



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΛΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».

16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».

17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

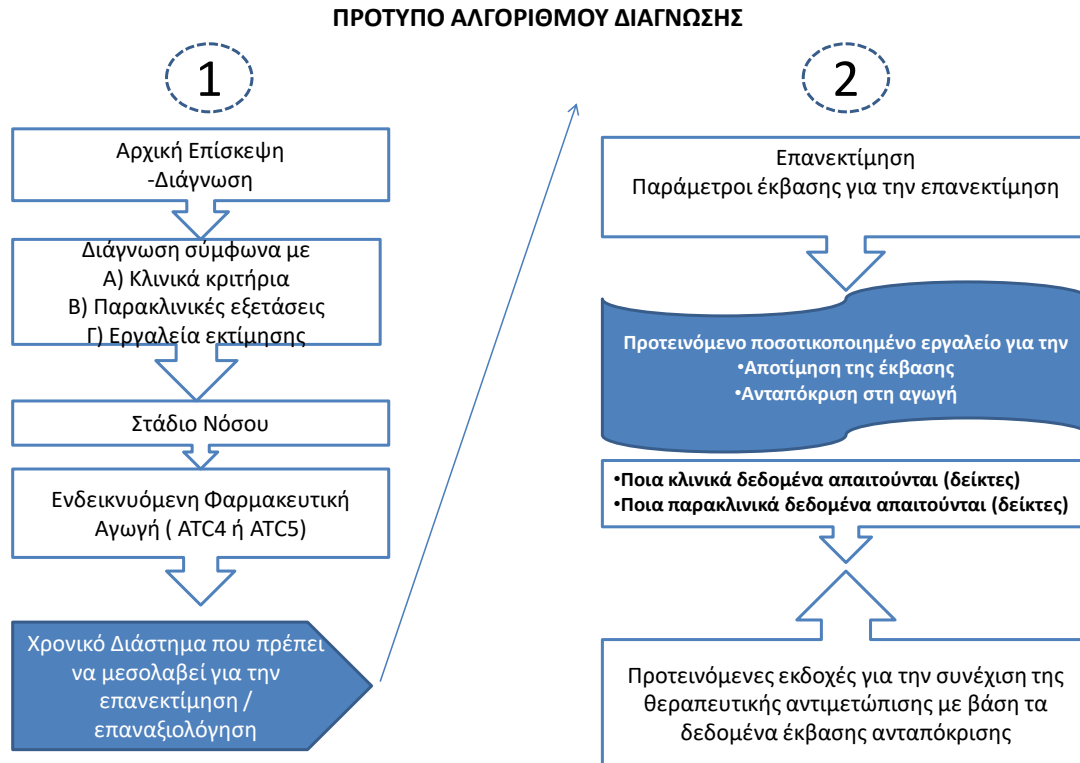
Γιαννούλη Σταυρούλα, Αιματολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Β' Παθολογική Κλινική - ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δ/ντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
 - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Κωδικοί ICD10:

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα μη περαιτέρω προσδιοριζόμενα: D.46,
Ανθεκτική αναιμία: D.46.1,
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών: D46.2,
Σιδηροβλαστική αναιμία: D46.4,
Άλλα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα: D46.3, D46.5, D46.7
Υβριδικά Μυελοδυσπλαστικά / Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα: D47, D47.1
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο / Οξεία μυελογενής Λευχαιμία: D46 / C92.0

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για την σύνταξη των παρακάτω, ελήφθησαν υπ' όψιν, πέραν της κατ' ιδίαν εμπειρίας, η συμμετοχή στις ομάδες εργασίας του Τμήματος Μυελικής Ανεπάρκειας και ΜΔΣ της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (ΕΑΕ), του MDS Working Party του European Leukemia Net και του Chronic Malignancies Working Party του European Blood and Marrow Transplantation (EBMT), που οδήγησε στην έκδοση αντιστοίχων κατευθυντηρίων οδηγιών αντιμετώπισης των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Επίσης ελήφθησαν υπ' όψιν οι κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση και αντιμετώπιση των ΜΔΣ του National Cancer Institute, της European Society of Medical Oncology (ESMO), της British Society of Hematology (BSH), του Nordic MDS Study Group, της Belgian Society of Hematology και του Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Για τον καθορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με ΜΔΣ ελήφθησαν υπ' όψιν τα κριτήρια του International Working Group (IWG).

2. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ, ΟΡΙΣΤΙΚΗΣ

ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Γενική αίματος με ανάλυση από αιματολογικό αναλυτή χωρίς μορφολογική εκτίμηση περιφερικού αίματος, χωρίς περιορισμό, ανάλογα με την κρίση του θεράποντος.
- Πλήρης γενική αίματος με εκτίμηση περιφερικού επιχρίσματος, δικτυοερυθροκύτταρα, αναζήτηση ερυθροβλαστών, μορφολογική εκτίμηση λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων με μέγιστη συχνότητα κάθε εβδομάδα στην περίοδο της αρχικής διάγνωσης και κατά τις φάσεις εξέλιξης ή εκτροπής της νόσου και κάθε δύο εβδομάδες το πολύ, στις περιόδους σταθερής κλινικής πορείας του ασθενούς.
- Βασικός βιοχημικός έλεγχος, δηλαδή ουρία, κρεατινίνη, γλυκόζη, ουρικό, ολική και άμεση χολερυθρίνη, SGOT, SGPT, ALP, γ-GT, CRP, LDH, CPK, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο,

φωσφορικά, μαγνήσιο, αλβουμίνη, διττανθρακικά, χλωριούχα, αμυλάση έως καθημερινά για νοσηλεύόμενο και έως μία φορά την εβδομάδα για εξωτερικό ασθενή.

- Πλήρης βιοχημικός έλεγχος που περιλαμβάνει επιπλέον των παραπάνω και κρεατινίνη ούρων, σίδηρο, σιδηροδεσμευτική ικανότητα, φερριτίνη, ολικά λευκώματα και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια και ολικά λιπίδια του ορού, έως μία φορά ανά 2-μηνο για όλους τους ασθενείς.
- Ορολογικός έλεγχος για ποσοτική μέτρηση των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA, IgM και IgE, β2-μικροσφαιρίνης, απτοσφαιρίνης, κλασμάτων του συμπληρώματος, έως μία φορά ανά 3-μηνο για όλους τους ασθενείς.
- Ορμονολογικός έλεγχος για επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών (ολικής T3, ελεύθερης T3, ολικής T4, ελεύθερης T4, TSH, αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων αντι-TPO, αντιM, αντι-T, αντι-TG κλπ), και ορολογικός έλεγχος μη οργανοειδικών αυτοαντισωμάτων (ANA, αντι-DNA, αντι-ENA, ASMA, AMA, ANCA, αντι-β2GPI, κλπ) έως μία φορά ανά 6-μηνο για όλους τους ασθενείς, εκτός αν υπάρχει ειδικός λόγος για συχνότερη εκτίμηση, που θα προσδιορίζεται με γνωμάτευση από καθ' ύλην ειδικό.
- Ιολογικός έλεγχος αντιγόνων και αντισωμάτων τουλάχιστον για τους ιούς HBV, HCV, HSV-1 και 2, CMV, EBV, VZV, HIV στην αρχική διάγνωση. Για λοιπούς ιούς όπως HHV-6, HHV-8, HTLV-1 και Parvo-B19 ανάλογα της κλινικής ένδειξης. Παρακολούθηση ιικού φορτίου HBV, HCV και CMV με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης επί παρουσίας HBs αντιγόνου ή Hbc αντισωμάτων, με κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις ενεργοποίησης. Επί ειδικών ενδείξεων ανίχνευση άλλων ιών (RSV, HPV, HTLV-1, HHV-6, JCV κλπ. Επί ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με δυνατότητα επανενεργοποίησης των ιών αυτών, ή επί εφαρμογής θεραπείας εκρίζωσης των ιών αυτών παρακολούθηση του αντίστοιχου ιικού φορτίου όχι νωρίτερα από 3 μήνες.
- Καλλιέργειες αίματος, ούρων και βιολογικών υγρών, γενική εξέταση ούρων, ENY, άλλων υγρών κυτταρολογικές εξετάσεις υγρών, λευκώμα ούρων 24ώρου χωρίς περιορισμό επί ενδείξεων σε νοσηλεύόμενους ασθενείς.
- Επίπεδα αιματινικών παραγόντων και δεικτών γνωστής υποκείμενης νεοπλασίας (B12, φυλλικό, ειδική νευρονική ενολάση-NSE, CEA, α-FP, PSA, CA-125, CA-19.9, CA-15.3, άλλοι δείκτες) έως μία φορά ανά 6-μηνο, εκτός αν υποδεικνύεται διαφορετικά από ειδικό πρωτόκολλο αντινεοπλασματικής θεραπείας.
- Επίπεδα **ερυθροποιητίνης** πλάσματος, άπαξ, προ της θεραπευτικής χορήγησης ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης και συνεκτίμηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης την ημέρα της μέτρησης.
- Μέτρηση επιπέδων βαρέων μετάλλων, όπως χαλκού, μολύβδου κλπ ή πορφυρινών αίματος και ούρων, κυρίως για διαγνωστικούς και διαφοροδιαγνωστικούς λόγους, με βάση συγκεκριμένες κλινικές υποψίες κατά την αιτιολογημένη κρίση του θεράποντος.
- Ηλεκτροφόρηση ή χρωματογραφία αιμοσφαιρινών (HPLC) άπαξ ανά ασθενή, για βασικούς διαφοροδιαγνωστικούς λόγους αναιμίας, και ανά 3-ηνο για στοχευμένη παρακολούθηση επιπέδων αιμοσφαιρίνης F, επί επαγωγής της έκφρασής της με χρήση απομεθυλιωτικού παράγοντα ή υδροξουρίας.
- Γλυκοζυλιωμένη Hb και HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς το μέγιστο ανά 2-μηνο.
- Απεικονιστικές εξετάσεις: Απλές ακτινογραφίες χωρίς περιορισμό επί ενδείξεων σε όλους τους ασθενείς.

- Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας, νεφρών, κάτω κοιλίας ανά 2 εβδομάδες σε νοσηλευόμενο ασθενή χωρίς γνωστό παθολογικό εύρημα, ή ανά εβδομάδα επί παρακολούθησης της εξέλιξης γνωστού παθολογικού ευρήματος. Τα ίδια υπερηχογραφήματα ανά 2 μήνες σε εξωτερικό ασθενή ή ανά 2 εβδομάδες για παρακολούθηση της πορείας γνωστού παθολογικού ευρήματος.
- Υπερηγράφημα triplex μεγάλων αγγείων το συχνότερο ανά 4 εβδομάδες σε νοσηλευόμενο ασθενή και ανά 3 μήνες το συχνότερο σε εξωτερικό. Επί παρακολούθησης της εξέλιξης παθολογικού ευρήματος (π.χ. ενδοαγγειακού θρόμβου), το πολύ ανά 2 εβδομάδες σε νοσηλευόμενο ασθενή και το πολύ ανά 4 εβδομάδες σε εξωτερικό ασθενή. Επισημαίνεται η αναγκαιότητα δυνατότητας συνταγογράφησης του triplex επιτολής και εν τω βάθει αγγείων από τον θεράποντα αιματολόγο, για παρακολούθηση θρομβωτικών εκδηλώσεων και εκτίμηση αιματικών ροών σε ασθενείς με σπληνομεγαλία και πυλαία υπέρταση στα πλαίσια αιματολογικών νοσημάτων.
- Αξονική τομογραφία εγκεφάλου, σπλαγγχνικού κρανίου, τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναίου ανά 2 μήνες σε νοσηλευόμενο ασθενή για διαγνωστικούς λόγους και έως ανά 2 εβδομάδες για παρακολούθηση της εξέλιξης εν τω βάθει παθολογικού ευρήματος, μετά από εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής. Σε εξωτερικό ασθενή ανά 6 μήνες για αρχική διάγνωση χωρίς γνωστό παθολογικό εύρημα και έως ανά 2 μήνες για την παρακολούθηση της εξέλιξης παθολογικού ευρήματος, με εφαρμογή κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής.
- Άλλες απεικονιστικές εξετάσεις (μαγνητική τομογραφία, σπινθηρογράφημα PET/Αξονική τομογραφία, μαστογραφία, μέτρηση οστικής πυκνότητας, ενδοσκοπήσεις κλπ) μόνον επί τη βάσει συγκεκριμένων κλινικών ενδείξεων και όχι στα πλαίσια προγραμματισμένου ελέγχου (screening).
- Παρακέντηση μυελού που να περιλαμβάνει προσεκτική μορφολογική αξιολόγηση τουλάχιστον 1000 κυττάρων εκ του μυελικού επιχρίσματος με κοινή χρώση May-Grunwald/Giemsa και να συνοδεύεται από αξιολόγηση επιχρίσματος χρώσης σιδήρου του μυελού. Ορισμένες άλλες κυτταροχημικές χρώσεις μπορεί να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση ατύπων κυττάρων αν και τα τελευταία χρόνια η τεχνική αυτή έχει υποκατασταθεί από κυτταρομετρία ροής ολικού μυελού ή επιλεγμένων κυτταρικών πληθυσμών του μυελού. Η αναρρόφηση μυελού είναι σκόπιμο να συνοδεύεται και από οστεομυελική βιοψία που επιτρέπει την λεπτομερέστερη αξιολόγηση του μυελού. Παρακέντηση μυελού και οστεομυελική βιοψία θα πρέπει να πραγματοποιούνται απαραίτητα στην αρχική διαγνωστική περίοδο του ασθενούς και επί ήδη διαγνωσμένου ασθενούς θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα συνήθως 6-24 μηνών, αναλόγως της βαρύτητας και επιθετικότητας του συνδρόμου. Κατ' εξαίρεση σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως εκεί που η νόσος είναι ασταθής ή φαίνεται να εξελίσσεται η εκεί που χορηγήθηκε κάποια παρεμβατική θεραπεία/συνήθως χημειοθεραπεία, είναι δυνατόν να απαιτείται επανεκτίμηση του μυελού και νωρίτερα, μετά από 2 ή 3 μήνες από τον προηγούμενο.
- Κυτταρογενετική ανάλυση είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται, όχι μόνο για την ανάδειξη της κλωνικής φύσης του νοσήματος, αλλά και για την πλήρη προγνωστική κατηγοριοποίηση του ασθενούς. Η κυτταρογενετική ανάλυση θα πρέπει να περιλαμβάνει την μέθοδο κλασσικής κυτταρογενετικής (G-banding) για την ανάδειξη του καρυοτύπου, από 20 τουλάχιστον μεταφάσεις κυττάρων που διαιρούνται και ευρίσκονται σε μετάφαση. Η κλασσική κυτταρογενετική θα πρέπει να συνοδεύεται από κατευθυνόμενη αναζήτηση συγκεκριμένων χρωμοσωματικών ανωμαλιών με

κατευθυνόμενο φθορίζοντα in situ υβριδισμό (FISH). Η σημασία της συμπληρωματικής εφαρμογής FISH είναι μεγαλύτερη για ορισμένες ανωμαλίες, όπως για παράδειγμα η απώλεια των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5 [del(5)q], που μπορεί να μην αναγνωριστούν με την κλασσική κυτταρογενετική και είναι πολύ σημαντικό να αναγνωριστούν γιατί έχουν ιδιαίτερη προγνωστική ή θεραπευτική αντιμετώπιση. Επομένως στους ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο, που έχουν κλινική ή μορφολογική υποψία για σύνδρομο Del(5)q θα πρέπει να εφαρμόζεται συμπληρωματικά FISH για ενδεχόμενη ανάδειξη της ανωμαλίας αυτής. Άλλες ανωμαλίες, χρήσιμες από προγνωστική άποψη, που είναι σκόπιμο να αναζητούνται είναι η απώλεια των βραχέων σκελών του χρωμοσώματος 17, που αντιστοιχεί σε απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53.

- Η κυτταρογενετική ανάλυση και η αναζήτηση απώλειας του 17p/p53 θα πρέπει να επαναλαμβάνονται όταν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής της κλινικής ή αιματολογικής εικόνας του ασθενούς, δηλωτικές εξέλιξης προς επιθετικότερο ΜΔΣ ή ΟΜΛ. Ακόμα όμως και χωρίς ενδείξεις εξέλιξης, κυτταρογενετική ανάλυση είναι σκόπιμο να επαναλαμβάνεται ανά 12-24 μήνες κατά την πορεία και εξέλιξη των ασθενών ανάλογα με την κρίση του θεράποντος.
- Η κυτταρομετρία ροής είναι σε εξέλιξη ευρισκόμενη τεχνική παροχής πρόσθετων και σημαντικών διαγνωστικών και προγνωστικών πληροφοριών. Είναι απαραίτητο να χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των ασθενών με παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, εφ' όσον τίθεται κλινική υποψία, και εφ' όσον η ανάλυση αυτή πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στην συγκεκριμένη εξέταση.
- Επί του παρόντος ανάλυση με κυτταρομετρία ροής μπορεί να χρησιμοποιείται επίσης για την ασφαλέστερη αναγνώριση του ανοσοφαινοτύπου και του ποσοστού των αώρων / βλαστικών κυττάρων στον μυελό των οστών ή το περιφερικό αίμα των ασθενών, αλλά υπό διαμόρφωση ευρίσκεται, και σύντομα αναμένεται να εφαρμοστεί και ένα ανοσοφαινοτυπικό πρωτόκολλο πολυχρωμικής ανάλυσης των κυτταρικών υποπληθυσμών, με διαγνωστική και προγνωστική σημασία, κατευθυνόμενο όχι μόνο στα άωρα / βλαστικά, αλλά και στα ωριμότερα κύτταρα του μυελού, κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα.
- Η μοριακή ανάλυση ανάδειξης μεταλλάξεων συγκεκριμένων γονιδίων για την διάγνωση και την προγνωστική κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΜΔΣ είναι σαφώς αναγνωρισμένη αναγκαιότητα και σε εξέλιξη ευρίσκεται επαναταξινόμηση των νοσημάτων αυτών με βάση το προφίλ έκφρασης / status μετάλλαξης των πιο σημαντικών γονιδίων από διαγνωστική και προγνωστική άποψη. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται τα SF3B1, TET2, ASXL1, SRSF2, DNMT3A, P53, EGR1, EZH2, RUNX1, U2RF1, ZRSR2, IDH1, IDH2, STAG2, NRAS, ETV6, UBA1, FLT3, NPM1, CBL και STAG2. **Δεν προτείνεται προς το παρόν η ενσωμάτωση της μελέτης του status αυτών των γονιδίων στην παρακλινική διερεύνηση ρουτίνας όλων των ασθενών με ΜΔΣ, ωστόσο ο θεράπων αιματολόγος θα πρέπει να αξιολογεί την ανάγκη πραγματοποίησης αυτών των εξετάσεων σε διαπιστευμένα κέντρα, όταν υπάρχουν ειδικές κατηγορίες ασθενών ή όταν κατευθύνονται από τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων, μείζονες θεραπευτικές αποφάσεις π.χ. η πραγματοποίηση ή μη αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, ή η αιτιολόγηση εφαρμογής εκτός ενδείξεων θεραπείας υψηλού κόστους κλπ.**

3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΠΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Βασικές Προϋποθέσεις

- Τεκμηριωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) με εκτίμηση μυελού από αιματολόγο.
- Διαθέσιμο αποτέλεσμα κυτταρογενετικής εξέτασης μυελικών κυττάρων.
- Ταξινόμηση σύμφωνα με τις ισχύουσες ταξινομήσεις του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO) και προγνωστική κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα IPSS ή και την αναθεωρημένη του μορφή IPSS-R, ή/και με τα προγνωστικά συστήματα του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WPSS και WPSS-R).
- Αιματολογική παρακολούθηση και καταγραφή των αναγκών σε μεταγγίσεις για τουλάχιστον δύο μήνες, με γενική εξέταση αίματος ανά μεσοδιάστημα δύο έως τεσσάρων εβδομάδων.
- Αποκλεισμός άλλων διορθώσιμων αιτίων αναιμίας.
- Διαθέσιμα επίπεδα φερριτίνης και ενδογενούς ερυθροποιητίνης ορού.

3.1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ ή ΔΑΡΒΕΠΟΕΤΙΝΗ = ESA) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΗ ΑΠΟΔΟΤΙΚΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Εισαγωγή

Η θεραπεία με ESA αποτελεί εγκεκριμένη στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με συμπτωματική αναιμία, που πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις. Η θεραπεία με ESA για αυτούς τους ασθενείς αποτελεί την πρώτη γραμμή συνιστώμενη θεραπευτική προσέγγιση και περιλαμβάνεται σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΔΣ, που πληρούν τις προϋποθέσεις αυτές και έχουν εκδοθεί από το 2002 και μετά. Η έκδοση αυτή των θεραπευτικών πρωτοκόλλων λαμβάνει υπ' όψιν όλες τις εν ισχύ Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες και κυρίως εναρμονίζεται με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Δικτύου Λευχαιμίας (*European LeukemiaNet*), στην έκδοση των οποίων συμμετέχουν ο υπεύθυνος σύνταξης αυτών των πρωτοκόλλων, καθώς και άλλα μέλη της Διοικούσας Επιτροπής του Επιστημονικού Τμήματος *Μυελικής Ανεπάρκειας και Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων* της *Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας* (ΕΑΕ).

Προϋποθέσεις

1. Τεκμηριωμένη με εκτίμηση μυελού (μυελόγραμμα από επίχρισμα ή/και οστεομυελική βιοψία) διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου.
2. Προγνωστική κατηγοριοποίηση Χαμηλού ή Ενδιαμέσου-1 κινδύνου κατά IPSS (score 0-1), Πολύ χαμηλού, Χαμηλού ή Ενδιαμέσου κινδύνου κατά WPSS (score 0-2) και Πολύ Χαμηλού, Χαμηλού ή Ενδιαμέσου κινδύνου κατά IPSS-R (score 0-4.5).
3. Συμπτωματική αναιμία με επίπεδα αιμοσφαιρίνης <10 g/dl.
4. Αποκλεισμός ή διόρθωση, όπου είναι δυνατόν άλλων συνυπαρχόντων αιτίων αναιμίας.
5. Επίπεδα ενδογενούς ερυθροποιητίνης <200 mIU/ml για τιμές Hb >8.5 g/dl ή <500 mIU/ml για χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Θεραπευτικό πρωτόκολλο χορήγησης ερυθροποιητίνης

Ερυθροποιητίνη σε αρχική δόση 450 IU/kg με μέγιστη αρχική δόση 40000 IU ή ισοδύναμη δόση δαρβεποετίνης (100-150 mg) εβδομαδιαίως υποδορίως.

Παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς τουλάχιστον μία φορά τον μήνα. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης οπωσδήποτε στις 4, 8, 12, 16 και 24 εβδομάδες θεραπείας.

Οι στόχοι θεραπείας είναι αυτοί που περιγράφονται από τα κριτήρια ανταπόκρισης της Διεθνούς ομάδας εργασίας (International Working Group – IWG) για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, δηλαδή:

- Αραίωση ρυθμού μεταγγίσεων ή πλήρης απεξάρτηση από μεταγγίσεις για τους μεταγγιζόμενους ασθενείς
- Άνοδος της τιμής αιμοσφαιρίνης και βελτίωση των συμπτωμάτων αναιμίας
- Υποχώρηση των συμπτωμάτων ανεπάρκειας οργάνων λόγω της αναιμίας
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

Παρακολούθηση της ανταπόκρισης και χειρισμός των ασθενών

1. Η παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται ανά 4 εβδομάδες το πρώτο διάστημα μέχρι την αποσαφήνιση της ανταπόκρισης και την σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης. Μετά μπορεί να γίνεται και ανά αραιότερα διαστήματα. Στον ασθενή πρέπει να προσδιορίζονται οι βέλτιστοι στόχοι της θεραπείας, που σε κάθε περίπτωση θα περιλαμβάνουν μέγιστη τιμή αιμοσφαιρίνης τα 12 g/dl. Για τους ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει και άλλο αίτιο αναιμίας ο βέλτιστος στόχος μπορεί να είναι μικρότερη τιμή αιμοσφαιρίνης, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς (π.χ. για τους ασθενείς με ετερόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία ο στόχος μπορεί να είναι διατήρηση τιμής αιμοσφαιρίνης μεταξύ 10-11 g/dl).
2. Επί ανόδου της τιμής αιμοσφαιρίνης >12 g/dl ή πέραν του στόχου (Πλήρης Ανταπόκριση = CR), επιβάλλεται προσωρινή αναστολή θεραπείας, μέχρι καθόδου της τιμής αυτής σε επίπεδα χαμηλότερα του στόχου, και επαναχορήγηση τότε ESA σε μικρότερο κλιμάκιο δόσης ή σε αραιότερο μεσοδιάστημα, με βέλτιστο στόχο την διατήρηση της αιμοσφαιρίνης κοντά στον στόχο και πάντοτε σύμφωνα με την κρίση και την καθοδήγηση του θεράποντος αιματολόγου. Επί επίτευξης του βέλτιστου στόχου και

σταθεροποίησης της τιμής αιμοσφαιρίνης η θεραπεία συνεχίζεται με την ίδια δόση, μέχρις απώλειας της ανταπόκρισης.

3. Επί επίτευξης μικρής μόνο βελτίωσης στις 16 εβδομάδες, όπως αυτή θα τεκμηριώνεται με αραίωση του ρυθμού μεταγγίσεων ή ανόδου της τιμής αιμοσφαιρίνης κατά 0.5-1 g/dl (Μερική Ανταπόκριση = PR) η εβδομαδιαία δόση του ESA μπορεί να αυξάνεται κατά 50-100% και να φτάνει τις 60000-80000 IU ερυθροποιητίνης ή 300 mg δαρβεποετίνης. Το μέγιστο χρονικό διάστημα χορήγησης υψηλής δόσης ESA δεν μπορεί να ξεπερνάει τις 12 εβδομάδες.
4. Επί μη επίτευξης ουδεμίας ανταπόκρισης (NR) στις 12 ή το αργότερο στις 16 εβδομάδες θεραπείας συνιστάται προσθήκη μικρών δόσεων αυξητικού παράγοντα κοκκιοκυττάρων G-CSF (0.2 µg/kg ή 1/3 της amp των 30 µg, δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα) για 8-12 ακόμα εβδομάδες και αξιολόγηση της ανταπόκρισης με τον ίδιο τρόπο. Η πρακτική αυτή συνιστάται ιδιαίτερα στους ασθενείς με επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία, αλλά μπορεί να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς κατά την κρίση του θεράποντος αιματολόγου.
5. Οι δύο προαναφερθέντες χειρισμοί (αύξηση δόσης ESA ή/και προσθήκη G-CSF) θα πρέπει να έχουν χρησιμοποιηθεί στο μέγιστο διάστημα αξιολόγησης της ανταπόκρισης δηλαδή στις 24 εβδομάδες. Επί μη ύπαρξης ερυθροποιητικής ανταπόκρισης (NR) στις 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, επιβάλλεται οριστική διακοπή της θεραπείας με ESA και μη επαναχορήγησή τους στο μέλλον, παρά μόνον ενδεχομένως στα πλαίσια κλινικής μελέτης.
6. Επί επίτευξης ερυθροποιητικής ανταπόκρισης (CR ή PR) με μεγαλύτερο κλιμάκιο δόσης ή με την συνδυασμένη θεραπεία ισχύουν τα αναγραφόμενα στις παραγράφους 1-4 και συνεχίζεται το ίδιο πρόγραμμα θεραπείας μέχρις απώλειας της ανταπόκρισης.
7. Επί απώλειας της ανταπόκρισης λόγω προηγηθείσας υπερανταπόκρισης και ελάττωσης της δόσης των ESA συνιστάται θεραπεία με ενδιάμεσες δόσεις, σύμφωνα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του ασθενούς, κατά την κρίση του θεράποντος αιματολόγου.
8. Επί απώλειας της ανταπόκρισης στους ερυθροποιητικούς παράγοντες, συνιστάται να γίνεται επανεκτίμηση μυελού και καρυοτύπου, γιατί αυτή μπορεί να αποτελεί την πρώτη ένδειξη προόδου της νόσου προς επιθετικότερο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία μυελογενή λευχαιμία.
9. Επί μη επίτευξης ή επί απώλειας της ανταπόκρισης στους ESA, χωρίς εξέλιξη του ασθενούς σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή οξεία μυελογενή λευχαιμία χορήγηση Luspatercept (στην υποκατηγορία σιδηροβλαστικής αναιμίας- αναφέρεται αναλυτικά στην επόμενη σελίδα). Επίσης στην περίπτωση αποτυχίας ή απώλειας της ανταπόκρισης σε ερυθροποιητίνη, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα ανταπόκρισης σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Εφ' όσον η πιθανότητα αυτή είναι αυξημένη και ο ασθενής κρίνεται ικανός να υποβληθεί στην θεραπεία αυτή θα πρέπει να χορηγείται, μαζί με την κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Ασθενείς που δεν έχουν αυξημένες πιθανότητες ανταπόκρισης είτε δεν κρίνονται ικανοί είτε δεν επιθυμούν να λάβουν ανοσοκατασταλτική αγωγή μπορούν να αντιμετωπίζονται με κάποιο νεότερο παράγοντα στα πλαίσια κλινικής μελέτης. Απουσία διαθέσιμης κλινικής μελέτης ή απουσία συγκατάθεσης του ασθενούς για συμμετοχή σε κλινική μελέτη στους ασθενείς αυτούς μπορεί να επιχειρείται θεραπεία με κάποια από τις παρακάτω επιλογές:
 - Αναβολικά στεροειδή (νανδρολόνη, δαναζόλη) επί 3-6 μήνες
 - Κορτικοειδή σε συνεχή χορήγηση μικρής - μέτριας δόσης επί 3-μηνου τουλάχιστον

Η συνιστώμενη θεραπευτική στρατηγική των ασθενών με χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ παρουσιάζεται αλγοριθμικά στους πίνακες 1 και 2.

Υποστηρικτική αγωγή

1. Στους υπερτασικούς ασθενείς ή σε όσους εμφανίζουν ταχεία ερυθροποιητική ανταπόκριση συνιστάται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και έλεγχος της υπέρτασης με κατάλληλη αντιϋπερτασική αγωγή.
2. Ασθενείς με σχετικά χαμηλά αποθέματα σιδήρου (τιμή φερριτίνης <50 ng/ml) που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ESA θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία αναπλήρωσης του σιδήρου με πλάνο διατήρησης της τιμής φερριτίνης σε φυσιολογικά αλλά επαρκή επίπεδα.
3. Ασθενείς που εμφανίζουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλίων και όσοι εμφανίζουν υποκείμενα νοσήματα (σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, βαριά αθηροσκλήρωση με μακρο- ή/και μικροαγγειοπάθεια, καπνιστές, υπερλιπιδαιμικοί κλπ), που προδιατίθενται σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, όταν ανταποκρίνονται στους ESA και αυξάνουν την τιμή αιμοσφαιρίνης τους, είναι σκόπιμο να λαμβάνουν προφυλακτικά αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, και πάλι κατά την κρίση του θεράποντος αιματολόγου.
4. Σε ασθενείς οι οποίοι με την συνδυασμένη θεραπεία ESA + G-CSF εμφανίζουν σημαντική λευκοκυττάρωση (>10000 ουδετερόφιλα + μονοκύτταρα σε επανειλημμένες εξετάσεις) η δόση του G-CSF θα περιορίζεται στο ήμισυ της αρχικά χορηγηθείσας και οι εβδομαδιαίες ημέρες χορήγησης θα περιορίζονται από 3 σε 2.

Θεραπευτικό πρωτόκολλο χορήγησης Luspatercept

Για την αντιμετώπιση της αναιμίας των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων και συγκεκριμένα της υποκατηγορίας της σιδηροβλαστικής αναιμίας, συνιστάται η χορήγηση του αναστολέα της ερυθροβλαστικής απόπτωσης Luspatercept.

Το Luspatercept ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία λόγω ΜΔΣ με πολύ χαμηλό, χαμηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο, με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, οι οποίοι είχαν μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην χορήγηση ερυθροποιητίνης ή είναι ακατάλληλοι για θεραπεία που βασίζεται στην χορήγηση ερυθροποιητίνης (επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού ≥ 500 mU/ml ή πλήρης εξάρτηση από μεταγγίσεις με ≥ 2 μονάδες RBC/μήνα). Επισημαίνεται ότι η παρουσία μετάλλαξης SF3B1, προσδιορίζει επίσης τον τύπο της σιδηροβλαστικής αναιμίας. Πριν από κάθε χορήγηση του Luspatercept θα πρέπει να αξιολογείται το επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) των ασθενών. Σε περίπτωση που πραγματοποιηθεί μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) πριν από την τρίτη χορήγηση της δόσης, για λόγους προσδιορισμού της δόσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο Hb προ της μετάγγισης. Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Luspatercept είναι 1 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες υποδορίως. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις στην δόση έναρξης 1 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1.33 mg/kg. Εάν οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε μετάγγιση με RBC μετά από τουλάχιστον 2 διαδοχικές δόσεις σε επίπεδο δόσης με 1.33 mg/kg, η δόση πρέπει να αυξηθεί στα 1.75 mg/kg. Η αύξηση της δόσης δεν θα πρέπει να γίνεται συχνότερα από κάθε 6 εβδομάδες (2

χορηγήσεις) και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη δόση των 1.75 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί αμέσως μετά από μία καθυστέρηση δόσης. Για ασθενείς με επίπεδα Hb >9 g/dL πριν από τη χορήγηση δόσης και οι οποίοι δεν έχουν ακόμα επιτύχει ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης κατά την κρίση του ιατρού. Δεν μπορεί ωστόσο να αποκλειστεί ο «κίνδυνος» αύξησης της Hb πάνω από τον ουδό στόχο, με ταυτόχρονη μετάγγιση. Εάν ένας ασθενής χάσει την ανταπόκριση (δηλ. ανεξαρτησία από μεταγγίσεις), η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά ένα επίπεδο δόσης (0.8 – 1 – 1.33 – 1.75 mg/kg). Σε περίπτωση αύξησης της Hb >2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης σε σύγκριση με την τιμή της Hb στην προηγούμενη δόση, η δόση του Luspatercept θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα επίπεδο δόσης. Εάν η Hb είναι ≥ 11.5 g/dL απουσία μετάγγισης για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, η δόση θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η Hb είναι ≤ 11 g/dL. Εάν υπάρχει επίσης ταυτόχρονη ταχεία αύξηση της Hb από την τιμή της Hb στην προηγούμενη δόση (>2 g/dL εντός 3 εβδομάδων απουσία μετάγγισης) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μία μείωση δόσης κατά ένα επίπεδο πιο κάτω μετά την καθυστέρηση της δόσης. Η δόση δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από τα 0.8 mg/kg.

Το Luspatercept θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς δεν παρουσιάσουν μείωση του φορτίου μετάγγισης (για ασθενείς με εξαρτώμενο από μεταγγίσεις ΜΔΣ) ή αύξηση από την αρχική τιμή της Hb απουσία μεταγγίσεων μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας (3 δόσεις) στο μέγιστο επίπεδο δόσης, εάν δεν δοθούν εναλλακτικές εξηγήσεις για την ανεπαρκή ανταπόκριση (π.χ. αιμορραγία, χειρουργική επέμβαση, άλλες ταυτόχρονες ασθένειες) ή εάν εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα οποιαδήποτε στιγμή.

3.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ 5-AZAKΥΤΙΔΙΝΗ

Εισαγωγή

Η 5-αζακυτιδίνη είναι επιγενετικός τροποποιητής, αναστολέας της DNA-μεθυλτρανσφεράσης και το δεύτερο φάρμακο μετά τη λεναλιδομίδη που εγκρίθηκε για θεραπεία ασθενών με ΜΔΣ. Ενδείκνυται κυρίως για ασθενείς με υψηλότερου κινδύνου ΜΔΣ και με ΟΜΛ όταν δεν είναι κατάλληλοι για χορήγηση επιθετικής συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Μολονότι ένα μέρος του φαρμάκου εκτός της αναστολής της μεθυλτρανσφεράσης συνδέεται και στο DNA παίρνοντας τη θέση της κυτιδίνης και άρα δρα και σαν αντιμεταβολίτης, η προκαλούμενη μυελοκαταστολή είναι μικρή και βραχυχρόνια, υποχωρεί ταχέως και σπάνια απαιτεί υποστηρικτική θεραπεία με αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες. Η αζακυτιδίνη αποτελεί πλέον φάρμακο αιχμής για την κατηγορία αυτή των ΜΔΣ και την ΟΜΛ, και με αφετηρία τα ποσοστά ανταπόκρισης 30-40% που συνήθως επιτυγχάνονται, αυτή τη στιγμή η κλινική έρευνα αναζητεί τους καλύτερους partners, που θα συγκροτήσουν επιτυχείς συνδυασμούς ώστε τα προαναφερθέντα ποσοστά να αυξηθούν. Οι παρακάτω θεραπευτικές οδηγίες / κλινικό πρωτόκολλο, αξιοποιούν την μέχρι τώρα δημοσιευμένη εμπειρία από την χορήγηση της αζακυτιδίνης και περιλαμβάνει τον κορμό των πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών χρήσης του φαρμάκου.

Προϋποθέσεις

1. Τεκμηριωμένη με εκτίμηση μυελού (μυελόγραμμα από επίχρισμα η/και οστεομυελική βιοψία) κατά WHO διάγνωση ΜΔΣ ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου κατά IPSS, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου κατά WPSS/IPSS-R, ή Οξείας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΟΜΛ), που αποτελεί εξέλιξη προηγμένου ΜΔΣ, ή διάγνωση υβριδικού ΜΔΣ/Μυελούπεπλαστικού Νεοπλάσματος (ΜΔΣ/ΜΥΝ), ή διάγνωση ΜΔΣ, σχετιζόμενου με προηγθείσα μυελοτοξική θεραπεία (t-ΜΔΣ).
2. Προγνωστική κατηγοριοποίηση Ενδιάμεσου-2 ή Υψηλού κινδύνου ΜΔΣ κατά IPSS (score 1.5-3), Υψηλού ή Πολύ Υψηλού κινδύνου κατά WPSS (score 3-6) και Υψηλού ή Πολύ Υψηλού κινδύνου κατά IPSS-R (score 5-10).
3. Διαθέσιμη κυτταρογενετική εξέταση μυελού και ακριβές ποσοστό βλαστών μυελού προσδιορισμένο από το επίχρισμα ή/και την οστεομυελική βιοψία.
4. Αξιολόγηση του νοσολογικού υποστρώματος του ασθενούς, της φυσικής του κατάστασης, της καταλληλότητας εφαρμογής αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων και της διαθεσιμότητας κατάλληλου ιστοσυμβατού δότη.
5. Μελέτη της επάρκειας λειτουργίας των ζωτικών οργάνων του ασθενούς (καρδιάς, νεφρών, πνευμόνων, ήπατος), ενημέρωση του ασθενούς για το είδος, τον τρόπο και τους στόχους της θεραπείας με απομεθυλιωτικούς παράγοντες και εξασφάλιση της συνεργασίας και της συγκατάθεσής του, με ευθύνη του θεράποντος αιματολόγου.

Ενδείξεις

- Πρωτοπαθές ΜΔΣ Ενδιάμεσου-2 ή Υψηλού κινδύνου ΜΔΣ κατά IPSS (score 1.5-3), Υψηλού ή Πολύ Υψηλού κινδύνου κατά WPSS (score 3-6) και Υψηλού ή Πολύ Υψηλού κινδύνου κατά IPSS-R (score 5-10).
- Πρωτοπαθές ΜΔΣ Ενδιάμεσου-1 κινδύνου (IPSS 0.1-1 ή WPSS 2 ή IPSS-R 3.5-4.5), στο οποίο απέτυχε η θεραπεία με ESA ή με άλλη θεραπευτική προσέγγιση και ο ασθενής είναι υποψήφιος για αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Δυνατότητα χορήγησης αυτής της θεραπείας επί δυνητικά μεταμοσχεύσιμων ασθενών, με ενδιάμεσου-1 κινδύνου ΜΔΣ, εφόσον υπάρχει διαθέσιμος κατάλληλος δότης αιμοποιητικών κυττάρων, σαν εισαγωγική θεραπεία-γέφυρα πριν την εφαρμογή αλλογενούς μεταμόσχευσης.
- Δευτεροπαθές ΜΔΣ (σχετιζόμενο με προηγθείσα μυελοτοξική επίδραση αναγνωρισμένου βλαπτικού παράγοντα) Ενδιάμεσου-1 ή υψηλότερου κινδύνου κατά IPSS (score 0.5-3), και Ενδιάμεσου ή υψηλότερου κινδύνου κατά WPSS (score 2-6), ή ομοίως κατά IPSS-R (score 3.5-10).
- Υβριδικό ΜΔΣ/ΜΥΝ τύπου Χρόνιας Μυελομονοκυτταρικής Λευχαιμίας Δυσπλαστικού τύπου (αριθμός λευκών $<13000/\text{mm}^3$ μη εξελισσόμενος), με ποσοστό βλαστών μυελού $>5\%$.
- ΟΜΛ μετά από ΜΔΣ, ή de-novo ΟΜΛ με εξαίρεση την Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, σε ασθενείς οι οποίοι δεν θεωρούνται από τους θεράποντες ιατρούς ότι θα ωφεληθούν από εφαρμογή μυελοτοξικής συνδυασμένης χημειοθεραπείας.

- Υποτροπή ΜΔΣ ή ΟΜΛ μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, σε συνδυασμό με χορήγηση Εγχύσεων Λεμφοκυττάρων του Δότη (DLI).

Θεραπευτικό πρωτόκολλο

- Αζακυτιδίνη 75 mg/m² επιφανείας σώματος σαν υποδόρια ένεση, κατά προτίμηση μοιρασμένη σε 2 ισόποσες δόσεις κάθε ημερήσια χορήγηση για 7 ημέρες ανά κύκλο θεραπείας. Καλύτερος τρόπος χορήγησης οι 7 συνεχόμενες ημέρες, ωστόσο, λόγω της αργίας του Σαββατοκύριακου έχει χορηγηθεί και σε σχήμα 5 συνεχόμενων ημερών, ακολουθούμενο από 2 ημέρες παύση και μετά 2 ημέρες εκ νέου χορήγηση, με το ίδιο καλά αποτελέσματα. Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους θεραπείας πριν αξιολογηθεί η ανταπόκριση.

Παρακολούθηση της ανταπόκρισης

1. Σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ ή ΟΜΛ ή σε υποτροπή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει σύντομα, αμέσως μετά την απόκτηση των διαγνωστικών και προγνωστικών προϋποθέσεων, και αν είναι δυνατόν σε χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των 4-6 εβδομάδων από τη διάγνωση. Η παραπάνω σύσταση δεν ισχύει για τους ασθενείς με υβριδικά ΜΔΣ/ΜΥΝ.
2. Οι ασθενείς παρακολουθούνται αιματολογικά, με γενική αίματος και με τις βασικές βιοχημικές εξετάσεις οπωσδήποτε στην έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας για τους πρώτους 6 κύκλους θεραπείας. Εφ' όσον ανταποκριθούν και συνεχίσουν τη θεραπεία, μπορούν να παρακολουθούνται κάθε δύο κύκλους θεραπείας.
3. Πρώτη αξιολόγηση της ανταπόκρισης και απόφαση για συνέχιση της θεραπείας ή διακοπή της γίνεται μετά τον 6^ο κύκλο θεραπείας. Καμιά οριστική αξιολόγηση και τροποποίηση θεραπευτικών αποφάσεων δεν γίνεται πριν τον 6^ο κύκλο θεραπείας. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει οπωσδήποτε επανεκτίμηση μυελού, με κυτταρογενετική ανάλυση επί παθολογικής αρχικής εξέτασης, είτε οι ασθενείς έχουν εμφανώς ανταποκριθεί με βάση τις παραμέτρους του περιφερικού αίματος, είτε όχι. Θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει επανεκτίμηση όλων των εξετάσεων που ήταν παθολογικές πρό της έναρξης της θεραπείας (οστεομυελική βιοψία, κυτταρομετρία ροής, μοριακοί δείκτες, βιοχημικοί δείκτες κλπ).
4. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια ανταπόκρισης θα πρέπει να είναι της Διεθνούς Συνεργατικής Ομάδας των ΜΔΣ (IWG), όπως διατυπώθηκαν στην αναθεωρημένη τους μορφή από τους Cheson και συν το 2006. Με βάση τα κριτήρια αυτά θα προσδιορίζεται η συνέχεια της θεραπείας ή η διακοπή της. Ειδικότερα:
5. Ασθενείς που εμφανίζουν πλήρη ή μερική αιματολογική ή/και κυτταρογενετική ανταπόκριση στην θεραπεία μετά τους 6 κύκλους και ασθενείς που εμφανίζουν ελάττωση του ποσοστού βλαστών στον μυελό τους ανεξαρτήτως εάν αυτό συνοδεύεται ή όχι από αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση συνεχίζουν την θεραπεία με αζακυτιδίνη με το ίδιο δοσολογικό σχήμα που επέφερε την ανταπόκριση μέχρι τεκμηριωμένης απώλειας της ανταπόκρισης, οπότε και η θεραπεία μπορεί να διακοπεί κατά την κρίση του θεράποντα αιματολόγου. Οι ασθενείς αυτοί δεν είναι απαραίτητο να υποβάλλονται σε νέα εξέταση μυελού και κυτταρογενετική ανάλυση

όσο διατηρούν την ανταπόκριση, αλλά η απόφαση αυτή επαφίεται στην κρίση του θεράποντος αιματολόγου ή της ομάδας αιματολόγων που παρακολουθεί τον ασθενή.

6. Ασθενείς που εμφανίζουν σταθερή νόσο, χωρίς κλινική, αιματολογική ή κυτταρογενετική επιδείνωση μετά από 6 κύκλους θεραπείας δύνανται να συνεχίσουν για 6 ακόμα κύκλους πριν διακοπεί η θεραπεία, εφ' όσον αξιολογείται από τους θεράποντες ότι και η σταθεροποίηση της νόσου μπορεί να θεωρηθεί επιτυχής συγκράτηση της εξέλιξης της νόσου προς επιθετικότερο ΜΔΣ ή ΟΜΛ. Οι ασθενείς αυτοί αξιολογούνται εκ νέου με τον τρόπο που περιγράφεται στην (3) και εφ' όσον έχουν εμφανίσει οποιουδήποτε βαθμού ανταπόκριση στο αίμα ή των μυελό των οστών συνεχίζουν την θεραπεία τους με τον ίδιο τρόπο (δόση-διάρκεια) που περιγράφεται πιο πάνω.
7. Ασθενείς που εμφανίζουν αιματολογική (από το περιφερικό αίμα ή τον μυελό των οστών) ή κυτταρογενετική επιδείνωση, ή οι ασθενείς των προηγούμενων κατηγορίας οι οποίοι κρίνονται κατάλληλοι να λάβουν άλλη θεραπευτική επιλογή διακόπτουν την θεραπεία με αζακυτιδίνη.
8. Στους ευνοϊκά ανταποκριθέντες ασθενείς η θεραπεία διακόπτεται μόνον όταν χάσουν την ανταπόκρισή τους, όπως αυτό θα γίνεται εμφανές από την σταδιακή αιματολογική επιδείνωση σε τρεις τουλάχιστον διαδοχικές εξετάσεις αίματος την πρώτη ημέρα τριών διαδοχικών κύκλων θεραπείας.
9. Ασθενείς που είναι μεταμοσχεύσιμοι και έχουν διαθέσιμο κατάλληλο δότη δεν συνεχίζουν την θεραπεία πέραν του 6^{ου} κύκλου, αλλά προωθούνται προς την εφαρμογή των διαδικασιών της μεταμόσχευσης, ανεξαρτήτως ανταπόκρισης. Κατ' εξαίρεση οι ασθενείς αυτοί μπορούν να λάβουν μερικούς ακόμα (2 ή 3) κύκλους θεραπείας, εφ' όσον έχουν ανταποκριθεί, για να ολοκληρωθούν οι διαδικασίες απόκτησης του μοσχεύματος και να μην απολεσθεί η αποκτηθείσα ανταπόκριση.
10. Ασθενείς που χάνουν την αιματολογική ανταπόκριση είτε λόγω εμφανούς προόδου της νόσου και εξέλιξης προς ΟΜΛ, είτε χωρίς προφανή από το περιφερικό αίμα αιτία, θα πρέπει να υποβάλλονται εκ νέου σε εκτίμηση του μυελού και του καρτυτύπου τους και όποιας συμπληρωματικής διερεύνησης κρίνεται απαραίτητη από τον θεράποντα αιματολόγο ή την ομάδα.
11. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας η δόση τη αζακυτιδίνης θα πρέπει να τροποποιείται/ελαττώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο Φύλλο Οδηγιών (SPC) του φαρμάκου.
12. Σε ασθενείς, κυρίως σημαντικά υπερήλικες, οι οποίοι παρουσιάζουν ουδετεροπενία ή θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4, πέραν των αρχικών τεσσάρων περίπου κύκλων θεραπείας, ιδιαίτερα όταν η κυτταροβρίθεια του μυελού ήταν χαμηλή προ της ενάρξεως της θεραπείας, θα πρέπει να γίνεται αναπροσαρμογή / ελάττωση της χορηγούμενης ημερήσιας δόσης αζακυτιδίνης κατά 10-70%, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο Φύλλο Οδηγιών (SPC) του φαρμάκου. Εάν τα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων αποκαθίστανται αργότερα από τον προβλεπόμενο χρόνο των 4 εβδομάδων είναι προτιμότερο να διατηρείται ή ίδια δόση και να επιμηκύνεται το μεσοδιάστημα των κύκλων κατά 1-2 εβδομάδες, παρά να μειώνεται η ημερήσια δόση του φαρμάκου. Εάν δεν συντρέχει λόγος μυελικής ή εξωμυελικής τοξικότητας δεν τροποποιείται το φαρμακευτικό δοσολογικό σχήμα και η συχνότητα χορήγησής του.

Υποστηρικτική και προφυλακτική αγωγή

Η αζακυτιδίνη δεν είναι κυρίως μυελοτοξική θεραπεία και ειδικά στους αρχικούς κύκλους θεραπείας μικρής-μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις δεν αποτελούν λόγο αναβολής της θεραπείας. Μόνον επί σημαντικής βαρύτητας λοιμώξεων, που απαιτούν νοσηλεία, συνιστάται αναστολή της χορήγησης αζακυτιδίνης. Σε γενικές γραμμές οι άξονες της υποστηρικτικής αγωγής είναι οι παρακάτω:

- Επί εμπύρετης ουδετεροπενίας ενδείκνυται νοσηλεία και υποστηρικτική θεραπεία με αυξητικό παράγοντα κοκκιοκυττάρων (G-CSF). Επί μη εμπύρετης ουδετεροπενίας δεν συνιστάται προφυλακτική χορήγηση G-CSF γιατί μπορεί να δράσει ανασταλτικά στην κάθαρση του δυσπλαστικού κλώνου.
- Υποστήριξη θρομβοπενίας / αιμορραγικών εκδηλώσεων με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και αναστολείς ινωδόλυσης (αμινοκαπροϊκό, τρανεξαμικό οξύ). Η χορήγηση αγωνιστών του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι ωφελεί, δεν ενδείκνυται και δεν θα πρέπει να γίνεται εκτός πλαισίου κλινικής μελέτης ή εντός εξατομικευμένης χορήγησης με έγκριση του ΕΟΦ.
- Προφύλαξη αναζωπύρωσης ιογενών και άλλων λοιμώξεων (HBV, CMV, VZV, TBC, Pneumocystis Jirovecii, ασπεργίλλου, άλλων μυκήτων) με τα ανάλογα φάρμακα, αναλόγως του υποστρώματος του ασθενούς και της προγενέστερης έκθεσης στα σχετικά παθογόνα.
- Αντιεμετική αγωγή με H3- αναστολείς ή / και μετοκλοπραμίδη ή κορτικοειδή μπορεί να εφαρμοστεί αν και δεν είναι απαραίτητη τις περισσότερες φορές.
- Γαστροπροστασία με H2 αναστολείς ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων.
- Προφύλαξη από υπερουριχαιμία με αλλοπουρινόλη ή φεβουξοστάτη.

3.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΔΕΣΙΤΑΜΠΙΝΗ

Η δεσιταμπίνη είναι ο δεύτερος επιγενετικός τροποποιητής που έχει εγκριθεί για θεραπεία σθενών με υψηλού κινδύνου ΜΔΣ (μόνο στις Η.Π.Α.) και οξεία μυελογενή λευχαιμία μετά από ΜΔΣ (και στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ). Χορηγείται μόνον ενδοφλεβίως σε κύκλους των 28 ημερών όπως και η αζακυτιδίνη. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο και προτεινόμενο σχήμα είναι δόση 20 mg/m² επιφανείας σώματος, σε ενδοφλέβια χορήγηση 30-60 λεπτών για 5 συνεχόμενες ημέρες. Τελευταία προτείνονται και σχήματα 7-ήμερης ή και 10-ήμερης θεραπείας με την ίδια ή με μικρότερη ημερήσια δόση, αλλά αυτά τα σχήματα δεν έχουν καθιερωθεί. Η δεσιταμπίνη έχει και δράση αντιμεταβολίτη και μπορεί να προάγει απ' ευθείας την απόπτωση ενός πληθυσμού παθολογικών κυττάρων.

Σε γενικές γραμμές ο έλεγχος ανταπόκρισης, η συνιστώμενη υποστηρικτική αγωγή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η αποτελεσματικότητα και τοξικότητα της δεσιταμπίνης είναι παρόμοια με τα αντίστοιχα της αζακυτιδίνης και επομένως ισχύουν και εδώ οι κατευθύνσεις που έχουν αναφερθεί παραπάνω. Για πολύ επιθετικά ΜΔΣ και ολιγοβλαστικές λευχαιμίες (βλάστες μυελού 20-30%, λευκοπενία στην περιφέρεια) ο έλεγχος ανταπόκρισης μπορεί να γίνεται και νωρίτερα, δηλαδή μετά από 4 κύκλους θεραπείας. Ωστόσο ακόμα και αν έχει εμφανιστεί μερική ή μικρή μόνον ανταπόκριση, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί και να οδηγήσει σε μεγαλύτερο βάθος ανταπόκρισης στους μεταγενέστερους κύκλους θεραπείας. Όπως και με την αζακυτιδίνη, η μη επίτευξη ουδεμιάς

ανταπόκρισης μετά από 6 κύκλους θεραπείας συνιστά ένδειξη διακοπής της συνέχισης της θεραπείας, αφού το 95% περίπου των θεραπευομένων ασθενών εμφανίζει την ανταπόκριση μέχρι αυτό το χρονικό σημείο. Το Nordic Group δεν θεωρεί την δεσιταμπίνη ισοδύναμη θεραπεία με την αζακυτιδίνη, και την χορηγεί μόνον σε ασθενείς με κυτταροπενίες και σε όσους δεν ανέχονται την αζακυτιδίνη.

Έχει αναφερθεί ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δεν έχει ανταποκριθεί στον ένα επιγενετικό τροποποιητή έχει μικρή πιθανότητα να εμφανίσει ανταπόκριση στον άλλον. Δεν έχει αξιολογηθεί η ωφέλεια αυτής της στρατηγικής και η επιλογή αυτή δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται παρά μόνο κάτω από ειδικές περιπτώσεις (κλινικές μελέτες) μέχρι να υπάρξει σαφέστερη εικόνα για την σκοπιμότητα ή την έλλειψη σκοπιμότητας της εναλλαγής.

Η καλύτερη πάντως θεραπευτική στρατηγική επί αποτυχίας ή απώλειας της ανταπόκρισης στους απομεθυλιωτικούς παράγοντες παραμένει η ένταξη των ασθενών σε κλινικές μελέτες αξιολόγησης νεώτερων φαρμάκων κατευθυνόμενης θεραπείας μοριακής στόχευσης.

3.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

Η λεναλιδομίδη είναι ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, ανάλογο της θαλιδομίδης, το οποίο εμφανίζει υψηλή αποτελεσματικότητα, χορηγούμενο επί ασθενών με ΜΔΣ χαμηλού ή ενδιάμεσου-1 κινδύνου και απώλεια των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5, σαν μοναδική κυτταρογενετική ανωμαλία. Το φάρμακο οδηγεί σε αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις υψηλό ποσοστό ασθενών, εξοντώνοντας επιλεκτικά τον δυσπλαστικό κλώνο και ευοδώνοντας την ανάπτυξη μη κλωνικών / φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων. Το φάρμακο ενδείκνυται σαν θεραπεία επί ασθενών με *σύνδρομο Del(5)q* και συμπτωματική αναιμία, που δεν ανταποκρίθηκαν σε προγενέστερη θεραπεία με ερυθροποιητικούς παράγοντες ή δεν έχουν ένδειξη θεραπείας με ESA λόγω αυξημένων επιπέδων ενδογενών ESAs.

Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, σε κύκλους των 28 ημερών. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 10 mg ημερησίως επί 21 συνεχόμενες ημέρες, ακολουθούμενο από 7 ημέρες αναστολή θεραπείας και επανέναρξη του επόμενου κύκλου. Η ανταπόκριση συνήθως επέρχεται μετά από 2-4 κύκλους θεραπείας και μπορεί να διαρκέσει αρκετά χρόνια. Η ανταπόκριση μπορεί να είναι μόνον αιματολογική, αλλά μπορεί να φτάσει μέχρι πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση, με εξαφάνιση των παθολογικών μεταφάσεων. Στους ασθενείς που εμφανίζουν πλήρη ή μερική αιματολογική (σύμφωνα με τα IWG κριτήρια) ή κυτταρογενετική ανταπόκριση, η θεραπεία με λεναλιδομίδη πρέπει να συνεχίζεται, μέχρι να εμφανιστούν σαφή σημεία απώλειας της ανταπόκρισης.

Ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται μετά από χορήγηση 6 τουλάχιστον πλήρων κύκλων θεραπείας έχουν πολύ μικρή πιθανότητα τελικά να ανταποκριθούν και η συνέχιση της θεραπείας αυτής με τον ίδιο τρόπο δεν έχει σκοπιμότητα, αν και δεν συνιστάται η διακοπή της από κατευθυντήριες οδηγίες. Σε όλες πάντως τις προεγκριτικές προοπτικές αλλά και στις μετεγκριτικές αναδρομικές μελέτες >95% των συνολικά ανταποκριθέντων ασθενών είχαν εμφανίσει κάποια αιματολογική ανταπόκριση στους 6 κύκλους θεραπείας.

Η θεραπεία συνήθως γίνεται καλά ανεκτή, αλλά μπορεί να συνοδεύεται από κάποια μυελική ή εξωμυελική τοξικότητα, τις περισσότερες φορές μικρής-μέτριας βαρύτητας. Αρκετοί υπερήλικες ασθενείς δεν ανέχονται καλά την δόση των 10 mg και παρουσιάζουν

θρομβοπενία και ενίοτε και ουδετεροπενία, κυρίως μετά τους πρώτους κύκλους θεραπείας. Εάν οι κυτταροπενίες παραμένουν επί μακρόν και δεν επιτρέπουν την προγραμματισμένη χορήγηση του επόμενου προγραμματισμένου κύκλου θεραπείας, η δόση του φαρμάκου θα πρέπει να αναπροσαρμόζεται στα 5 mg ημερησίως σαν συνεχές σχήμα ή σε 5 mg για 21 ημέρες, με μία συνακόλουθη εβδομάδα διακοπής. Σε εξέλιξη ευρίσκονται μελέτες υποστήριξης της πρώιμης αυτής θρομβοπενικής περιόδου μετά τους 1-4 πρώτους κύκλους θεραπείας με λεναλιδομίδη, με το θρομβοποιητινομιμητικό φάρμακο eltrombopag. Σε λίγες περιπτώσεις, ειδικά σε ασθενείς με κάποια επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω μείωση της δόσης στα 5 mg ανά 2-ήμερο. Επισημαίνεται και εδώ ότι αυξητικός παράγοντας κοκκιοκυττάρων (G-CSF) θα πρέπει να χορηγείται μόνον επί εμπύρετης ουδετεροπενίας και όχι προφυλακτικά, επειδή μπορεί να συνεισφέρει στην διάσωση του κλώνου από τον αποπτωτικό θάνατο που επάγεται από τη λεναλιδομίδη. Η συχνότερα εμφανιζόμενη εξωμυελική τοξικότητα αφορά την εμφάνιση ποικίλων κοινών και ευκαιριακών λοιμώξεων, που συχνά μπορεί να απαιτήσουν νοσηλεία και παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας και ένα χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα το οποίο μπορεί να είναι γενικευμένο και ενοχλητικό-κνησμώδες. Στις περιπτώσεις αυτές συνήθως η προσωρινή διακοπή της λεναλιδομίδης για 1-2 εβδομάδες και η συγχορήγηση μικρών δόσεων κορτικοειδών (5-10 mg πρεδνιζόνης) οδηγεί σε υποχώρηση και μη επανεμφάνιση του εξανθήματος στην ίδια έκταση και βαρύτητα. Η υπόλοιπη απαραίτητη υποστηρικτική αγωγή είναι η παρακάτω:

- Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με χαμηλή δόση ασπιρίνης σε όλους τους μη θρομβοπενικούς ασθενείς και διατήρησή της μέχρι επιπέδου αιμοπεταλίων 80000/mm³. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου ή με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες για θρόμβωση δεν καλύπτονται με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και μπορεί να χρειαστούν αντιπηκτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινοειδή ή με νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs).
- Προφύλαξη αναζωπύρωσης λοίμωξης από VZV (έρπητα ζωστήρα) με ακυκλοβίρη 200 mg 2 φορές την ημέρα ή βαλίνη-ακυκλοβίρη 500 mg άπαξ ημερησίως.
- Προφύλαξη εμφάνισης λοίμωξης από Pneumocystis Jirovecii με κοτριμοξαζόλη 160/800 mg x 2 δύο φορές την εβδομάδα ή επί δυσανεξίας ή αντενδείξεως (π.χ. επί έλλειψης G-6PD) με ατοβακόνη 1500 mg ημερησίως ή με εισπνοές πενταμιδίνης ανά 21 ημέρες.
- Προφύλαξη αναζωπύρωσης παλαιάς φυματιώδους λοίμωξης επί ασθενών με θετική δερμοαντίδραση Mantoux με ισονιαζίδη 300 mg ημερησίως
- Προφύλαξη αναζωπύρωσης παλαιάς HBV λοίμωξης με λαμβουδίνη 100 mg ημερησίως ή με αναστολείς της DNA πολυμεράσης του ιού HBV (tenofovir ή entecavir).
- Μόνον δευτερογενής προφύλαξη από μυκητιακές λοιμώξεις (επί γνωστού παλαιού ιστορικού τέτοιας λοίμωξης) με νεότερο παράγωγο ιμιδαζόλης από το στόμα (ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη)

3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ

Σε μεταγγισιοεξαρτημένους ασθενείς που αναπτύσσουν υπερφόρτωση σιδήρου θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία αποσιδήρωσης εφόσον πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις:

- Ο ασθενής έχει χαμηλού ή ενδιάμεσου-1 ΜΔΣ

- Ο ασθενής έχει προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 12 μήνες
- Έχει μεταγγιστεί συνολικά με περισσότερες από 25 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων και εξακολουθεί να μεταγγίζεται τακτικά
- Έχει επίπεδα φερριτίνης ορού > 1500 ng/ml ανεξαρτήτως μεταγγισμένων μονάδων ερυθροκυττάρων ή έχει επίπεδα φερριτίνης >1000 ng/ml και εξακολουθεί να μεταγγίζεται τακτικά
- Έχει εργαστηριακές ενδείξεις βλάβης οργάνων από τον συσσωρευμένο σίδηρο
- Για τους ασθενείς με ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου ΜΔΣ μόνον αν έχουν ανταποκριθεί σε οποιαδήποτε εισαγωγική θεραπεία και είναι υποψήφιοι για αλλογενή μεταμόσχευση

Για την θεραπεία αποσιδήρωσης μπορεί να χορηγηθεί δεσφερριζαμίνη ενδοφλεβίως ή υποδορίως με αντλία 12-ωρης χορήγησης, σε δόση 20-40 mg/kg ημερησίως, αναλόγως της βαρύτητας της σιδήρωσης και της ανοχής του ασθενούς. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί δεφερασιρόξη από το στόμα σε δόση 7-15 mg/kg ημερησίως σε μία λήψη, συνήθως βραδυνή, με παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Σπάνια απαιτούνται δόσεις μεγαλύτερες των 20 mg/kg. Η δεφεριπρόνη δεν προτιμάται συνήθως λόγω του κινδύνου εμφάνισης / επιβάρυνσης της ήδη υπάρχουσας ουδετεροπενίας. Για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας χρησιμοποιούνται η παρακολούθηση της υποχώρησης του ποσοστού κορεσμού της τρανσφερρίνης και των επιπέδων φερριτίνης του ορού, καθώς και η μεταβολή του βαθμού σιδήρωσης του ήπατος και της καρδιάς με μαγνητική τομογραφία T2*. Για την παρακολούθηση της τοξικότητας της θεραπείας παρακολουθούνται οι τρανσαμινάσες και τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού, καθώς και το ολικό λεύκωμα των ούρων 24ώρου. Οι στόχοι της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι η ελάττωση του κορεσμού της τρανσφερρίνης <50%, της φερριτίνης του ορού <1000 ng/ml και ιδεωδώς <500 ng/ml και η αύξηση του δείκτη MRI-T2*ήπατος και καρδιάς. Επί επίτευξης αυτών των στόχων η δόση του χηλικού παράγοντα θα πρέπει να αποκλιμακώνεται, αλλά η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακόπτεται εφ' όσον ο ασθενής συνεχίζει να είναι εξαρτημένος από μεταγγίσεις. Ελάττωση της δόσης θα πρέπει να γίνεται και επί εμφάνισης τοξικότητας, αν και τις περισσότερες φορές αυτή είναι μικρή και αναστρέψιμη και δεν καταλήγει σε διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία αποσιδήρωσης θα πρέπει να διακόπτεται επί:

- Εμφάνισης μεγάλης δυσανεξίας ή τοξικότητας βαθμού ≥ 3
- Απεξάρτησης του ασθενούς από μεταγγίσεις και ελάττωσης της φερριτίνης <500 ng/ml
- Εμφάνισης εμπυρέτου επεισοδίου λοιμώδους αιτιολογίας (η δεσφερριζαμίνη μόνο)
- Εξέλιξης του ασθενούς προς επιθετικότερο σύνδρομο ή οξεία λευχαιμία

Να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις αιματολογικής βελτίωσης, με ελάττωση των αναγκών σε μεταγγίσεις έως πλήρη απεξάρτηση από αυτές, ακόμα και τριγραμμική ανταπόκριση μετά από θεραπεία αποσιδήρωσης, και αυτό έχει αποδοθεί στην απομάκρυνση των τοξικών μορφών του σιδήρου NTBI και LPI και την σχετική ελάττωση του βαθμού απόπτωσης των ερυθροβλαστών. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί σε συχνότητα 10-15% μόνο μετά από θεραπεία με δεφερασιρόξη.

3.6. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ένα σημαντικό μέρος της παθογένειας των κυτταροπενιών στους ασθενείς με ΜΔΣ είναι αποτέλεσμα των σύνθετων διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος που συνοδεύουν τα νοσήματα αυτά. Για τον λόγο αυτό η ανοσοτροποποιητική /

ανοσοκατασταλτική θεραπεία έχει από καιρού θεωρηθεί σαν απόλυτα τεκμηριωμένος θεραπευτικός χειρισμός. Αρκετοί ασθενείς, συνήθως με πανκυτταροπενία και χαμηλή κυτταροβρίθεια μυελού ή αυτοάνοσες εκδηλώσεις παρουσιάζουν ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοειδή, αλλά και στις περιπτώσεις αυτές οι ανταποκρίσεις είναι παροδικές και βραχυχρόνιες και χάνονται με την ελάττωση των δόσεων των κορτικοειδών. Ούτως ή άλλως επειδή πρόκειται τις περισσότερες φορές για υπερήλικες ασθενείς υπάρχει μεγάλη δυσανεξία και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες στην μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοειδή ακόμα και σε μικρές δόσεις.

Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται έχουν συνήθως χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ, με αυτοάνοσες εκδηλώσεις, υποπλαστικό ή φυσιολογικής κυτταροβρίθειας μυελό, χωρίς περίσσεια βλαστών, παρουσιάζουν συχνότερα φυσιολογικό καρυότυπο ή τρισωμία 8, και εκφράζουν το αλληλίο HLA-DR15 ή έχουν αναπτύξει (υπο)κλώνους με φαινότυπο παροξυντικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας. Σε τέτοιους ασθενείς η συνδυασμένη θεραπεία τύπου απλαστικής αναιμίας, με συνδυασμό αντιλεμφοκυτταρικού ή αντιθυμοκυτταρικού ορού και κυκλοσπορίνης συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά αιματολογικής ανταπόκρισης, που ξεπερνούν το 50%. Ανταποκρίνονται συχνά και ασθενείς ανθεκτικοί στους ESA αλλά και αρκετοί που δεν διαθέτουν τα παραπάνω περιγραφέντα χαρακτηριστικά. Οι λοιμώδεις κυρίως παρενέργειες αυτής της θεραπείας και η ανάγκη συχνών και παρατεταμένων νοσηλείων για λόγους υποστηρικτικής αγωγής, καθιστούν αυτή την θεραπευτική επιλογή μη δημοφιλή. Ακόμα και η απλή θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να συνοδευτεί από αιματολογική ανταπόκριση σε μικρότερο ποσοστό και για βραχύτερο συνήθως χρονικό διάστημα. Η συνήθως χρησιμοποιούμενη αρχική δόση είναι 5 mg/kg ημερησίως, μοιρασμένη σε δύο ίσες δόσεις. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται η θεραπεία με κυκλοσπορίνη συνεχίζεται επί 6-μηνο τουλάχιστον και διακόπτεται πολύ αργά, συνήθως 25 mg ανά 2-4 εβδομάδες. Σε ορισμένες ωστόσο περιπτώσεις έχει αναφερθεί απότομη εξέλιξη προς λευχαιμία, λόγω κατάργησης της ανασταλτικής δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος απέναντι στον δυσπλαστικό κλώνο. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί το mofetil mycophenolate (MMF) ή και το μονοκλωνικό αντίσωμα alemtuzumab όταν τα κορτικοειδή ή και η κυκλοσπορίνη δεν είναι δραστικά ή όταν έχουν अपαράδεκτες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σήμερα ωστόσο το alemtuzumab δεν είναι εμπορικά διαθέσιμο για αυτή την ένδειξη. Για την κυκλοσπορίνη η σημαντικότερη ίσως είναι η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και οι φαρμακοδυναμικές της αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Με βάση τα παραπάνω η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θεωρείται επιλογή πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά, αλλά και θεραπεία δεύτερης γραμμής για ενδιαμέσου κινδύνου ασθενείς με πανκυτταροπενία και πολυγραμμική δυσπλασία, χωρίς περίσσεια βλαστών μετά την αποτυχία της θεραπείας με ESA.

3.7. ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Για μία ομάδα χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων του αιμοποιητικού ιστού, όπως είναι τα ΜΔΣ η μοναδική μέχρι σήμερα πραγματική θεραπεία που στοχεύει την ίαση αποτελεί η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Αυτή η θεραπευτική επιλογή ωστόσο έχει αρκετούς περιορισμούς για την ευρεία εφαρμογή της. Οι κυριότεροι περιορισμοί αφορούν την συνήθως προχωρημένη ηλικία των ασθενών, αφού λιγότερο από το 10% των ασθενών διαγιγνώσκονται σε ηλικία <65 ετών και την αυξημένη συνοδή νοσηρότητα που συνήθως συνυπάρχει, με αποτέλεσμα μεγάλη αύξηση της

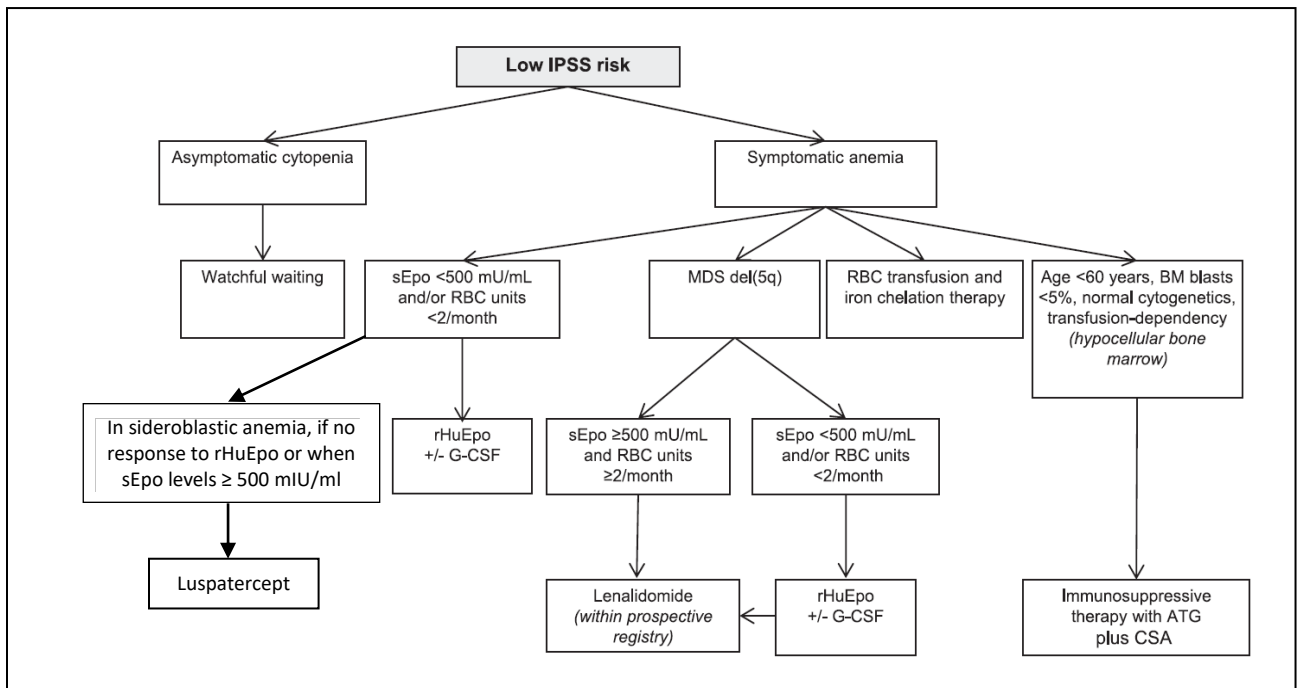
περιμεταμοσχευτικής θνησιμότητας ακόμα και αν εφαρμοστούν χαμηλής έντασης σχήματα προετοιμασίας. Ωστόσο, επειδή οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της μεταμόσχευσης, κατάσταση ικανότητας και δείκτης συννοσηρότητας δεν είναι αποκλειστικά και μόνο συνάρτηση της ηλικίας του ασθενούς, συχνά κατάλληλοι για αλλογενή μεταμόσχευση μπορεί να είναι και ασθενείς μεγαλύτεροι από 65 έτη και αντιστρόφως, να μην είναι κατάλληλοι κάποιοι ασθενείς <65 ετών.

Γενικά, η απόφαση για παραπομπή του ασθενούς για αλλογενή μεταμόσχευση θα πρέπει να είναι απόφαση ολόκληρης της ιατρικής ομάδας που επιβλέπει τον ασθενή και όχι ενός μόνον ιατρού, και θα πρέπει να λαμβάνεται συνεκτιμώντας τους περιμεταμοσχευτικούς κινδύνους και τα προσδοκόμενα οφέλη. Για τους λόγους αυτού συνιστάται παραπομπή για εκτίμηση των ασθενών και του κινδύνου της μεταμόσχευσης στα ειδικά μεταμοσχευτικά κέντρα της χώρας. Η χρησιμοποιούμενη θεραπευτική στρατηγική για την εφαρμογή αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων ξεφεύγει από τα όρια του αλγορίθμου συμβατικής θεραπείας των ΜΔΣ και θα αναφερθεί στη θεραπευτική στρατηγική της μεταμόσχευσης αιμοποιητικού ιστού.

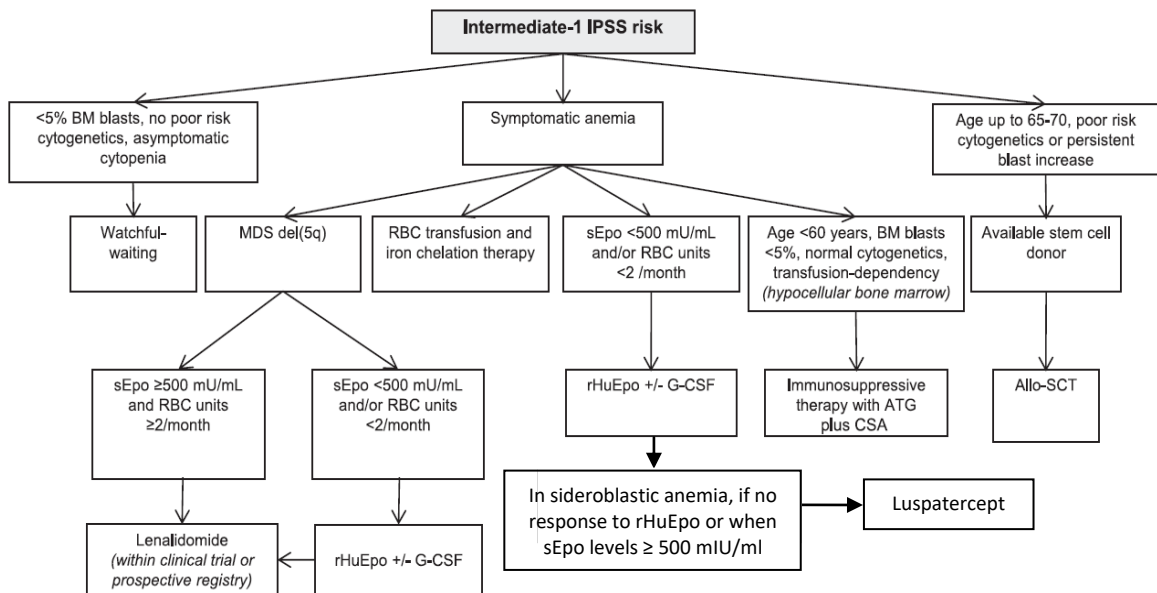
3.8. ΣΥΝΟΨΗ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

Ο προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος αποτελεί συνισταμένη των αλγορίθμων του National Comprehensive Cancer Network και του European Leukemia Net, στην σύνταξη του οποίου άλλωστε συμμετείχε ο υπεύθυνος σύνταξης αυτών των οδηγιών, και παρατίθεται σχηματικά παρακάτω:

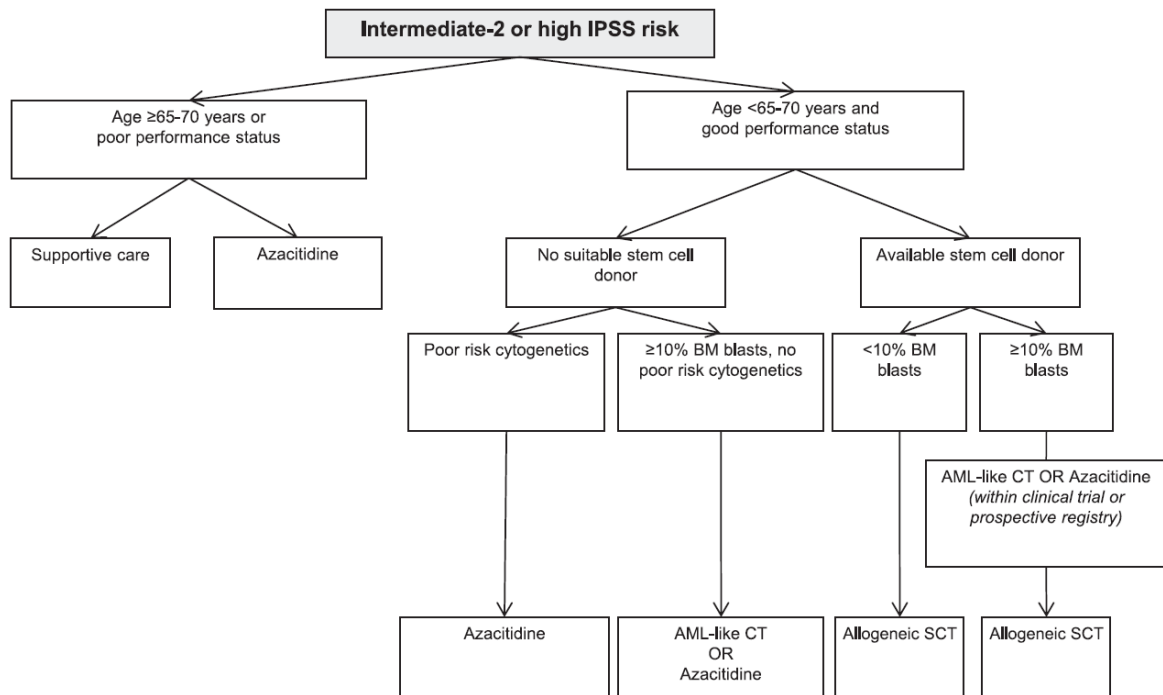
Σχήμα 1. Αλγόριθμος θεραπείας ασθενών με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ



Σχήμα 2. Αλγόριθμος θεραπείας ασθενών με ενδιάμεσου-1 κινδύνου ΜΔΣ



Σχήμα 3. Αλγόριθμος θεραπείας ασθενών με Ενδιαμέσου-2 και Υψηλού κινδύνου ΜΔΣ



4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017; 15(1):60-87.
2. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122(17):2943-2964.
3. Fenaux P, Haase D, Sanz GF. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25(Suppl 3):iii57-69
4. Killick SB, Carter C, Culligan D et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014; 164(4):503-525.
5. Kjeldsen L, Dybedal I, Hellström Lindberg E et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group, Issue, 6th update, 1st of February 2014.
6. Meers S, Breems D, Bries G et al. Management of myelodysplastic syndromes in adults: guidelines from the Belgian Haematological Society. *Acta Clin Belg*. 2013; 68(4):253-262.
7. Sanz G et al. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), (SEHH). *Haematologica* 2012; 97(5): 5-58.
8. Louw VJ, Bassa F, Chan SW et al. Guidelines for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) in South Africa. *S Afr Med J*. 2011 Nov 28; 101(12):900-906.
9. Sekeres MA, Corey Cutler C. How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2014; 123(6):829-836.
10. 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(2):419-425.
11. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125(12):1857-1865.
12. Terpos E, Mougiou A, Kourakli A et al. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol*. 2002; 118(1): 174-180.
13. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J et al: A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017 (in press), doi: 10.1038/leu.2017.192.
14. Toma A, Kosmider O, Chevret S et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. 2016;30(4):897-905.
15. Garelius H, Johnston WT, Smith A, Park S, deSwart L, Fenaux P, Symeonidis A et al: Erythropoiesis stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in non-transfused patients with lower-risk MDS. *J Int Medicine* 281(3): 284-299, 201.
16. Fenaux P, Santini V, Aloe Spiriti MA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A et al: A Phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS, and challenging current IWG erythroid-response criteria in MDS. *Leukemia* 2018 (in press) DOI: 10.1038/s41375-018-0118-9.

17. Guillermo Garcia-Manero, Ghulam J. Mufti, Pierre Fenaux, et al: *Blood*. 2022 Jan 27; 139(4): 624–629. doi: 10.1182/blood.2021012589
18. Rami S. Komrokji, Uwe Platzbecker, Pierre Fenaux, et al: *Leukemia*. 2022; 36(5): 1432–1435. Published online 2022 Feb 26. doi: 10.1038/s41375-022-01521-4
19. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al: Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140-151. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.