



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM), 2015.

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta agosto 2014.

Conflicto de intereses

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

- Dr. Sergio Portiño Roa
- Dra. Tomasa Martínez Otaño
- Dr. Carlos Merino Michel
- Dra. Carolina Rojas Soto

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao, Dr. Jorge Alfaro, Dr. Claudio Flores, Dr. Pablo Ramírez, Dra. Patricia Fardella.

Fecha publicación

Enero 2015.



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de síndrome mielodisplásico.
- Los síndromes mielodisplásicos se clasifican según CIE-10 (desde 1997), con el código D469.

Usuarios a los que está dirigida la guía:

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos-farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con “Síndrome mielodisplásico mayores de 15 años”.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Síndromes mielodisplásicos, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con síndrome mielodisplásico.

EL NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN ESTÁN BASADOS EN SISTEMA DE GRADUACIÓN IDSA-US PUBLIC HEALTH SERVICE GRADING SYSTEM (Dykewicz. Clin Infect Dis 2001).



TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	5
2. EPIDEMIOLOGÍA	5
3. DIAGNÓSTICO	5
a. Clínica	
b. Exámenes complementarios	
c. Clasificación	
4. PRONÓSTICO	8
5. TRATAMIENTO	9
ALGORITMO	12
6. CRITERIOS DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO	13
7. BIBLIOGRAFÍA	13



1. Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de desórdenes clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizados por la presencia de citopenia(s) debido a hematopoyesis infectiva, displasia en una o más líneas mieloides y una tendencia variable a evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA)(1).

Presentan una compleja fisiopatología, en la que se reconocen fenómenos de disregulación epigenética y alteraciones citogenéticas y/o mutacionales, que fundamentan, en parte, las terapias actuales. (2)

Desde la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reconoce como una neoplasia hematológica (está dentro de la categoría de neoplasias mieloides) (1).

2. Epidemiología

Son una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada, con una mediana de presentación de 70 años (3).

Su incidencia anual es de aprox. 3-5 casos por 100.000 (4). En Chile hay registros epidemiológicos en algunas regiones con tasa de incidencias que varía entre 0 y 1,6 por 100 mil hbtes.; esto posiblemente se debe a un subdiagnóstico esta patología (5).

3. Diagnóstico

El diagnóstico de SMD debe basarse en estudios en sangre periférica y médula ósea, considerando los antecedentes clínicos del paciente. Los criterios utilizados actualmente son los propuestos por Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

Es importante tener presente que los cambios displásicos en la médula ósea no son sinónimo de SMD. La displasia no es, por si sola, evidencia definitiva de desorden clonal; factores nutricionales y tóxicos, entre otros, pueden provocar cambios displásicos. Al no haber un dato patognomónico de SMD en todos los casos, se debe excluir toda causa de citopenia y displasia transitoria.

A. Clínica. Deben recabarse síntomas relacionados a citopenias (anemia, hemorragia o infección), su intensidad y duración, así como requerimientos transfusionales. Además



incluir antecedentes que permitan realizar un adecuado diagnóstico diferencial con causas de citopenias y displasia secundaria, en especial exposición a tóxicos (tabaco, alcohol, benzol, arsénico y otros, como metales pesados o productos químicos utilizados en la agricultura); exposición a fármacos, incluyendo quimioterapia (QT) y/o radioterapia, antibióticos (por ejemplo, cotrimoxazol), inmunosupresores (micofenolato mofetil), factores de crecimiento hematopoyéticos.

B. Exámenes complementarios. Los estudios deben realizarse tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) (Tabla 1).

Tabla 1. Procedimientos diagnósticos en síndromes mielodisplásicos.

Metodología	Valor diagnóstico	Prioridad
Hemograma (con frotis sangre periférica)	<ul style="list-style-type: none"> • Número de líneas con displasia • Porcentaje de blastos • Número de monocitos 	Obligatorio
Mielograma	<ul style="list-style-type: none"> • Número de líneas con displasia • Porcentaje de blastos • Porcentaje de sideroblastos en anillos 	Obligatorio
Biopsia médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis • Celularidad • Inmunohistoquímica 	Obligatorio
Análisis citogenético	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades cromosómicas 	Obligatorio
FISH	<ul style="list-style-type: none"> • Buscar anormalidades específicas 	Recomendado ⁺
Inmunofenotipo por citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • Distinguir entre mielodisplasia y citopenia de origen no clonal • Recuento CD34 • Recuento enfermedad residual mínima 	Recomendado
Secuenciación	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones genéticas[*] 	En casos específicos en casos de disponibilidad

⁺ Buscar delección del cromosoma 7 o localización cromosómica 5q.31 en SMD hipoplásicos o con fibrosis severa.



* *Mutaciones recurrentes de genes codificantes ocurren aprox. en 25% de los pacientes con SMD (7). Las más frecuentes (que estuvieron en más del 10% de los pacientes) están implicadas en regulación epigenética (TET2 y ASL1) y en el proceso de splicing (corte y empalme del ADN; SF3B1 y SRSF2).*

En la evaluación inicial puede no constituirse un diagnóstico firme de SMD. En dichos casos la citometría de flujo (8) y estudio mutacional, pueden ser técnicas útiles pese a que aún no se encuentran dentro de los criterios diagnósticos y a que sólo están disponibles en unos pocos centros.

Cabe mencionar que algunos pacientes pueden presentar citopenias y/o cambios displásicos persistentes, leves, sin un diagnóstico claro pese a todo el estudio. Para estos casos se han planteado los términos de *citopenia (o displasia) de significado desconocido* (6).

Además podemos considerar realizar exámenes que ayudan al diagnóstico diferencial (reticulocitos, LDH, haptoglobina, ferritina y niveles de eritropoyetina [EPO]) o que son factores predictivos de terapia (ferritina y niveles de EPO).

C. Clasificación de los SMD (1). Los pacientes con SMD se deben clasificar de acuerdo al sistema de la OMS (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los SMD según OMS (2008)

Subtipo	Citopenias	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos en anillos MO (%)	Displasia
CRDU	1 ó 2	< 1	< 5	< 15	1 línea (≥ 10%)
ARSA	Anemia	No	< 5	≥ 15	Sólo eritroide
CRDM	Citopenia(s)	< 1 Sin bastones de Auer < 1 × 10 ⁹ /L monocitos	< 5 Sin bastones de Auer	± 15	≥ 2 líneas (≥ 10% de células)
AREB-1	Citopenia(s)	< 5 Sin bastones de Auer < 1 × 10 ⁹ /L	5-9 Sin bastones de Auer		Indiferente



		monocitos		
AREB-2	Citopenia(s)	5-19 (± bastones de Auer) < 1 × 10 ⁹ /L	10-19 (± bastones de Auer)	Indiferente
SMD no clasificable	Citopenias	≤ 1	< 5	< 10% en ≥ 1 línea(s) mieloide(s) + alteración citogenética característica
SMD con del(5q) aislada	Anemia Plaquetas usualmente normales o elevadas	< 1 Sin bastones de Auer	< 5 Sin bastones de Auer	Megacariocitos con núcleo hipolobulado del(5q) aislada

AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM: citopenia refractaria con displasia multilineal; CRDU: citopenia refractaria con displasia unilineal; OMS: Organización Mundial de la Salud.

4. Pronóstico

Varios estudios han tratado de relacionar distintas variables con una evolución desfavorable. Así es como hay varias clasificaciones pronósticas en SMD: índice de score pronóstico internacional (IPSS), IPSS revisado (IPSS-R), índice pronóstico basado en la clasificación de la OMS (WHO classification-based prognostic scoring system, WPSS).

Estos sistemas otorgan puntajes de acuerdo a los hallazgos; la suma de estos puntajes da un score que nos da el pronóstico.

El **IPSS-R** definió las distintas variables basándose en el análisis de 7012 pacientes con SMD no tratados con terapias modificadoras de enfermedad (9). En comparación al IPSS es capaz de mejorar la capacidad para determinar sobrevida al distinguir 5 subgrupos pronósticos. Cabe destacar que es un score que sólo provee pronóstico al diagnóstico y no durante el curso de la enfermedad.



Tabla 3. IPSS-R

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citogenética	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Blastos en médula ósea	$\leq 2\%$		2-5%		5-10%	>10%	
Hemoglobina	≥ 10		8-10	<8			
Plaquetas	≥ 100	50-100	<50				
RAN	>800	<800					

Citogenética: Muy bueno: del(11q),-Y. Bueno: del(20q), del(5q), del(12p). Intermedio: +8, 7q-, i(17q),+19,+21. Pobre: der(3)q21/q26,-7, doble incluyendo 7q-, complejo (3 anormalidades). Muy pobre: complejo (>3 anormalidades).

Grupo riesgo según IPSS-R	Score	Sobrevida (años)	25% evolución a LMA (años)
Muy bajo	< 1,5	8,8	NA
Bajo	1,5 – 3	5,3	10,8
Intermedio	3 - 4,5	3,0	3,2
Alto	4,5 – 6	1,6	1,4
Muy alto	> 6	0,8	0,73

NA: No alcanzado.

La clasificación de la OMS no recomienda el uso de mutaciones específicas en el análisis de pacientes con SMD (1,2). Las mutaciones en p53 y SF3B1, son las que más consistentemente se asocian a pronóstico. Otras mutaciones como ASXL1, EZH2 y RUNX1 confieren pronóstico adverso en análisis univariados, resultados que no han sido reproducidos en series independientes (10).

5. Tratamiento

El tratamiento se basa en la categorización de los pacientes según el riesgo:

- Alto riesgo: IPSS int-2 o alto; WPSS riesgo alto o muy alto; y/o IPSS-R alto o muy alto.
- Bajo riesgo: Categorías que no están en listado anterior.



Además se debe considerar la situación basal del paciente (performance status y comorbilidades) (11).

Opciones terapéuticas

A. Estrategia de observación activa (“watch & wait”): Los pacientes SMD primaria de bajo riesgo con citopenias asintomáticas podrían mantenerse sólo con seguimiento de forma regular (sin tratamiento). Si se opta por esta opción, debe reconocerse en forma temprana: cualquier aumento en las citopenias, en el número de blastos o evolución del cariotipo.

Nivel de recomendación: IV-C.

B. Terapia de soporte. El soporte transfusional debe ser individualizado y basado en el juicio clínico. No hay valores hematimétricos que por si solos sean indicativos.

C. Factores estimulantes hematopoyéticos – Sobrecarga de hierro.

a) *Agentes de crecimiento eritroides.* Indicación (ACE): En pacientes con requerimientos de GR, en especial, los de bajo riesgo. Hay que considerar factores predictivos de buena respuesta: dependencia transfusional (< 2 U GR al mes) y niveles de EPO endógena (< 500 UI/L) (12, 13).

Dosis de EPO: 60.000-80.000 UI/semana (una vez por semana o repartida en 2 o 3 dosis). Darbepoyetina: 300 µg/semana (dosis única). Debe descartarse insuficiencia renal (en cuyo caso hay que reducir la dosis al 50%), y suplementar hierro oral o intravenoso si procede (ferritina < 100 ng/mL y/o saturación de transferrina < 20%).

Respuesta: Debe evaluarse a las 8-12 semanas, aunque se puede realizar control preliminar a las 4 semanas. En caso de respuesta, ajustar dosis o frecuencia si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. Si se supera ese límite, se debe interrumpir el ACE y reiniciar cuando se sitúe en 11 g/dL.

En caso de falta de respuesta, se puede considerar añadir G-CSF (300 µg/semana administrados en 1-3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales. Si no hay respuesta a las 16-20 semanas, suspender tratamiento.

Si se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda descartar ferropenia y otras causas de anemia. También se debe descartar un cambio en el estado de la enfermedad.

Nivel de recomendación: I-B.

b) *G-CSF y antibióticos profilácticos.* No están recomendados de inicio, a menos que hayan presentado cuadros infecciosos graves, o como profilaxis de neutropenia por quimioterapia (G-CSF).



- c) *Quelantes de fierro*. Pueden ser útiles en pacientes con sobrecarga de fierro, donde estudios retrospectivos sugieren que podría mejorar sobrevida (14). Considerar en pacientes con ferritina > 1.000-2.500 ng/mL (*Nivel de recomendación*: V-B) (15, 16), en especial en candidatos a Trasplante alogeneico (17).

D. Hipometilantes

Azacitidina está recomendada sobre decitabina: la primera demostró ser superior en sobrevida global sobre la terapia convencional en ensayo randomizado (18), en cambio, decitabina no ha mostrado clara ventaja en 2 ensayos fases III (19,20).

a) *Azacitidina*. Indicación: De elección en pacientes con SMD de alto riesgo. Podría considerarse en pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a eritropoyetina, y en pacientes con deleción 5q no respondedores a lenalidomida.

Dosis: No está definida en SMD de bajo riesgo (hay esquemas de 5 días). En alto riesgo es 75 mg/m² por 7 días cada 28 días (21).

Duración terapia: Los pacientes deben ser tratados, como mínimo, 6 ciclos. La terapia se debe mantener hasta progresión de enfermedad.

Nivel de recomendación: I-A.

E. Lenalidomida

Lenalidomida ha demostrado mejorar dependencia transfusional de GR (respuestas 50-60%), logrando incluso respuestas citogenéticas (22, 23). Los pacientes que alcanzan alguno de estos objetivos tienen mayor sobrevida (24).

Indicación: De elección en pacientes con SMD de bajo riesgo con deleción 5q y dependencia transfusional, con baja probabilidad de respuesta a AEE o en los que haya fracasado este tratamiento. Puede considerarse estudio de mutación de p53 que confiere resistencia a lenalidomida (25).

Se puede considerar en casos seleccionados de pacientes sin deleción 5q con anemia resistente a ACE (26).

Dosis recomendada: 10 mg al día durante 21 días cada 28 días.

Duración terapia: Mínimo 3-4 ciclos antes de considerar su suspensión. En pacientes respondedores es indefinida, hasta progresión. En caso de pérdida de respuesta, se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Monitorización: Control estricto con hemograma, en especial las primeras semanas de tratamiento, por neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 en hasta 60% de los pacientes. Podría requerir reducción de dosis o G-CSF.

Nivel de recomendación: I-B.



F. Inmunosupresión. Inmunoglobulina antilinfocito/antitimocito (ALG/ATG) (27) puede presentar respuesta entre 25-40% en citopenias en SMD de bajo riesgo, sin beneficio en sobrevida (28), con considerable morbi-mortalidad. Puede considerarse en pacientes jóvenes con SMD de bajo riesgo, hipoplásico, con cariotipo normal o trisomía 8 (aunque los factores predictivos no han sido consistentes en los distintos trabajos) (29). Sin beneficio en sobrevida.

Nivel de recomendación: II-C.

G. Quimioterapia tipo LMA. Considerar sólo en pacientes jóvenes con cariotipo favorable candidatos a alo-TMO con más de 10% de blastos.

Nivel recomendación: II-B.

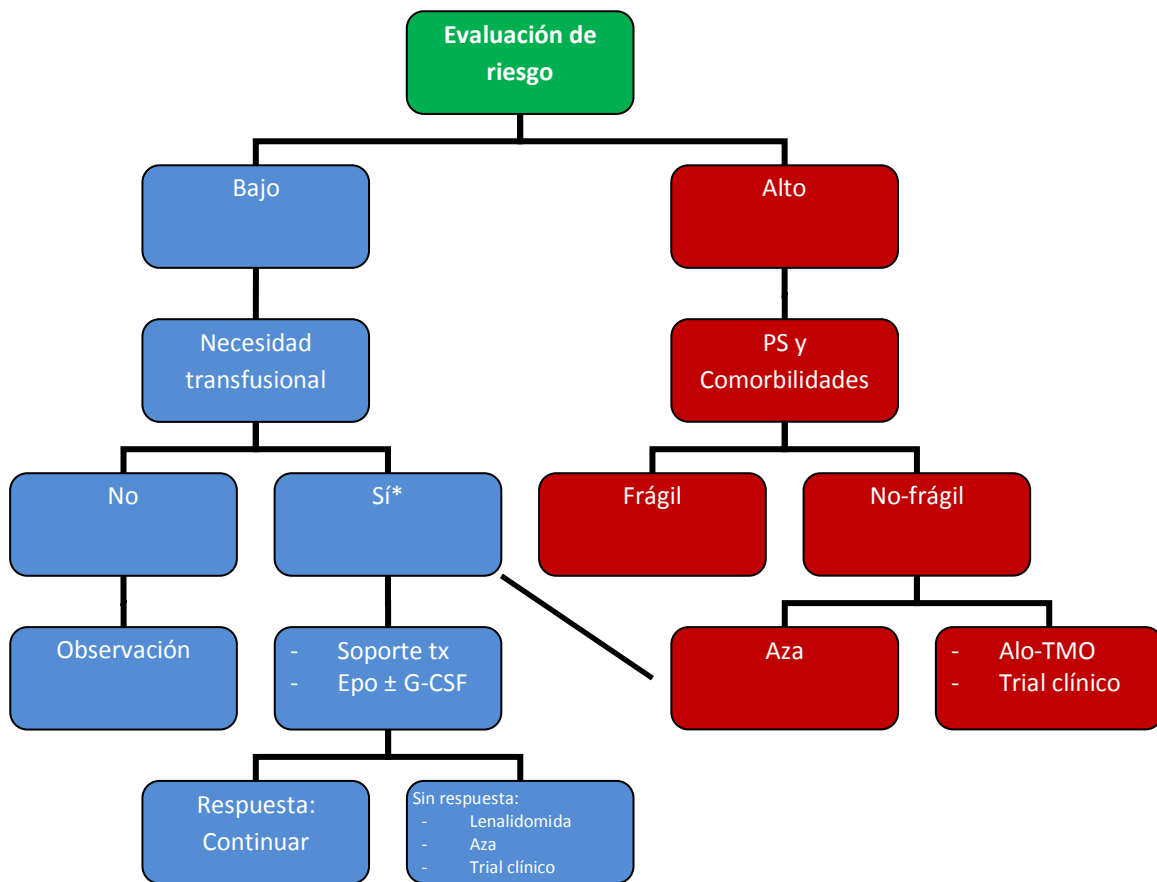
Esta es una estrategia razonable ya que se conoce que el estatus de la enfermedad pre-TMO afecta el riesgo de recaída (30), y por otro lado, se sabe que los pacientes con cariotipo desfavorable tienen baja tasa de RC y de corta duración (31).

H. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogeneico. Única alternativa potencialmente curativa. Debe balancearse beneficios con riesgos, considerando edad biológica, comorbilidades, preferencias del paciente (32). En jóvenes se debe realizar al diagnóstico el estudio de HLA (al paciente y hermanos).

Todos los pacientes de alto riesgo deben ser discutidos si son candidatos a esta terapia. Debe considerarse individualmente su indicación en SMD de bajo riesgo.

Nivel recomendación: II-B.

Fig. 1. Algoritmo de manejo SMD.



* Considerar Alo-TMO en pacientes jóvenes.

6. Seguimiento y criterios de respuesta

Los pacientes deben someterse a un seguimiento regular incluyendo exámenes de sangre. En caso de una intervención terapéutica (al diagnóstico o en caso de progresión de enfermedad) o ensayo clínico, debe agregarse evaluaciones de médula ósea con citogenética. La frecuencia de los controles depende del riesgo de enfermedad y la elección terapéutica.

Los criterios de respuesta en SMD fueron definidos por el International Working Group (IWG) y revisados en 2006 (33). Éstos son esenciales para evaluar el resultado de la terapia, y para poder comparar resultados entre ensayos clínicos. Hay 2 tipos de respuestas



dependiendo de los objetivos del tratamiento: 1) remisión completa o parcial y respuesta citogenética para los tratamientos que alteran la historia natural de la enfermedad; 2) mejoría hematológica (de las citopenias), en caso de terapias de soporte.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon: IARC Press, 2008, pp89-107.
2. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011; 364: 2496–2506.
3. 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: 937-51.
4. 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.
5. Primer informe de registros poblacionales en cáncer en Chile. Unidad VENT y Estudios. Depto. Epidemiología DIPLAS MINSAL. 2012.
6. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic síndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. Eur J Clin Invest 2009; 39: 548–553.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122(22): 3616-3627.
8. 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(7): 1730-1741.
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120(12): 2454-65.



10. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013; 122(25): 4021-4034.
11. 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(16): 2240-2246.
12. Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005; 106: 802-11.
13. Jädersten 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(21): 3607-3613.
14. 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. *Leuk Res* 2010; 34(7): 864-870.
15. 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: 2943-64.
16. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(7): 838-874.
17. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109(10): 4586-4588.
18. 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.
19. 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(8): 1794-1803.



20. Lübbert M, Suciú S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1987-1996.
21. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(11): 1850-1856.
22. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549-557.
23. 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.
24. List AF, Bennett JM, Sekeres MA, et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia* 2014; 28(5): 1033–1040.
25. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1971-1979.
26. 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.
27. Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004; 18: 460-465.
28. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care—SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011; 29: 303–309.



29. 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.
30. Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 405–411.
31. 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(2): 345-352.
32. Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2013: 522-528.
33. 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.