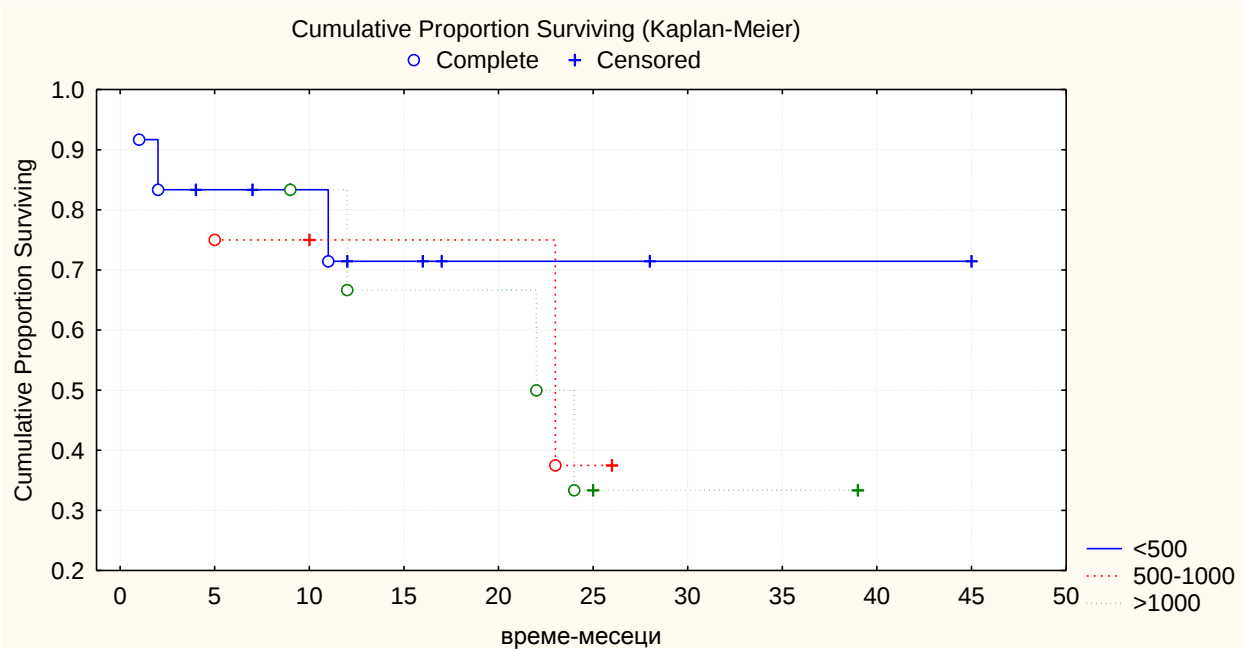
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.775	2	0.250
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.340	2	0.844

Графикон бр.5.24а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од вредностите на феритинот



Графикон бр.5.24б. Приказ на преживувањето кај КГ зависно од вредностите на феритинот



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 37.2м. кај пациентите чии вредности на феритин се < 500ng/ml, а Ме на преживување 43м.(таб.5.24)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 19м. кај пациентите чии вредности на феритин се помеѓу 500 и 1000 ng/ml. (таб.5.24)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 28.3м. кај пациентите чии вредности на феритинот се > 1000 ng/ml, а Ме на преживување 11м. (таб.5.24)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 33.7м. кај пациентите чии вредности на феритин се < 500 ng/ml, а Ме на преживување 23м. (таб.5.24)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 19.6м. кај пациентите чии вредности на феритин се 500 - 1000 ng/ml, а Ме на преживување 22м. (таб.5.24)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 24.2м. кај пациентите чии вредности на феритин се > 1000 ng/ml, а Ме на преживување 24м. (таб.5.24)

Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.250$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.24а) Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.844$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.24а)

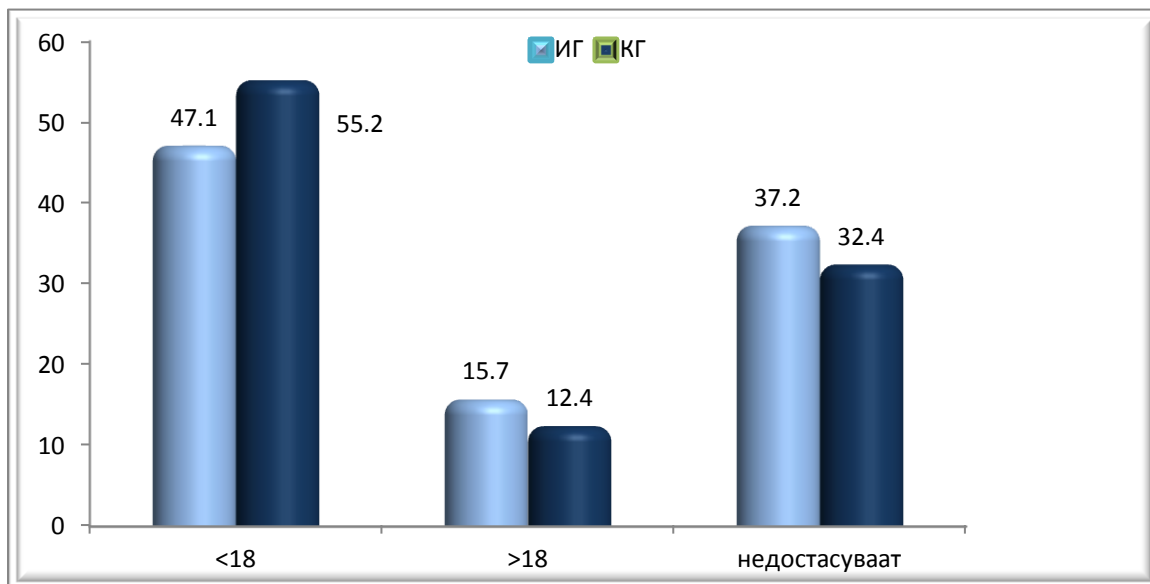
5.25. Дистрибуција на пациентите според бројот на трансфузии на еритроцити

Бројот на трансфузии на еритроцити под 18 во ИГ се регистрира кај 47.1%, а во КГ кај 55.2%. Во ИГ број на трансфузии на еритроцити над 18 се регистрира кај 15.7%, а во КГ кај 12.4%. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу двете групи не е статистички сигнификантна за $p>0.05$. (таб и граф.5.25)

Табела бр.5.25. Дистрибуција на пациентите од двете групи според бројот на трансфузии на еритроцити

Број доза на Ер	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<18	33	47.1	80	55.2
>18	11	15.7	18	12.4
недостасува	26	37.2	47	32.4
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.25. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според бројот на трансфузии на еритроцити



5.26. Вкупното преживување зависно од бројот на трансфузии на еритроцити (Ер)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 28.2м. кај пациентите чии број на трансфузии на Ер се < 18, а Ме на преживување 22м. (таб.5.26)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 26.5м. кај пациентите чии број на трансфузии на Ер се > 18, а Ме на преживување 13м. (таб.5.26)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 30м. кај пациентите број на трансфузии на Ер се < 18, а Ме на преживување 30м. (таб.5.26)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 32.4м. кај пациентите број на трансфузии на Ер се > 18, а Ме на преживување 29м. (таб.5.26)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.908$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.26а) Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.917$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.26а)

Табела бр.5.26. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од бројот на трансфузии на Ер

Means and Medians for Survival Time

ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<18	28.219	5.128	18.169	38.270	22.000	7.263	7.765	36.235
>18	26.495	6.106	14.528	38.462	13.000	15.872	.000	44.109
Overall	27.716	3.918	20.036	35.396	22.000	8.178	5.970	38.030

Means and Medians for Survival Time

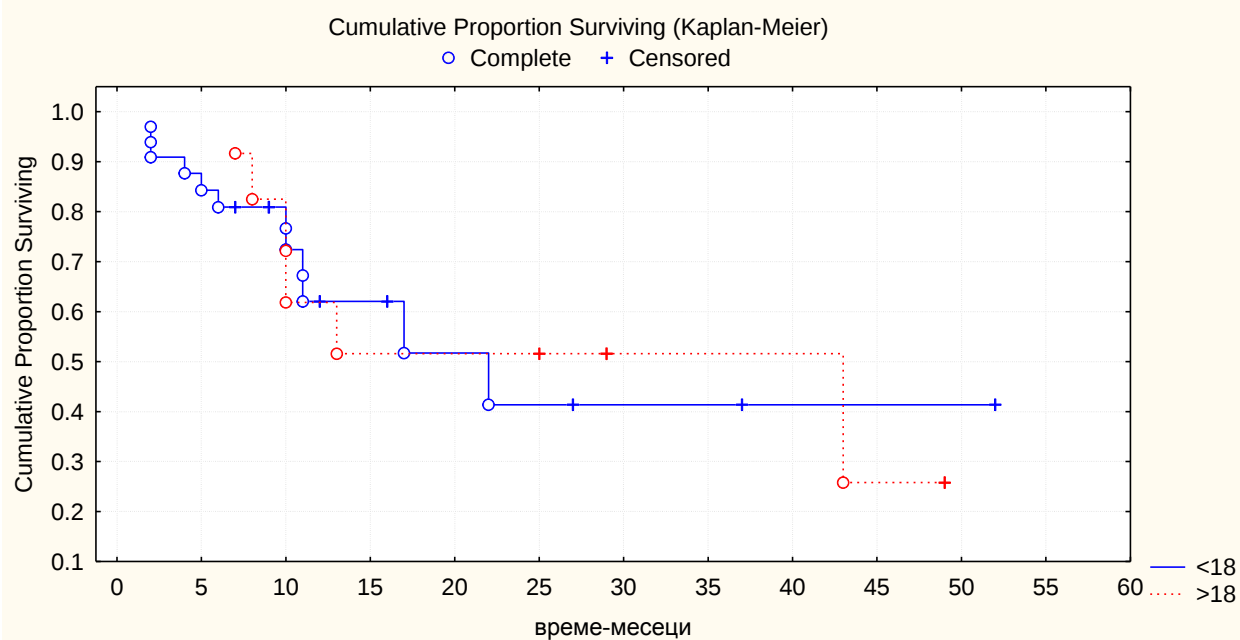
КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<18	30.001	2.517	25.066	34.935	.	.	.	.
>18	32.367	3.877	24.768	39.967	30.000	5.691	18.845	41.155
Overall	30.082	2.276	25.620	34.544	29.000	5.062	19.079	38.921

Табела бр.5.26а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од бројот на трансфузии на еритроцити

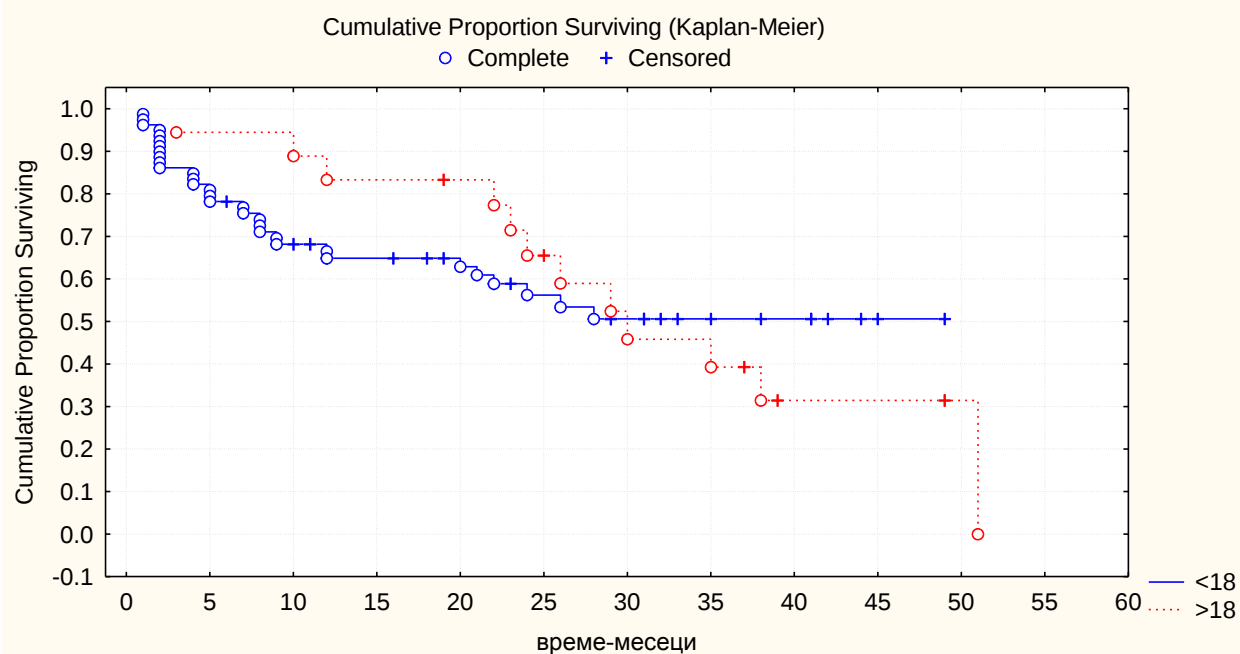
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.013	1	0.908
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.011	1	0.917

Граф. бр.5.26а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од бројот на трансфузии на Ер



Граф.бр.5.26а. Приказ на преживувањето кај КГ зависно од бројот на трансфузии на Ер



5.27. Дистрибуција на пациентите според вредностите на албумините во серумот

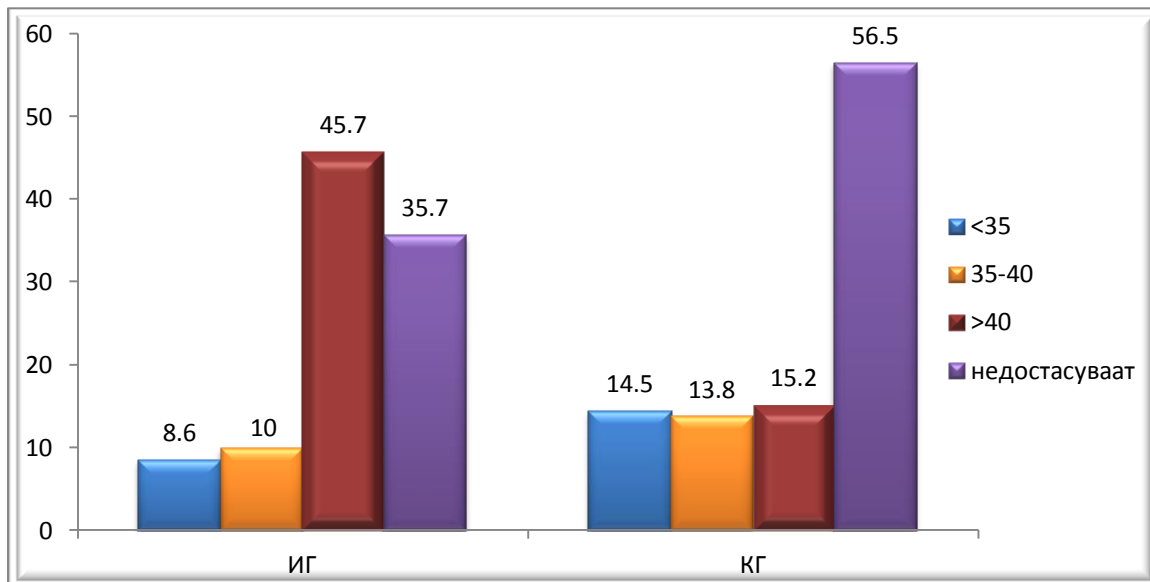
Вредности на албумините во серумот под 35г/Л во ИГ се регистрираат кај 8.6%, а во КГ кај 14.5%. Во ИГ вредности на албумините во серумот од 35 до 40 г/Л се регистрираат кај 10.0%, а во КГ кај 13.8%. Во ИГ вредности на албумините во серумот над 40 г/Л се регистрираат кај 45.7%, а во КГ кај 15.2%. (таб и граф.5.27)

Просечната вредност на албумините во серумот во ИГ изнесува 41.3 ± 5.8 г/Л, во КГ изнесува 38.1 ± 10.4 г/Л, според t-тестот разликата не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (t-тест=1.824166, $p=0.070918$).

Табела бр.5.27. Дистрибуција на пациентите од двете групи според вредностите на албумините во серумот

Албумини г/Л	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
<35	6	8.6	21	14.5
35-40	7	10.0	20	13.8
>40	32	45.7	22	15.2
недостасува	25	35.7	82	56.5
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.27. Графички приказ на дистрибуција на пациентите од двете групи според на албумините во серумот



5.28. Вкупното преживување зависно од вредностите на албумините во серумот

Табела бр.5.28. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од вредностите на албумините во серумот

Means and Medians for Survival Time

Албумини во серум ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<35	11.000	.707	9.614	12.386	10.000	.	.	.
35-40	8.905	1.662	5.647	12.162	11.000	.	.	.
>40	29.404	3.992	21.580	37.228	39.000	12.741	14.027	63.973
Overall	27.524	3.645	20.380	34.668	39.000	11.802	15.869	62.131

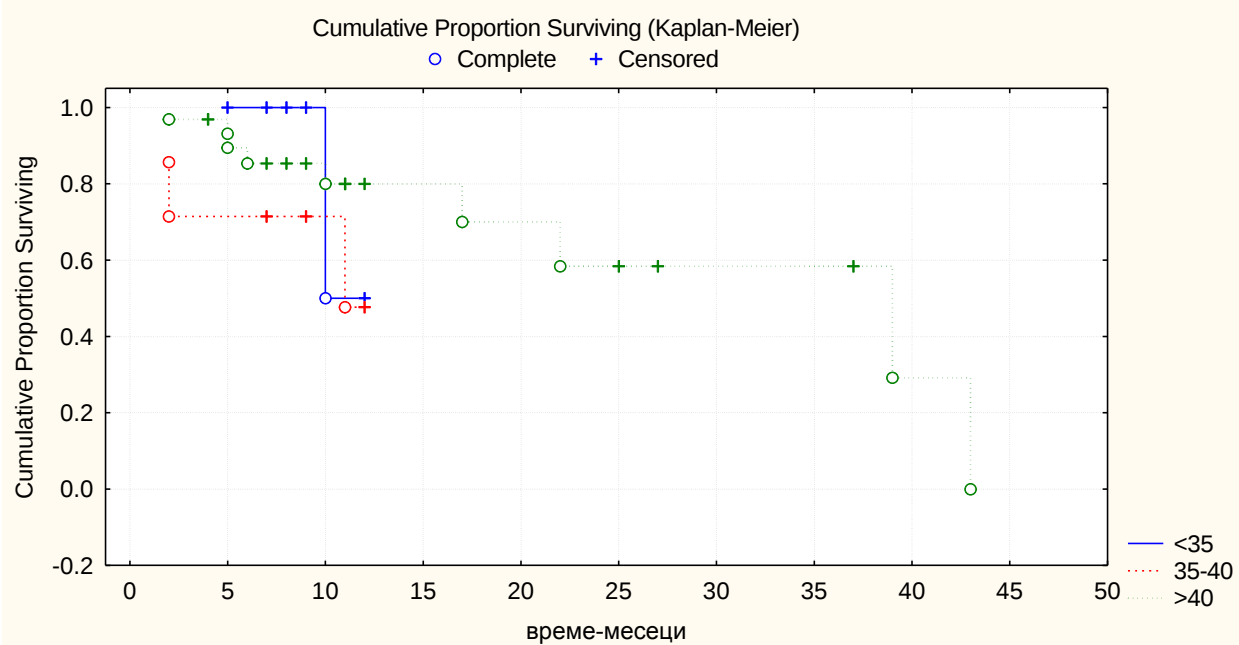
КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1	28.473	5.301	18.083	38.863	28.000	9.493	9.394	46.606
2	25.081	4.009	17.224	32.938	24.000	2.803	18.507	29.493
3	39.610	3.955	31.859	47.361	51.000	10.737	29.955	72.045
Overall	32.322	2.773	26.886	37.758	38.000	7.146	23.993	52.007

Табела бр.5.28а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од вредностите на албумините во серумот

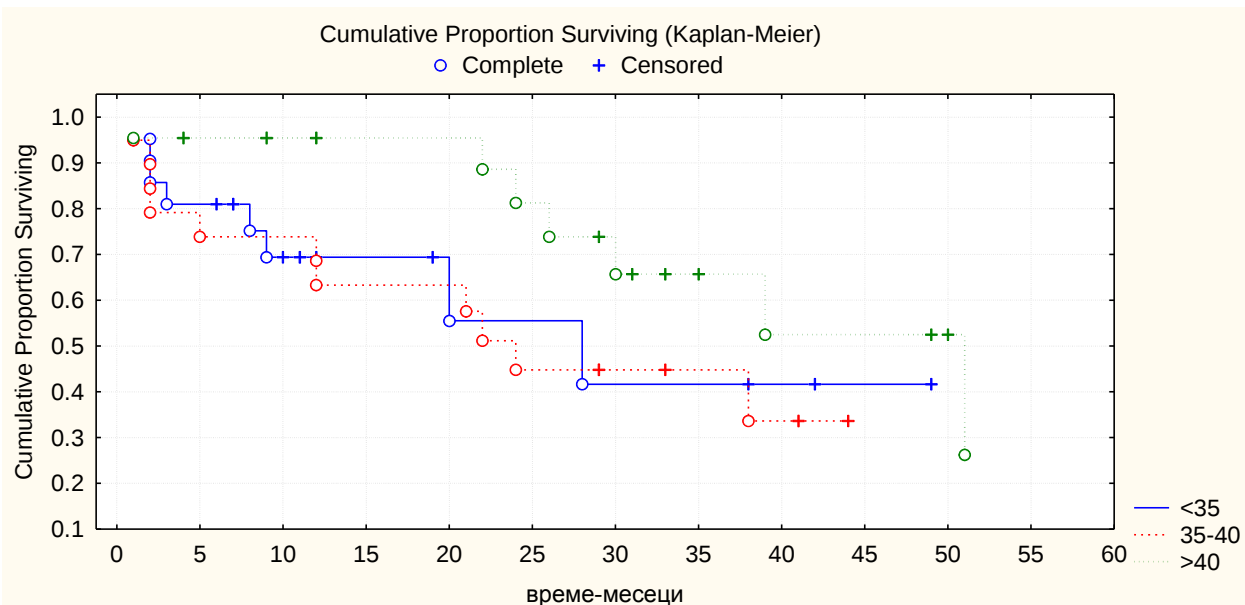
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.443	2	0.295
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.691	2	0.158

Графикон бр.5.28а. Приказ на вкупното преживување кај ИГ зависно од вредностите на албумините во серумот



Графикон бр.5.28б. Приказ на вкупното преживување кај КГ зависно од вредностите на албумините во серумот



Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 11м. кај пациентите чии вредности на албумини во серумот се < 35, а Ме на преживување 10м. (таб.5.28)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 8.9м. кај пациентите чии вредности на албумини во серумот се помеѓу 35 и 40, а Ме на преживување 11м. (таб.5.28)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 29.4м. кај пациентите чии вредности на албумини во серумот се > 40, а Ме на преживување 39м. (таб.5.28)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 28.5м. кај пациентите чии вредности на албумини во серумот се < 35, а Ме на преживување 28м. (таб.5.28)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 25.1м. кај пациентите чии вредности на албумини во серумот се помеѓу 35 и 40, а Ме на преживување 24м. (таб.5.28)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 39.6м. кај пациентите чии вредности на албумини во серумот се > 40, а Ме на преживување 51м. (таб.5.28)

Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.295$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.28а) Според ‘Log-Rank’ тестот ($p=0.158$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.28а)

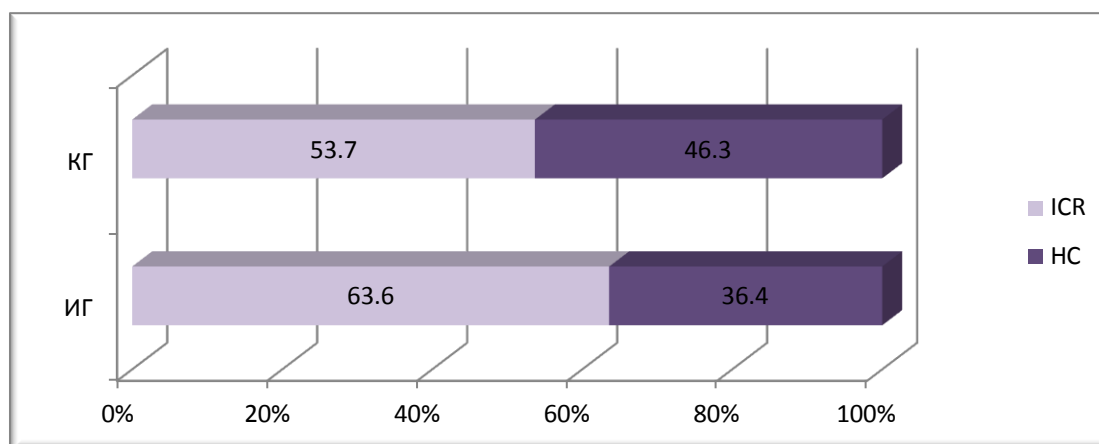
5.29. Причини за морталитет

Кај 76 од испитаниците настапи смртен исход, и тоа кај 22 пациенти во ИГ и 54 во КГ. И во двете групи основна причина за смртен исход во најголем процент е кардиореспираторната инсуфициенција (63.6% во ИГ и 53.7% во КГ), а потоа следи церебрална хеморагија (36.4% во ИГ и 64.3% во КГ). (таб и граф.5.29)

Табела бр.5.29. Приказ на причините за смрт во двете групи

причина	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
Insuff.cardio respiratoria	14	63.6	29	53.7
Hemoragio cerebri	8	36.4	25	46.3
вкупно	22	100.0	54	100.0

Графикон бр.5.29. Приказ на причините за смрт во двете групи

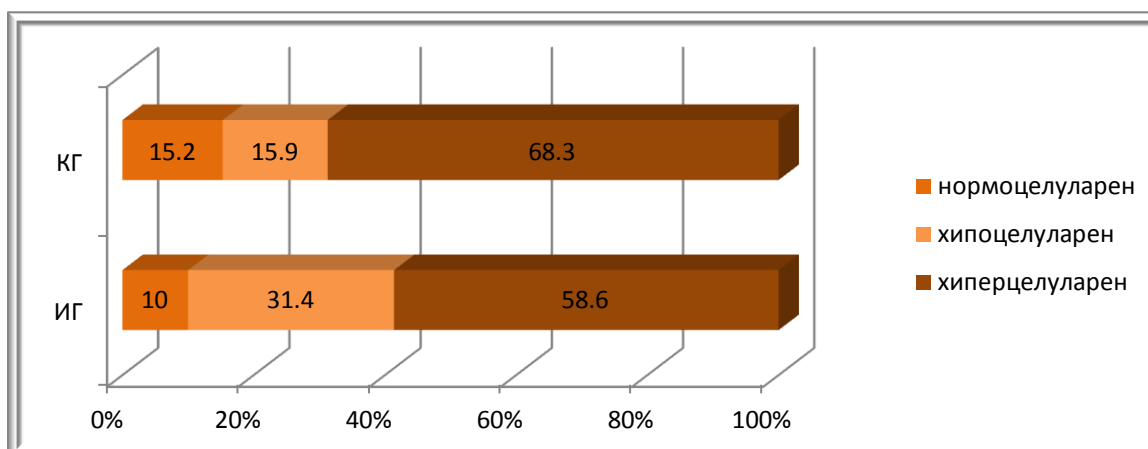


5.30. Дистрибуцијата на целуларноста

Табела бр.5.30. Дистрибуција на целуларноста во двете групи

Коскен мозок	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
нормоцелуларен	7	10.0	22	15.2
хипоцелуларен	22	31.4	23	15.9
хиперцелуларен	41	58.6	99	68.3
недостасува	0		1	0.7
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.30. Приказ на дистрибуцијата на целуларноста во двете групи



Во двете групи во најголем процент е застапен на хиперцелуларен коскен мозок (58.6%-ИГ и КГ-68.3), а потоа следи хипоцелуларен (31.4% и 15.9%) и нормоцелуларен се регистрира кај 10.0% во ИГ и 15.2% во КГ. (таб и граф.5.30) Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0095$) помеѓу групите со хипоцелуларен коскен мозок.

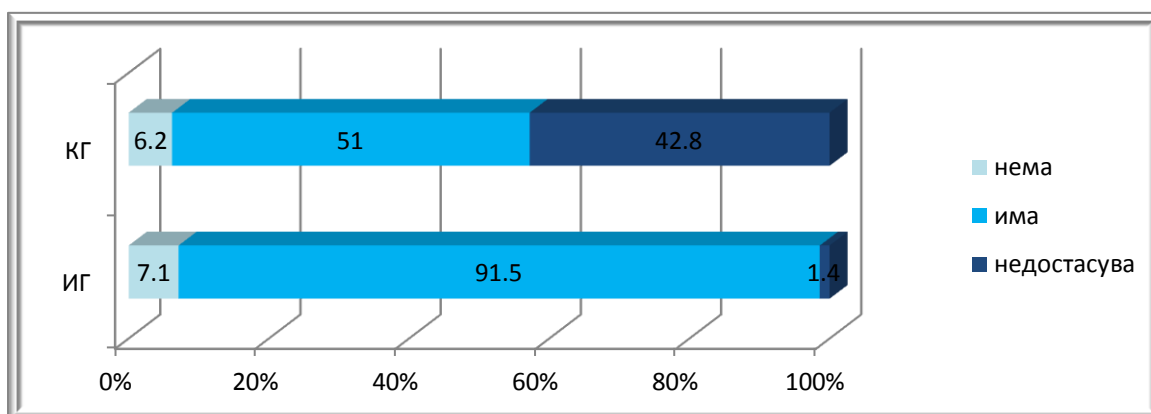
5.31. Дистрибуција на еритроидната дисплазија

Еритроидна дисплазија се регистрира кај 91.5% во ИГ и кај 51.0% кај КГ. (таб и граф.5.31)

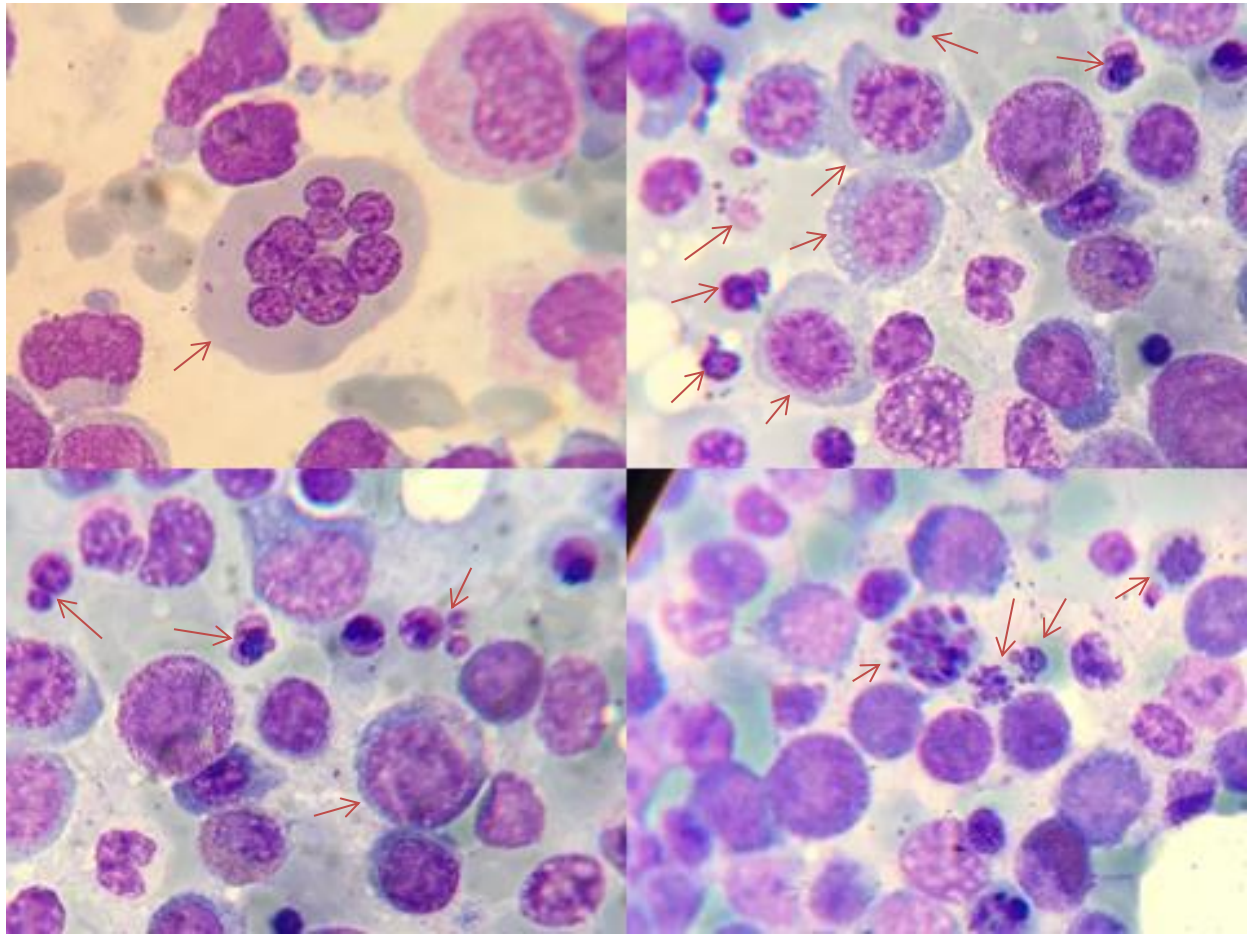
Табела бр.5.31. Дистрибуција на еритроидната дисплазија во двете групи

дисплазија	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
нема	5	7.1	9	6.2
има	64	91.5	74	51.0
недостасува	1	1.4	62	42.8
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.31. Приказ на дистрибуцијата на еритроидната дисплазија во двете групи



Слика бр.5.1. Еритроидна дисплазија кај пациентите со МДС



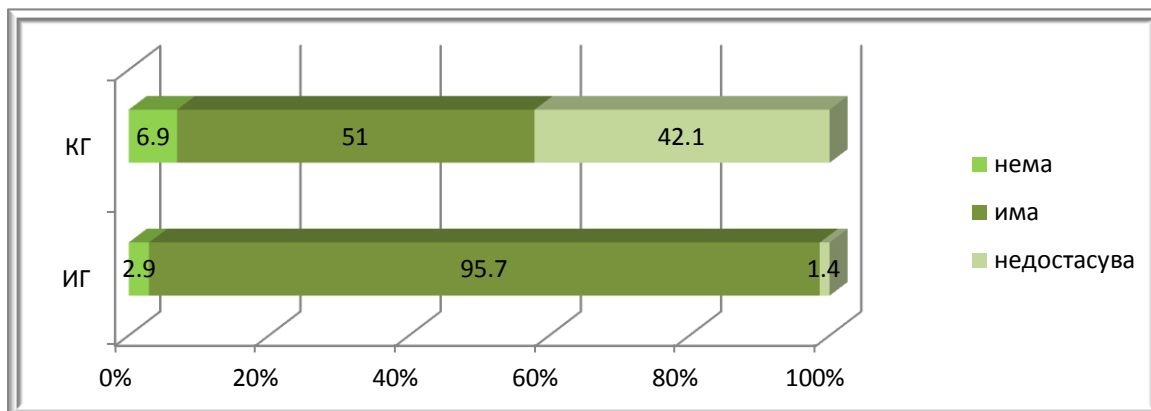
5.32. Дистрибуција на миелоидната дисплазија

Миелоидната дисплазија се регистрира кај 95.7% во ИГ и кај 51.0% кај КГ.
(таб и граф.5.32)

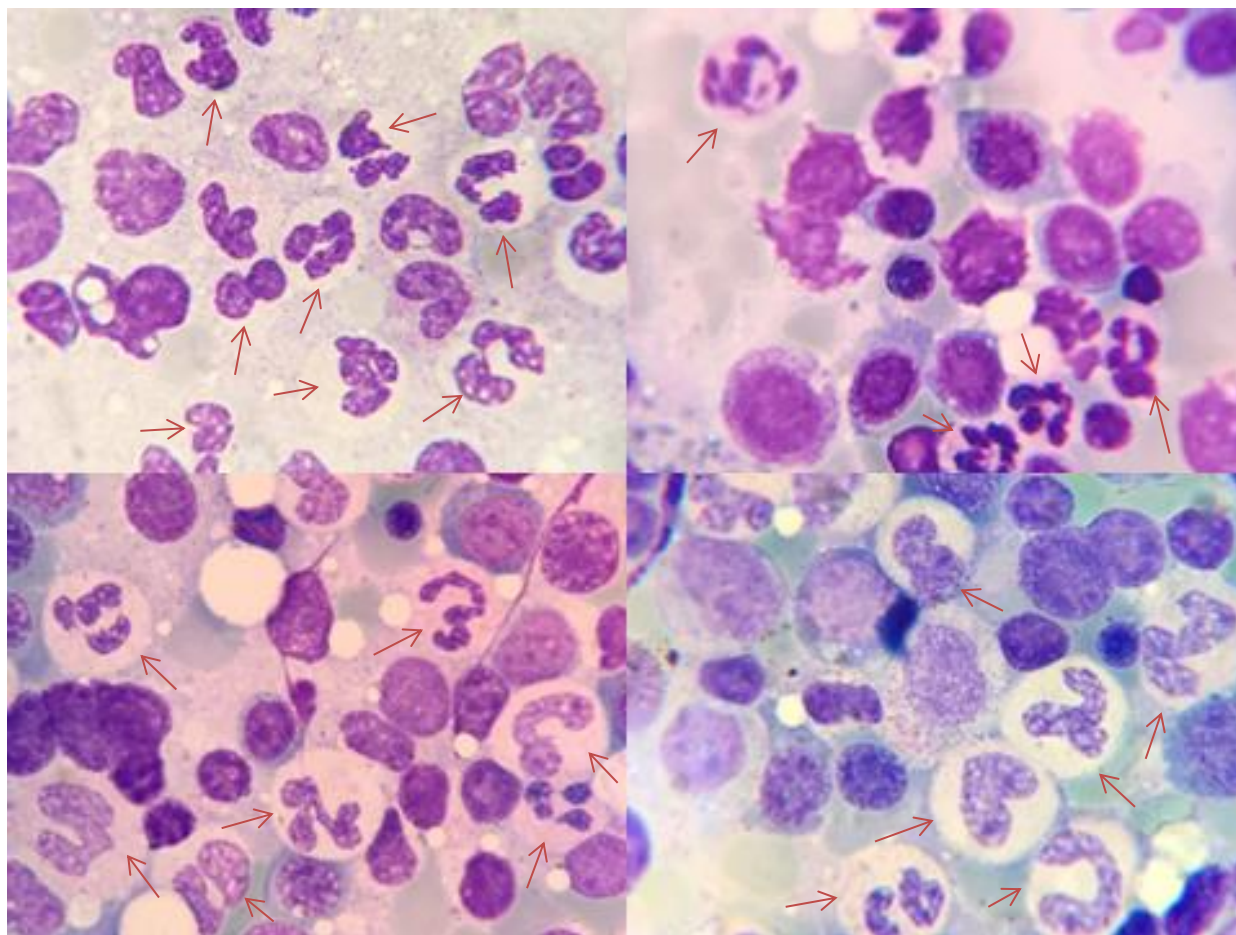
Табела бр.5.32. Дистрибуција на миелоидната дисплазија во двете групи

дисплазија	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
нема	2	2.9	10	6.9
има	67	95.7	74	51.0
недостасува	1	1.4	61	42.1
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.32. Приказ на дистрибуцијата на миелоидната дисплазија во двете групи



Слика бр.5.2. Миелоидна дисплазија кај пациентите со МДС



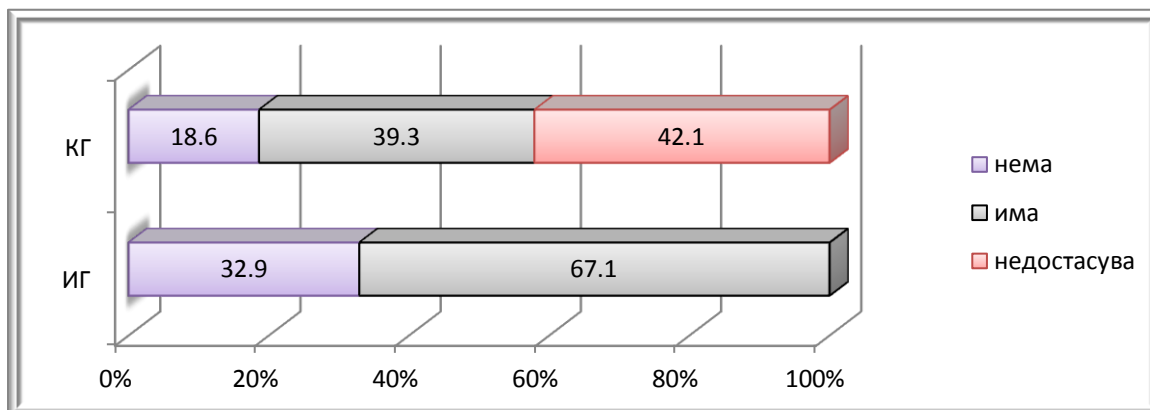
5.33. Дистрибуција на мегакариоцитната дисплазија

Мегакариоцитната дисплазија се регистрира кај 67.1% во ИГ и кај 39.3% кај КГ.
(таб и граф.5.33)

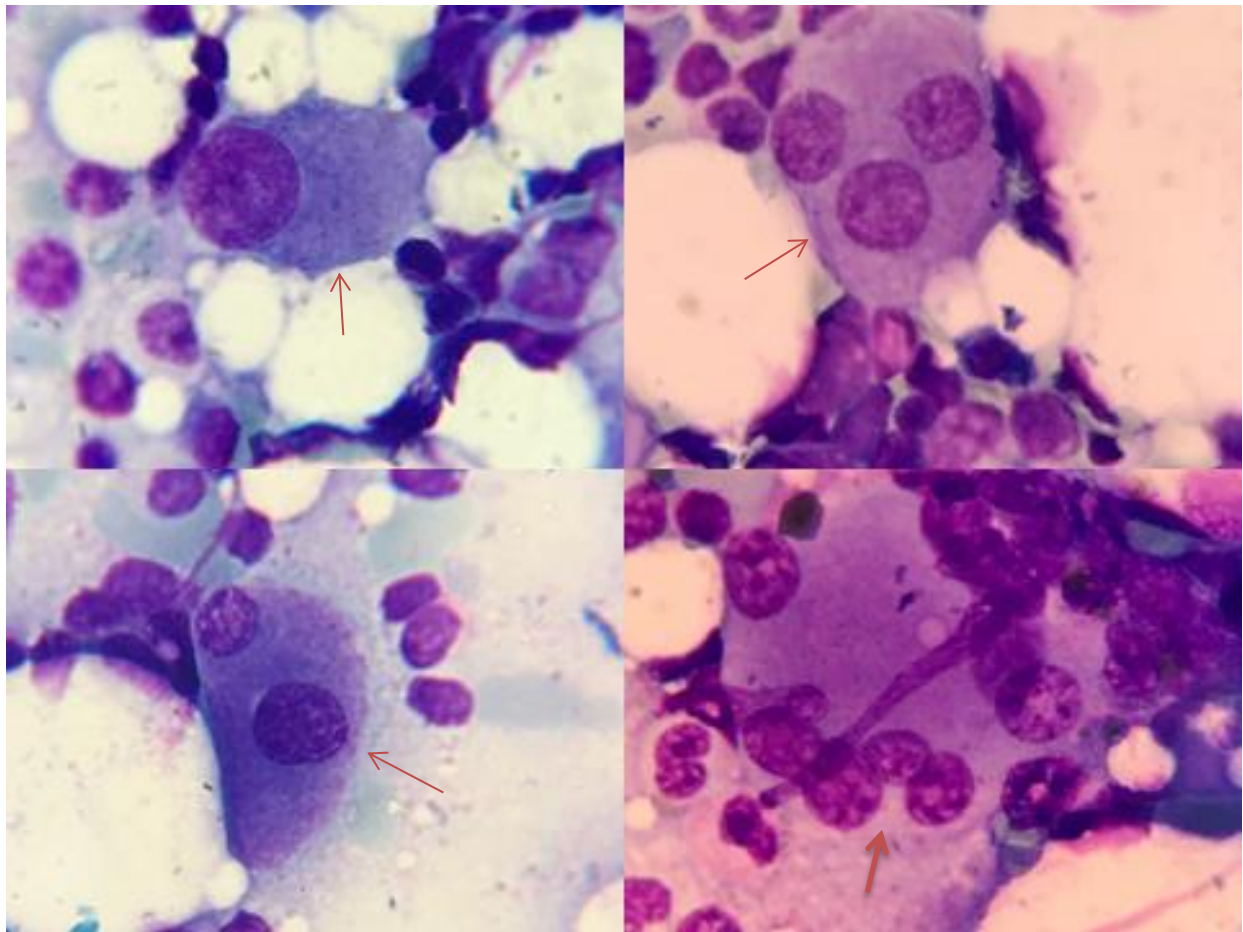
Табела бр. 5.33. Дистрибуција на мегакариоцитната дисплазија во двете групи

дисплазија	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
нема	23	32.9	27	18.6
има	47	67.1	57	39.3
недостасува			61	42.1
вкупно	70	100.0	145	100.0

Графикон бр.5.33. Приказ на дистрибуцијата на мегакариоцитната дисплазија во двете групи



Слика бр.5.2. Мегакариоцитна дисплазија кај пациентите со МДС



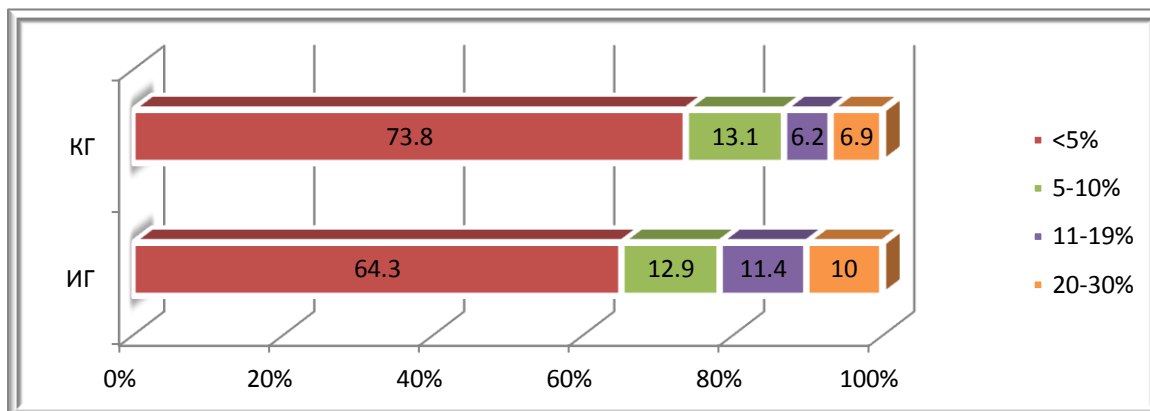
5.34. Дистрибуција на процентот на бласти во КС

Во најголем процент во двете групи се регистрираат бласти во КС $<5\%$ (64.3% и 73.8%), потоа следат бласти од 5 до 10% (12,9% и 13.1%) итн. (таб и граф.5.34). Процентуалната разлика која се регистрира во однос на застапеноста на бласти во КС помеѓу групите не е статистички сигнификантна за $p>0.05$.

Табела бр.5.34. Дистрибуција на процентот на бласти во КС во двете групи

бласти во КС	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
< 5%	45	64.3	107	73.8
5 -10%	9	12.9	19	13.1
11-19%	8	11.4	9	6.2
20-30%	7	10.0	10	6.9
недостасува	1	1.4		
вкупно	70	100.0	70	100.0

Графикон бр.5.34. Приказ на дистрибуцијата на бласти во КС во двете групи



5.35. Вкупното преживување зависно од процентот на бластите во КС

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 37.21м. кај пациентите чии вредности бластите во КС се <5%, а Ме на преживување 43м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 10м. кај пациентите чии вредности на бластите во КС се 5-10%, Ме на преживување 11м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 11.3м. кај пациентите чии вредности на бластите во КС се 11-19%, а Ме на преживување 13м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 6.1м. кај пациентите чии вредности на бластите во КС се 20 - 30%, а Ме на преживување 5м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 36м. кај пациентите чии вредности бластите во КС се <5%, а Ме на преживување 39м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 23.8м. кај пациентите чии вредности на бластите во КС се 5 - 10%, Ме на преживување 22м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 18.1м. кај пациентите чии вредности на бластите во КС се 11-19%, а Ме на преживување 26м. (таб.5.35)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 12.9м. кај пациентите чии вредности на бластите во КС се 20 - 30%, а Ме на преживување 5м. (таб.5.35)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.000$) разликата во ИГ е статистички сигнификантна. (таб.35а) Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.003$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.35а)

Табела бр.5.35. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од процентот на бласти во КС

Means and Medians for Survival Time

% на бласти во КС ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<5%	37.241	3.690	30.008	44.473	43.000	10.866	21.702	64.298
5-10%	9.968	1.052	7.906	12.031	11.000	.	.	.
11-19%	11.250	1.313	8.678	13.823	13.000	.000	.	.
20-30%	6.143	1.471	3.259	9.027	5.000	1.309	2.434	7.566
Overall	30.958	3.349	24.395	37.521	39.000	16.649	6.367	71.633

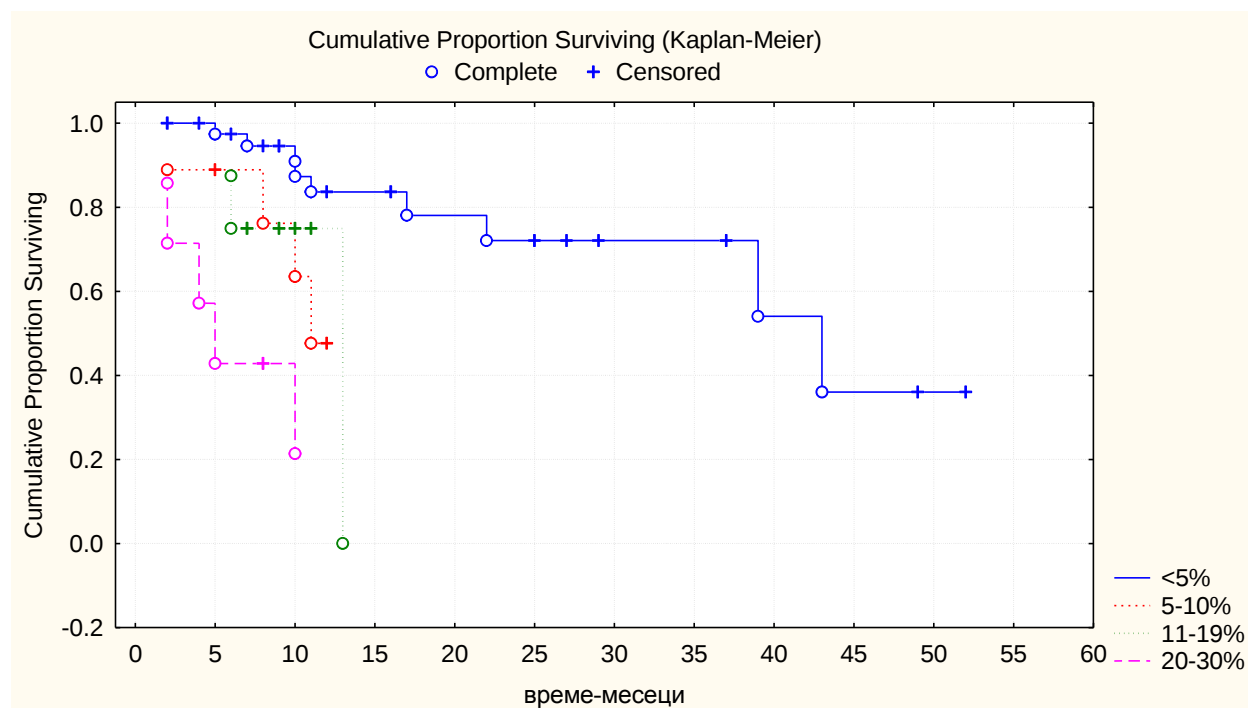
KG	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<5%	36.014	2.100	31.899	40.129	39.000	3.383	32.370	45.630
5-10%	23.828	4.633	14.746	32.909	22.000	8.686	4.976	39.024
11-19%	18.127	4.221	9.853	26.401	26.000	.000	.	.
20-30%	12.900	4.052	4.957	20.843	5.000	2.733	.000	10.356
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

Табела бр.5.35а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно вредностите на процентот на бластите во КС

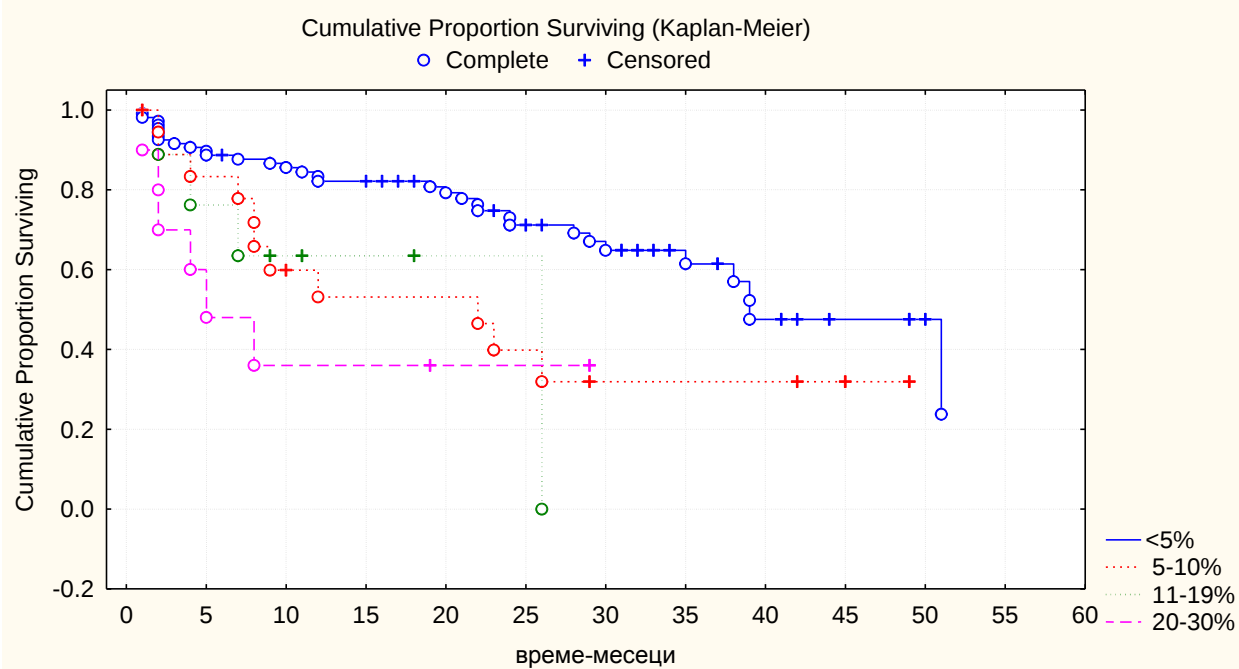
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24.384	3	0.000
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14.195	3	0.003

Графикон бр.5.35а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од процентот на бластите во КС



Графикон бр. 356. Приказ на в преживувањето кај КГ според процентот на бластите во КС



5.36. Просечни вредности на железо, TIBC, витамин B12, еритропоетин и фолна киселина и значајност помеѓу ИГ и КГ

Табела бр.5.36. Просечни вредности на железо, TIBC, витамин B12, еритропоетин и фолна киселина и нивната значајност меѓу ИГ и КГ

	Просек ИГ	Просек КГ	t-тест	p	Број* ИГ	Број* КГ	Стд.Дев.	Стд.Дев.
SeFe	23.8	21.8	0.952701	0.342110	61	109	11.9607	13.6824
TIBC	48.6	48.3	0.109792	0.912967	38	20	14.3662	12.5542
EPO	2967.5	5.390			2	1	689.4291	0.0000
B12	9841	1028.4	-0.155015	0.877388	42	14	963.8678	795.9486
folna kis	15.2	13.8	0.327815	0.744448	37	14	15.9065	6.0314

*испитуваните параметри не се мерени кај сите пациенти од двете групи

	Просек ИГ	Просек КГ	t-тест	p	Број* ИГ	Број* КГ	Стд.Дев.	Стд.Дев
SeFe	23.8	21.8	0.952701	0.342110	61	109	11.9607	13.6824
TIBC	48.6	48.3	0.109792	0.912967	38	20	14.3662	12.5542
EPO	2967.5	5.390			2	1	689.4291	0.0000
B12	9841	1028.4	-0.155015	0.877388	42	14	963.8678	795.9486
folna kis	15.2	13.8	0.327815	0.744448	37	14	15.9065	6.0314

Просечната вредност на серумското железо во ИГ изнесува 23.8, а во КГ е пониско и изнесува 21.8, разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на двете групи не е статистички сигнификантана за $p>0.05$. (таб.5.36)

Просечната вредност на TIBC (вкупниот капацитет за врзување на железо) во ИГ изнесува 48.6, а во КГ изнесува 48.3, разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на двете групи не е статистички сигнификантана за $p>0.05$. (таб.5.36)

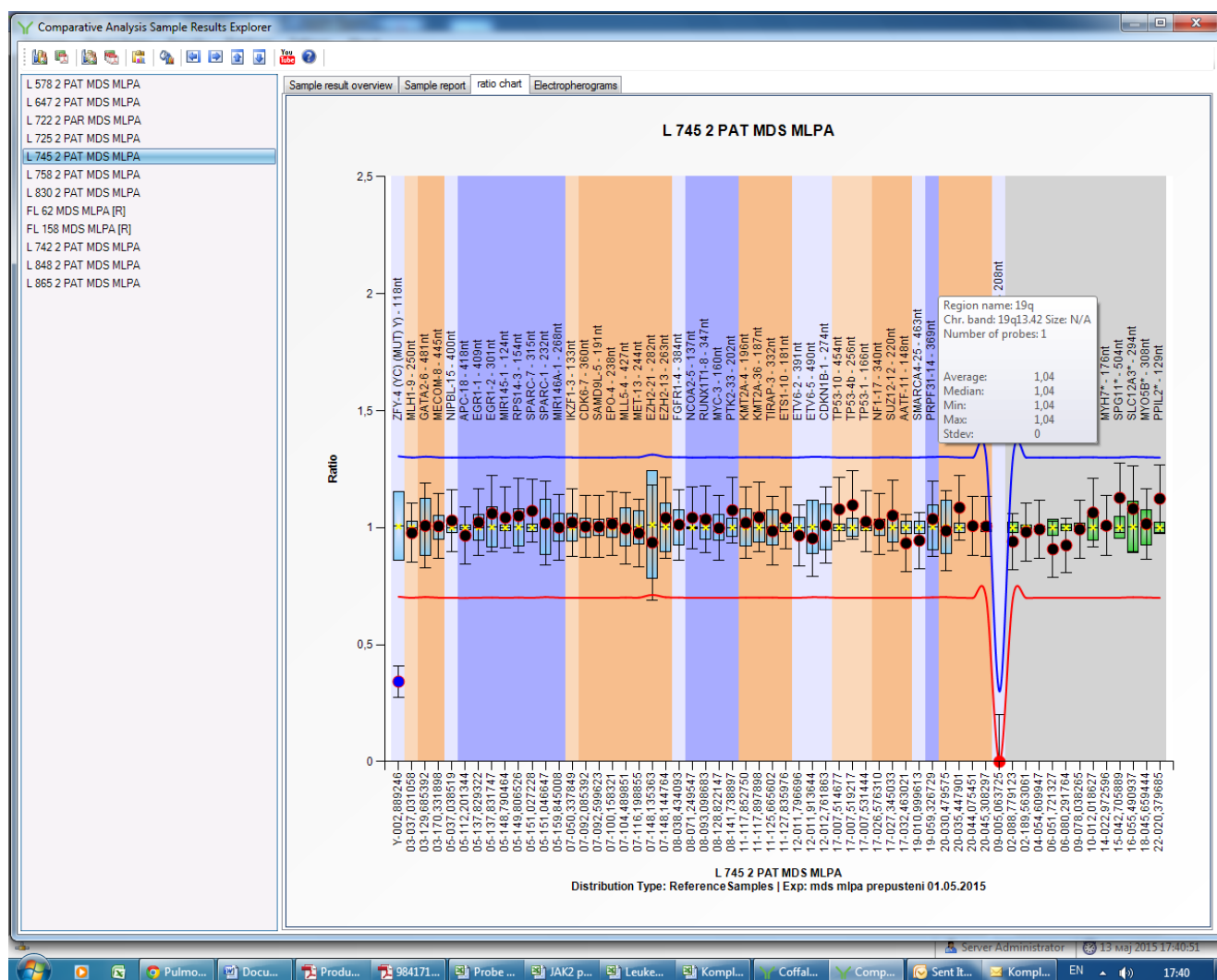
Просечната вредност на серумското ниво на фолна киселина во ИГ изнесува 15.2, а во КГ е пониска и изнесува 13.8, разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на двете групи не е статистички сигнификантана за $p>0.05$. (таб.5.36)

Просечната вредност на серумското ниво на витамин B12 во ИГ изнесува 9841, а во КГ е пониска и изнесува 1028.4, разликата која се регистрира помеѓу просечните вредности на двете групи не е статистички сигнификантана за $p>0.05$. (таб.5.36)

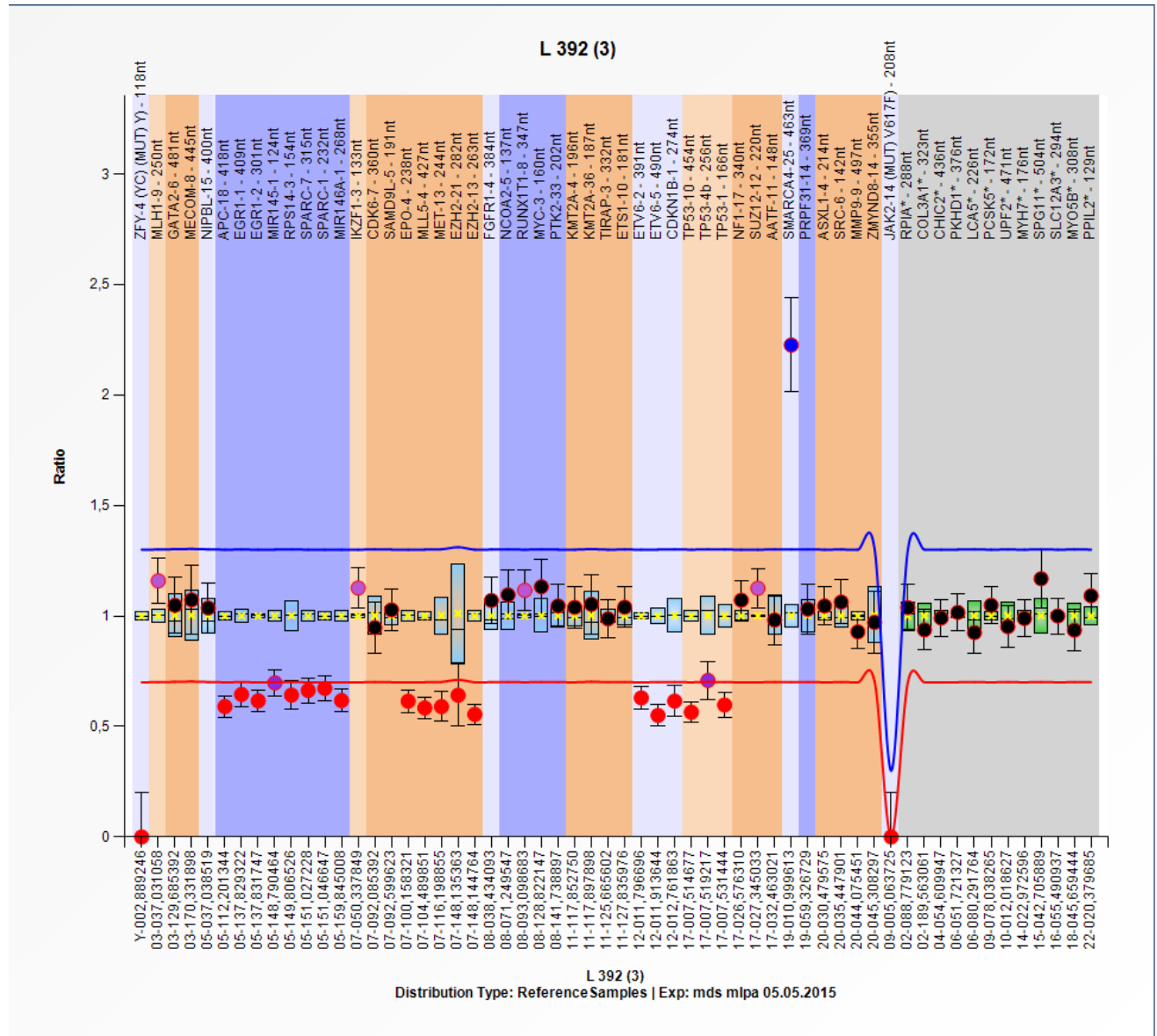
Серумското ниво на еритропоетин е измерено кај два пациенти од ИГ и просечната вредност изнесува 2967.5, а во КГ е измерено само кај еден пациент и изнесува 5.390. (таб.5.36)

Кај дел од пациентите од двете групи е одредуван HIV, HBS и анти - HCV статусот, само кај 2 пациенти е одреден позитивен анти - HCV статус во КГ.

Слика 5.4. Референтни вредности на хромозомски абнормалности добиени со методата MLPA



Слика 5. Наоди на хромозомски абнормалности добиени со методата MLPA (делеција на 5, 7, 12 и 17 хромозом)



5.37. Хромозомски абнормалности

Табела бр.5.37. Приказ на хромозомските абнормалности во двете групи

ИГ/ Хромозомски абнормалности	број	%
Нормален наод	47	67.1
5q-, 7q-, 12p-, 17p-, 19p+	1	1.4
8p+. 8q+	1	1.9
12p-	2	2.9
5q-	2	2.9
11p-	1	1.4
5q-, 7q-	2	2.9
5q-, 7q-, 17p-	1	1.4
19p-	1	1.4
7q-, 20q-	1	1.4
5q-, 12p-	1	1.4
5q-, 8q-	1	1.4
Yp-	2	2.9
t(3;3)(q21,q26), (Фарм. - нормален наод)	1	1.4
5p+, 5q-, 7p-, 7q-, 8p+, 8q+, 12p-, 19p+	1	1.4
17p-, 17q+, (Солун - нормален наод)	1	1.4
20q-	1	1.4
46,xx,inv(9)(p12q13),13ps+[20]	1	1.4
mozaicizam 47XX, +8/ 46,XX	1	1.4
mozaicizam 46, XX/ 47, XX+9	1	1.4
вкупно	70	100.0

Во КГ испратен е материјал за испитување од 21 пациент, а за останатите пациенти недостасува. (таб.5.37)

Во ИГ е добиен наод за сите пациенти од кои за повеќе од половина - 67.1% наодот е нормален, а кај останатите 32.9% е регистриран наод на **5p+, 5q-, 7p-, 7q-, 8p+, 8q+, 11p-, 12p-, 17p-, 17q+, 19p+, 19p-, 20q-, мозаицизам** итн. (таб.5.37)

5.38. Вкупното преживување зависно од хромозомските абнормалности

Табела бр.5.38. Приказ на вкупното преживување кај двете групи зависно од присуството на хромозомските абнормалности

Means and Medians for Survival Time

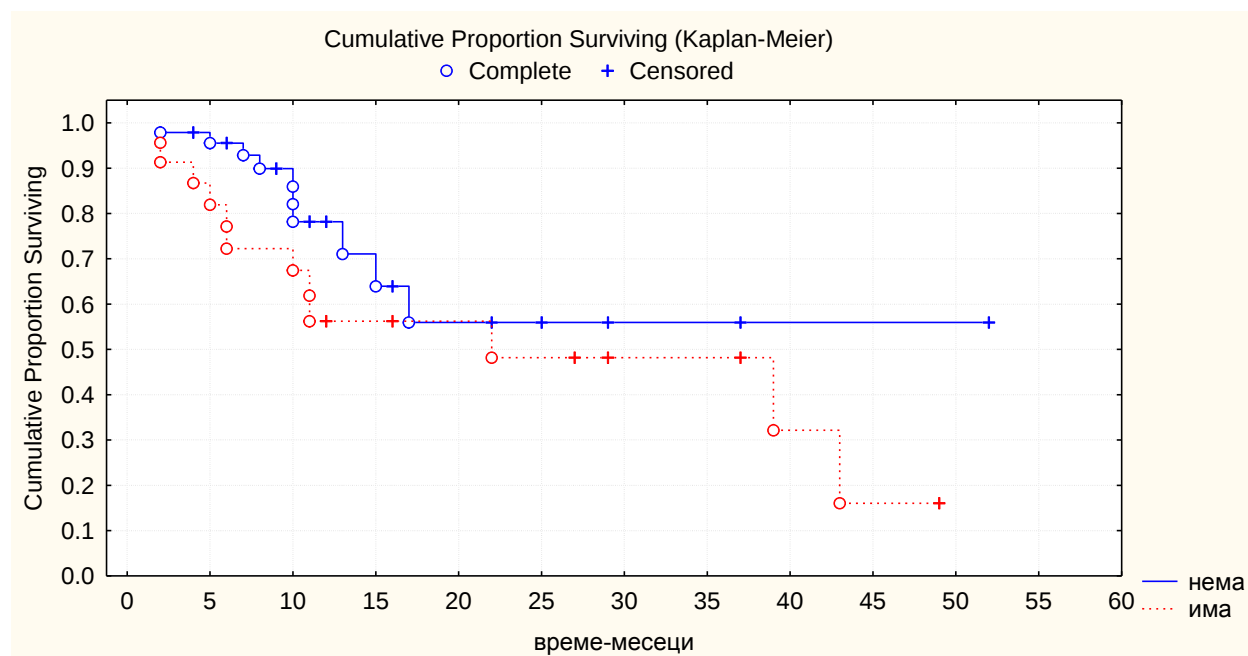
Хромозомски Абнормалности ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Нормален наод	34.205	4.742	24.912	43.498	.	.	.	.
има	25.704	4.262	17.351	34.056	22.000	14.069	.000	49.576
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

Табела бр.5.38а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од присуството на хромозомските абнормалности

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.134	1	0.144

Графикон бр.5.38а. Приказ на вкупното преживување кај ИГ зависно од присуството на хромозомските абнормалности



Пациентите кои немаат хромозомски абнормалности во ИГ преживуваат подолго (58% повеќе од 40м.) во однос на оние кај кои имаат (17% повеќе од 40м), разликата не е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Log-Rank Test; $WW = -3.218$; $Sum = 20.290$); $Var\ Tes = 4.5410$; $t\ statistic = -1.51012$; $p = 0.13101$). (граф.5.38а)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 34.2м. кај пациентите кај кои не се регистрираат хромозомски абнормалности. (таб.5.38)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 25.7м. кај пациентите кај кои се регистрираат хромозомски абнормалности, Ме на преживување 22м. (таб.5.38)

Според 'Log-Rank' тестот ($p = 0.144$) разликата во ИГ не е сигнификантна. (таб.5.38а)

Кај дел од пациентите од двете групи испратен е материјал за испитување на мутации, а резултатите на пациентите кај кои е испитувана JAK2V617F мутацијата-сите се негативни.

5.39. Коморбидитети кај пациентите со МДС

Табела бр.5.39. Приказ на коморбидитети кај пациентите во двете групи

Коморбидитети во ИГ	број	%
Hypothyreosis, BHP	1	1.4
DM, CMP chr.	1	1.4
Pseudopolypus colonis, Diverticulosis colonis	1	1.4
Stenosis pylori pp UBD	1	1.4
Gnolomatosis Wegener	1	1.4
HTA,CMP,BHP,HBI,Hiatus hernia	1	1.4
Pangastritis, Reflux biliaris	1	1.4
BHP	1	1.4
HTA,DM,CMP, Hypothy,RA	1	1.4
Angiodysplasia colli,Polypus colli	1	1.4
DM, HTA,AMI(stent),Polipi na zeludnik i duodenum	1	1.4
Colitis ulcerosa	1	1.4
St.post malaria,HTA, MR,TR,CMP chr.	1	1.4
Ca mammae(opp), CMP chr	1	1.4
HBI	1	1.4
Hypothyreosis	1	1.4
St.post Ca mammae-St.post opp.	1	1.4

Ca recti	1	1.4
Gillian-Barre in obs.	1	1.4
HTA, UBD	1	1.4
St.post Ca mammae-hemo i RTh, HTA, St.post PTCA, UBD	1	1.4
Нема	49	70.0
Коморбидитети во КГ		
HTA, CMP,BHP, HBI,Hiatus hernia	1	07
HBI	4	2.8
Cirrhosis hepatis	1	0.7
CMP chr.	2	1.41
CMP, HOBB	1	0.7
HTA	3	2.1
CMP(EF 50),AFF	1	0.7
CMPchr, Br.chr,HTA,Myocardiopathia.ch.Hypertrophica	1	0.7
HBI, DM 2	1	0.7
CMP	3	2.1
Rheum.Arth.,Sy depresivum	1	0.7
Ca uteri, Opp.et Ro	1	0.7
HTA, St.post ACPB	1	0.7
HTA,CMP	1	0.7
H.cerebelli,Polyneuropathia	1	0.7
DM, HTA,CMP	1	0.7
DM, CMP chr, HTA, DIC	1	0.7
HTA,RA	1	0.7
HTA,HBI	1	0.7
HTA,HBI,CMP	1	0.7
Dolihocolon, Polypus col,Nodulli haemorrhoidales	1	0.7
HTA, CMP, St post by-pass	1	0.7
Gastritis chr, Polypus adenomatosus	1	0.7
SLE(anti-scl70-neg;ANA-neg;anti-dsDNA-neg;ACA-neg;antiU1snRNP-neg;ACL-neg;CANCA-neg;antiSSA-neg;antiSSB-neg;anti-Histon-neg	1	0.7
SLE	1	0.7
AMI(St.post ACPB)	1	0.7
CMP, AFF, Gastritis chr.	1	0.7
DM	1	0.7
HTA, AMI, St.post ACPB,CMP dec.	1	0.7
Hepatitis C	1	0.7
HTA,St.post by-pass,Osteoporosis	1	0.7
Lesio hepatis,HTA,CMP chr.subdec	1	0.7

CMP,DM	1	0.7
St.post Ca colonis	1	0.7
нема	103	71.0

Во ИГ кај 49 (70.0%) од пациентите не се регистрираат коморбидитети, а во КГ кај 103 (71.0%). (таб.5.39). Во ИГ кај пациентите во најголем дел се регистрира НТА кај 7.1%, потоа Hypothyreosis, UBD, Ca mammae и HBI кај 4.3% итн. (таб.39). Во КГ кај пациентите во најголем дел се регистрира НТА и CMP кај 13 (9.0%) и HBI и DM кај 3.4%(5) од пациентите итн. (таб.5.39).

5.40. Вкупното преживување зависно од присуството на коморбидитети

Табела бр.5.40. Приказ на вкупното преживување во двете групи зависно од присуството на коморбидитети

Means and Medians for Survival Time

Коморбидитет ИГ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
нема	25.756	2.822	20.224	31.288	39.000	.000	.	.
има	32.366	6.127	20.357	44.374	43.000	27.890	.000	97.665
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

Means and Medians for Survival Time

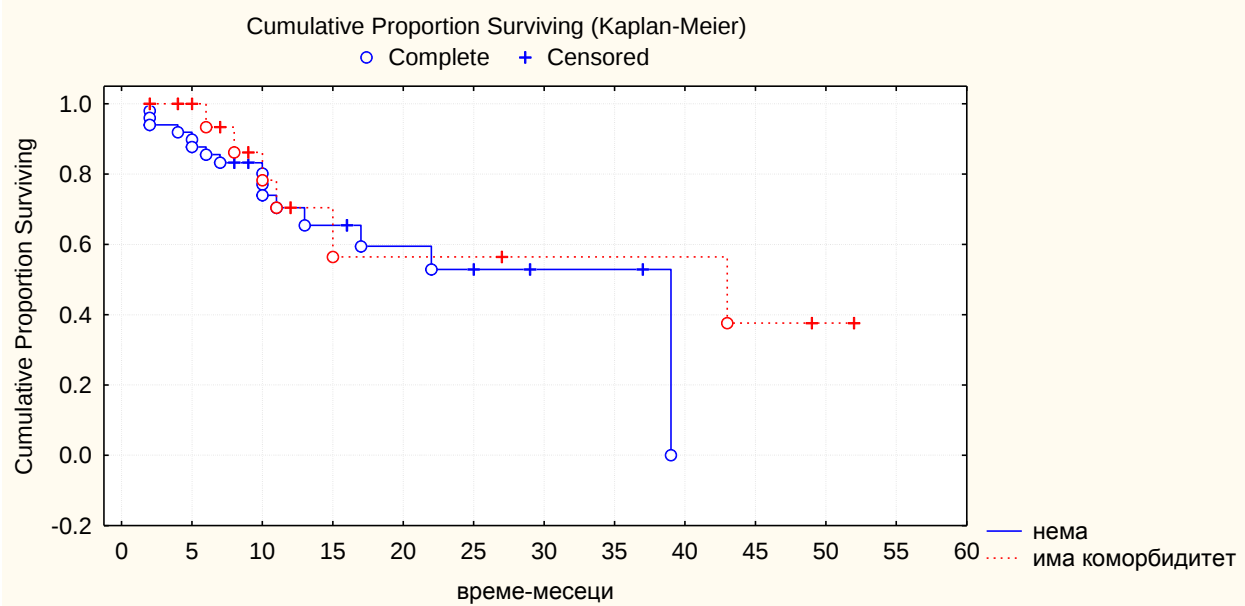
КГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
нема	35.674	2.095	31.569	39.779	39.000	.	.	.
има	24.202	3.807	16.739	31.664	20.000	5.353	9.507	30.493
Overall	32.750	1.888	29.050	36.451	39.000	4.977	29.245	48.755

Табела бр.5.40а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од присуството на коморбидитети

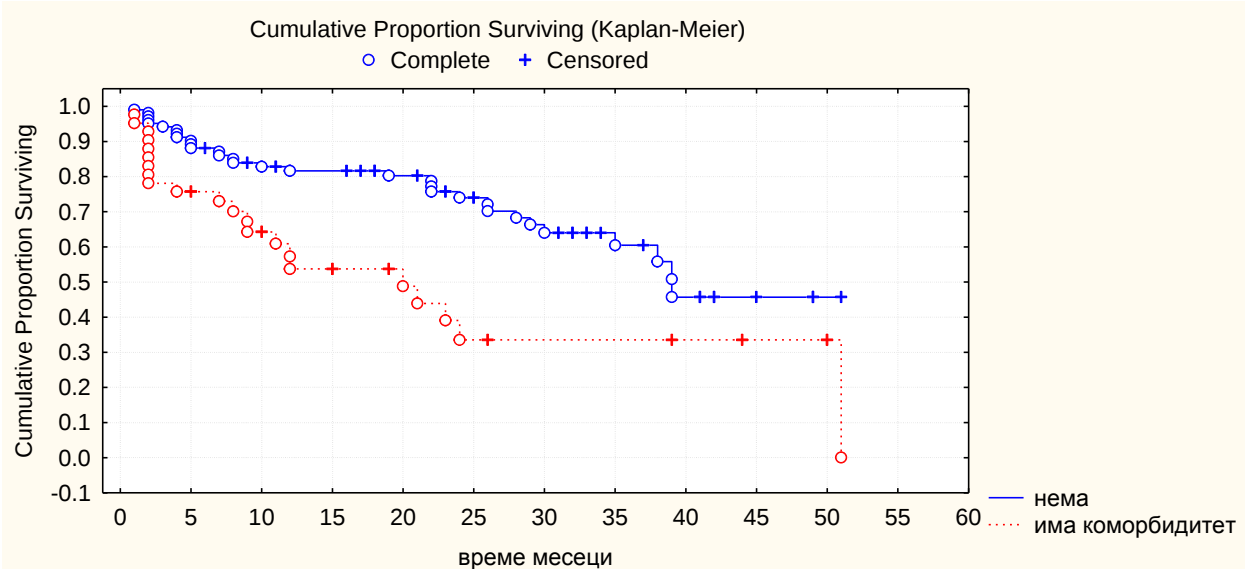
Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.505	1	0.477
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10.768	1	0.001

Графикон бр.5.40а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од присуството на коморбидитети



Графикон бр.40б. Приказ на преживувањето кај КГ зависно од присуството на коморбидитети



Пациентите од КГ кај кои не се регистрираат коморбидитети подолго преживуваат (48% повеќе од 50м.) во однос на оние кај кои се регистрираат (35% повеќе од 50м). Разликата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Log-Rank Test $WW = -9.800$; Sum = 51.211; Var = 10.610; Test statistic = -3.00849; $p = 0.00263$). (граф.5.40а,б)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 25.8м. кај пациентите кај кои не се регистрираат коморбидитети, а Ме на преживување е 39м. (таб.5.40)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 32.4м. кај пациентите кај кои се регистрираат коморбидитети, а Ме на преживување е 43м. (таб.5.40)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 35.7м. кај пациентите кај кои не се регистрираат коморбидитети, а Ме на преживување е 39м. (таб.5.40)

Просечното време на вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 24.2м. кај пациентите кај кои се регистрираат коморбидитети, а Ме на преживување е 20м. (таб.5.40)

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.477$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.40а) Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.001$) разликата во КГ е статистички сигнификантна. (таб.5.40а)

5.41. Терапијата кај пациентите со МДС

Табела бр.5.41. Приказ на терапијата кај пациентите од двете групи

ИГ-терапија		
<i>Хелатори на железо</i>	број	%
Desferal, Ferriprox	6	8.6
<i>Стимулирачка</i>		
EPO	7	10.0
G-CSF	12	17.1
<i>имуносупресивна</i>		
Cyclosporin	3	4.3
Immuran	1	1.4
Decortin	17	24.3
<i>цитостатици</i>		
Hydrea	5	7.1
DA	7	10.0
L6	2	2.9
<i>Azacitidine</i>		
VIDAZA a 100mg(1-7d)s.c.	1	1.4
<i>трансплантација</i>		

Allo-PBSCT	4	5.7
<i>Витаминска терапија</i>		
Folna kis	3	4.3
B12	24	34.3
<i>друга супортивна терапија</i>		
Tr masa	12	17.1
Ferrum lek	2	2.9
Tot-hema	1	1.4
Vit.C	2	2.9
Nolpaza	1	1.4
Sulfosalasin	1	1.4
Plasma	11	15.7
Albumini 20%	1	1.4
antibiotici	2	2.9
Clexane	1	1.4
КТ-терапија		
<i>Хелатори на железо</i>		
Desferal, Ferriprox	5	3.5
<i>Стимулирачка терапија</i>		
EPO	10	6.9
G-CSF	18	12.4
<i>Имуносупресивна терапија</i>		
Decortin	32	22.1
Cyclosporin	4	2.8
ATG	1	0.7
Testosteron	1	0.7
<i>Витаминска терапија</i>	број	%
Folna kis	45	31.0
<i>Цитостатска терапија</i>	број	%
Hydroxyurea	5	3.4
Cytosar 20+20/10d	2	1.4
L6	3	2.1
DA	3	2.1

<i>Друга супортивна терапија</i>	број	%
Ferrum lek	1	0.7
Tr	18	12.4
Plasma	23	15.9
Syllimarin	1	0.7
Resochin	1	0.7
Heferol	2	1.4
IgG	1	0.7
Venofer	2	1.4
Ferrum i.m.	1	0.7
Tot-hema	1	0.7

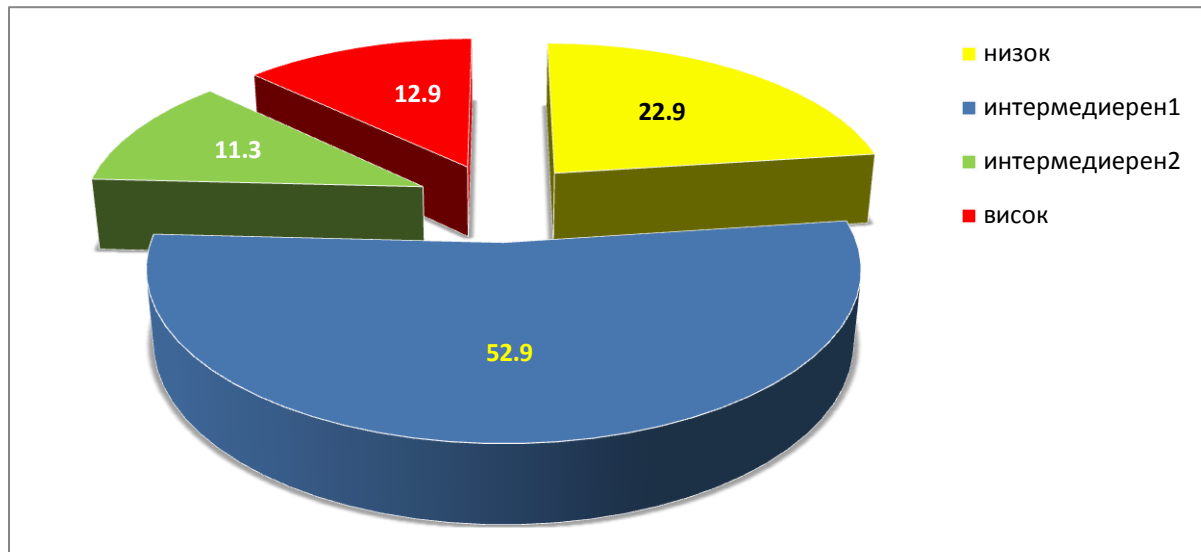
Од цитостатската терапија во ИГ најчесто е применуван ‘DA’ протоколот кај 10.0%, а во КГ - Hydroxyurea - 3.4%. Од витаминската терапија во двете групи се користени витамин B12 и фолна киселина. Од супортивната терапија во двете групи се користени плазма (15.7% и 15.9%) и Тр маса (17.1% и 12.4%). Алогена трансплантација е извршена во ИГ кај 5.7%, а Azacitidine е ординиран само кај 1.4%.

5.42. Дистрибуција на пациентите од ИГ според ИПСС

Табела бр.5.42. Дистрибуција на пациентите од ИГ според ИПСС

ИПСС	број	%
низок	16	22.9
интермедиерен 1	37	52.9
интермедиерен2	8	11.3
висок	9	12.9
вкупно	70	100.0

Графикон бр.5.42. Дистрибуција на пациентите од ИГ според ИПСС



Според ИПСС во ИГ групата на пациентите со низок ризик е застапена со 22.9%, групата со интермедиерен-1 ризик е застапена со 52.9%, групата со интермедиерен-2 ризик е застапена со 11.3%, и групата со со висок ризик е застапена со 12.9%. (таб.5.42)

5.43. Вкупното преживување зависно од ИПСС

Табела бр.5.43. Приказ на вкупното преживување зависно од ИПСС

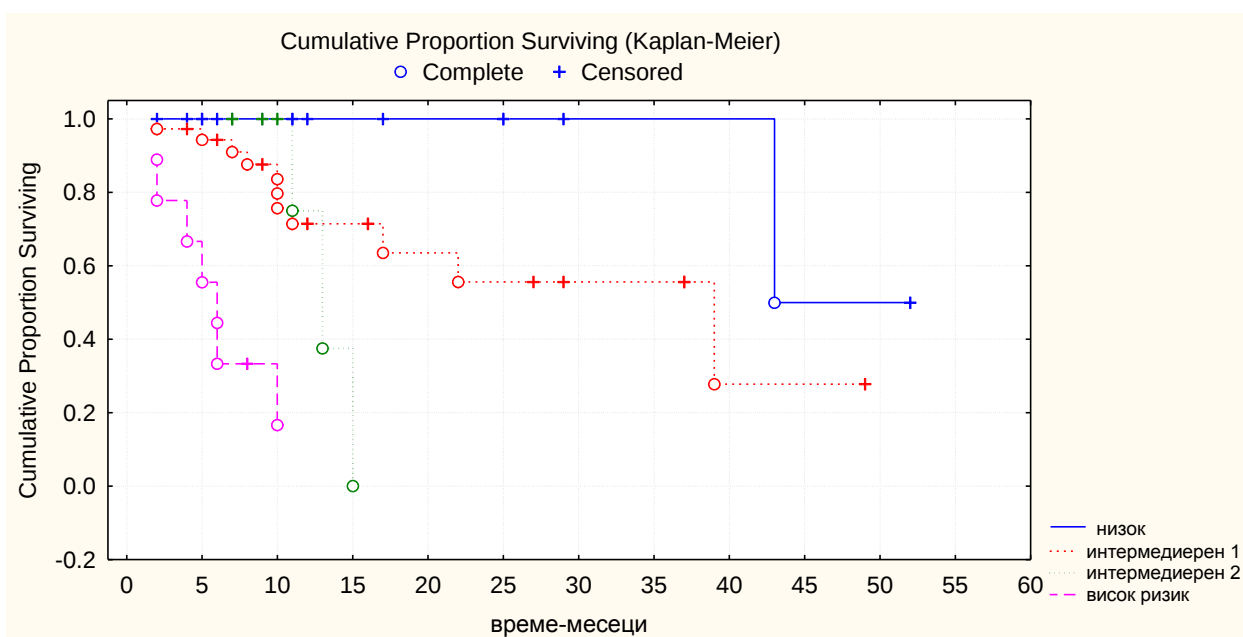
Means and Medians for Survival Time

IPSS ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
низок	47.500	3.182	41.263	53.737	43.000	.	.	.
интермедиерен 1	29.921	4.084	21.916	37.925	39.000	12.569	14.366	63.634
интермедиерен2	13.250	1.027	11.237	15.263	13.000	1.528	10.006	15.994
висок	6.111	1.106	3.944	8.278	6.000	.707	4.614	7.386
Overall	30.188	3.319	23.684	36.693	39.000	16.346	6.961	71.039

Табела бр.5.43а. Приказ на значајноста на преживувањето кај двете групи зависно од ИПСС

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	35.805	3	0.000

Графикон бр.5.45а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од ИПСС



Од пациентите со низок ризик (ИПСС) во ИГ 50% преживуваат повеќе од 50м. Разликата која се регистрира меѓу преживувањето е статистички сигнификантна за $p < 0.05$. (Chi-square = 25.75314, $p = 0.00001$).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 47.5м. кај пациентите кај кои се регистрира низок ризик, а Ме на преживување е 43м. (таб.5.43.)

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 29.9м. кај пациентите кај кои се регистрира интермедиерен - 1 ризик, а Ме на преживување е 39м. (таб.5.43).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 13.3м. кај пациентите кај кои се регистрира интермедиерен - 2 ризик, а Ме на преживување е 13м. (таб.5.43).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 6.1м. кај пациентите кај кои се регистрира висок ризик, а Ме на преживување е 6м. (таб.5.43).

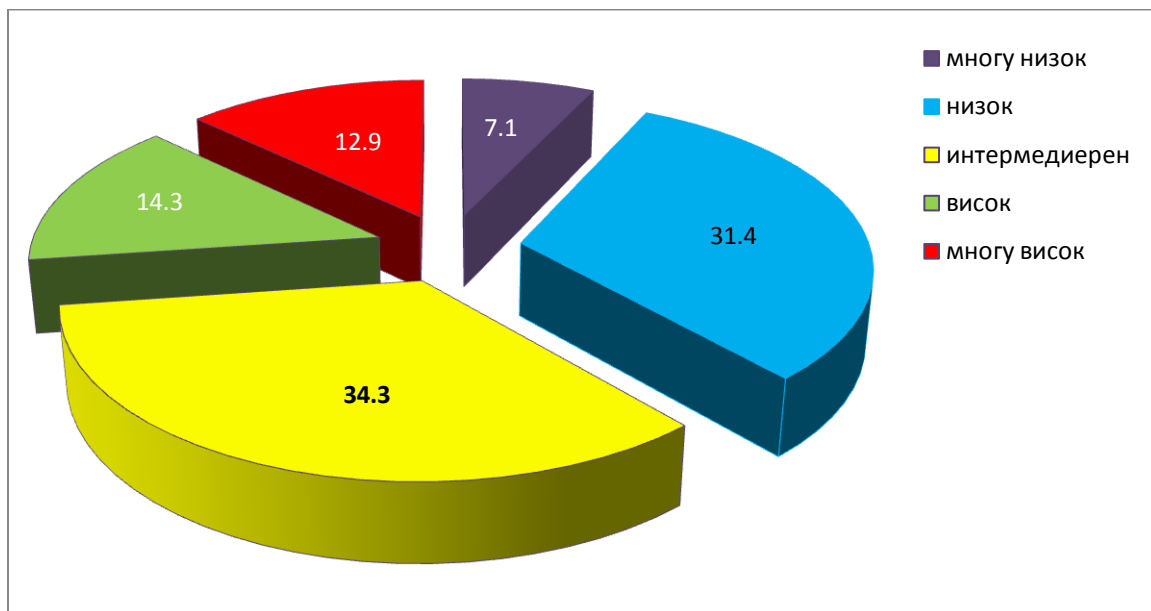
Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.000$) разликата во ИГ е статистички сигнификантна. (таб.5.43а).

5.44. Дистрибуција на пациентите од ИГ според Р-ИПСС

Табела бр.5.44. Дистрибуција на пациентите од ИГ според Р-ИПСС

Р-ИПСС	број	%
многу низок	5	7.1
низок	22	31.4
интермедиерен	24	34.3
висок	10	14.3
многу висок	9	12.9
вкупно	70	100.0

Графикон бр.5.44. Дистрибуција на пациентите од ИГ според Р-ИПСС



Според Р-ИПСС во ИГ групата со многу низок ризик е застапена со 7.1%, групата со низок ризик со 31.4%, групата со интермедиерен ризик е застапена со 34.3%, групата со висок ризик со 14.3%, и групата со многу висок ризик со 12.9%. (таб.5.44)

5.45. Вкупното преживување во ИГ зависно од Р-ИПСС

Табела бр.5.45. Приказ на вкупното преживување во ИГ зависно од Р-ИПСС

Means and Medians for Survival Time

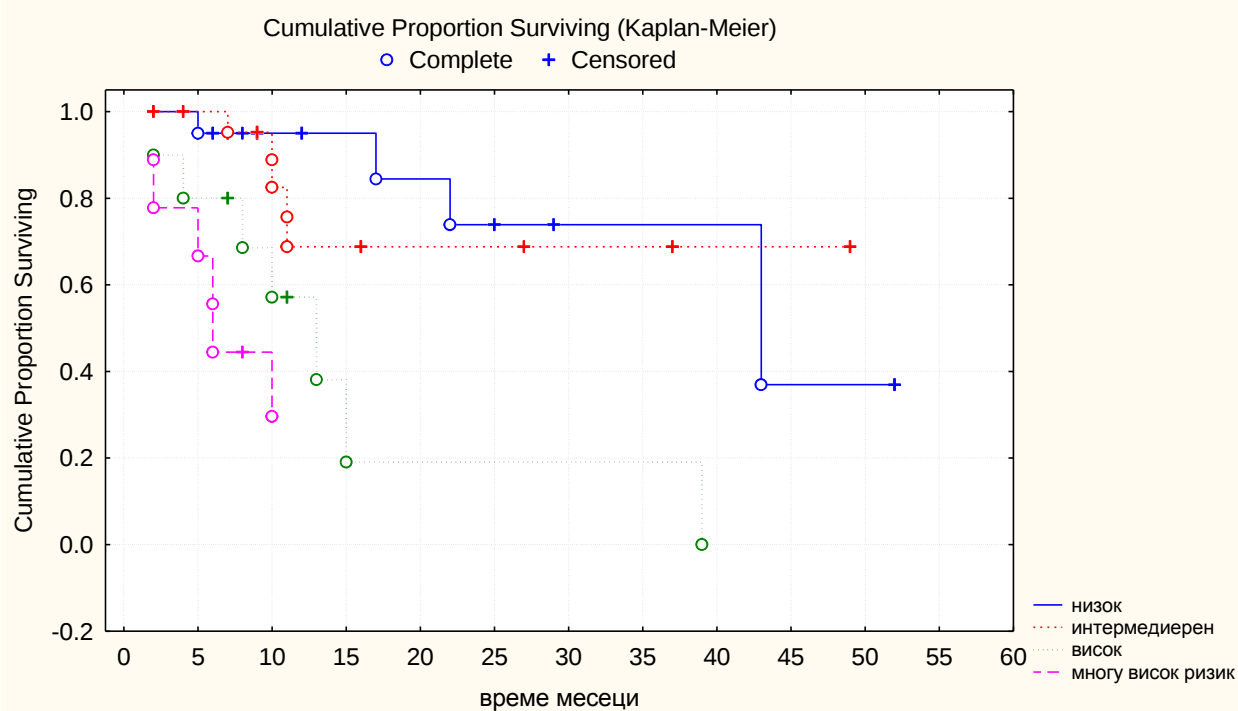
R-IPSS ИГ	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
низок	39.464	4.731	30.191	48.736	43.000	15.351	12.912	73.088
интермедиерен	36.820	4.578	27.847	45.793	.	.	.	.
висок	15.419	5.113	5.397	25.441	13.000	2.993	7.134	18.866
многу висок	6.778	1.165	4.495	9.060	6.000	.745	4.539	7.461
Overall	29.333	3.359	22.749	35.917	39.000	16.572	6.519	71.481

Табела бр.5.45а. Приказ на значајноста на вкупното преживување кај двете групи зависно од Р-ИПСС

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.134	1	0.144

Графикон бр.5.45а. Приказ на преживувањето кај ИГ зависно од Р-ИПСС



Кај пациентите со многу низок ризик нема не цензуирани т.е. комплетно завршени.

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 39.5м. кај пациентите кај кои се регистрира низок ризик, а Ме на преживување е 43м. (таб.5.45).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 36.8м. кај пациентите кај кои се регистрира интермедиерен ризик. (таб.5.45).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 15.4м. кај пациентите кај кои се регистрира висок ризик, а Ме на преживување е 13м. (таб.5.45).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 6.8м. кај пациентите кај кои се регистрира многу висок ризик, а Ме на преживување е 6м. (таб.5.45).

Според 'Log-Rank' тестот ($p=0.144$) разликата во ИГ не е статистички сигнификантна. (таб.45а).

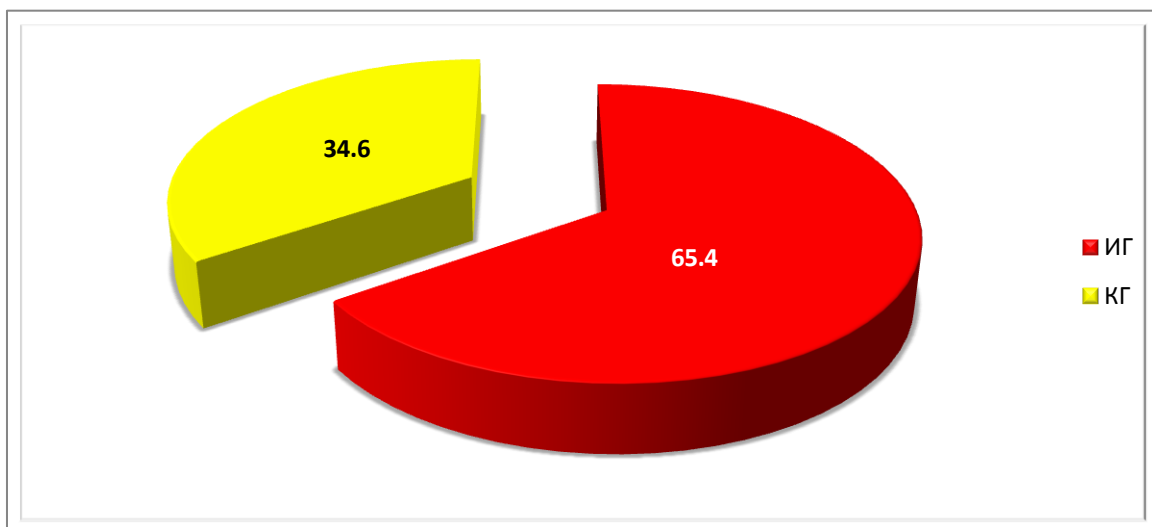
5.46. Дистрибуција на пациентите кај кои настанува трансформација во АМЛ

Во студијата учествуваат 215 пациенти од кои кај 26 (12.1%) настанува трансформација во акутна миелобластна леукемија (АМЛ) (таб. и граф.5.46). Од ИГ која се состои од 70 пациенти кај 17 (24.3%) настанува трансформација во АМЛ. Од КГ која се состои од 145 пациенти кај 9 (6.2%) настанува трансформација во АМЛ.

Табела бр.5.46. Дистрибуција на пациентите кај кои настанува трансформација во АМЛ

	број	%
ИГ	17	65.4
КГ	9	34.6
вкупно	26	100.0

Графикон бр.5.46. Дистрибуција на пациентите со трансформација во АМЛ

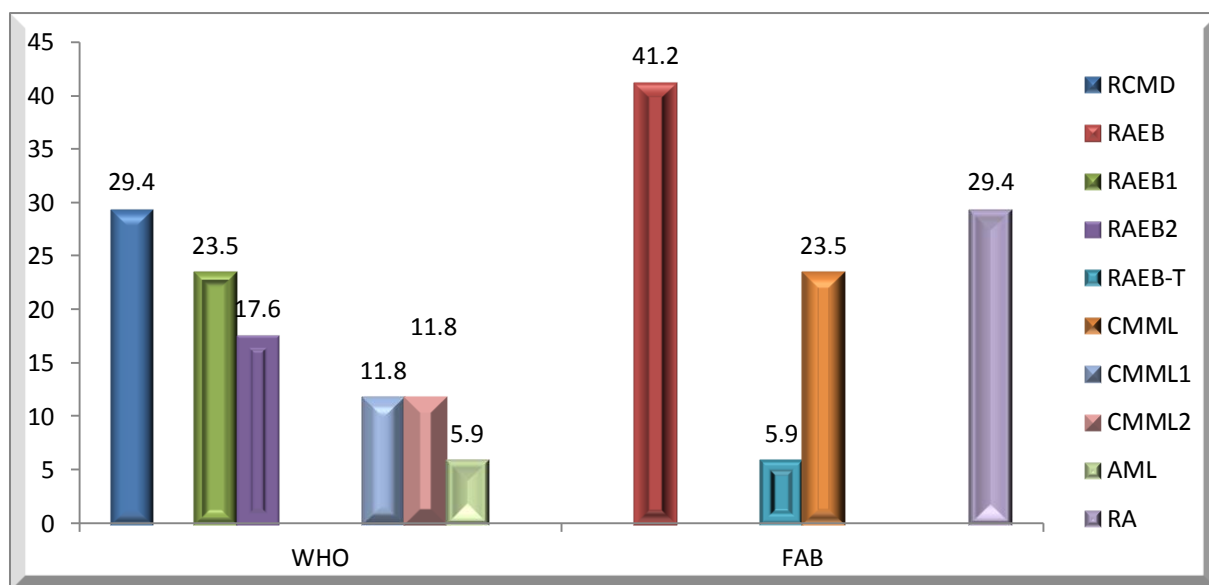


Трансформација во АМЛ кај ИГ според СЗО поттипови во најголем процент се јавува кај пациентите од РЦМД - 29.4%, 23.5% кај РАЕБ-1, 17.6% кај РАЕБ-2, кај ХММЛ-1 и ХММЛ-2 - 11.8%, а кај АМЛ-5.9%. (таб. и граф.5.46)

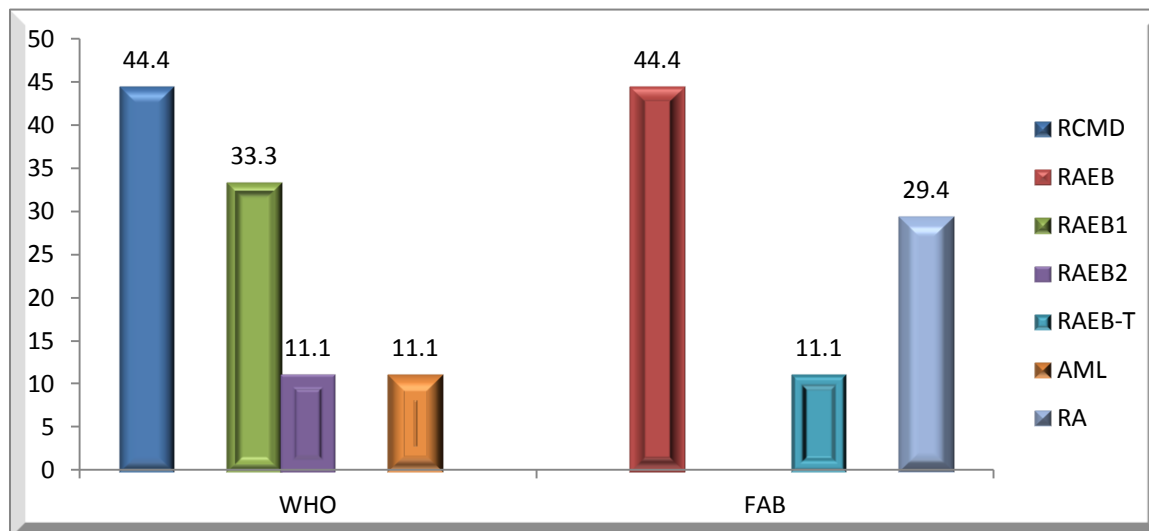
Табела бр.5.46. Дистрибуција на пациентите кај кои настанува трансформација во АМЛ зависно од ФАБ и СЗО поттипови

СЗО			ФАБ		
ИГ (17 n)	број	%		број	%
РЦМД	5	29.4	РА	5	29.4
РАЕБ-1	4	23.5	РАЕБ	7	41.2
РАЕБ-2	3	17.6	РАЕБ-Т	1	5.9
ХММЛ-1	2	11.8	ХММЛ	4	23.5
ХММЛ-2	2	11.8			
АМЛ	1	5.9			
КГ (9 n)					
РЦМД	4	44.4	РА	4	44.4
РАЕБ-1	3	33.3	РАЕБ	4	44.4
РАЕБ-2	1	11.1	РАЕБ-Т	1	11.1
АМЛ	1	11.1			

Графикон бр.5.46а. Дистрибуција на пациентите кај кои настанува трансформација во АМЛ зависно од ФАБ и СЗО поттипови кај ИГ



Графикон бр.5.46б. Дистрибуција на пациентите кај кои настанува трансформација во АМЛ зависно од ФАБ и СЗО поттипови кај КГ



Трансформација во АМЛ кај ИГ според ФАБ поттипови во најголем процент се јавува кај пациенти со РАЕБ - 41.2%, кај РА - 29.4%, кај ХММЛ - 23.5%, кај РАЕБ-Т - 5.9%. (таб. и граф.5.46)

Трансформација во АМЛ кај КГ според СЗО поттипови во најголем процент се јавува кај пациенти со РЦМД - 44.4%, кај РАЕБ-1 - 33.3%, а кај РАЕБ-2- и АМЛ - 11.1%. (таб. и граф.5.46)

Трансформација во АМЛ кај КГ според ФАБ поттипови во најголем процент се јавува кај пациенти со РАЕБ и РА - 44.4%, а кај РАЕБ-Т - 11.1%. (таб. и граф.5.46).

Причина за смрт после трансформација во АМЛ во ИГ во најголем процент од 83.3% настанува заради церебрална хеморагија, а кај 16.7% заради кардиореспираторна инсуфициенција.

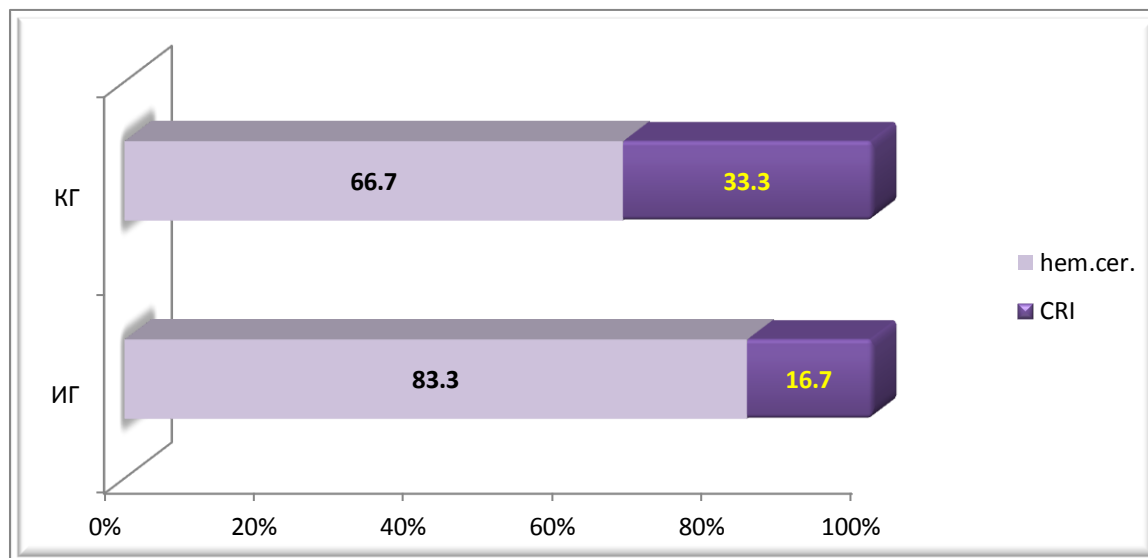
Причина за смрт после трансформација во АМЛ во КГ во најголем процент - 66.7% настанува заради церебрална хеморагија, а кај 33.3% заради кардиореспираторна инсуфициенција, со напомена дека смрт настапува кај сите пациенти кај кои настанува трансформацијата во АМЛ. (таб. и граф.5.47)

5.47. Дистрибуција според причините за смрт по трансформација во АМЛ

Табела бр.5.47. Дистрибуција според причините за смрт по трансформација во АМЛ

причина	ИГ		КГ	
	број	%	број	%
Hemoragio cerebri	5	83.3	6	66.7
CRI	1	16.7	3	33.3
вкупно	6	100.0	9	100.0

Графикон бр.5.47. Дистрибуција според причина за смрт после трансформација во АМЛ



5.48. Вкупното преживување по трансформација во АМЛ

Табела бр.5.48. Приказ на вкупното преживување во двете групи - ИГ и КГ по трансформација во АМЛ

Means and Medians for Survival Time

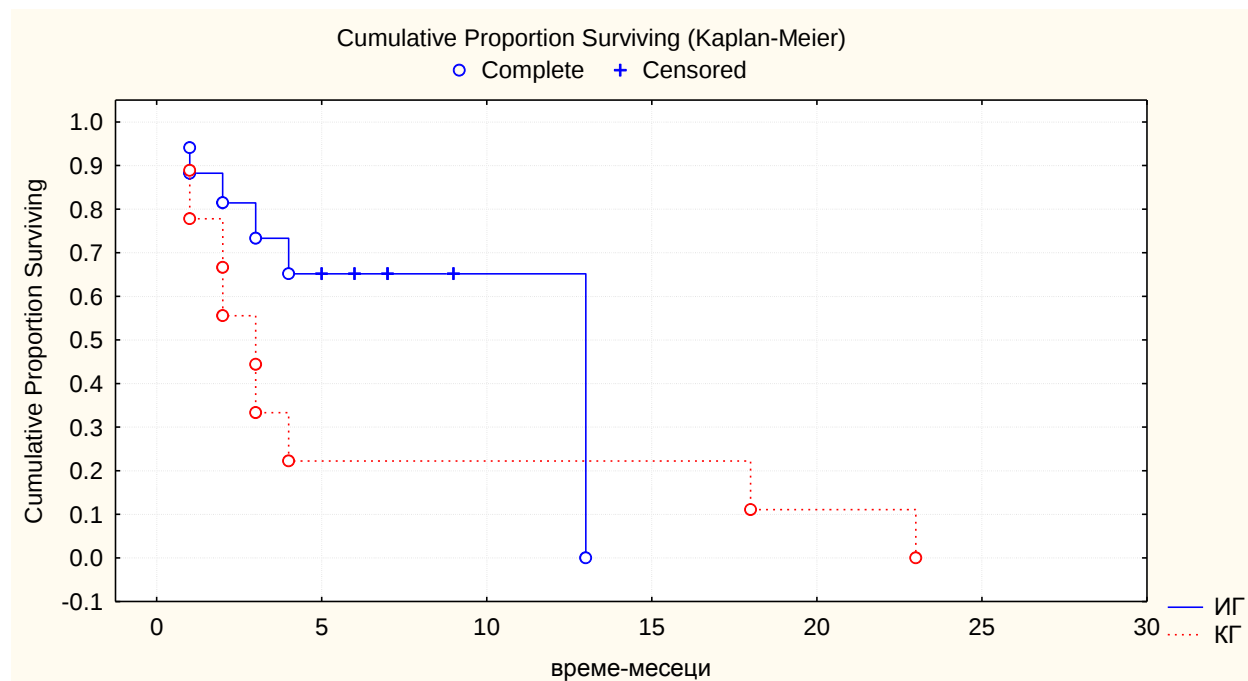
	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
ИГ	9.294	1.491	6.371	12.217	13.000	.000	.	.
КГ	6.333	2.728	.986	11.681	3.000	.707	1.614	4.386
Overall	9.854	2.077	5.782	13.925	4.000	4.157	.000	12.147

Табела бр.5.48а. Приказ на значајноста на вкупното преживување во двете групи - ИГ и КГ после трансформација во АМЛ

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.264	1	0.132

Графикон бр.5.48а. Приказ на вкупното преживување кај двете групи - ИГ и КГ после трансформација во АМЛ



Подолго време на преживување после трансформација во АМЛ е регистрирано кај КГ т.е. повеќе од 15м преживуваат 20.0%, а ниту еден од ИГ не достигнува 15м после трансформацијата. Разликата која се регистрира помеѓу преживувањето не е статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Log-Rank Test $WW = -2.399$; Sum = 11.168; Var = 2.6288; Test statistic = -1.47946; $p = 0.13902$).

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 9.3м. кај пациентите од ИГ после трансформација во АМЛ, а Ме на преживување изнесува 13м. (таб.45.8)

Просечното време на вкупното преживување (OS) изнесува 6.3м. кај пациентите од КГ после трансформација во АМЛ, а Ме на преживување изнесува 3м. (таб.5.48)

Според 'Log-Rank' тестот ($p = 0.132$) разликата не е статистички сигнификантна.
(таб.5.48а)

5.49. Униваријантен 'Cox Proportional' модел за времето на преживување кај ИГ

Табела бр.5.49. Приказ на униваријантниот 'Cox Proportional' модел за времето на преживување на пациентите од ИГ

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
пол	.490	.445	1.211	1	.271	1.632	.682	3.906

Variables in the Equation

возраст	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
возраст			3.916	3	.271			
<50	-.524	.791	.440	1	.507	.592	.126	2.788
51-60	.943	.586	2.589	1	.108	2.566	.814	8.089
>61	.148	.529	.078	1	.780	1.159	.411	3.272

Variables in the Equation

Hgb	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Hgb			3.916	3	.271			
<80	-.524	.791	.440	1	.507	.592	.126	2.788
80-110	.943	.586	2.589	1	.108	2.566	.814	8.089
>110	.148	.529	.078	1	.780	1.159	.411	3.272

Variables in the Equation

MCV	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
MCV			1.367	2	.505			
<80	.208	1.071	.038	1	.846	1.231	.151	10.041
80-100	.546	.469	1.357	1	.244	1.726	.689	4.323

Variables in the Equation

ABN	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ABN			4.103	2	.129			
<500	1.124	.601	3.494	1	.062	3.077	.947	10.001
500-1000	.644	.485	1.762	1	.184	1.903	.736	4.922

Variables in the Equation

Tr	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Tr			6.167	2	.046			
<100	1.469	.641	5.249	1	.022	4.344	1.237	15.261
100-150	.323	1.176	.075	1	.784	1.381	.138	13.851

Variables in the Equation

WHO	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
WHO			11.747	7	.109			
RCMD	-.616	1.070	.331	1	.565	.540	.066	4.401
RCUD	-13.563	788.018	.000	1	.986	.000	.000	.
AML	1.679	1.170	2.060	1	.151	5.360	.541	53.070
RAEB1	.713	1.198	.354	1	.552	2.041	.195	21.376
RAEB2	.777	1.183	.431	1	.512	2.175	.214	22.116
tMDS	1.524	1.481	1.059	1	.304	4.590	.252	83.647
CMML2	.611	1.442	.180	1	.672	1.843	.109	31.097

Variables in the Equation

FAB	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
FAB			13.488	5	.019			
RA	8.866	116.555	.006	1	.939	7086.828	.000	1.155E+103
RARS	10.391	116.556	.008	1	.929	32549.260	.000	5.310E+103
RAEB	11.037	116.560	.009	1	.925	62119.762	.000	1.022E+104
RAEB-T	11.321	116.556	.009	1	.923	82512.635	.000	1.348E+104
CMML	9.700	116.557	.007	1	.934	16316.643	.000	2.668E+103

Variables in the Equation

Blast cells	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Blast cells			16.044	3	.001			
<5%	-2.716	.681	15.923	1	.000	.066	.017	.251
5-10%	-1.167	.691	2.853	1	.091	.311	.080	1.206
>11%	-1.211	.745	2.643	1	.104	.298	.069	1.283

Variables in the Equation

Хромозом. Абнорм.	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Хромозом. Абнорм.	-.623	.439	2.021	1	.155	.536	.227	1.266

Variables in the Equation

LDH	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
LDH	-.217	.633	.117	1	.732	.805	.233	2.784

Variables in the Equation

Коморбидит .	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Коморбидит .	.368	.527	.487	1	.485	1.444	.514	4.055

Variables in the Equation

Дози на Ег	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Дози на Ег	-.058	.512	.013	1	.909	.943	.346	2.574

Variables in the Equation

Р-ИПСС	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Р-ИПСС			16.773	3	.001			
Многу низок	-2.549	.733	12.090	1	.001	.078	.019	.329
низок	-2.140	.657	10.612	1	.001	.118	.032	.426
Интермедиер.	-.805	.606	1.763	1	.184	.447	.136	1.467

Variables in the Equation

ИПСС	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ИПСС			21.063	3	.000			
низок	-4.270	1.155	13.661	1	.000	.014	.001	.135
Интермедиe.1	-2.320	.584	15.788	1	.000	.098	.031	.309
Интермедиe.2	-1.697	.726	5.463	1	.019	.183	.044	.760

Ја евалуиравме релацијата помеѓу 17 фактори и вкупното време на преживување кај пациентите од ИГ. Само 4 од 17 фактори се предиктори на настанот и асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите од ИГ при униваријантната анализа. Времето на преживување вкупно асоцираше со **тромбоцити, процент на бласти во КС, Р-ИПСС, ИПСС**, а не со останатите. (таб.5.49) Тоа се должи на големиот број на цензурирани податоци, цензурираните набљудувања покажуваат многу долго време на преживување.

Тромбоцити (< 100) Exp (B) (HR - 4.344) го зголемува настанот во однос на останатите врености на тромбоцитите. (таб.5.49).

Процент на бласти во КС (< 5%) Exp (B) (HR - 0.066) го редуцира настанот за 93.4% секој месец. (таб.5.49)

ИПСС (низок, интермедиерен-1 и 2) Exp(B) (HR - 0.014, 0.098 и 0.183), првиот го редуцира настанот за 98.6%, а вториот за 90.2% и третиот за 81.7% секој месец. (таб.5.49).

Р-ИПСС (многу низок и низок ризик) Exp(B) (HR - 0.078 и 0.118), првиот го редуцира настанот за 92.2%, а вториот за 88.2% секој месец. (таб.5.49).

5.50. Мултиваријантен ‘Cox Proportional’ модел за вкупното преживување кај ИГ

Мултиваријантниот ‘Cox Proportional’ модел за вкупното време на преживување на пациентите во ИГ е изработен само за варијаблите кои се статистички сигнификантни со униваријантниот модел. Предиктори на настанот се потврдија **Tr < 100, ИПСС – низок ризик и Р – ИПСС - интермедиерен ризик**. (таб.5.50)

Табела бр.5.50. Мултиваријантен ‘Cox Proportional’ модел за вкупното преживување на пациентите во ИГ

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Tr			5.476	2	.065			
<100	2.534	1.145	4.895	1	.027	12.602	1.335	118.909
100-150	-1.017	2.683	.144	1	.705	.362	.002	69.535
FAB			4.389	5	.495			
RA	5.126	45.938	.012	1	.911	168.364	.000	2.133E+041
RARS	-2.678	63.397	.002	1	.966	.069	.000	6.318E+052
RAEB	-6.890	112.815	.004	1	.951	.001	.000	1.087E+093
RAEB-T	-9.433	112.824	.007	1	.933	.000	.000	8.689E+091
CMML	-.077	63.343	.000	1	.999	.925	.000	7.660E+053
Blast cells			1.364	3	.714			
<5%	-11.062	103.141	.012	1	.915	.000	.000	9.765E+082
5-10%	-2.550	93.569	.001	1	.978	.078	.000	3.459E+078
>11%	-5.915	93.436	.004	1	.950	.003	.000	9.211E+076
R-IPSS			7.325	3	.062			
Многу низок	1.882	1.789	1.107	1	.293	6.566	.197	218.696
низок	1.053	1.596	.435	1	.509	2.866	.126	65.412
Интермедиер.	3.004	1.498	4.022	1	.045	20.158	1.071	379.524
IPSS			5.366	3	.147			
низок	-8.872	4.076	4.738	1	.030	.000	.000	.413
Интермедије.1	-6.518	3.830	2.897	1	.089	.001	.000	2.685
Интермедије.2	-5.233	3.309	2.502	1	.114	.005	.000	3.495

5.51. Униваријантен ‘Cox Proportional’ модел за вкупното преживување на пациентите од КГ

Табела бр.5.51. Приказ на униваријантниот ‘Cox Proportional’ модел за вкупното преживување на пациентите од КГ

Variables in the Equation								
пол	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
пол	.168	.278	.365	1	.546	1.183	.686	2.037

Variables in the Equation

возраст	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
возраст			4.596	3	.204			
<50	-1.274	.606	4.421	1	.036	.280	.085	.917
51-60	-.067	.482	.019	1	.890	.936	.364	2.408
>61	.021	.322	.004	1	.949	1.021	.543	1.920

Variables in the Equation

Hgb	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Hgb			3.536	2	.171			
<80	.896	.491	3.333	1	.068	2.449	.936	6.408
80-110	.871	.493	3.125	1	.077	2.389	.910	6.272

Variables in the Equation

MCV	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
MCV			3.112	2	.211			
<80	-.275	.622	.196	1	.658	.759	.224	2.571
80-100	.438	.291	2.259	1	.133	1.550	.875	2.743

Variables in the Equation

ABN	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ABN			2.013	2	.365			
<500	.507	.357	2.013	1	.156	1.660	.824	3.343
500-1000	.112	.441	.064	1	.800	1.118	.471	2.653

Variables in the Equation

Tr	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Tr			13.022	2	.001			
<100	1.008	.328	9.458	1	.002	2.739	1.441	5.206
100-150	-.309	.576	.288	1	.592	.734	.238	2.269

Variables in the Equation

WHO	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
WHO			19.160	8	.014			
RCMD	.580	.412	1.986	1	.159	1.787	.797	4.005
RCUD	-.136	.603	.051	1	.822	.873	.268	2.846
AML	1.549	.533	8.467	1	.004	4.709	1.658	13.373
RAEB1	.890	.423	4.418	1	.036	2.436	1.062	5.586
RAEB2	1.550	.536	8.377	1	.004	4.712	1.649	13.463
tMDS	1.333	.762	3.061	1	.080	3.791	.852	16.870
CMML2	-.647	1.124	.332	1	.565	.523	.058	4.741
CMML1	1.378	.642	4.612	1	.032	3.966	1.128	13.947

Variables in the Equation

FAB	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
FAB			13.135	5	.022			
RA	6.872	67.871	.010	1	.919	964.818	.000	5.709E+060
RARS	7.751	67.871	.013	1	.909	2323.589	.000	1.376E+061
RAEB	8.013	67.875	.014	1	.906	3019.275	.000	1.799E+061
RAEB-T	8.226	67.872	.015	1	.904	3736.252	.000	2.216E+061
CMML	7.251	67.873	.011	1	.915	1409.292	.000	8.368E+060

Variables in the Equation

Blast cells	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Blast cells			12.538	3	.006			
<5%	-1.278	.450	8.054	1	.005	.279	.115	.673
5-10%	-.488	.513	.905	1	.341	.614	.225	1.678
>11%	-.268	.648	.171	1	.679	.765	.215	2.722

Variables in the Equation

ferritin	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<500			.336	2	.846			
500-1000	-.429	.778	.304	1	.582	.651	.142	2.991
.1000	-.037	.870	.002	1	.966	.964	.175	5.306

Variables in the Equation

LDH	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
LDH	-.404	1.014	.159	1	.690	.668	.091	4.874

Variables in the Equation

албумини	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
албумини			3.376	2	.185			
<35	.812	.548	2.192	1	.139	2.253	.769	6.600
>35	.896	.508	3.105	1	.078	2.449	.904	6.633

Variables in the Equation

Коморбиди.	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
нема	-.884	.282	9.834	1	.002	.413	.238	.718

Variables in the Equation

Дози на Ер	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Дози на Ер	.036	.354	.010	1	.918	1.037	.518	2.076

Ја евалуиравме релацијата помеѓу 14 фактори и вкупното време на преживување кај пациентите од КГ. Само 5 од 14 фактори се предиктори на настанот и асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите од КГ при униваријантната анализа. Времето на преживување вкупно асоцираше со **возраст, тромбоцити, поттипот според СЗО -класификација, процент на бласти во КС, коморбидитети**, а не и со останатите. (таб.5.51) Тоа се должи на големиот број на цензурирани податоци, цензурираните набљудувања покажуваат многу долго време на преживување.

Возраст (<50) Exp(B) (HR - 0.280) го редуира настанот за 72%% секој месец. (таб.5.51)

Тромбоцити (<100) Exp(B) (HR - 2.739) го зголемува настанот во однос на останатите врености на тромбоцитите. (таб.5.51)

Процентот на бласти во КС (< 5%) Ехр(В) (HR - 0.279) го редуцира настанот за 72.1% секој месец. (таб.51)

Коморбидитети (нема) Ехр(В) (HR - 0.413) го редуцираат настанот за 58.7% секој месец. (таб.5.51)

Поттиповите според СЗО-класификацијата (РАЕБ - 1, РАЕБ - 2, ХММЛ - 1 и АМЛ) Ехр(В) (HR - 4.709, 2.436, 4.712, 3966) го зголемуваат настанот во однос на останатите поттипови (таб.5.51).

5.52. Мултиваријантен ‘Cox Proportional’ модел за вкупното време на преживување на пациентите во КГ

Мултиваријантниот ‘Cox Proportional’ модел за вкупното време на преживување на пациентите во КГ е изработен само за варијаблите кои се статистички сигнификантни со униваријантниот модел. Предиктори на настанот се потврдија возраст<50г и Тг <100. (таб.5.52)

5.53. Корелацијата меѓу хромозомските абнормалности и останатите прогностички фактори

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присатни или не) во однос на возраста во ИГ (Pearson Chi-square: 4.10310, p=0.250551).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присатни или не) во однос на полот во ИГ (Pearson Chi-square: 1.20923, p=0.271486).

Се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присатни или не) во однос на вредностите на **хемоглобинот** во ИГ (Pearson Chi-square: 8.66974, **p=0.013106**).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на вредностите на MCV во ИГ (Pearson Chi-square: 1.15107, p=0.562406).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на вредностите на АБН во ИГ (Pearson Chi-square: 4.11929, p=0.127505).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на вредностите на Тг во ИГ (Pearson Chi-square: 5.11615, p=0.077459).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на СЗО поттиповите во ИГ (Pearson Chi-square: 10.9117, p=0.142533).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на % на бласти во КС во ИГ (Pearson Chi-square: 5.53393, p=0.136631).

Табела бр.5.52. Мултиваријантниот 'Cox Proportional' модел за вкупното време на преживување на пациентите во КГ

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
возраст			5.663	3	.129			
<50	-1.515	.639	5.616	1	.018	.220	.063	.769
51-60	-.253	.507	.249	1	.617	.776	.287	2.097
>61	-.129	.367	.124	1	.725	.879	.428	1.803
Tr			15.367	2	.000			
<100	1.372	.412	11.091	1	.001	3.944	1.759	8.844
100-150	-.651	.741	.771	1	.380	.522	.122	2.229
WHO			14.387	8	.072			
RCMD	.491	.442	1.234	1	.267	1.634	.687	3.889
RCUD	-.453	.679	.444	1	.505	.636	.168	2.408
AML	8.966	55.332	.026	1	.871	7830.919	.000	9.828E+050
RAEB1	.336	.968	.121	1	.728	1.400	.210	9.337
RAEB2	10.832	55.347	.038	1	.845	50621.363	.000	6.546E+051
tMDS	2.636	.899	8.592	1	.003	13.960	2.395	81.362
CMML2	.758	1.330	.325	1	.569	2.133	.157	28.894
CMML1	1.381	.848	2.651	1	.103	3.977	.755	20.953
Blast cells			1.890	3	.596			
<5%	7.911	55.330	.020	1	.886	2727.343	.000	3.407E+050
5-10%	8.215	55.337	.022	1	.882	3696.865	.000	4.688E+050
>11%	-1.736	1.316	1.739	1	.187	.176	.013	2.326
коморбидитет	-.575	.358	2.586	1	.108	.563	.279	1.134

Се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на вредностите на **феритинот** во ИГ (Pearson Chi-square: 15.4675, p=0.000438).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на вредности на ЛДХ во ИГ (Pearson Chi-square: 0.590624, p=0.442180).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на вредностите на албумините во ИГ (Pearson Chi-square: 0.625379, p=0.252168).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на дози на еритроцити во ИГ (Pearson Chi-square: 0.798838, $p=0.371443$).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на еритроидна дисплазија во ИГ (Pearson Chi-square: 0.431250, $p=0.511378$).

Не се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на миелоидна дисплазија во ИГ (Pearson Chi-square: 0.964116, $p=0.326155$).

Се регистрира зависност помеѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) во однос на **мегакариоцитна дисплазија** во ИГ (Pearson Chi-square: 6.09576, $p=0.013552$).

6. ДИСКУСИЈА

Во студијата се вклучени 70 адултни пациенти (>18 години), мажи и жени, со примарен и секундарен МДС, дијагностицирани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, од јануари 2011 година до април 2015 година, со период на следење од 52 месеци. Како контролна група која ја сочинуваат 145 пациенти се земени сите останати адултни пациенти (>18 години), мажи и жени, со примарен и секундарен МДС, дијагностицирани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, во истиот период, а на кои од разни причини не било можно да им се изврши детекција на хромозомските абнормалности и мутација на генот JAK2V617F. Некои од причините се: недоволен материјал и неможност да се изолира ДНК, неможност за добивање на аспират при стернална пункција или биопсија на коскена срцевина, не добивање на дозвола за стернална пункција или биопсија на коскена срцевина, економски причини итн. Потребните податоци за контролната група беа добиени од историите на пациентите.

Преживувањето (OS) во ИГ изнесува 30.2 месеци, а во КГ 32.8месеци. Тоа е слично на преживувањето во студиите на Zhi и сор. (426) – 29.9 месеци, Jabbour и сор. - 34 месеци (84), а во студијата на Sanz и сор. – 2.5 години. (52) 50 месеци преживуваат 43.0% од пациентите во ИГ, а 28.0% од КГ. И во студијата на Germing и сор. (427) 3 - годишното преживување било помалку од 50%. Средното преживување во студијата на Силјановски изнесува 20 месеци. (428).

Во ИГ женскиот пол е застапен со 47.1% , а машкиот пол со 52.9%, разлика не е статистички сигнификантна. Односот мажи:жени = 1,1 : 1. Во КГ женскиот пол е застапен со 49.0%, а машкиот пол со 51.0%, разлика и тука не е статистички сигнификантна. Тоа се

совпаѓа со повеќето студии, меѓу кои и на Bennett и сор. (223) и Malcovati и сор. (235), како и студијата на Zhi и сор. (426).

Вкупното преживување (OS) во ИГ кај жени изнесува 33.9м., а кај мажи 25.6м. Вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 33.2м. кај жени, а 31.6м. кај мажи. Разликата во преживувањето меѓу половите не е статистички сигнификантна ниту во ИГ ниту во КГ. И во студиите на Bennett и сор. (223) , Malcovati и сор.(235) и Anderson и сор. (339) мажите имале полошо преживување. И во студијата на Силјановски мажите преживувале полошо од жените – 20м наспроти 24м, но тоа не било сигнификантно. (428)

Болеста се јавува кај повозрасната популација. Средната возраст кај сите пациенти е 66,6 години (во ИГ 64,3г, а во КГ 67,8г) што се совпаѓа со студијата на Malcovati и сор. (235), иако во студиите на Ma и Sekeres (45, 46) средната возраст била нешто повисока – 71 година. Кога пациентите се поделени во возрасни групи (≤ 50 , 51-60, 61-70, ≥ 71 година) разликата во преживувањето ниту во ИГ ниту во КГ не е статистички сигнификантна. Кај пациентите од КГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со возраста. Возраст (<50 години) го редуцира настанот (смрт) за 72% секој месец. Тоа се совпаѓа со повеќето студии, каде повозрасните пациенти имале полошо преживување. (320, 232, 339, 429). Во студијата на Силјановски возрасните > 65 години имале полошо преживување од тие < 65 години, и тоа било статистички сигнификантно. (428)

Годишната фреквенцијата на пациенти со МДС средно изнесува 51.2 (SD $\pm$ 20.6). Не се земени во предвид пациентите од 2015 година, бидејќи не е завршена. Во студијата на Силјановски (428) годишната фреквенција средно изнесува 15.7 пациенти (SD $\pm$ 2.7). Значително поголемиот број на дијагностицирани пациенти во оваа студија во однос на студијата на Силјановски, а кој се однесува на истата Клиника во различен период (пред 25 години) се должи на знаењето и свесноста на лекарите за болеста, како и подобрата дијагностика во денешни услови.

Анемичен синдром во ИГ е присутен кај 70.0% од пациентите. Во КГ е присутен кај 80.0%. Овој процент на застапеност на анемијата е повисок од податоците во литературата, како на пример во студијата на Pardani и сор. каде изнесува 55%. (250) Хеморагичниот синдром е присутен кај 20.0% од пациентите во ИГ, а 11.0% во КГ. Фебрилен синдром во оваа студија е присутен кај 15.7% во ИГ, а во КГ е присутен кај 15.9%.

Во студијата на Groenveld и сор. (430) анемијата била независен прогностички фактор за морталитет. Во студијата на Vallespi и сор. (431) анемијата не влијаеле сигнификантно на преживувањето.

Во ИГ спленомегалија се регистрира кај 10.0%, а хепатомегалија не се регистрира кај ниту еден пациент. Во КГ спленомегалија се регистрира кај 13.1% од пациентите, а хепатомегалија кај 2.3% (дијагностицирани со ултразвук).

Во студијата на Силјановски спленомегалија е регистрирана кај 14.3%, а хепатомегалија кај 17.8%.(428)

Спред ФАБ класификацијата во најголем процент во двете групи е застапена РА со 55.7% и 66.9%, потоа следува РАЕБ со 17.1% и 19.3%, РАЕБ - Т со 8.6% и 6,2%, ХММЛ со 8.6% и 4,8%, и РАРС со 2,9% и 0,7%. Во студијата на Malcovati и сор. (467 пациенти) (235), застапеноста била следна: РА – 40%, РАРС – 11.3%, РАЕБ – 28.1%, РАЕБ-Т 9.2%, а ХММЛ – 11.3%.

Најдолго време на преживување имаат пациентите од ИГ кои според ФАБ класификацијата се во подгрупата РА > 45 месеци. Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 36.1м. кај пациентите со РА, 11.4м. со РАЕБ, 6.8. со РАЕБ - Т, 18.4. со ХММЛ. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 36.8м. кај пациентите со РА, 23.5м. со РАЕБ, 12.3. со РАЕБ - Т, 31.1 со ХММЛ. Разликата во преживувањето меѓу ФАБ поттиповите и во ИГ и во КГ е статистички сигнификантна.

Тоа се совпаѓа со студиите на Sanz и сор. (52), Zhi и сор. (426) и Li и сор. (432) каде е покажано дека ФАБ поттиповите влијаат на прогнозата, така што РА има најдобра, а РАЕБ-Т најлоша прогноза.

И во студијата на Силјановски значително пократко преживување е забележано во групите РАЕБ, РАЕБ - Т и ЦММЛ во однос на РА и РАРС и тоа било статистички сигнификантно. (428)

Спред класификацијата на СЗО во најголем процент во ИГ е застапена РЦМД со 48.6%, со 8.6% се застапени РАЕБ - 1, РАЕБ - 2 и АМЛ, со 4.3 е застапен ХММЛ - 2, со 2.9 ХММЛ - 1, а 5q синдромот со 2.9%. Во КГ во најголем процент е застапен МДС-н со 35.2% , РЦМД со 20.0%, РАЕБ - 1 со 13.8, РЦЕД со 11.7, АМЛ со 6.2, РАЕБ - 2 со 5.5%. Во студијата на Malcovati и сор. (235), дистрибуцијата на пациенти според СЗО била следна: 16% со РА, 7% со РАРС, 17% со РЦМД, 3% со РЦМД - РС, 13% со РАЕБ - 1, 15%

со РАЕБ - 2, 7% со 5q синдром, 2% со МДС-н, 10% со ХММЛ и 10% со АМЛ. Отстапувањата на дистрибуцијата на пациентите во оваа студија од таа на Malcovati и сор. може да се објасни со многу помалата група на пациенти во однос на неговата.

Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 35.5м кај пациентите со РЦМД, 6.8м кај пациентите со РЦЕД, 9.8м. кај пациентите со АМЛ, 12м кај пациентите со РАЕБ - 2, 5.75м кај пациентите со РАЕБ - 1, 13м кај пациентите со т-МДС, а 18.5м кај пациентите со ХММЛ - 2. Вкупното преживување (OS) во КГ изнесува 31.1м кај пациентите со РЦМД, 42.1м кај пациентите со РЦЕД, 12.3м кај пациентите со АМЛ, 26м кај пациентите со РАЕБ - 2, 15.1м кај пациентите со РАЕБ - 1, 14м кај пациентите со т-МДС, 40.5м кај пациентите со ХММЛ-2, 22.3м кај пациентите во подгрупата ХММЛ - 1, 33.3м кај пациентите со МДС-н. Разликите во преживувањето кај различни поттипови според СЗО класификацијата и кај ИГ и кај КГ се статистички сигнификантни.

Кај пациентите од КГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со поттипот според СЗО класификацијата.

Поттиповите според СЗО класификацијата (РАЕБ - 1, РАЕБ - 2, ХММЛ - 1 и АМЛ) го зголемуваат настанот во однос на останатите поттипови.

Во студијата на Anderson и сор. (339) различните поттипови според Класификацијата на СЗО имале различно преживување, и според овие автори Класификацијата на СЗО има прогностичко значење.

Просечната вредност на хемоглобинот (Хб) во ИГ изнесува 94.1 гр/Л, а во КГ изнесува 87.3 гр/Л, при што разликата не е статистички сигнификантна. Во ИГ $Hb < 80$ гр/Л се регистрира кај 31.9%, а во КГ кај 40.7%, разликата не е статистички сигнификантна. Во ИГ Хб од 80 - 110 гр/Л се регистрира кај 34.8%, а во КГ кај 42.1%, разлика не е статистички сигнификантна. Во ИГ $Hb > 110$ гр/Л се регистрираат кај 33.3%, а во КГ кај 17.2%, при што разликата е статистички сигнификантна.

Вкупното преживување (OS) во ИГ кај пациентите чии вредности на Хб се < 80 гр/Л изнесува 31.9м, за Хб од 80 -110 гр/Л изнесува 23.2м, а за $Hb > 110$ гр/Л изнесува 30.7м. Вкупното преживување (OS) во КГ кај пациентите чии вредности на Хб се < 80 гр/Л изнесува 30.9м, за Хб од 80 -110 гр/Л изнесува 31.2м., а за $Hb > 110$ гр/Л изнесува 32.8м. Разликите во преживувањето меѓу групите ниту во ИГ ниту во КГ не се статистички сигнификантни.

Во студијата на Zhi и сор. (426) пациентите со различни вредности на Хб имале статистички сигнификантни разлики во преживувањето. Во студијата на Malcovati и сор. (235) е забележано редуцирано преживување за $Hb < 9g/L$ кај мажи и $< 8g/L$ кај жени. Овие вредности на Хб биле асоцирани со поголем ризик од нелеукемични причини за смрт и леукемична трансформација.

Просечната вредност на тромбоцитите (Тр) во ИГ изнесува $105.7 \times 10^9/L$, во КГ изнесува $144.9 \times 10^9/L$, разликата е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на $Tr < 10 \times 10^9/L$ се регистрираат кај 62.9%, а во КГ кај 51.7%, разликата не е статистички. Во студијата на Gonzalez-Ponras и сор. (251) тромбоцитопенијата се јавува кај 32.8%.

Во ИГ вредностите на $Tr < 100 \times 10^9/L$ се регистрираат кај 62.9%, а во КГ кај 51.7%, разлика е статистички несигнификантна. Во ИГ вредностите на Тр од 100 - $150 \times 10^9/L$ се регистрираат кај 12.8%, а во КГ кај 13.1%, разлика не е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на $Tr > 150 \times 10^9/L$ се регистрираат кај 24.3%, а во КГ кај 35.2%, разликата не е статистички сигнификантна.

Вкупното преживување (OS) во ИГ кај пациентите со $Tr < 100 \times 10^9/L$ изнесува 25.4м, 15.5м. кај пациентите со $Tr 100 - 150 \times 10^9/L$ и 40.3м кај пациентите со $Tr > 100 \times 10^9/L$. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 25.3м кај пациентите со $Tr < 100 \times 10^9/L$, 41.2м. кај пациентите со $Tr 100 - 150$ и 39.2м кај пациентите со $Tr > 100 \times 10^9/L$. Разликите во преживувањето и во ИГ и во КГ се статистички сигнификантни. Во студијата на Силјановски е утврдена сигнификантна разлика во преживувањето меѓу пациентите со умерена тромбоцитопенија ($\sim 100 \times 10^9/L$) и со изразена тромбоцитопенија ($\sim 50 \times 10^9/L$). (428)

Кај пациентите од ИГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со бројот на тромбоцитите. Тромбоцити (< 100) го зголемуваат настанот во однос на останатите вредности на тромбоцитите.

И кај пациентите од КГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со бројот на тромбоцитите. Тромбоцити (< 100) го зголемува настанот во однос на останатите вредности на тромбоцитите.

За разлика од оваа, во студијата на Zhi и сор. (426) разликите во бројот на Тр не влијаеле на преживувањето.

Вредности на АБН < 500 во ИГ се регистрираат кај 11.4%, а во КГ кај 13.1%, при што разликата не е статистички сигнификантна. Во студиите на Hess и сор. (226) и Briggs и сор. (252) неутропенија се јавува кај 50% од ново дијагностицираните пациенти со МДС.

Во ИГ вредностите на АБН под 500 се регистрирани кај 11.4%, а во КГ кај 13.1%, разликата не е статистички сигнификантна. Во ИГ АБН од 500 - 1000 се регистрирани кај 25.7%, а во КГ кај 11.0%, разлика е статистички сигнификантна. Во ИГ АБН > 1000 е регистрирани кај 62.9%, а во КГ кај 75.9%, разлика не е статистички сигнификантна.

Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 11.8м. кај пациентите со АБН < 500, 26.8м. кај пациентите со АБН 500 - 1000, 33.4м кај пациентите со АБН > 1000. Разликата во преживувањето меѓу групите кај ИГ не е статистички сигнификантна. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 26.0м. кај пациентите со АБН < 500, 32.5м. кај пациентите со АБН 500 – 1000, а 33.9м кај пациентите со АБН > 1000. Разликата во преживувањето меѓу групите во КГ е статистички сигнификантна.

И во студијата на Zhi и сор. (426) разликата во преживувањето меѓу групите е статистички сигнификантна.

Просечната вредност на MVC во ИГ изнесува 99.2 fl, а во КГ изнесува 96.2 fl, разликата не е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на MVC < 80 се регистрираат кај 2.9%, а во КГ кај 8.3%, разлика не е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на MVC од 80-100 се регистрираат кај 48.6%, а во КГ кај 53.1%, разлика не е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на MVC > 100 се регистрираат кај 47.1%, а во КГ кај 37.2%, разлика не е статистички сигнификантна.

Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 27м кај пациентите со MVC < 80, 24.5м. кај пациентите со MVC 80 - 100, 35.5м кај пациентите со MVC > 100. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 31.9м. кај пациентите со MVC < 80, 29.4м кај пациентите со MVC 80 - 100, 35.7 м кај пациентите со MVC > 100. Разликата во преживувањето меѓу групите кај ИГ не е статистички сигнификантна, но во КГ е статистички сигнификантна. Во студијата на Wang и сор. (164 адултни пациенти со МДС со абнормален кариотип) преживувањето на пациентите со MCV>100fl било сигнификантно подолго (31м), отколку кај пациентите со MCV<100 fl (16.5 месеци). (278) Има малку студии за влијанието на ЛДХ врз преживувањето. Тоа би требало тоа да се испита на поголема група на пациенти.

Просечната вредност на ЛДХ во ИГ изнесува 579.1U/L, во КГ изнесува 1003.3U/L, разликата не е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на ЛДХ < 248U/L се регистрираат кај 22.9%, а во КГ кај 4.8%, разликата е статистички сигнификантна. Во ИГ вредностите на ЛДХ $\geq$ 248 U/L се регистрираат кај 68.6%, а во КГ кај 82.8%, разликата е статистички сигнификантна. Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 37.2м. кај пациентите со ЛДХ < 248, а 30.7м. кај пациентите со ЛДХ $\geq$ 248. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 30.1м кај пациентите со ЛДХ < 248, а 32.1м. кај пациентите со ЛДХ $\geq$ 248. Разликата во преживувањето во двете групи во ИГ не е статистички сигнификантна, но во КГ е статистички сигнификантна. Во студијата на Zhang и сор. (275) преживувањето на пациентите со ЛДХ > 240 U/L било значително пократко од она на пациентите со нормална вредност на ЛДХ. И во студијата на Moop и сор. (276) пациенти со повисоко ниво на ЛДХ за време на дијагнозата покажале полошо преживување од пациенти со нормално ниво на ЛДХ. Има малку студии за значењето на ЛДХ врз преживувањето. Би требало тоа да се испита на поголема група на пациенти.

Просечната вредност на феритинот во ИГ изнесува 514.1ng/ml, во КГ изнесува 692.0.8 ng/ml, разликата не е статистички сигнификантна. Феритин < 500ng/ml во ИГ се регистрира кај 41.4%, а во КГ кај 8.3%. Во ИГ феритин од 500 - 1000ng/ml се регистрира кај 12.9%, а во КГ кај 2.8%. Во ИГ феритин > 1000ng/ml се регистрира кај 5.7%, а во КГ кај 4.1%. Вкупното преживување (OS) во ИГ кај пациентите со феритин < 500ng/ml изнесува 37.2м, кај пациентите со феритин 500 - 1000 ng/ml изнесува 19м, а кај пациентите со феритинот > 1000ng/ml изнесува 33.7м. Разликата во преживувањето меѓу групите во ИГ не е статистички сигнификантна.

Во КГ вкупното преживување (OS) кај пациенти со феритин < 500ng/ml изнесува 33.7м, кај пациенти со феритин 500 - 1000 ng/ml изнесува 19.6м, кај пациентите со феритин > 1000ng/ml изнесува 24.2м. Разликата во преживувањето меѓу групите во КГ е статистички сигнификантна.

Kikuchi и сор. ги евалуирале вредностите на феритин кај пациенти со МДС кои не примале трансфузии. Вредноста на феритин кај високо-ризичните пациенти со МДС (интермедиерен 2/висок ризик) била сигнификантно повисока одколку кај ниско-ризичните пациенти. Вредноста на феритинот кај пациенти со хромозомски абнормалности била повисока отколку кај пациенти со нормален кариотип. Кога

пациентите биле поделени на две групи, со феритин $< 500 \text{ ng/ml}$ и феритин $\geq 500 \text{ ng/mL}$, преживувањето било подолго кај пациентите од првата група. Преживувањето без леукемија било значително подолго кај групата со понизок феритин. Затоа феритинот може да биде прогностички фактор за вкупното преживување и преживување без леукемија. (253)

И други студии покажуваат дека феритинот има влијание и на преживувањето и на преживувањето без леукемија. (232)

Во студијата на Pullarkat и сор. феритин $\geq 500 \text{ } \mu\text{g/l}$ при дијагноза е независен прогностички фактор за преживување. (256) Овие пациенти страдаат од коморбидитети како кардиомиопатија, дијабет, инфекции, заболувања на тироидната жлезда и хепар, кои го скратуваат нивното преживување. (256, 269, 274, 433)

Оптоварувањето со железо го зголемува ризикот од инфекции и негативно влијае на прогнозата на пациентите со МДС, особено кај оние со алогена трансплантација. (265) Бројот на трансфузии на еритроцити < 18 во ИГ се регистрира кај 47.1%, а во КГ кај 55.2%. Во ИГ број на трансфузии на еритроцити > 18 се регистрира кај 15.7%, а во КГ кај 12.4%. Разлика во ИГ групи не е статистички сигнификантна.

Вкупното преживување (OS) во ИГ кај пациентите чии број на трансфузии на еритроцити се < 18 изнесува 28.2м, а кај кај пациентите кај кои се > 18 изнесува 26.5м. Разликата во преживувањето во ИГ помеѓу двете групи не е статистички сигнификантна. Во КГ вкупното преживување (OS) кај пациентите чии број на трансфузии на еритроцити се < 18 изнесува 30м, а кај кај пациентите кај кои се > 18 изнесува 32.4м. Разликата во преживувањето во КГ помеѓу двете групи е статистички сигнификантна.

И во студијата на Triantafyllidis и сор. (434) пациенти кои примиле >18 дози на Ер имале пократко преживување од тие што примиле < 18 дози на Ер. И во студијата на Malcovati и сор. (235) и Anderson и сор. (339) трансфузионо зависните пациенти имале пократко преживување и пократок период без леукемија.

Трансфузионата зависност сама по себе може да биде лош прогностички фактор, бидејќи со избегнување на трансфузии се подобрува преживувањето заради редукција на ризикот од оптоварување со железо. (232, 142)

Просечната вредност на албумини во серумот во ИГ изнесува 41.3g/L , во КГ изнесува 38.1g/L , разликата не е статистички сигнификантна. Вредностите на албумини

< 35г/Л во ИГ се регистрираат кај 8.6%, а во КГ кај 14.5%. Во ИГ албумини од 35 - 40 г/Л се регистрираат кај 10.0%, а во КГ кај 13.8%. Во ИГ албумини > 40 г/Л се регистрираат кај 45.7%, а во КГ кај 15.2%.

Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 11м кај пациентите со албумини <35 г/Л, 8.9м. кај пациентите со албумини од 35 - 40 г/Л, а 29.4м кај пациентите со албумини > 40 г/Л. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 28.5м. кај пациентите со албумини <35 г/Л, 25.1м. кај пациентите со албумини од 35 - 40г/Л, а 39.6м. кај пациентите со албумини > 40 г/Л. Разликата меѓу групите во ИГ не е статистички сигнификантна, но во КГ е статистички сигнификантна. И во студиите на Komrokji и сор. (767 пациенти) (277) и Вејар и сор. (435) нивото на серумскиот албумин бил сигнификантен независен прогностички фактор за преживување.

Во двете групи во најголем процент е застапен на хиперцелуларен коскен мозок (58.6% во ИГ и КГ во 68.3), а потоа следи хипоцелуларен (31.4% и 15.9%). Нормоцелуларен се регистрира кај 10.0% во ИГ и 15.2% во КГ. Разлика меѓу групите е статистички сигнификантна за хипоцелуларен коскен мозок.

Еритроидна дисплазија во помал или поголем степен е регистрирана кај 91.5% во ИГ и кај 51.0% кај КГ. Миелоидна дисплазија е регистрирана кај 95.7% во ИГ и кај 51.0% кај КГ. Мегакариоцитна дисплазија е регистрирана кај 67.1% во ИГ и кај 39.3% кај КГ. Според Anderson и сор. (339) пациентите со изолираната еритроидна дисплазија се ниско ризични пациенти.

Според Zhi и сор. (426) пациентите со различни карактеристики на миелоидна дисплазија (вклучувајќи и ALIP) имале сигнификантни разлики во преживувањето. Исто така и пациенти со наод за фиброза имале сигнификантни разлики во преживувањето. Во најголем процент во двете групи се регистрираат бласти во КС < 5% (64.3% и 73.8%), потоа следат бласти од 5 - 10% (12.9% и 13.1%) итн. Разликата која се регистрира во однос на застапеноста на бластите во групи во ИГ и во КС не е статистички сигнификантна.

Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 37.21м кај пациентите со бластите во КС < 5%, 10м кај пациентите со бластите меѓу 5 - 10%, 11.3м кај пациентите со бласти меѓу 11 - 19%, 6.1м. кај пациентите со бласти 20 - 30%. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 36м. кај пациентите со бласти < 5%, 23.8м кај пациентите со бласти меѓу 5 - 10%, 18.1м кај пациентите со бласти меѓу 11 - 19%, 12.9м. кај пациентите со бласти меѓу

20 - 30%. Разликите во преживувањето меѓу групите со различен процент на бласти во КС и во ИГ и во КГ се статистички сигнификантни.

Кај пациентите од ИГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со процентот на бласти во КС. Процентот на бласти во КС ($< 5\%$) го редуира настанот за 93.4% секој месец.

Кај пациентите од КГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со процентот на бласти во КС. Процентот на бласти во КС ($< 5\%$) го редуира настанот за 72.1% секој месец.

И во студиите на Naqvi и сор. (240) и Haase (436) $> 5\%$ бласти во КС се лош прогностички фактор за вкупното преживување и леукемилна трансформација. Во студијата на Anderson и сор. (339) процентот на бласти во КС има сигнификантно влијание врз преживувањето и периодот без леукемија. И во студијата на Силјановски разликата во преживувањето меѓу пациентите со бласти во КС $< 5\%$ и $> 5\%$ е статистички сигнификантна. (428)

Од испитаниците во оваа студија материјал за хромозомски испитувања е испратен за 89 пациенти (68 од ИГ, и 21 од КГ). Од ИГ 5 пациенти имаат цитогенетски наод од странство (кај 3 од нив истовремено испитуваења се извршени и на Фармацевтски факултет). Во ИГ е добиен наод за сите пациенти од кои наодот е нормален кај 67.1%, а кај останатите 32.9% е регистриран патолошки наод на 5p+, 5q-, 7p-, 7q-, -, 8p+, 8q+, 11p-, 12p-, 17p-, 17q+, 19p+, 19p-, 20q-, мозаицизам итн.

Во литературата хромозомски абнормалности се детектираат во оклу 40-60% кај 'de novo' МДС и околу 70-90% кај т-МДС (54,55), кои се движат од балансирани/небалансиран хромозомски абнормалности како del(5q), -7, del(7q), +8, del(20q), -Y, 17p, транслокација 11q23, како и комплексни кариотипови (≥ 3 дефекти). (49, 52, 53). Тоа може да се објасни со поголемите серии на пациенти и користење на различни методи за детекција на хромозомски абнормалности.

Во оваа студија кај три пациенти кај кои истовремено се направени хромозомски иследувања и на Фармацевтски факултет (со MLPA) и во странство со класична цитогенетика ('G-banding'), кај еден пациент наодите се поклопуваат; кај еден со класична цитогенетика е добиен наод t(3;3)(q21,q26), додека кај истиот со MLPA наодот е

нормален. И обратно, кај еден со класична цитогенетика е добиен нормален наод, а со MLPA кај истиот пациент е добиен наод 17p-, 17q+.

Во КГ испратен е материјал за испитување од 21 пациент, но материјалот бил недоволен и не можело да се изолира квалитетна ДНК за анализа.

Пациентите во ИГ кои немаат хромозомски абнормалности подолго преживуваат (58% повеќе од 40м.) во однос на оние кај кои имаат (17% повеќе од 40м), но разликата не е статистички сигнификантна. Вкупното преживување (OS) во ИГ кај пациентите кај кои не се регистрираат хромозомски абнормалности изнесува 34.2м, а кај пациентите кај кои се регистрираат хромозомски абнормалности изнесува 25.7м. Разликата во преживувањето меѓу двете групи во ИГ не е статистички сигнификантна.

Преживувањето кај пациентите со поединечни хромозомски аберации не е работено, бидејќи процентот е мал (варира од 1.4% до 2.9%), па резултатот би бил нерелевантен.

5q-синдром е асоциран со релативно добра прогноза, и пациенти со del(5q) МДС често имаат одговор на терапија со имуниот модулатор lenalidomide. (64, 65) Петка е клонална еволуција и трансформација во акутна леукемија. del(5q) е често асоциран со други хромозомски абнормалности, особено со тие на хромозомот 7. Тоа е случај и во оваа студија каде del(5q) како изолирана аберација се јавува во 2.9%, а е забележана асоцираност на del(5q) со del(7q) кај еден пациент, со del(12p) кај еден пациент, и del(8q) кај еден пациент, а во рамките на комплексни абнормалности del(5q) кај еден пациент се јавува со 3 аберации, а кај два пациента со > 3 аберации. И монозомија на хромозомот 7 (парцијална или тотална) често е асоцирана со други хромозомски аберации. (63) Во оваа студија del(7q) е асоциран кај еден пациент со del(5q), кај еден пациент со del(20q), а во склоп на комплексни абнормалности се јавува кај 1 пациент со 3, а кај 2 пациенти со > 3 абнормалности. Во литература делеција на 20q се јавува кај ~ 5% од случаите со примарен МДС и често е асоциран со del (7q) /-7 и/или 3 del(13q). (63) Во оваа студија се јавува во 1.4% (1пациент) како изолирана аберација и кај 1 асоцирана со del (7q). Во литературата del(12p) почесто е асоцијацирана со мултипли кариотипски промени кај сМДС отколку кај 'de novo' МДС со del(12p) како изолирана аберација. (63) Во оваа студија del(12p) како изолирана аберација се јави кај 2 пациенти (2.9%), а кај 2 пациенти во склоп на комплексни аберации > 3. Инверзија или транслокацијата помеѓу двата хомологни

хромозоми 3: $inv(3)(q21q26)$ или $t(3;3)(q21;q26)$ може да биде асоцирана со МДС или АМЛ со пореметување на тромбоцитозата изразена преку зголемен број на тромбоцити, дисмегакариопоеза и лоша прогноза. (63) Повеќето пациенти со $3q21q26$ имаат кратко преживување. Абнормалности на 3q често се асоцирани со аберации на хромозомот 5 или 7. (75) Во оваа студија $t(3;3)(q21;q26)$ е регистрирана кај еден пациент (со класична цитогенетика), со РАЕБ-2. Абнормалности на хромозомот 17 како $17q$ (del или t), $17p$ (del или t), -17 ретко се детектираат. (76) Аномалијата $17p$ вообичаено е асоцирана со други комплексни хромозомски аномалии. (63) И во оваа студија $del(17p)$ се јавува кај еден пациент со $17q+$, а во склоп на комплексни абнормалности кај еден пациент со 3, а кај еден со >3 абнормалности. По еден пациент имаше $11p-$ и $19p-$. $del(Y)$ – според ИПСС има добра прогноза. $del(Y)$ хромозомот кај постари мажи е опишан кај пациенти со хематолошки малигноми, но и кај хематолошки нормални возрасни мажи, што значи дека не секогаш означува присуство на миелоидно клонална хематолошко заболување. Но, ако дијагнозата за МДС е поставена, $-Y$ има добра прогноза. (63) Во оваа студија само кај 1 пациент беше нотирен $Yp-$. Мозаицизам со тризомии се јави кај 2 пациенти, кај еден со $+8$, кај еден со $+9$.

Во литературата има многу податоци за сигнификантноста на хромозомските абнормалности врз преживувањето. Тоа било причина и за нивно вклучување во ИПСС и Р - ИПСС. (339)

И во студијата на Силјановски од 56 пациенти, хромозомски абнормалности се детектирани кај 25 пациенти (со класична цитогенетика), иако само кај 4 пациенти е прецизирано дека постои $del(5q)$, додека за другите е наведено само дека се присутни. Преживувањето меѓу групите со и без хромозомски абнормалности било статистички сигнификантно. (428)

Бидејќи кај некои пациенти со МДС е забележана трансформација од РА во ХММЛ, една од целите на оваа студија беше да се испита пролиферативниот потенцијал кај пациентите при дијагноза со испитување на JAK2V617F мутацијата. Но, кај сите испитувани пациенти JAK2V617F мутацијата е негативна.

Во литературата фреквенциите на генски лезии кај JAK2 изнесуваат 2-3% (107,123, 127, 125). JAK2 мутациите се јавуваат 6.2% кај пациенти со МДС кои имаат изолиран $del(5q)$ (98) и во 8.3% кај пациенти со $del(20q)$. (99) Поголема преваленца на

JAK2V617F била најдена кај пациенти со РАРС-Т. Се верува дека пациентите со РАРС можат да стекнат JAK2 мутации во тек на болеста. (100) Но, студијата на Ohyashiki и сор. покажала дека JAK2 мутацијата е присутна само за време на развој на миелофиброза, но не и кај пациенти без миелофиброза. (101)

Во ИГ кај 49 (70.0%) од пациентите не се регистрираат коморбидитети, а во КГ кај 103 (71.0%). Во ИГ кај пациентите во најголем дел се регистрира НТА кај 7.1%, потоа Hypothyreosis, UBD, Ca mammae и HBI кај 4.3% итн. Во КГ кај пациентите во најголем дел се регистрира НТА и СМР кај 13 (9.0%) и HBI и DM кај 3.4%(5) од пациентите итн. Вкупното преживување (OS) во ИГ изнесува 25.8м. кај пациентите кај кои не се регистрираат коморбидитети, а 32.4м. кај пациентите кај кои се регистрираат коморбидитети. Разликата во преживувањето меѓу групите со и без коморбидитети во ИГ не е статистички сигнификантна.

Пациентите од КГ кај кои не се регистрираат коморбидитети подолго преживуваат (48% повеќе од 50м.) во однос на оние кај кои се регистрираат (35% повеќе од 50м). Разликата е статистички сигнификантна. Во КГ вкупното преживување (OS) изнесува 35.7м. кај пациентите кај кои не се регистрираат коморбидитети, 24.2м. кај пациентите кај кои се регистрираат коморбидитети. Разликата во преживувањето меѓу групите со и без коморбидитети во КГ е статистички сигнификантна. Кај пациентите од КГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со коморбидитетите. Отсуство на коморбидитети го редуира настанот за 58.7% секој месец.

Во студијата Wang и сор. коморбидитетите се значајни и независни предиктори кај МДС. Конгестивна срцева слабост (КСС) и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) биле асоцирани со скратено преживување, додека дијабетот и цереброваскуларните заболувања не ја менувале прогнозата кај пациенти со МДС. (280)

Според Naqvi и сор. (249) и Vardiman и сор. (231) пациентите со тешки коморбидитети имат 50% скратување на времето на преживување, независно од возраста и ИПСС ризик скорот. Процена на тежината на коморбидитетите помага да се предвиди преживувањето кај пациентите со МДС.

Присуството на коморбидитети сигнификантно влијае на преживувањето и тоа е потврдено во многу студии. Постојат индекси за коморбидитети, но тие не се интегрирани во ИПСС или Р - ИПСС, со што се усложнува пресметувањето на ризикот. Би требало во

иднина да се поврзат ИПСС или Р - ИПСС со индексите за коморбидитети, за да се симплифицира ризик стратификацијата на пациентите.

Пациентите од двете групи примаа терапија која е поделена во неколку групи во однос на дејството. Хелатори на железо во ИГ се ординирани кај 8.6%, а во КГ кај 3.5%. Од хематопоеетски фактори на раст во најголем процент е користен G-CSF во ИГ - 17.1%, а во КГ 12.4%. Како имуносупресивна терапија во најголем процент се користени кортикостероиди во ИГ - 24.3%, а во КГ-22.1%. Од цитостатската терапија во ИГ најчесто е користен 'DA' протоколот кај 10.0%, а во КГ Hydroxyurea - 3.4%. Од витаминската терапија во двете групи се користени витамин B12 и фолна киселина. Од супортивната терапија во двете групи се користени плазма (15.7% и 15.9%) и Тр маса (17.1% и 12.4%). Azacitidine е ординиран само кај 1.4%, затоа преживувањето зависно од терапијата не е пресметано. Алогена трансплантација е извршена во ИГ кај 5.7%. Преживувањето по алогена трансплантација кај нашите пациенти е од 1 - 4 месеци. Слично и според Vicone и сор. (152) инесува 4.5 месеци. Според Anderson и сор. (339) Класификацијата на СЗО и цитогенетските наоди се најрелевантни при одлука за трансплантација.

Што се однесува до алогената трансплантација сите се сложуваат таа да се изведува кај адултни пациенти со МДС со висок, интермедиерен - 2 или интермедиерен - 1 ризик, додека нема консензус за пациентите со низок ризик (според ИПСС). Некои студии сугерираат дека со одложување на трансплантацијата кај пациентите со низок и интермедиерен - 1 ризик би се подобрило преживувањето. (339)

Според Р - ИПСС во ИГ групата со многу низок ризик е застапена со 7.1%, групата со низок ризик со 31.4%, групата со интермедиерен ризик е застапена со 34.3%, групата со висок ризик со 14.3%, и групата со многу висок ризик со 12.9%.

Вкупното преживување (OS) кај пациентите со низок ризик изнесува 39.5м, кај пациентите со интермедиерен ризик 36.8м, кај пациентите со висок ризик 15.4м, и кај пациентите со многу висок ризик изнесува 6.8м. Кај пациентите со многу низок ризик нема не цензурирани т.е. комплетно завршени случаи, затоа не може да се израчуна вкупното преживување. Разликите во преживување меѓу групите на ризик според Р - ИПСС во ИГ не се статистички сигнификантни.

Кај пациентите од ИГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со Р - ИПСС (многу низок и низок ризик), првиот го редуцира настанот за 92.2%, а вториот за 88.2% секој месец..

Според ИПСС во ИГ групата на пациентите со со низок ризик е застапена со 22.9%, групата со интермедиерен - 1 ризик е застапена со 52.9%, групата со интермедиерен - 2 ризик е застапена со 11.3%, и групата со со висок ризик е застапена со 12.9%.

За споредба во студијата на Malcovati и сор. (спроведена на 310 пациенти), 34% биле со низок ризик, 39 со интермедиерен - 1, 17% интермедиерен - 2 и 10% со висок ризик. (235)

Од пациентите со низок ризик според ИПСС во ИГ 50% преживуваат повеќе од 50м. Вкупното преживување (OS) во ИГ кај пациентите со низок ризик изнесува 47.5м, кај пациентите со интермедиерен - 1 изнесува 29.9м, кај пациентите со интермедиерен-2 ризик изнесува 13.3м, и кај пациентите со висок ризик изнесува 6.1м.

Разликата која се регистрира помеѓу преживувањето кај различните групи на ризик според ИПСС во ИГ е статистички сигнификантна.

Пресметаното преживувањето според ИПСС изнесува: за пациентите со низок ризик 8 години, за тие со интермедиерен - 1 ризик - 5.3 години, за тие со интермедиерен - 2 ризик – 2.2 години и за тие со висок ризик 0.9 години. (240, 247)

Кај пациентите од ИГ при униваријантната анализа вкупното преживување асоцираше со ИПСС (низок, интермедиерен - 1 и 2). Првиот го редуцира настанот за 98.6%, вториот за 90.2% и третиот за 81.7% секој месец.

Според Anderson и сор. (339) ИПСС има сигнификантно влијание врз преживувањето и периодот без леукемија кај пациентите со МДС.

Во оваа студија фатален исход е регистриран кај 35.3%, од тоа кај 22 пациенти во ИГ и 54 во КГ. И во двете групи основна причина за смрт во најголем процент е кардиореспираторна инсуфициенција (63.6% во ИГ и КГ во 53.7), а потоа следи церебрална хеморагија (36.4% и 64.3%, соодветно). Во студијата на Jabbour смртноста била присутна кај 59% од пациентите во период на следење од 34 месеци. (84) Во студијата на Силјановски летален исход е регистриран кај 34% од пациентите. (428)

Од 215 пациенти во студијата кај 26 (12.1%) настанува трансформација во акутна миелобластна леукемија (АМЛ). Од ИГ која се состои од 70 пациенти кај 17 (24.3%)

настанува трансформација во АМЛ. Од КГ која се состои од 145 пациенти кај 9 (6.2%) настанува трансформација во АМЛ.

Според Visconte и сор. (152) леукемична трансформација се јавува кај 10-15% од пациентите, што се совпаѓа со средната вредност и во оваа студија (12.1%). Во студијата на Силјановски леукемична трансформација е забележана кај 23,2%. (428)

Трансформација во АМЛ кај ИГ според ФАБ поттипови во најголем процент се јавува кај пациенти со РАЕБ - 41.2%, кај РА - 29.4%, кај ХММЛ - 23.5%, кај РАЕБ - Т - 5.9%. Трансформација во АМЛ во ИГ според СЗО поттипови во најголем процент се јавува кај пациентите од РЦМД - 29.4%, 23.5% кај РАЕБ - 1, 17.6% кај РАЕБ - 2, кај ХММЛ - 1 и ХММЛ - 2 - 11.8%, а кај АМЛ - 5.9%.

Трансформација во АМЛ кај КГ според ФАБ поттипови во најголем процент се јавува кај пациенти со РАЕБ и РА - 44.4%, а кај РАЕБ-Т - 11.1%. Трансформација во АМЛ во КГ според СЗО поттипови во најголем процент се јавува кај пациенти со РЦМД - 44.4%, кај РАЕБ-1 - 33.3%, а кај РАЕБ-2- и АМЛ - 11.1%.

Стекнувањето на нови хромозомски абнормалности при леукемична трансформација е регистрирано само кај еден пациент (8p+. 8q+, 19p+) од испитани 7, од вкупно 17 пациенти. Заради малиот број не можеше да се изработи преживувањето зависно од стекнатите хромозомски аберации. Во студијата на Jabbour во период на следење од 34 месеци 29% од пациентите се здобиле со стекнатите хромозомски аберации. (84)

Причина за смрт после трансформација во АМЛ во ИГ во најголем процент - 83.3% е церебрална хеморагија, а кај 16.7% кардиореспираторна инсуфициенција. Причина за смрт после трансформација во АМЛ во КГ во најголем процент - 66.7% настанува поради церебрална хеморагија, а кај 33.3% поради кардиореспираторна инсуфициенција, со напомена дека настанува смрт кај сите пациенти кај кои настанува трансформацијата во АМЛ.

Подолго време на преживување после трансформација во АМЛ е регистрирано кај КГ т.е. повеќе од 15м преживуваат 20.0%, а ниту еден од ИГ не достигнува 15м после трансформацијата. Вкупното преживување (OS) кај пациентите од ИГ после трансформација во АМЛ изнесува 9.3м, а кај пациентите од КГ изнесува 6.3м, при што разликата во преживувањето не е статистички сигнификантна.

Ја евалуаиравме релацијата помеѓу 17 фактори и вкупното време на преживување кај пациентите од ИГ. Само 4 од 17 фактори се предиктори на настанот и асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите од ИГ при униваријантната анализа. Времето на преживување вкупно асоцираше со **тромбоцити, процент на бласти во КС, Р - ИПСС, ИПСС**, а не со останатите. Тоа се должи на големиот број на цензурирани податоци, а цензурираните набљудувања покажуваат многу долго време на преживување. Тромбоцити (< 100) го зголемуваат настанот во однос на останатите вредности на тромбоцитите. Процент на бласти во КС ($< 5\%$) го редуцира настанот за 93.4% секој месец. Р-ИПСС (многу низок и низок ризик) првиот го редуцира настанот за 92.2%, а вториот за 88.2% секој месец. ИПСС (низок, интермедиерен - 1 и 2) - првиот го редуцира настанот за 98.6%, а вториот за 90.2% и третиот за 81.7% секој месец.

Мултиваријантниот 'Cox Proportional' модел за вкупното време на преживување на пациентите од ИГ е изработен само за варијаблите кои се статистички сигнификантни со униваријантниот модел. Предиктори на настанот се потврдија **Тр < 100 , ИПСС - низок ризик и Р - ИПСС - интермедиерен ризик**.

Може да се заклучи дека прогностичките скоринг системи (ИПСС и Р - ИПСС) и со униваријантната и со мултиваријантната анализа се потврдија како предиктори на преживувањето. За нивно пресметување од одлучувачко значење е одредувањето на хромозомските абнормалности, со што уште еднаш се потенцира нивното значење.

Со овие две анализи се потврди и значењето на тромбоцитите како предиктори на преживувањето.

Ја евалуаиравме релацијата помеѓу 14 фактори и вкупното време на преживување кај пациентите од КГ. Само 5 од 14 се предиктори на настанот и асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите од КГ при униваријантната анализа. Времето на преживување вкупно асоцираше со **возраст, тромбоцити, поттипот според СЗО - класификација, процент на бласти во КС и коморбидитети**, а не и со останатите. Тоа се должи на големиот број на цензурирани податоци, а цензурираните набљудувања покажуваат многу долго време на преживување.

Возраст (< 50 години) го редуцира настанот за 72%% секој месец. Тромбоцити (< 100) го зголемува настанот во однос на останатите вредности на тромбоцитите. Процентот на бласти во КС ($< 5\%$) го редуцира настанот за 72.1% секој месец. Отсуство на

коморбидитети го редуира настанот (смрт) за 58.7% секој месец. Поттиповите според СЗО - класификацијата (РАЕБ - 1, РАЕБ - 2, ХММЛ - 1 и АМЛ) го зголемуваат настанот во однос на останатите поттипови.

Мултиваријантниот 'Cox Proportional' модел за вкупното време на преживување на пациентите во КГ е изработен само за варијаблите кои се статистички сигнификантни со униваријантниот модел. Предиктори на настанот се потврдија **возраст < 50г** и **Тр <100**.

Во однос на корелацијата помеѓу хромозомските абнормалности и останатите варијабли во ИГ не се регистрира зависност меѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) и возраста, полот, MCV, АБН, Тр, процентот на бласти во КС, ЛДХ, албумини, СЗО поттиповите, дози на еритроцити, еритроидна дисплазија, миелоидна дисплазија. Се **регистра зависност помеѓу хромозомските абнормалности** (присатни и не) и **вредностите на хемоглобинот, феритинот и мегакариоцитна дисплазија**.

Може да се забележи дека сеуште постои голем процент на пациенти со МДС кои имаат нормален наод при хромозомските анализи. И покрај тоа, тие се хетерогени, припаѓаат на различни поттипови според ФАБ и СЗО класификациите и имаат различна прогноза според ИПСС и Р - ИПСС. Затоа, истражувањата се фокусирани на генските мутации, со цел да се откријат мутации на оние гени кои би имале влијание на прогнозата и би се вклучиле во прогностичките скоринг системи, што би овозможило поточно стратифицирање на пациентите. Заради популациски, а пред се економски причини, такви истражувања засега се можни само во поразвиените земји.

7. ЗАКЛУЧОЦИ

7.1. Одредувањето на хромозомските абнормалности кај МДС е од клучно значење за дијагноза, класификација, прогностичка ризик стратификација и одредување на индивидуален тераписки пристап.

7.2. Молекуларната детекција на хромозомските аномалии е овозможена со помош на MLPA. Со MLPA се детектирани 32.9% на генетски аномалии кај пациентите со МДС.

7.3. Методата MLPA треба да се воведо како стандардна метода во рамките на рутинските дијагностичките процедури кај МДС.

7.4. Дијагностички процедури, кои вклучуваат хемограм (за одредување на присуство на цитопении), диференцијална крвна слика (за одредување на АБН и

диспластични промени во периферната размаска), биохемиските анализи (железо, феритин, Б12, фолна киселина, ЛДХ, албумини), аспирација на КС (за одредување на процентот на бласти во КС и диспластични промени на хематопоеетските прекурсори), биопсија на КС (за одредување на поттипот на МДС, целуларноста, диспластичните промени на хематопоеетските прекурсори, процентот на бласти, фиброза, присуство на ринг сидеробласти), хромозомските аномалии (со MLPA) овозможуваат сеопфатен пристап во дијагнозата, класификацијата, ризик стратификацијата, прогнозата и одредување на персонализиран тераписки пристап.

8. РЕЗИМЕ

Според Светската здравствена организација, миелодиспластичните синдроми се дефинирани како хетерогена група на заболувања, со цитопенија која се должи на неефективна хематопоеза и диспластични морфолошки промени во една или повеќе клеточни линии, како и асоциран ризик за прогресија во АМЛ.

Досега во Република Македонија во рамките на дијагностичките процедури не беше рутински правена цитогенетска анализа на пациентите со МДС. Заради тоа не беше можно истите да се класифицираат според современата Класификација на СЗО (од 2008 година), а не беше можно ниту да се стратифицираат во категории на ризик според ИПСС (1997 година) и Р - ИПСС (од 2012 година).

Мотив за изработка на овој докторат беше осовременување на дијагностиката на пациентите со МДС со вклучување на молекуларната цитогенетска анализа со методата ‘Multiplex ligation-dependent probe amplification’ (MLPA) во рутинската дијагностичка пракса, со што се овозможува современа класификација, прогностичка ризик стратификација, а со тоа и индивидуален тераписки пристап кон пациентите со МДС.

Цели на оваа студија се: воведување на молекуларната детекција на хромозомските аномалии со методата MLPA како стандардна метода во рамките на дијагностичките процедури кај МДС, одредувањето на хромозомските аномалии кај МДС со цел дијагноза, класификација, прогностичка стратификација и одредување на индивидуален тераписки пристап, детекција на инциденцата на JAK2V617F мутацијата кај пациентите со МДС и евалуација на можната асоцијација со хромозомските аномалии и прогнозата на болеста, класифицирање на пациентите во поттипови според ФАБ и СЗО класификациите,

стратификација на пациентите во ризични групи според ИПСС и Р – ИПСС, евалуација на прогностичкото значење на: пол, возраст, процент на бласти во КС, цитопении, МСV, трансфузиона зависност, феритин, ЛДХ, албумини, коморбидитети и хромозомски абнормалности и JAK2V617F мутацијата кај пациентите со МДС, како и нивна дистрибуција по поттипови, одредување на влијанието на прогностичките фактори врз преживувањето, прогресијата и трансформацијата во АМЛ, како и терапискиот одговор, корелација на хромозомските абнормалности со морфолошките поттипови кај МДС, корелација на хромозомските абнормалности со JAK2V617F мутацијата кај МДС, утврдување на епидемиолошките, клиничките, хематолошките и хромозомските карактеристики на пациентите со МДС и креирање на нов дијагностички алгоритам за пациентите со МДС.

Во оваа ретроспективно-проспективна студија (кохорта) се вклучени 70 адултни пациенти (> 18 години), мажи и жени, со примарен и секундарен МДС, дијагностицирани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, од јануари 2011 година до април 2015 година, со период на следење од од 52 месеци. Детекција на хромозомските абнормалности е извршена на Фармацевтскиот факултет во Скопје со методата MLPA - ‘SALSA MLPA probemix P414-A1 MDS’ кои се дијагностички и прогностички релевантни кај МДС. Следени се хромозомски абнормалности на следните хромозоми: 3, 5q (EGR1, MIR145, SPARC, MIR146A), 7q (EZH2), 8q (MYC), 11q (KMT2A), 12p (ETV6), 17 (TP53, NF1, SUZ12), 19, 20q (ASXL1) и Y. Освен тоа китот содржи и специфична проба за JAK2 V617F мутацијата. И детекција на мутација JAK2V617F е извршена на Фармацевтскиот факултет во Скопје. Дијагнозата е поставена врз основа на Критериумите за МДС според препораките на International Consensus Working Group од 2007 година. По поставување на дијагнозата пациентите се класифицирани според ФАБ и Класификацијата на СЗО. Ризик стратификацијата е извршена според ИПСС и Р - ИПСС. Следено е преживувањето и трансформација во АМЛ. Како контролна група се земени сите останати адултни пациенти (> 18 години), мажи и жени, со примарен и секундарен МДС, дијагностицирани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, во истиот период, а на кои од разни причини не било можно да им се изврши детекција на хромозомските абнормалности и мутација на генот JAK2 V617F. Потребните податоци за контролната група беа добиени од историите на пациентите. Евалуирана е релацијата меѓу 17 фактори

и вкупното време на преживување кај пациентите во испитуваната група. Само 4 од 17 фактори се предиктори на настанот и асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите од испитуваната група при униваријантната анализа. Времето на преживување асоцираше со бројот на тромбоцити, процент на бласти во КС, Р-ИПСС и ИПСС. Тромбоцити $< 100 \times 10^9 / \text{Л}$ го зголемуваат настанот во однос на останатите вредности на тромбоцитите. Процентот на бласти во КС < 5 , ИПСС и Р-ИПСС (многу низок и низок ризик) го редуцираат настанот во однос на останатите. Мултиваријантната анализа за времето на преживување на пациентите во испитуваната група покажа дека предиктори на настанот се тромбоцити $< 100 \times 10^9 / \text{Л}$, Р-ИПСС-интермедиерен ризик и ИПСС – низок ризик. Евалуирана е и релацијата меѓу 14 фактори и времето на преживување и кај пациентите од контролната група. Само 5 од 14 се предиктори на настанот и асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите од контролната група при униваријантната анализа. Времето на преживување асоцираше со возраст, тромбоцити, поттипот според СЗО - класификацијата, процентот на бласти во КС и коморбидитетите, а не и со останатите. Возраст < 50 години, процентот на бласти во КС $< 5\%$ и отсуство на коморбидитети го редуцираат настанот во однос на останатите. А $\text{Tr} < 100 \times 10^9 / \text{Л}$, како и поттиповите според СЗО - класификацијата (РАЕБ - 1, РАЕБ - 2, ХММЛ - 1) и АМЛ го зголемуваат настанот во однос на останатите поттипови. Мултиваријантната анализа за времето на преживување на пациентите од контролната група покажа дека предиктори на настанот се возраст < 50 години и $\text{Tr} < 100 \times 10^9 / \text{Л}$. Во однос на корелацијата помеѓу хромозомските абнормалности и останатите варијабли во испитуваната група се регистрира зависност меѓу хромозомските абнормалности (присутни или не) само со вредностите на хемоглобинот, феритинот и мегакариоцитната дисплазија. Може да се заклучи дека детекцијата на хромозомските абнормалности, како една од клучните дијагностички процедури има големо значење во предвидувањето на преживувањето кај МДС. Тоа овозможува дистрибуција на пациентите по поттипови според Класификацијата на СЗО, и стратификација на пациентите во ризични групи според ИПСС и Р-ИПСС. Тоа овозможува детерминирање на адекватен тераписки пристап кај секој пациент со МДС, со цел да се продолжи животот кај овие пациенти.

Може да се забележи дека сèуште постои голем процент на пациенти со МДС кои имаат нормален наод при хромозомските анализи. И покрај тоа, тие се хетерогени,

припаѓаат на различни поттипови според ФАБ и СЗО класификациите и имаат различна прогноза според ИПСС и Р-ИПСС. Затоа, истражувањата се фокусирани на генските мутации, со цел да се откријат мутации на оние гени кои би имале влијание на прогнозата и би се вклучиле во прогностичките скоринг системи, што би овозможило поточно стратифицирање на пациентите. Заради популациски, а пред се економски причини, такви истражувања засега се можни само во поразвиените земји.

9. SUMMARY

According to WHO, myelodysplastic syndromes are heterogeneous group of diseases, with cytopenias as a result of an ineffective hematopoiesis and dysplastic morphological characteristics in one or more of the cell lines, and an increased risk of progression in acute myeloid leukemia.

Until now in the Republic of Macedonia routine cytogenetic analysis of the myelodysplastic patients was not a part of the diagnostic procedures. Therefore it was not possible to classify patients according to WHO classification (from 2008), nor to stratify them in risk categories according to IPSS (from 1997) and R - IPSS (from 2012).

Motif for this doctoral dissertation was refinement of the diagnosis of patients with MDS by inclusion of the molecular cytogenetic analysis 'Multiplex ligation-dependent probe amplification' (MLPA) in the routine diagnostic practice, enabling contemporary classification, prognostic risk stratification, and individual therapeutic approach to MDS patients.

Aims of this study are: introduction of molecular detection of chromosomal abnormalities with the MLPA analysis as standard method in diagnostic procedures in MDS, detection of chromosomal abnormalities in MDS in order to make proper diagnosis, classification, prognostic risk stratification and personalized therapy, detection of JAK2V617F mutation in MDS patients, evaluation of possible relation of chromosomal abnormalities and prognosis of the disease, distribution of MDS patients according to FAB and WHO classifications, and stratification according to IPSS and R-IPSS, evaluation of prognostic significance of age, sex, blast percentage in bone marrow, cytopenias, MCV, transfusion dependency, serum ferritin, LDH, serum albumin, comorbidities, chromosomal abnormalities and JAK2V617F mutation in MDS patients, evaluation of the implication of the prognostic factors on overall survival, progression, transformation in acute myeloid leukemia and therapeutic outcome, correlation of the

chromosomal abnormalities with MDS subtypes, correlation of the chromosomal abnormalities with JAK2V617F mutation in MDS, determination of the epidemiological, clinical, hematological and chromosomal characteristics of MDS patients and creation of the new diagnostic algorithm for MDS patients.

In this retrospective-prospective study (cohort) are included 70 adult patients (>18years), men and women, with 'de novo' and t-MDS, diagnosed at the University Clinic of Hematology in Skopje, from January 2011 till April 2014, with follow-up period of 52 months. Detection of the chromosomal abnormalities was performed at the Faculty of Pharmacy in Skopje, with the method –MLPA with 'SALSA MLPA probemix P414-A1 MDS' of diagnostic or prognostic relevance in MDS for the following chromosomes: 3, 5q (EGR1, MIR145, SPARC, MIR146A), 7q (EZH2), 8q (MYC), 11q (KMT2A), 12p (ETV6), 17 (TP53, NF1, SUZ12), 19, 20q (ASXL1) and Y chromosome. Furthermore, the probemix also contains a mutation-specific probe for the JAK2 V617F mutation. So, also detection of JAK2V617F mutation was performed at the Faculty of Pharmacy in Skopje. Diagnosis is based on the criteria according to the recommendations of the International Consensus Working Group from 2007. After that patients are classified according to the FAB and WHO classifications. Risk stratification is made in accordance with IPSS and R-IPSS. Overall survival and transformation to acute myeloid leukemia are followed. In the control group are included all other adult patients older than 18 years, men and women, with 'de novo' and t-MDS, diagnosed at the University Clinic of Hematology in Skopje, in the same period, in whom from different reasons it was not possible to perform detection of the chromosomal abnormalities and JAK2V617F mutation. Necessary data for the control group was obtained from the patients' files.

In the cohort of 70 patients, the relation among 17 factors and overall survival was evaluated. The univariate analysis revealed only 4 from 17 factors as predictors of the event and associated with overall survival. The overall survival associated with the platelet number, blast percentage in the bone marrow, IPSS and R-IPSS. Platelets $< 100 \times 10^9/L$ increase the event in comparison with other platelets. Blast percentage in the bone marrow < 5 , IPSS and R - IPSS (very low and low) reduced the event in comparison with the others. Multivariate analysis for overall survival revealed that predictors of the event are platelets $< 100 \times 10^9/L$, IPSS - low risk and R - IPSS – intermediate risk.

In the control group, the relation among 14 factors and overall survival was evaluated. The univariate analysis revealed only 5 from 14 factors as predictors of the event and associated with overall survival. The overall survival associated only with age, the platelet number, blast percentage in the bone marrow, WHO subtypes and comorbidities. Age < 50 years, blast percentage in the bone marrow < 5% and absence of comorbidities reduce the event in comparison with the others. But, platelets < $100 \times 10^9/L$, WHO subtypes (RAEB - 1, RAEB - 2, CMML - 1) and AML increase the event in comparison with others. Multivariate analysis for overall survival revealed that predictors of the event are age < 50 years and platelets < $100 \times 10^9/L$.

In the cohort of 70 patients the chromosomal abnormalities (present or absent) correlate only with hemoglobin and serum ferritin levels and megakaryocytic dysplasia.

In conclusion, detection of the chromosomal abnormalities, as one of the key diagnostic procedure has great importance in prediction of overall survival in MDS patients. It enables patients' distribution according to WHO classification and risk stratification according to IPSS and R - IPSS. So, clinicians can easily determine an adequate therapeutic approach in MDS patients in order to prolong their overall survival.

It ought to be mentioned that there is still a significant percentage of patients with normal findings of chromosome analysis. Despite, they are heterogeneous and belong to different FAB and WHO subtypes and different prognosis according to IPSS and R - IPSS. Therefore, the researches lately are focused on gene mutations, aiming to detect mutations with impact on prognosis. That would lead to their incorporation in prognostic systems, enabling refinement of patient's risk stratification. Due to population, and especially economic reasons, such researches are possible only in developed countries.

10. БИБЛИОГРАФИЈА

1. Flandrin G. Classification of myelodysplastic syndromes, Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. May 2002.
2. Vundinti R B, Kerketta L, Jijina F, Ghosh K. Cytogenetic study of myelodysplastic syndrome from India. Indian J Med Res. 2009; 130:155-159.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organisation classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999; 17 (12) : 3835-3849.
4. Steensma DP. "Myelodysplastic Syndromes"- What's In The Name? Part 2: Origins <http://www.mdsbeacon.com/news/2011/12/09/myelodysplastic-syndromes-what-is-in-the-name-part-2-origins/>
5. Steensma DP. Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2012; 36 (12): 1441-52.
6. "Myelodysplastic Syndromes"- What's In The Name? Part 1: History <http://www.mdsbeacon.com/news/2011/12/01/myelodysplastic-syndromes-what-is-in-the-name-part-1-history/>
7. EvaHellström-Lindberg. Myelodysplastic Syndromes:. An Historical Perspective. asheducationbook. 2008; 1:42.
8. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, Whelan S editor: International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd ed. Geneva: World Health Organisation; 2000.
9. Shadduck RK et all. Exp Hematol. 2007; 35:137-143.
10. National Comprehensive Cancer Network. Available from: <http://www.nccn.org/proffesionals/physician.gls/pdf/mds.pdf>. Accessed April 2011
11. Myelodysplastic Syndrome (MDS) <http://www.leukaemia.org.au/blood-cancers/myelodysplastic-syndrome-mds>
12. Sung-yu LH. The myelodysplastic syndrome (MDS). Medical Bulletin. 2011; 16(3).

13. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res.* 2011; 35: 1591-1596.
14. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anaemia in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2005; 106:2633-2640.
15. Qu S, Xu Z, Zhang Y, et al. Impacts of cytogenetic categories in the Revised International Prognostic Scoring System on the prognosis of primary myelodysplastic syndromes: results of a single-center study. *Leuk Lymphoma* 2012;53:940-946.
16. <http://www.cancer.org/cancer/myelodysplasticsyndrome/detailedguide/myelodysplastic-syndromes-key-statistics>
17. By Guillermo Garcia-Manero, MD, Alan List, MD, Hagop M. Kantarjian, MD, and Jorge E. Cortes, MD. Myelodysplastic syndromes. *Cancer Management.* May 01,2014
<http://www.cancernetwork.com/cancer-management/mds>
18. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood.* 2011;117:7121–7125.
19. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence—SEER 17 Registries Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, National Cancer Institute, Division of Cancer Control & Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2011, based on the November 2010 submission. Available at: <http://www>. Accessed.
20. Pedersen-Bjergaard J, Philipp P, Larsen SO, Jeasen G, Byrstring K. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood.* 1990;76:1083–1091.
21. Levine, E.G. & Bloomfield, C.D. Leukemia and myelodysplastic syndromes secondary to drugs, radiation and environmental exposure. *Seminars in Oncology.* 1992; 19:47–84.
22. Singh ZN, Huo D, Anastasi J, Smith SM, Karrison T, Le Beau MM, Larson RA, Vardiman JW. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2):197-205.

23. Rosenberg PS, Greene MH, and Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003; 101(3)
24. Aktas D , Koc A, Boduroglu K, Hicsonmez G, Tuncbilek E. Myelodysplastic Syndrome Associated with Monosomy 7 in a Child with Bloom Syndrome. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2000; 116(1):44-46.
25. Dror Y and Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome marrow cells show abnormally increased apoptosis mediated through the Fas pathway. *Blood*. 2001; 97 (10)
26. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, and Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry, *Blood*. 2012; 119 (16)
27. Zipursky A, Thorner P, De Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in down's syndrome. *Leukemia Research*. 1994; 18(3): 163-171.
28. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia*.1995; 9(9):1569-1572.
29. Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, Shibuya A, Shinohara T, Fujimoto T, Kanno H, Nishikawa A. Chromosome pattern in juvenile chronic myelogenous leukemia, myelodysplastic syndrome, and acute leukemia associated with neurofibromatosis. *Leukemia*.1989; 3(1):36-41.
30. Liew E, Owen C. Familial Myelodysplastic Syndromes: A Review of the Literature. *Haematologica*. 2011; 96:1536-1542.
31. Björk J, Albin M, Mauritzson N, Strömberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and Myelodysplastic Syndromes. *Epidemiology*. 2000; 11:285-291.
32. Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collacciani A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults: a case-control study. *Br J Haematol* 1997; 97:659–662.
33. Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case–control study in Greece. *Cancer Causes & Control*. 2002; 13(7):603-608.

34. Mele A, Szklo M, Visani G, Stazi MA, Castelli G, Pasquini P, Mandelli F. Hair dye use and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:609–619.
35. West RR, Stafford DA, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk Res* 1995; 19:127–139.
36. Hayes RB, Yin SN, Dosemeci M, Li GL, Wacholder S, Travis LB, Li CY, Rothman N, Hoover RN, Linet MS. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1065–1071.
37. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995; 9:693–699.
38. Nagata C, Shimizu H, Hirashima K, Kakishita E, Fujimura K, Niho Y, Karasawa M, Oguma S, Yoshida Y, Mizoguchi H. Hair dye use and occupational exposure to organic solvents as risk factors for myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 1999; 23:57–62.
39. Zhang L, Rothman N, Wang Y, Hayes RB, Li G, Dosemeci M, Yin S, Kolachana P, Titenko Holland N, Smith MT. Increased aneusomy and long arm deletion of chromosomes 5 or 7 in the lymphocytes of Chinese workers exposed to benzene. *Carcinogenesis*. 1998; 19:1955–1961.
40. Farrow A, Jacobs A, West RR. Myelodysplasia, chemical exposure and other environmental factors. *Leukemia*. 1989; 3, 33–35.
41. Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell P.C., Besa E.C. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome – correlation with chromosome patterns and data in patients without haematological disease. *Cancer Research*. 1990; 50:6876–6881.
42. Hoffmann K, Krauss C, Seifert B, Ullrich D. The German Environmental Survey 1990/92 (GerEs II): personal exposure to volatile organic compounds. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2000; 10:115–125.
43. Ido M, Nagata C, Kawakami N, Shimizu H, Yoshida Y, Nomura T, Mizoguchi H. A case-control study of myelodysplastic syndromes among Japanese men and women. *Leuk Res* 1996; 20:727–731.

44. Rigolin, G.M., Cuneo, A., Roberti, M.G., Bardi, A., Bigoni, R., Piva, N., Minotto, C., Agostini, P., De Angeli, C., Del Senno, L., Spanedda, R., Castoldi, G. Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: case-control study and correlation with clinicobiological findings. *British Journal of Haematology*. 1998; 103, 189–197.
45. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007; 109:1536–1542.
46. Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:57–63.
47. Barzi A, Sekeres MA; Myelodysplastic syndromes: a practical approach to diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(1):37-44.
48. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112:45-52
49. Komrokji RS, Zhang L, Bennett JM. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(2):443-457.
50. Foran JM, Shammo JM. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012;125(7):S6-S13.
51. Issa J. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. *Blood* 2013; 121(19):3811-3817.
52. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg P. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. *Haematol*. 1998;83:358-368.
53. Goasungen JE, Garand R, Bizet M, et al. Prognostic factors of myelodysplastic syndromes – A simplified 3-D scoring system. *Leuk Res* 1990; 14:255-60.
54. Sole F, Espinet B, Sanz GF, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. *Br J Haematol*. 2000;108:346–356.
55. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol*. 1986;4:325–345.

56. Papaemmanuil E. Study Links Gene Mutations with MDS Morphology. *NEJM* 2011; 365:1384-1395.
57. Boulton J, Lewis S, Wainscoat JS. The 5q- syndrome. *Blood* 1994;84:3253-60.
58. Boulton J, Rack K, Kelly S, Madden J, Sakaguchi AY, Wang LM, et al. Loss of both CSF1R (FMS) alleles in patients with myelodysplasia and a chromosome 5 deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6176-80.
59. Willman CL, Sever CE, Pallavicini MG, Harada H, Tanaka N, Slovak ML, et al. Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1, in human leukemia and preleukemic myelodysplasia. *Science* 1993;259:968-71.
60. Lezon-Geyda K, Najfeld V, Johnson EM. Deletions of PURA, at 5q31 and PURB, at 7p13, in myelodysplastic syndrome and progression to acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2001;15:954-62.
61. Yoneda-Kato N, Look AT, Kirstein MN, Valentine MB, Raimondi SC, Cohen KJ, et al. The t(3;5)(q25.1;q34) of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia produces a novel fusion gene, NPM-MLF1. *Oncogene* 1996;12:265-75.
62. Yagasaki F, Jinnai I, Yoshida S, Yokoyama Y, Matsuda A, Kusumoto S, et al. Fusion of TEL/ETV6 to a novel ACS2 in myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia with t(5;12)(q31;p13). *Genes Chromosom Cancer* 1999;26:192-202.
63. Classification of myelodysplastic syndromes. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*.
<http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/ClassifMDSID1239.html>
64. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Lyon: IARC Press 2008.
65. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006; 355:1456-65.
66. Johnson EJ, Scherer SW, Osborne L, Tsui LC, Oscier D, Mould S, et al. Molecular definition of a narrow interval at 7q22.1 associated with myelodysplasia. *Blood* 1996; 87:3579-86.

67. Kratz CP, Emerling BM, Bonifas J, Wang W, Green ED, Beau MM, et al. Genomic structure of the PIK3CG gene on chromosome band 7q22 and evaluation as a candidate myeloid tumor suppressor. *Blood* 2002; 99:372–4.
68. Stephenson J, Lizhen H, Mufti GJ. Possible co-existence of RAS activation and monosomy 7 in the leukaemic transformation of myelodysplastic syndromes. *Leukemia Res* 1995; 19:741–8.
69. Luna-Fineman S, Shannon KM, Lange BJ. Childhood monosomy 7: epidemiology, biology and mechanistic implications. *Blood* 1995; 85:1985–99.
70. Asimakopoulos FA, Holloway TL, Nacheva EP, Scott MA, Fenaux P, Green AR. Detection of chromosome 20q deletions in bone marrow metaphases but not peripheral blood granulocytes in patients with myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndromes. *Blood* 1996; 87:1561–70.
71. Asimakopoulos FA, Green AR. Deletions of chromosome 20q and the pathogenesis of myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1996; 95:219–26.
72. La Starza R, Wlodarska I, Aventin A, Falzetti D, Crescenzi B, Martelli MF, et al. Molecular delineation of 13q deletion boundaries in 20 patients with myeloid malignancies. *Blood* 1998;91:231–7.
73. Mecucci C, Van Orshoven A, Vermaelen K, Michaux JL, Tricot G, Louwagie A, et al. 11q– chromosome is associated with abnormal iron stores in myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 27:39–44.
74. Hoglund M, Johansson B, Pedersen-Bjergaard J, Marynen P, Mitelman F. Molecular characterization of 12p abnormalities in hematologic malignancies: deletion of KIP1, rearrangement of TEL and amplification of CCND2. *Blood* 1996; 87:324–30.
75. Jotterand M, Parlier V. Diagnostic and prognostic significance of cytogenetics in adult primary myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1996; 23(3-4):253-66.
76. Third MIC Cooperative Study Group. Recommendations for a morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the primary and therapy-related myelodysplastic disorders. Report of the workshop held in Scottsdale, Arizona, USA, on February 23-25, 1987. *Cancer Genet Cytogenet*. 1988; 32:1–10.
77. Haferlach C, Zenger M, Alpermann T, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Cytogenetic clonal evolution in MDS is associated with shifts towards unfavorable karyotypes

according to IPSS and shorter overall survival: A study on 988 MDS patients studied sequentially by chromosome banding analysis. *Blood*. 2011;118 (abstract 968).

78. Wang H, Wang XQ, Xu XP, Lin GW. Cytogenetic evolution correlates with poor prognosis in myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 196:159–166.

79. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Giardini I, Rocca B, Zappatore R, Dambrosio I, Calvello C, Caresana M, Lazzarino M. Does cytogenetic evolution have any prognostic relevance in myelodysplastic syndromes? A study on 153 patients from a single institution. *Ann Hematol* 2010; 89:545–551.

80. Ghaddar HM, Stass SA, Pierce S, Estey EH. Cytogenetic evolution following the transformation of myelodysplastic syndrome to acute myelogenous leukemia: Implications on the overlap between the two diseases. *Leukemia* 1994;8:1649–1653.

81. Suci S, Kuse R, Weh HJ, Hossfeld DK. Results of chromosome studies and their relation to morphology, course, and prognosis in 120 patients with de novo myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;44:15–26.

82. Tricot G, Boogaerts MA, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe H, Verwilghen RL. The myelodysplastic syndromes: Different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *Br J Haematol* 1985;59:659–670.

83. White AD, Hoy TG, Jacobs A. Extended cytogenetic follow-up and clinical progress in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Lymphoma* 1994; 12:401–412.

84. Jabbour E, Takahashi K, Wang X, Cornelison AM, Abruzzo L, Kadia T, Borthakur G, Estrov Z, O'Brien S, Mallo M, Wierda W, Pierce S, Wei Y, Sole F, Chen R, Kantarjian H and Garcia-Manero G. Acquisition of cytogenetic abnormalities in patients with IPSS defined lower-risk myelodysplastic syndrome is associated with poor prognosis and transformation to acute myelogenous leukemia. *American Journal of Hematology*. 2013; 88 (10):831-837.

85. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003; 102:43–52.

86. Koh Y, Kim I, Bae JY, et al. Prognosis of secondary acute myeloid leukemia is affected by the type of the preceding hematologic disorders and the presence of trisomy 8. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40:1037–1045.

87. Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia*. 2002; 16:2366–2378.
88. Cedar H, Bergman Y. Epigenetics of haematopoietic cell development. *Nat Rev Immunol* 2011;11(7):478-488.
89. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002;16(1):6-21.
90. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001;293(5532):1074-1080.
91. Ahmad K, Henikoff S. Epigenetic consequences of nucleosome dynamics. *Cell* 2002; 111(3):281-284.
92. Amiel J, de Pontual L, Henrion-Caude A. miRNA, development and disease. *Adv Genet* 2012; 80:1-36.
93. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011; 29:504–515.
94. Rocquain J, Carbuccioni N, Trouplin V, et al. Combined mutations of ASXL1, CBL, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1, TET2 and WT1 genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Biomed Central Cancer*. 2010; 10:401–408.
95. Grenberg PL. The Multifaceted Nature of Myelodysplastic Syndromes: Clinical, Molecular and Biological Prognostic Features. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11:877-885.
96. Liu F, Zhao X, Perna F, et al. JAK2V617F-mediated phosphorylation of PRMT5 downregulates its methyltransferase activity and promotes myeloproliferation. *Cancer Cell*. 2011;19:283–294.
97. Ingram W, Lea NC, Cervera J, et al. The JAK2 V617F mutation identifies a subgroup of MDS patients with isolated deletion 5q and a proliferative bone marrow. *Leukemia*. 2006; 20:1319–1321.
98. Jekarl DW, Han SB, Kim M, et al. JAK2 V617F mutation in myelodysplastic syndrome, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable, refractory anemia with ring sideroblasts with thrombocytosis, and acute myeloid leukemia. *Korean J Hematol*. 2010;45:46–50.

99. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood*.2006;108:2173–2181.
100. Hellstrom-Lindberg E, Cazzola M. The role of JAK2 mutations in RARS and other MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:52–59.
101. Ohyashiki K, Aota Y, Akahane D, et al. The JAK2 V617F tyrosine kinase mutation in myelodysplastic syndromes (MDS) developing myelofibrosis indicates the myeloproliferative nature in a subset of MDS patients. *Leukemia*.2005; 19:2359–2360.
102. Gomez-Segui I, Makishima H, Jerez A, et al. Novel recurrent mutations in the RAS - like GTP-binding gene RIT1 in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2013; 27:1943–1946.
103. Makishima H, Jankowska AM, McDevitt MA, et al. CBL, CBLB, TET2, ASXL1, and IDH1/2 mutations and additional chromosomal aberrations constitute molecular events in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2011;117:e198–e206.
104. Chen CY, Lin LI, Tang JL, et al. RUNX1 gene mutation in primary myelodysplastic syndrome-the mutation can be detected early at diagnosis or acquired during disease progression and is associated with poor outcome. *Br J Haematol*. 2007; 139:405–414.
105. Steensma DP, Gibbons RJ, Mesa RA, Tefferi A, Higgs DR. Somatic point mutations in RUNX1/CBFA2/AML1 are common in high-risk myelodysplastic syndrome, but not in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol*.2005;74:47–53.
106. Graubert T, Walter M. Genetics of Myelodysplastic Syndromes: New Insights. *ASH Education Book* 2011; 2011 (1): 543-549.
107. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Raza A, Levine R.L., Neuberg D, Ebert B.L. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2011; 364:2496-2506.
108. Steensma DP and List AF. Genetic testing in the myelodysplastic syndromes: molecular insight into hematologic diversity. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(5): 681-698.
109. Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011; 25(7):1153-1158.
110. Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009; 41(7):838-842.

111. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adelaide J, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol.* 2009; 145(6):788-800.
112. Thol F, Friesen I, Damm F, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011; 29(18):2499–2506.
113. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2011; 25(7):1200–1202.
114. Bejar R, Stevenson K, Caughey B, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in 288 patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(27): 3376-3382.
115. Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the polycomb repressive complex PR-DUB. *Nature.* 2010; 465(7295):243–247.
116. Dostalova Merkerova M, Krejcik Z, Votavova H, Belickova M, Vasikova A, Cermak J. Distinctive microRNA expression profiles in CD34+ bone marrow cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011;19(3):313-319.
117. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 363(25):2424-2433.
118. Challen GA, Sun D, Jeong M, et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nat Genet.* 2012; 44(1):23-31.
119. Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2010; 42(8):665-667.
120. Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13(2):115-126.
121. Oberdoerffer S . A conserved role for intragenic DNA methylation in alternative pre-mRNA splicing. *Transcription.* 2012; 3(3):106-109.
122. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 2011; 478(7367):64–69.
123. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1384–1395.

124. Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2012; 44(1):53–57.
125. Thol F, Kade S, Schlarmann C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 119(15):3578–3584
126. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 119(14):3211–3218.
127. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2011; 118:6239–6246.
128. Quesada V, Ramsay AJ, Lopez-Otin C. Chronic lymphocytic leukemia with SF3B1 mutation. *N Engl J Med.* 2012; 366:2530.
129. Jerez A, Sugimoto Y, Makishima H, et al. Loss of heterozygosity in 7q myeloid disorders: clinical associations and genomic pathogenesis. *Blood.* 2012;119:6109–6117.
130. Visconte V, Tabarrok A, Rogers HJ, et al. SF3B1 mutations are infrequently found in non-myelodysplastic bone marrow failure syndromes and mast cell diseases but, if present, are associated with the ring sideroblast phenotype. *Haematologica.* 2013;98:e105–e107.
131. Patnaik MM, Hanson CA, Sulai NH, et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. *Blood.* 2012;119:5674–5677.
132. Visconte V, Avishai N, Mahfouz R, et al. Distinct iron architecture in SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome patients is linked to an SLC25A37 splice variant with a retained intron. *Leukemia.* 2014 doi: 10.1038/leu.2014.170.
133. Visconte V, Rogers HJ, Tabarrok A, et al. Splicing factor 3b subunit 1 (SF3B1) heterozygous mice manifest a hematologic phenotype similar to low risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood.* 2013; 122(ASH Annual Meeting): abst 259.
134. Matsunawa M, Yamamoto R, Sanada M, et al. Haploinsufficiency of Sf3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia. *Leukemia.* 2014; 28:1844–1850.

135. Wang C, Sashida G, Saraya A, et al. Depletion of Sf3b1 impairs proliferative capacity of hematopoietic stem cells but is not sufficient to induce myelodysplasia. *Blood*. 2014; 123:3336–3343.
136. Thol F, Kade S, Schlarmann C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 119: 3578–3584.
137. Wu SJ, Kuo YY, Hou HA, et al. The clinical implication of SRSF2 mutation in patients with myelodysplastic syndrome and its stability during disease evolution. *Blood*. 2012; 120:3106–3111.
138. Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood*. 2012; 119:3203–3210.
139. Przychodzen B, Jerez A, Guinta K, et al. Patterns of missplicing due to somatic U2AF1 mutations in myeloid neoplasms. *Blood*. 2013; 122:999–1006.
140. Kurtovic-Kozaric A, Przychodzen B, Singh J, et al. PRPF8 defects cause missplicing in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2014 doi: 10.1038/leu.2014.144.
141. Keightley MC, Crowhurst MO, Layton JE, et al. *In vivo* mutation of pre-mRNA processing factor 8 (Prpf8) affects transcript splicing, cell survival and myeloid differentiation. *FEBS Lett*. 2013;587:2150–2157.
142. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, Hedlund A, Hast R, Schlegelberger B, Porwit A, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15):1971.
143. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, Mozziconacci MJ, Penther D, Dobbstein S, Stamatoullas A, Récher C, Prebet T, Moulessehoul S, Fenaux P, Eclache V. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(12):1086-92.
144. Jädersten M, Saft L, Pellagatti A, Göhring G, Wainscoat JS, Boulwood J, Porwit A, Schlegelberger B, Hellström-Lindberg E. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009; 94(12):1762-6.

145. Mallo M, Del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyoiz MJ, Pedro C, Jerez A, Maciejewski J, Costa D, Nomdedeu M, Diez-Campelo M, Lumbreras E, González-Martínez T, Marugán I, Such E, Cervera J, Cigudosa JC, Alvarez S, Florensa L, Hernández JM, Solé F. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol*. 2013;162(1):74-86.
146. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
147. Glynn EF, Megee PC, Yu HG, et al. Genome-wide mapping of the cohesin complex in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS Biol*. 2004;2:E259.
148. Thota S, Viny AD, Makishima H, et al. Genetic alterations of the cohesin complex genes in myeloid malignancies. *Blood*. 2014; 124:1790–1798.
149. Tiacci E, Grossmann V, Martelli MP, Kohlmann A, Haferlach T, Falini B. The corepressors BCOR and BCORL1: two novel players in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97:3–5.
150. Damm F, Chesnais V, Nagata Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Blood*. 2013;122:3169–3177.
151. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122:3616–3627.
152. Visconte V, Tiu RV and Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. *Blood Res*. Dec 2014; 49(4): 216–227.
153. Greenberg P. The myelodysplastic syndromes. In: Hoffman R, Benz E, Shottl S, et al, eds. *Hematology. Basic principles and practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000:1106-1129.
154. Foucar K, Langdon RM 2nd, Armitage JO, et al. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer*. 1985; 56:553.
155. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, et al. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003; 121:270.
156. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005; 104:788.

157. Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2847.
158. Koefler HP, Golde DW. Human preleukemia. *Ann Intern Med.* 1980; 93:347.
159. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 1991; 90:338.
160. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1983; 55:217.
161. Prchal JT, Throckmorton DW, Carroll AJ 3rd, et al. A common progenitor for human myeloid and lymphoid cells. *Nature.* 1978; 274:590.
162. Hokland P, Kerndrup G, Griffin JD, Ellegaard J. Analysis of leukocyte differentiation antigens in blood and bone marrow from preleukemia (refractory anemia) patients using monoclonal antibodies. *Blood.* 1986; 67:898.
163. Anderson RW, Volsky DJ, Greenberg B, et al. Lymphocyte abnormalities in preleukemia--I. Decreased NK activity, anomalous immunoregulatory cell subsets and deficient EBV receptors. *Leuk Res.* 1983; 7:389.
164. Mufti GJ, Figes A, Hamblin TJ, et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol.* 1986; 63:143.
165. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, et al. Polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict survival in myeloid neoplasms. *J Clin Onco.* 2012; 30:1087.
166. Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1995; 91:403.
167. Green AR, Shuttleworth D, Bowen DT, Bentley DP. Cutaneous vasculitis in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol.* 1990; 74:364.
168. Savage JA, Chang L, Smith CL, Duggan JC. Myelodysplasia, vasculitis and anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Leuk Lymphoma.* 1993; 9:49.
169. Shirota T, Hayashi O, Uchida H, et al. Myelodysplastic syndrome associated with relapsing polychondritis: unusual transformation from refractory anemia to chronic myelomonocytic leukemia. *Ann Hematol.* 1993; 67:45.

170. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol*. 1991; 18:721.
171. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, et al. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:626.
172. Steensma DP, Gibbons RJ, Higgs DR. Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies. *Blood*. 2005; 105:443.
173. Steensma DP, Porcher JC, Hanson CA, et al. Prevalence of erythrocyte haemoglobin H inclusions in unselected patients with clonal myeloid disorders. *Br J Haematol*. 2007; 139:439.
174. Steensma DP, Viprakasit V, Hendrick A, et al. Deletion of the alpha-globin gene cluster as a cause of acquired alpha-thalassemia in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2004; 103:1518.
175. Steensma DP, Higgs DR, Fisher CA, Gibbons RJ. Acquired somatic ATRX mutations in myelodysplastic syndrome associated with alpha thalassemia (ATMDS) convey a more severe hematologic phenotype than germline ATRX mutations. *Blood*. 2004; 103:2019.
176. Soppi E, Nousiainen T, Seppa A, Lahtinen R. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in association with myelodysplastic syndromes: a report of three cases and a review of the literature. *Br J Haematol*. 1989; 73:43.
177. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, et al. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol*. 1993; 84:356.
178. List AF, Gonzalez-Osete G, Kummet T, Doll DC. Granulocytic sarcoma in myelodysplastic syndromes: clinical marker of disease acceleration. *Am J Med*. 1991; 90:274.
179. Najean Y, Lecompte T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of the myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 1989; 64:2506.
180. Gupta R, Soupir CP, Johari V, Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. *Br J Haematol*. 2007; 139:265.

181. Kodali D, Mesa H, Rawal A, et al. Thrombocytosis in myelodysplastic and myelodysplastic/myeloproliferative syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48:2375.
182. Tulliez M, Testa U, Rochant H, et al. Reticulocytosis, hypochromia, and microcytosis: an unusual presentation of the preleukemic syndrome. *Blood*. 1982; 59:293.
183. Rummens JL, Verfaillie C, Criel A, et al. Elliptocytosis and schistocytosis in myelodysplasia: report of two cases. *Acta Haematol*. 1986; 75:174.
184. Doll DC, List AF, Dayhoff DA, et al. Acanthocytosis associated with myelodysplasia. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1569.
185. Cataldo F, Cairoli R, Baudo F, et al. Abnormalities of cytoskeletal proteins of the red blood cells in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 1994; 59:227.
186. Aster JC, Stone RM. Clinical manifestations and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. *Apr* 2015.
- <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes>
187. Sher GD, Pinkerton PH, Ali MA, Senn JS. Myelodysplastic syndrome with prolonged reticulocyte survival mimicking hemolytic disease. *Am J Clin Pathol*. 1994; 101:149.
188. Hast R, Nilsson I, Widell S, Ost A. Diagnostic significance of dysplastic features of peripheral blood polymorphs in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1989; 13:173.
189. Jaén A, Irrigüible D, Milla F, et al. Abnormal chromatin clumping in leucocytes: a clue to a new subtype of myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 1990; 45:209.
190. Langenhuijsen MM. Neutrophils with ring-shaped nuclei in myeloproliferative disease. *Br J Haematol* 1984; 58:227.
191. Gallardo R, Kranwinkel RN. Pseudo-Chédiak-Higashi anomaly. *Am J Clin Pathol* 1985; 83:127.
192. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008; 93:1712.
193. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39:548-553.

194. Valent P, Horny HP, Bennett JM et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res.* 2007; 31:727-736.
195. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood.* 2003; 101:3386.
196. Tricot G, De Wolf-Peeters C, Vlietinck R, Verwilghen RL. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS. *Br J Haematol* 1984; 58:217.
197. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985; 65:1364.
198. Williamson PJ, Oscier DG, Bell AJ, Hamblin TJ. Red cell aplasia in myelodysplastic syndrome. *J Clin Pathol* 1991; 44:431.
199. Wong KF, Chan JK. Are 'dysplastic' and hypogranular megakaryocytes specific markers for myelodysplastic syndrome? *Br J Haematol.* 1991; 77:509.
200. Chuang SS, Jung YC, Li CY. von Willebrand factor is the most reliable immunohistochemical marker for megakaryocytes of myelodysplastic syndrome and chronic myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2000; 113:506.
201. Verburch E, Achten R, Maes B, et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2003; 21:273.
202. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, et al. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol.* 1991; 78:161.
203. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90:1128.
204. Hokland P, Kerndrup G, Griffin JD, Ellegaard J. Analysis of leukocyte differentiation antigens in blood and bone marrow from preleukemia (refractory anemia) patients using monoclonal antibodies. *Blood.* 1986; 67:898.

205. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1983; 55:217.
206. Linman JW, Bagby C Jr. The preleukemic syndrome: clinical and laboratory features, natural course, and management. *Nouv Rev Fr Hematol. Blood. Cells* 1976; 17:11.
207. Scott CS, Cahill A, Bynoe AG, et al. Esterase cytochemistry in primary myelodysplastic syndromes and megaloblastic anaemias: demonstration of abnormal staining patterns associated with dysmyelopoiesis. *Br J Haematol*. 1983; 55:411.
208. Kristensen JS, Hokland P. Monoclonal antibody ratios in malignant myeloid diseases: diagnostic and prognostic use in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1990; 74:270.
209. Kawaguchi M, Nehashi Y, Aizawa S, Toyama K. Comparative study of immunocytochemical staining versus Giemsa stain for detecting dysmegakaryopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS). *Eur J Haematol* 1990; 44:89.
210. van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, et al. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood*. 2008; 111:1067.
211. Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia*. 2012; 26:1730.
212. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120:2454.
213. Fenaux P, Morel P, Lai JL. Cytogenetics in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996; 33:127-38.
214. Gondek LP, Tiu R, O'Keefe, Sekeres MA, Theil KS, Maciejewski JP (2008) Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD and MDS-derived AML. *Blood*; 111:1534–1542.
215. Fabris S, Scarciolla O, Morabito F, Cifarelli RA, Dininno C, Cutrona G, Matis S, Recchia AG, Gentile M, Ciceri G, Ferrarini M, Ciancio A, Mannarella C, Neri A, Fragasso A. Multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization to detect chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: a comparative study. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:726-34.

216. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57.
217. Abdool A, Donahue AC, Wohlgemuth JG, Yeh CH. Detection, analysis and clinical validation of chromosomal aberrations by multiplex ligation-dependent probe amplification in chronic leukemia. *PLoS One* 2010;5:e15407.
218. Zhou DW, Guan YH, Xu M, Yan JB, Huang Y, Zhang JZ, Ren ZR. (Preliminary application of MLPA-based array in detecting Y chromosome abnormalities). *Yi Chuan* 2008;30:1629-34.
219. Donahue AC, Abdool AK, Gaur R, Wohlgemuth JG, Yeh CH. Multiplex ligation-dependent probe amplification for detection of chromosomal abnormalities in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2011;35:1477-83.
220. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutat.* 2004; 23:413-9.
221. Jankowski S, Currie-Fraser E, Xu L, Coffa J. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis on capillary electrophoresis instruments for a rapid gene copy number study. *J Biomol Tech* 2008;19:238-43.
222. Coffa J, van de Wiel MA, Diosdado B, Carvalho B, Schouten J, Meijer GA. MLPA Analyzer: data analysis tool for reliable automated normalization of MLPA fragment data. *Cell Oncol* 2008;30:323-35.
223. Eijk-Van Os PG, Schouten JP. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA(R)) for the detection of copy number variation in genomic sequences. *Methods Mol Biol* 2011;688:97-126.
224. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13:3245-76.
225. Donahue AC, Abdool AK, Gaur R, Wohlgemuth JG, Yeh CH. Multiplex ligation-dependent probe amplification for detection of chromosomal abnormalities in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2011; 35(11):1477-83.

226. Hess CJ, Denkers F, Ossenkoppele GJ, Waisfisz Q, McElgunn CJ, Eldering E, Schouten JP, Schuurhuis GJ. Gene expression profiling of minimal residual disease in acute myeloid leukaemia by novel multiplex-PCR-based method. *Leukemia*. 2004;18:1981-8.
227. Balgobind BV, Hollink IH, Reinhardt D, van Wering ER, de Graaf SS, Baruchel A, Stary J, Beverloo HB, de Greef GE, Pieters R, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Low frequency of MLL-partial tandem duplications in paediatric acute myeloid leukaemia using MLPA as a novel DNA screenings technique. *Eur J Cancer* 2010;46:1892-9.
228. Gardiner RB, Morash BA, Riddell C, Wang H, Fernandez CV, Yhap M, Berman JN. Using MS-MLPA as an efficient screening tool for detecting 9p21 abnormalities in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(6):852-9.
229. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982; 51:189–199.
230. Rosati S, Mick R, Xu F, et al: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: Further characterization of an ‘unclassifiable’ myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 1996; 10:30-26.
231. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization [WHO] classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937–951.
232. Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what’s in a name? *ASH Education Book*. 2009; 2009(1): 645-655.
233. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89: 2079-2088.
234. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3503–3510.
235. Malcovati L, Della Porta MG, et al. 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: 1433–1440.

236. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113:1351–1361.
237. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008; 22:538–543.
238. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12):2454-65.
239. Wang R, Gross CP, Ma X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2009; 33: 1594-1598.
240. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: Development of a prognostic model. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2240–2246. PubMed PMID: 21537048.
241. Aul C, Gatterman N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposal for an improved scoring system. *Leukemia*. 1992;6:52-9.
242. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes - coping with ineffective hematopoiesis. *N Eng J Med*. 2005; 352: 536-538.
243. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989; 74:395-408.
244. Coiffier B, Adeleine P, Gentilhomme O, Felman P, Treille-Ritouet D, Bryon PA. Myelodysplastic syndromes. A multiparametric study of prognostic factors in 336 patients. *Cancer* 1987; 60:3029-32.
245. Goasguen JE, Garand R, Bizet M, et al. Prognostic factors of myelodysplastic syndromes-A simplified 3-D scoring system. *Leuk Res*. 1990; 14:255-60.

246. Morel P, Declercq C, Hebbar M, Bauters F, Fenaux P. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes: critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify a very-low-risk group using standard mortality ratio techniques. *Br J Haematol* 1996; 94: 116-9.
247. Nösslinger T, Tüchler H, Germing U, Sperr WR, Krieger O, Haase D, Lübbert M, Stauder R, Giagounidis A, Valent P. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol.* 2010; 21(1): 120-125.
248. Kerkhofs H, Hermans J, Haak HL, Leeksa CHW. Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes: investigation of prognostic factors in 237 cas es. *Br J Haematol* 1987; 65:73-81.
249. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, MachinD. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985; 59:425-33.
250. Pardanani A, Tefferi A. Prognostic relevance of anemia and transfusion dependency in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Haematol.* 2011 (96): 8-10.
251. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, Luño E, Ardanaz M, Ramos F, Pedro C, Gomez V, de Paz R, Sanchez-Barba M, Sanz GF, Del Cañizo AC, Spanish Myelodysplastic Syndrome Registry. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2011; 117(24):5529.
252. Briggs R, Shults K, Flye L, McClintock-Treep S, Jagasia M, Goodman S, et al. Dysregulated human myeloid nuclear differentiation antigen expression in myelodysplastic syndromes: evidence for a role in apoptosis. *Cancer Res.* 2006; 66(9):4645-51.
253. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, Sato T, Murase K, Kawano Y, Takada K, Ono K, Hayashi T, Miyanishi K, Sato Y, Takimoto R, Kato J. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol.* 2012; 95(5):527-34.
254. Finelli C, Clissa C, Stanzani M. The role of iron metabolism in myelodysplastic syndromes. *Recenti Prog Med.* 2014; 105(3):123-6.
255. Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2009; 23(Suppl 1):S15–19.
256. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood.* 2009; 114:5251–5255.

257. Cortelezzi A, Cattaneo C, Cristiani S, Duca L, Sarina B, et al. Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis? *Hematol J*. 2000; 1:153–158.
258. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med*. 2011;62:347–360.
259. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005;1:191–200.
260. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090–2093.
261. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24–38.
262. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. 2007; 13:1096–1101.
263. Tanno T, Noel P, Miller JL. Growth differentiation factor 15 in erythroid health and disease. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17:184–190.
264. Castagna A, Campostrini N, Zaninotto F, Girelli D. Hepcidin assay in serum by SELDI-TOF-MS and other approaches. *J Proteomics*. 2010;73:527–536.
265. Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U, Stumpf J, Scott BL, Kröger N, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1217-25.
266. Sekeres MA. Are we nearer curing patients with MDS? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010; 9:57-63.
267. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, 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(1):52-7.
268. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117(2):403-11.

269. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol.* 2007;78:487–94.
270. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood.* 2007; 109:4586–4588.
271. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Malcovati L, Angelucci E, Van Lint MT, Falda M, Onida F, Bernardi M, Guidi S, Lucarelli B, Rambaldi A, Cerretti R, Marengo P, Pioltelli P, Pascutto C, Oneto R, Pirolini L, Fanin R, Bosi A. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica.* 2010; 95(3):476-84.
272. Chee CE, Steensma DP, Wu W, Hanson CA, Tefferi A. Neither serum ferritin nor the number of red blood cell transfusions affect overall survival in refractory anemia with ringed sideroblasts. *Am J Hematol.* 2008; 83(8):611-3.
273. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005; 106:2912–2919.
274. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, Meidlinger P, Fonatsch C, Jordan JH, Thalhammer-Scherrer R, Schwarzwinger I, Geissler K, Lechner K, Valent P. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2001; 25(4):287-94.
275. Zhang YQ, Dai HB, Wang JH, Li XY, Dai SM, Yao DD, Ma LL. Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase in follow-up for patients with myelodysplastic syndrome. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2011; 19(1):85-9.
276. Moon JH, Kim SN, Kang BW, Chae YS, Kim JG, Baek JH, Park JH, Song MK, Chung JS, Won JH, Lee SM, Joo YD, Kim YK, Kim HJ, Jo DY, Sohn SK. Predictive value of pretreatment risk group and baseline LDH levels in MDS patients receiving azacitidine treatment. *Ann Hematol.* 2010; 89(7):681-9.
277. Komrokji RS, Corrales-Yepe M, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali NH, Padron E, Rollison DE, Pinilla-Ibarz J, Zhang L, Epling-Burnette PK, Lancet JE, List AF. Hypoalbuminemia

is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2012; 87(11):1006-9.

278. Wang H, Wang X, Xu X, Lin G. Mean corpuscular volume predicts prognosis in MDS patients with abnormal karyotypes. *Ann Hematol.* 2010; 89(7):671.

279. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2009; 94: 602–606.

280. Wang R., Gross CP, Ma X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009; 33: 1594-1598.

281. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, et al. (2010) Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 116:2174–2179.

282. Extermann M. Measurement and impact of concomitant in older cancer patients. *Crit Rew Oncol Hematol* 2000; 35: 181-200.

283. Solé F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Cigudosa JC, Milla F, Ribera JM, Bureo E, Marquez ML, Arranz E, Florensa L. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2005; 90:1168–1178.

284. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, Lübbert M, Haase D, Steidl C, Krieger O, Stauder R, Giagounidis AA, Strupp C, Kündgen A, Mueller T, Haas R, Gattermann N, Aul C. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia.* 2005; 19:2223–2231 .

285. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kündgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trumper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood.* 2007; 110:4385–4395.

286. White AD, Hoy TG, Jacobs A. Extended cytogenetic follow-up and clinical progress in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Lymph.* 1994; 12:401–412.

287. Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, Hirashima K, Hotta T, Kuramoto A, Kuriya S, Miyazaki T, Kakishita E, Mizoguchi H, Okada M, Shirikawa S, Takaku F, Tomonaga M, Uchino H, Yasunaga K, Nomura T (1993) Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 7:499–508.
288. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kuendgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis A, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller T, Valent P, Fonatsch C, Steidl C. New and comprehensive cytogenetic prognostication and categorization in MDS. *Blood*. 2006; 108:252 (Abstract).
289. Billström R, Tiede T, Hansen S, Heim S, Kristoffersson U, Mandahl N, Mitelman F (1988) Bone marrow karyotype and prognosis in primary myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 41:341–346.
290. Nowell PC, Besa EC, Stelmach T, Finan JB (1986) Chromosome studies in preleukemic states. *Cancer* 58:2571–2575.
291. Nowell PC, Besa EC (1989) Prognostic significance of single chromosome abnormalities in preleukemic states. *Cancer Genet Cytogenet* 42:1–7.
292. Yunis JJ, Lobell M, Arnesen MA, et al. Refined chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol*. 1988; 68:189-94.
293. Heim S, Mitelman F. Chromosome abnormalities in the myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol* 1986; 15:1003-21.
294. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Jensen G, Byrting K. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 76:1083-91.
295. Pedersen B. 5q- survival: importance of gender and deleted 5q bands and survival analysis based on 324 published cases. *Leuk Lymphoma*. 1998; 31(3-4):325-34.
296. Haase D, Fonatsch C. Monosomy 7 provides a proliferative advantage for leukemic cells under incubation with GM-CSF in vitro. 1990. *Blut* 61:322–323.
297. Giagounidis AAN, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. 2006. *Clin Cancer Res* 12:5–10.

298. Jacobs RH, Cornbleet MA, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD. Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986; 67:1765-72.
299. Pierre RV, Catovsky D, Mufti GJ, et al. Clinical cytogenetic correlations in myelodysplasia (preleukemia). *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 40:149-61.
300. Samuels BL, Larson RL, LeBeau MM, et al. Specific chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia correlate with drug susceptibility in vivo. *Leukemia* 1988; 2:79-83.
301. Johnson EJ, Scherer SW, Osborne L, Tsui LC, Oscier D, Mould S, et al. Molecular definition of a narrow interval at 7q22.1 associated with myelodysplasia. *Blood*. 1996; 87:3579-86.
302. Sloand EM, Yong ASM, Ramkissoon S, Solomou E, Bruno TC, Kim S, Fuhrer M, Kajigaya S, Barrett AJ, Young NS (2006) Granulocyte colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells bearing the isoform IV receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:14483-14488.
303. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, Tsuchida M, Nakahata T, Miyzaki S, Tsukimoto I, Hamajima N, Pediatric AA Follow-up Study Group in Japan (2003) Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica* 88:136-141.
304. Wattel E, Lai JL, Hebbard M, et al. De novo myelodysplastic syndrome (MDS) with deletion of the long arm of chromosome 20: a subtype of MDS with distinct hematological and prognostic features? *Leuk Res*. 1993; 17:921-6.
305. Fonatsch C, Haase D, Freund M, Bartels, Tesch H. Partial trisomy 1q. A nonrandom primary chromosomal abnormality in myelodysplastic syndromes? *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 56: 243-53.
306. Tricot G, Boogaerts MA, De Wolf-Peeters C, Van Den Berghe H, Verwilghen RL. The myelodysplastic syndromes: different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *Br J Haematol* 1985; 59:659-70.
307. White AD, Culligan DJ, Hoy TG, Jacobs A. Extended cytogenetic follow-up of patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992; 81:499-502.

308. Ghaddar HM, Stass SA, Pierce S, et al. Cytogenetic evolution following the transformation of myelodysplastic syndrome to acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *J Clin Oncol* 1989; 7:1637-45.
309. Benitez J, Carbonell F, Sanchez-Fayos J, Heimpel H. Karyotypic evolution in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 16:157-67.
310. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2013; 160:660–672.
311. Smith AE, Mohamedali AM, Kulasekararaj A, et al. Next-generation sequencing of the TET2 gene in 355 MDS and CMML patients reveals low-abundance mutant clones with early origins, but indicates no definite prognostic value. *Blood*.2010;116:3923–3932.
312. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014; 28:1586–1595.
313. Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, Alpermann T, Kern W, Haferlach T. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood*. 2010;116:5486–5496.
314. Sarkaria SM, Christopher MJ, Klco JM, Ley TJ. Primary acute myeloid leukemia cells with IDH1 or IDH2 mutations respond to a DOT1L inhibitor *in vitro*. *Leukemia*. 2014;28:2403–2406.
315. Papaemmanuil E. Study Links Gene Mutations with MDS Morphology. *NEJM* 2011; 365:1384-1395.
316. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2011;25:1147–1152.
317. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, et al. Myelodysplastic syndromes (MDS) with 20q deletion show a high frequency of associated cytogenetic and molecular lesions with an association to U2AF1, SRSF2, and prognostically adverse ASXL1 mutations. *Blood*. 2013; 122(ASH Annual Meeting):abst 657.

318. Harada H, Harada Y, Niimi H, Kyo T, Kimura A, Inaba T. High incidence of somatic mutations in the AML1/RUNX1 gene in myelodysplastic syndrome and low blast percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. *Blood*.2004; 103:2316–2324.
319. Traina F, Visconte V, Elson P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia*. 2014;28:78–87.
320. Morel P, Hebbard M, Lai JL, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia*. 1993; 7:1315-23.
321. Varela BL, Chuang C, Woll JE, Bennett JM. Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol*. 1985; 3:55-63.
322. Rosati S, Mick R, Xu F, et al. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an “unclassifiable” myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 1996; 10:20-6.
323. Gattermann N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). *Br J Haematol*.1990; 74:45-52.
324. Mangi MH, Mufti GJ. Primary myelodysplastic syndromes: diagnostic and prognostic significance of immunohistochemical assessment of bone marrow biopsies. *Blood* 1992; 79:198-205.
325. Sultan C, Sigaux F, Imbert M, et al. Acute myelodysplasia with myelofibrosis: a report of eight cases. *Br J Haematol* 1981; 49:11-6.
326. Ríos A, Cañizo MC, Sanz MA, et al. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Br J Haematol* 1990; 75:26-33.
327. Maschek H, Gutzmer R, Choritz h, Georgii A. Life expectancy in primary myelodysplastic syndromes: a prognostic score based upon histopathology from bone marrow biopsies in 569 patients. *Eur J Haematol* 1994; 53:280-7.
328. Del Cañizo MC, Sanz G, San Miguel JF, et al. Chronic myelomonocytic leukemia-clinicobiological characteristics: a multivariate analysis in a series of 70 cases. *Eur J Haematol* 1989; 42:466-73.

329. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, et al. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukaemia: an analysis of 107 cases. *J Clin Oncol* 1988; 6:1417-24.
330. Catalano L, Improta S, de Laurentiis M, et al. Prognosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 1996; 81:324-9.
331. Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, Bardi A, Castoldi G. Myelodysplastic syndromes with monocytic component: hematologic and cytogenetic characterization. *Haematologica* 1997; 82:25-30.
332. Hellström-Lindberg E, Robert K-H, Gahrton G, et al. A predictive model for the clinical response to low-dose Ara-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndrome or acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1992; 81:503-11.
333. De Witte T, Muus P, De Pauw B, Haanen C. Intensive antileukemic treatment of patients younger than 65 years with myelodysplastic syndromes and secondary acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1990; 66:831-7.
334. Aul C, Schneider W. Treatment of advanced myelodysplastic syndromes: trend toward more aggressive chemotherapy? *Haematol and Blood Transfusion: Acute Leukemias II.* 1990; 33:382-6.
335. Fenaux P, Morel P, Rose C, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. *Br J Haematol.* 1991; 77:497-501.
336. Michels S, Saumur J, Arthur D, Robinson L, Brunning R. Refractory anemia with excess of blasts in transformation. Hematologic and clinical study of 52 patients. *Cancer* 1989; 64:2340-6.
337. Seymour JF, Estey EH. The prognostic significance of Auer rods in myelodysplasia. *Br J Haematol.* 1993; 85:67-76.
338. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess of blasts, refractory anemia with excess of blasts in transformation or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood.* 1997; 90:2969-77.
339. Anderson JE, Appelbaum FR, Lloyd D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993; 82:677-81.

340. De Witte T, Gratwohl A. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary leukaemias. *Br J Haematol.* 1993; 84:361-4.
341. Sutton L, Chastang C, Ribaud P, et al. Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients. *Blood* 1996; 88:358-65.
342. Anderson JE, Thomas DE. The Seattle experience with bone marrow transplantation (BMT) for myelodysplasia (MDS). *Leuk Res* 1997; 21 (suppl 1):51a.
343. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996; 87:51-8.
344. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112:45-52.
345. Chang C, Storer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood.* 2007;110:1379-1387
346. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:30-38
347. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2006;108:836-846.
348. Tefferi A. Is “cure” essential in the treatment of cancer? *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1413-1414.
349. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:104-130.
350. Figueroa ME, Skrabanek L, Li Y, et al. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation. *Blood.* 2009;114:3448-3458.

351. Flotho C, Claus R, Batz C, et al. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009;23:1019-1028.
352. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20:2429-2440.
353. Zwierzina H, Suciú S, Loeffler-Ragg J, et al. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia*. 2005;19:1929-1933.
354. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10: 223-232.
355. WijerMans P, Suciú S, Baila L, et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups [abstract 226]. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):226.
356. Oosterveld M, Muus P, Suciú S, et al. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia*. 2002; 16:1615-1621.
357. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007; 109:1114-1124.
358. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2006;24:3895-3903.

359. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106:1794-1803.
360. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108:419-425.
361. Schafer PH, Gandhi AK, Loveland MA, et al. Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305:1222-1232.
362. Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:314-322.
363. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355:1456-1465.
364. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 2008;111:86-93.
365. Ades L, Boehrer S, Prebet T, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood*. 2009; 113:3947-3952.
366. Tefferi A. Myelodysplastic Syndromes—Many New Drugs, Little Therapeutic Progress. *Mayo Clin Proc*. Nov 2010; 85(11): 1042–1045.
367. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, 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.
368. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. WHO-defined ‘myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)’ in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia*. 2010; 24:1283-1289.
369. Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis—prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol*. 2010; 85(1):14-17.

370. Tefferi A, Mesa RA, Pardanani A, et al. Red blood cell transfusion need at diagnosis adversely affects survival in primary myelofibrosis—increased serum ferritin or transfusion load does not. *Am J Hematol*. 2009; 84:265-267.
371. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*. 2010; 34(9):1143-1150.
372. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res*. 2010;34:864-870.
373. Raptis A, Duh MS, Wang ST, et al. Treatment of transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndrome or severe anemia: data from multicenter clinical practices. *Transfusion*. 2010;50:190-199.
374. Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload—a phase-II study. *Ann Hematol*. 2009;88:301-310.
375. Steensma DP. Myelodysplasia paranoia: iron as the new radon. *Leuk Res*. 2009; 33:1158-1163.
376. DeLoughery TG. Iron: the fifth horseman of the apocalypse [editorial]? *Am J Hematol*. 2009; 84(5):263-264.
377. Christmas C, Kravet SJ, Durso SC, Wright SM. Clinical excellence in academia: perspectives from masterful academic clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83:989-994.
378. Lanier WL. Bidirectional conflicts of interest involving industry and medical journals: who will champion integrity [editorial]? *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(9):771-775.
379. Teferi A. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: if and when. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:197-198.
380. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia*. 2007;21:1436-1441.
381. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003; 102: 3025-3027.

382. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med.* 2002; 137:156-163.
383. Brand R, Putter H, van Biezen A, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation and non-transplant approaches in elderly patients with advanced myelodysplastic syndrome: optimal statistical approaches and a critical appraisal of clinical results using non-randomized data. *PLoS One* 2013;8:e74368.
384. Vaughn JE, Scott BL, Deeg HJ. Transplantation for myelodysplastic syndromes 2013. *Curr Opin Hematol* 2013;20:494-500.
385. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo DJ, Lee SJ, Windawi S, Ritz J, Stone RM, Antin JH, Soiffer RJ. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood.* 2005. 15;105(4):1810-4.
386. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010;95:303-310.
387. Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica* 2013;98:1067-1072.
388. Zwierzing H, Suci S, Loeffler-Ragg J, et al. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19:1929-1933.
389. Cheson BD, Simon R. Low-dose ara-C in acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes: a review of 20 years' experience. *Semin Oncol.* 1987;14 (2 Suppl 1):126-133.
390. Fenaux P, Lai JL, Gardin C, et al. Cytogenetics are a predictive factor of response to low dose Ara-C in acute myelogenous leukemia (AML) in the elderly. *Leukemia.* 1990; 4: 391.

391. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007; 110:345-352.
392. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anaemia with excess blasts in transformation, or refractory anaemia with excess blasts. *Blood* 2001; 98:3575-3583.
393. Kantarijan HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007; 109:1133-1137.
394. Prebet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 2011;29:3322-3327.
395. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002; 95:888-895.
396. Roy NB, Myerson S, Schuh AH, et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2011; 154:521-524.
397. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574-582.
398. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26:3607-3613.
399. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009; 114:2393-2400.
400. Steensma DP. Hematopoietic Growth Factors in Myelodysplastic Syndromes. *Seminars in Oncology*. 2011; 38(5):635-647.

401. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-425.
402. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol* 2006;133:513-519.
403. Gabrilove J, Paguette R, Lyons RM, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2008;142:379-393.
404. Hellstrom-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1993;11:221-228.
405. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, 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.
406. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, et al. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102:3025-3027.
407. Yazji S, Giles FJ, Tsimberidou AM, et al. Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2003; 17:2101-2106.
408. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1997; 99:699-705.
409. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2505-2511.
410. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia.* 2007; 21:1436-1441.

411. Sibon D, Cannas G, Baracco F, et al. Lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q and refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *Br J Haematol* 2012;156:619-625.
412. Komrokji RS, List AF. Lenalidomide for treatment of myelodysplastic syndromes. *Curr Pharm Des.* 2012; 18:3198-3203.
413. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res* 2008; 32:1049-1053.
414. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011; 118:3765-3776.
415. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer.* 2014; 120: 1838-1846.
416. Montero AJ, Estrov Z, Freireich EJ, et al. Phase II study of low-dose interleukin-11 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2049-2054.
417. Wattel E, Cambier N, Caulier MT, et al. Androgen therapy in myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia: a report on 20 cases. *Br J Haematol.* 1994; 87:205-208.
418. Bourgeois E, Caulier MT, Rose C, et al. Role of splenectomy in the treatment of myelodysplastic syndromes with peripheral thrombocytopenia: a report on six cases. *Leukemia.* 2001; 15:950-953.
419. Oliva EN, Santini V, Zini G, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: results of a prospective, randomized, trial. *Haematologica.* 2013; 98 (Suppl 1):s1110.
420. Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, 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;92:621-631.
421. Leitch HA. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res.* 2007; 31(Suppl 3):S7-S9.

422. Neukirchen J, Fox F, Kündgen A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy—a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2012; 36:1067-1070.
423. Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4:91-96.
424. Finelli C, Clissa C, Stanzani M. The role of iron metabolism in myelodysplastic syndromes. *Recenti Prog Med.* 2014; 105(3):123-6.
425. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V and Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 (suppl 3):iii57-iii69.
426. Zhi ZS, Luo YN, Li CW, Luo HY, He DY. Prognostic significance of morbidly hematopoietic characteristics in 69 patients with myelodysplastic syndrome. 2015; 23 (1): 150-4.
427. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstocker M, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS) *Leukemia.* 2005; 19: 2223–2231.
428. Силјановски Н. Оцена на еволуцијата на миелодиспластичниот синдром. Докторска дисертација. 1990.
429. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89: 2079-2088.
430. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, vanWijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(10):818–27.
431. Vallespi T, Torrabadella M, Julia A, et al. Myelodysplastic syndromes: a study of 101 cases according to the FAB classification. *Br J Haematol.* 1985;61(1):83–92.
432. Li B, Xu Z, Gale R.P, Qin T, Zhang Y, Xiao Z. Serum Ferritin Is an Independent Prognostic Factor in Chinese with Myelodysplastic Syndromes Classified as IPSS Intermediate-1. *Acta Haematol.* 2013; 129:243–250.

433. Genadieva-Stavric S, Georgievski B, Stojanovski Z, Krstevska-Balkanov S, Pivkova A, Trajkova S, Genadieva-Dimitrova M, Serafimovski V. Iron overload in patients with transfusion dependent myelodysplastic syndrome. *Prilozi*. 2011; 32(1):295–304.
434. Triantafyllidis I, Ciobanu A, Stanca O, Lupu AR. Prognostic factors in Myelodysplastic syndromes. *Maedica (Buchar)*. 2012; 7(4):295–302.
435. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2014; 99:956–964.
436. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Haematol*. 2008; 87(7): 515–526.