

Υποστηρικτική αγωγή και θεραπεία με αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Μαρία Ψυλλάκη, Κατερίνα Πυροβολάκη, Ελένη Α. Παπαδάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζονται από ποικίλου βαθμού κυτταροπενίες και από αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς, ωστόσο, καταλήγουν από επιπλοκές των κυτταροπενιών και όχι από την εξέλιξη της νόσου. Η αναιμία είναι η περισσότερο συχνή κυτταροπενία που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Για πολλά χρόνια η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων, η χορήγηση αντιβιοτικών καθώς και η χρήση παραγόντων που επάγουν την ερυθροποίηση (Erythropoiesis-stimulating agents ESA) ήταν οι μόνες διαθέσιμες θεραπείες. Τα τελευταία χρόνια νέοι παράγοντες οι οποίοι μεταβάλλουν την πορεία της νόσου έχουν αναπτυχθεί και συνεχίζουν να μελετώνται στους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, περιλαμβάνουν δε τη λευκαλομοιδή και απομεθυλωτικούς παράγοντες όπως την αζακυτιδίνη. Παρά την πρόοδο των τελευταίων ετών, σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών αποτυγχάνουν οι ανωτέρω θεραπείες ή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν λόγω της προχωρημένης ηλικίας ή/και της συνυπάρχουσας νοσηρότητας, με αποτέλεσμα η υποστηρικτική αγωγή να παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος. Η σωστή αντιμετώπιση των κυτταροπενιών καθώς επίσης και των επιπλοκών που σχετίζονται με αυτές μπορεί όχι μόνο να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής των ασθενών αυτών αλλά και πιθανά να επιδράσει θετικά στη συνολική επιβίωση τους.

Haema 2012; 3(2): 143-150 Copyright EAE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου που χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική αιμοποίηση, κυτταροπενίες στο αίμα και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. Για τη διάγνωσή τους απαιτούνται τα εξής ελάχιστα κριτήρια: ανθεκτική κυτταροπενία για 2-6 μήνες απουσία άλλης υποκείμενης αιτίας και παρουσία είτε δυσπλαστικών αλλοιώσεων στο 10% των κυττάρων μιας τουλάχιστον αιματοποιητικής κυτταρικής σειράς, είτε βλαστών 5-19% στο μυελό των οστών, είτε συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών.¹

Η επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ και ο κίνδυνος

εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία προβλέπονται από το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Ταξινόμησης (International Prognostic Scoring System, IPSS) και το Προγνωστικό Σύστημα Ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization Prognostic Scoring System, WPSS).^{2,3} Η θεραπεία των ασθενών στηρίζεται στην ηλικία τους, στην κατάσταση ικανότητας καθώς επίσης και στη προγνωστική υποομάδα στην οποία ανήκουν.⁴ Υψηλότερου κινδύνου ασθενείς (ενδιάμεσου-II και υψηλού κινδύνου κατά IPSS) πρέπει να αντιμετωπίζονται με θεραπείες που μεταβάλλουν την πορεία της νόσου (υπομεθυλωτικοί παράγοντες, αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων) ενώ οι ασθενείς με χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ (χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου-I) με θεραπείες που σκοπό έχουν την αιματολογική βελτίωση. Η αλλογενής μεταμόσχευση στα αρχικά στάδια της νόσου στους ασθενείς με χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ δε φαίνεται να βελτιώνει τη συνολική επιβίωση και συνιστάται να γίνεται λίγο πριν από την εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία.⁵

Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Ελένη Α. Παπαδάκη, Καθηγήτρια Αιματολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Αιματολογική Κλινική ΠαΓΝΗ, Τ.Θ. 1352, Ηράκλειο, Κρήτη, Τηλ./Fax: 2810 392426, E-mail: epapadak@med.uoc.gr

Το κύριο χαρακτηριστικό των περισσότερων ασθενών με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ φαίνεται να είναι η μη αποδοτική αιμοποίηση, λόγω αυξημένης απόπτωσης, που οδηγεί σε κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα. Η υποστηρικτική αγωγή με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών ή/και αιμοπεταλίων με ή χωρίς θεραπεία αποσιδήρωσης καθώς και η χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων αποτελούν τη βασική θεραπεία στους ασθενείς αυτούς.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η αναιμία είναι η συχνότερη κυτταροπενία στους ασθενείς με ΜΔΣ. Έχει αναγνωρισθεί ως αρνητικός παράγοντας για τη συνολική επιβίωση. Πάνω από 90% των ασθενών έχει αναιμία κατά τη διάγνωση, ενώ σοβαρή αναιμία με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 10 g/dl εμφανίζει περίπου 60% των ασθενών, ενώ 27% των ασθενών έχουν επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 8g/dl.² Χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου-Ι ασθενείς χωρίς συμπτωματική αναιμία δεν χρειάζονται θεραπεία. Η καλύτερη θεραπευτική τακτική για τους ασθενείς αυτούς είναι η συχνή παρακολούθηση. Όταν η αναιμία γίνεται συμπτωματική, η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να στοχεύει στην καλύτερη αντιμετώπιση της νοσηρότητας που σχετίζεται με την αναιμία. Μέχρι σήμερα η αντιμετώπιση της αναιμίας περιλαμβάνει τις παρακάτω επιλογές: (α) Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, (β) Χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων [Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) ± Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)], (γ) Χορήγηση υπομεθυλιωτικών παραγόντων (κυρίως αζακυτιδίνη)⁶, (δ) Χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων (αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη ή/και κυκλοσπορίνη) σε ασθενείς με υποπλαστικό ΜΔΣ και ηλικία <60 ετών⁷, και (ε) Χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (λεναλιδομίδη σε ασθενείς με σύνδρομο 5q).⁸

1. Μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών

Σε 40% περίπου των ασθενών με ΜΔΣ η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή.^{4,9} Οι ασθενείς αυτοί ανήκουν σε όλους τους τύπους ΜΔΣ και είτε δεν μπορούν να λάβουν επιθετικότερες θεραπείες λόγω προχωρημένης ηλικίας ή συννοσηρότητας, είτε δεν ανταποκρίθηκαν, είτε έχασαν την ανταπόκριση σε άλλες θεραπείες.

Δεν υπάρχει ομοφωνία για τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης κάτω από τα οποία οι ασθενείς με ΜΔΣ πρέπει να μεταγγίζονται. Η απόφαση στηρίζεται περισσότερο στην κλινική εκτίμηση των συμπτωμάτων που απορρέουν από την αναιμία, τα γενικότερα προβλήματα υγείας των ασθενών και τις δραστηριότητές τους και όχι τόσο στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης.^{4,9} Γενικά η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών γίνεται όταν τα επίπεδα

αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 8 g/dl με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης μετά τη μετάγγιση περίπου στα 10 g/dl.

Παραδόξως, έχει αναφερθεί ότι η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών. Σε μία μεγάλη σειρά από 467 ασθενείς με ΜΔΣ τόσο η συνολική επιβίωση όσο και η επιβίωση χωρίς λευχαιμία ήταν μικρότερη στους μεταγγιζόμενους ασθενείς οι οποίοι χρειαζόταν μία ή περισσότερες μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών κάθε 4 εβδομάδες. Επιπρόσθετα, η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς λευχαιμία σταδιακά μειωνόταν για κάθε επιπρόσθετη μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών. Η επίδραση στην επιβίωση ήταν περισσότερο έκδηλη στους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ στους οποίους η εξάρτηση από μεταγγίσεις σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου που δεν οφειλόταν σε λευχαιμία. Η κυριότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁰

Θεραπεία αποσιδήρωσης

Όλοι οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς, αναπόφευκτα, κάποια στιγμή αναπτύσσουν υπερφόρτωση με σίδηρο. Κάθε μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 200-250 mg σιδήρου τα οποία ο οργανισμός δε διαθέτει μηχανισμό για να αποβάλλει. Το σύστημα των μακροφάγων (δικτυοενδοθηλιακό σύστημα) έχει την ικανότητα να αποθηκεύει περίπου 10-15 gr σιδήρου που αντιστοιχούν περίπου σε 50 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών. Μόλις η ικανότητα του συστήματος ξεπεραστεί, αρχίζει η παρεγχυματική εναπόθεση του σιδήρου και η καταστροφή των οργάνων. Σε ένα ασθενή που μεταγγίζεται με 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών το μήνα, αυτό συμβαίνει μόλις σε 2 χρόνια.¹¹

Η απλούστερη μέθοδος για τη μέτρηση του φορτίου του σιδήρου στον οργανισμό είναι τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό. Αν και οι τιμές της φερριτίνης μπορεί να είναι αυξημένες σε οξείες ή χρόνιες φλεγμονές αφού αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης, εντούτοις σχετίζονται καλά τόσο με τον αριθμό των μεταγγίσεων όσο και με το συνολικό φορτίο σιδήρου στον οργανισμό.¹⁰

Η συγκέντρωση του σιδήρου στους ιστούς μπορεί σήμερα να προσδιορισθεί με ακρίβεια με μη-επεμβατικές μεθόδους όπως T2* μαγνητική τομογραφία. Παρά την μεγάλη συχνότητα των επιπλοκών από την καρδιά στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με ΜΔΣ, στην πλειοψηφία των ασθενών η T2* μαγνητική τομογραφία δεν έχει αποδείξει σημαντική εναπόθεση σιδήρου. Γενικά απαιτούνται 75-100 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών για να παρατηρηθεί σημαντική εναπόθεση σιδήρου στην καρδιά. Από τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι ο κυριότερος μηχανισμός των καρδιακών επιπλοκών οφείλεται κυρίως στην αναιμία παρά στην υπερφόρτωση με σίδηρο.¹²

Η υπερφόρτωση με σίδηρο μπορεί να οδηγήσει σε

καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, σακχαρώδη διαβήτη και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές.¹³ Αν και οι επιπλοκές αυτές είναι καλά μελετημένες στους ασθενείς με θαλασσαιμία, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συχνότητά τους σε ασθενείς με ΜΔΣ, γεγονός που θα επέτρεπε το καθορισμό της ομάδας των ασθενών με ΜΔΣ που πιθανά να είχαν ωφέλεια από τη χρόνια θεραπεία αποσιδήρωσης. Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες που συσχετίζουν τη συνολική επιβίωση και την εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία με τις τιμές της φερριτίνης.^{4,14,15} Σε μια αναδρομική μελέτη, αποδείχτηκε ότι η υπερφόρτωση με σίδηρο επιδεινώνει την επιβίωση στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με ΜΔΣ και αυξάνει το κίνδυνο θανάτου κατά 40% για κάθε αύξηση της τιμής της φερριτίνης κατά 500mg/dl. Η επίδραση αυτή ήταν περισσότερο εμφανής στους ασθενείς με ανθεκτική αναιμία στους οποίους η μέση επιβίωση ήταν 100 μήνες. Αντίθετα υπερφόρτωση με σίδηρο δεν φάνηκε να έχει επίδραση στους ασθενείς με ανθεκτική κυτταροπενία οι οποίοι είχαν μέση επιβίωση περίπου 10 μήνες.⁴

Στους ασθενείς με θαλασσαιμία η μακροχρόνια θεραπεία αποσιδήρωσης μπορεί να αναστρέψει τις βλάβες που οφείλονται στην εναπόθεση σιδήρου στα διάφορα όργανα, να μειώσει τη νοσηρότητα και να αυξήσει τη συνολική επιβίωση.¹⁶ Στους ασθενείς με ΜΔΣ η σημασία της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν λίγες αναδρομικές μελέτες που υποστηρίζουν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς με ΜΔΣ,¹⁷⁻¹⁹ στις οποίες παρατηρήθηκε βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου-I κατά IPSS. Επίσης υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές στη βιβλιογραφία που δείχνουν βελτίωση των κυτταροπενιών των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης, ή και απεξάρτηση από μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών σε ορισμένους.²⁰ Η επίδραση αυτή συσχετίζεται πιθανότατα με την άρση της καταστολής της ερυθροποίησης από την περίσσεια σιδήρου, που έχει δείχθει *in vitro*.

Παρά τον περιορισμένο αριθμό μελετών που αποδεικνύουν την μακροπρόθεσμη χρησιμότητα της θεραπείας αποσιδήρωσης σε ασθενείς με ΜΔΣ, υπάρχουν σήμερα κατευθυντήριες οδηγίες από ομάδες μελέτης ΜΔΣ για τη χρήση της. Οι παράγοντες αποσιδήρωσης που είναι σήμερα διαθέσιμοι είναι η δεφεροξαμίνη, δεφεριπρόνη και η δεφερασιρόξη. Η δεφεριπρόνη αποφεύγεται στους ασθενείς με ΜΔΣ λόγω της (σπάνιας) παρενέργειας της ακοκκιοκυτταραιμίας. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου -I κατά IPSS οι οποίοι έχουν λάβει ή προβλέπεται να λάβουν περισσότερες από 20 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, έχουν προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από ένα έτος και αυξημένα επίπεδα φερριτίνης (άνω των 1000mg/dl κατά κάποιες ομάδες ή άνω των 2500mg/dl κατά άλλες ομάδες).²¹⁻²³ Επίσης, θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς που

πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, λόγω της αυξημένης θνησιμότητας και των επιπλοκών της μεταμόσχευσης στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα φερριτίνης πριν τη μεταμόσχευση.²⁴ Η συνήθης δόση της δεφεροξαμίνης είναι 20-60 mg/kg/ημέρα ενδοφλεβίως ή υποδοριώς τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα και της δεφερασιρόξης 20-30 mg/kg/ημέρα από το στόμα.

2. Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες

Μηχανισμός δράσης

Η ερυθροποιητίνη (erythropoietin, Epo) και ο G-CSF προάγουν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των αιμοποιητικών προβαθμίδων και είναι ισχυροί αναστολείς της απόπτωσης. Η Epo προάγει την έκφραση των γονιδίων της σφαιρίνης και την όψιμη διαφοροποίηση της ερυθράς σειράς σε συνεργασία με το παράγοντα GATA-1, ένα ισχυρό μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος είναι ζωτικής σημασίας για τη διαφοροποίηση της ερυθράς σειράς. Ο G-CSF αναστέλλει την απόπτωση των ουδετεροφίλων στο αίμα και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο G-CSF ασκεί την αντι-αποπτωτική του δράση μέσω της ρύθμισης του αντι-αποπτωτικού παράγοντα Bax. Ο συνδυασμός Epo και G-CSF έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα της Epo στις ερυθροκυτταρικές προβαθμίδες.

Αν και τα επίπεδα στον ορό της ενδογενούς Epo είναι συνήθως φυσιολογικά ή αυξημένα στους ασθενείς με ΜΔΣ, χαμηλά επίπεδα έχουν βρεθεί σε ένα ποσοστό ασθενών με σοβαρή αναιμία.^{25,26} Η εξωγενής χορήγηση της Epo, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με G-CSF, έχει διεξοδικά μελετηθεί για τη διόρθωση της αναιμίας στους ασθενείς με ΜΔΣ.

Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση (epoietin a, epoietin b, darbepoietin) αυξάνουν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και μειώνουν τις ανάγκες μεταγγίσεων στους ασθενείς με ΜΔΣ με σχετικά χαμηλά επίπεδα Epo στον ορό για το βαθμό της αναιμίας.^{25,26} Η δόση της Epo και η συχνότητα χορήγησης διαφέρουν στις διάφορες μελέτες. Αν και δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να συγκρίνουν τα διάφορα δοσολογικά σχήματα μεταξύ τους, φαίνεται ότι υψηλότερες δόσεις Epo (epoietin 60.000-80.000U/εβδομάδα, darbepoietin 150-300μg x 1-2/εβδομάδα) μπορεί να είναι αποτελεσματικότερες από χαμηλότερες δόσεις (epoietin 30.000-40000U/εβδομάδα, darbepoietin 150μg/εβδομάδα) με ή χωρίς χορήγηση G-CSF.²⁷ Ο χρόνος ανταπόκρισης στη χορήγηση Epo έχει εκτιμηθεί περίπου στις 6-8 εβδομάδες,²⁸⁻³⁰ ωστόσο περαιτέρω ανταπόκριση έχει αναφερθεί μέχρι και 26 εβδομάδες μετά την έναρξη της

θεραπείας.³¹ Σημειώνεται ότι η darberopietin είναι μακράς δράση Epo, αποδεδειγμένα τουλάχιστον ισοδύναμη με την epoietin αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της.³²

Η ανταπόκριση στη χορήγηση ερυθροποιητίνης ως μονοθεραπεία κυμαίνεται από 15-36%. Η πιθανότητα ανταπόκρισης είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με ανθεκτική αναιμία χωρίς προηγούμενο ιστορικό μεταγγίσεων συμπτωκωμένων ερυθρών και σε εκείνους με χαμηλά επίπεδα Epo στον ορό πριν τη θεραπεία (κάτω από 150-200 U/L).³³⁻³⁵

Ερυθροποιητίνη σε συνδυασμό με άλλους αυξητικούς παράγοντες

Χαμηλές δόσεις G-CSF φαίνεται να έχουν συνεργική δράση με την Epo.³⁶ Η αύξηση της ανταπόκρισης στην Epo με την προσθήκη G-CSF (1-2 μg/kg x 1-3/εβδομάδα) έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές τυχαιοποιημένες και μη μελέτες. Η ανταπόκριση στον συνδυασμό κυμαίνεται περίπου στο 38%, σε μία μελέτη μάλιστα φτάνει στο 80%, και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης είναι περίπου 2 χρόνια.³⁶⁻³⁹ Καλύτερη ανταπόκριση έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς με ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα Epo στον ορό πριν τη θεραπεία και σε ασθενείς με χαμηλές ανάγκες για μεταγγίσεις (λιγότερο από δύο μονάδες συμπτωκωμένων ερυθρών ανά μήνα).²⁹⁻³⁰

Η Epo χορηγούμενη σε υψηλές δόσεις μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική από ότι χορηγούμενη σε χαμηλότερες δόσεις μόνη της ή σε συνδυασμό με G-CSF. Αυτό προτείνει μετα-ανάλυση βασισμένη σε 15 μελέτες, στην οποία η αποτελεσματικότητα της Epo εξετάστηκε σε τρία διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα: συνήθης δόση (30.000-40.000U/εβδομάδα), συνήθης δόση σε συνδυασμό με G-CSF, υψηλή δόση (60.000-80.000U/εβδομάδα). Τα αποτελέσματα ήταν: συνολική ανταπόκριση στην Epo 49%, 51% και 64% για τις τρεις ομάδες θεραπείας αντίστοιχα, και μέγιστη ανταπόκριση στην Epo 27%, 30% και 45%, αντίστοιχα.²⁷

Οπωσδήποτε, για το καθορισμό της βέλτιστης δόσης της Epo και την αξία της προσθήκης του G-CSF απαιτείται τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία να συγκρίνει τη συνήθη δόση της Epo με υψηλές δόσεις με ή χωρίς προσθήκη G-CSF.

Προγνωστικοί παράγοντες που καθορίζουν την ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη

Τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χορήγηση της Epo είναι τα κριτήρια της ομάδας των ΜΔΣ της Σκανδιναβίας και της Γαλλίας και τα αναθεωρημένα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (International Working Group, IWG).^{30,40}

Σύμφωνα με τα κριτήρια της IWG ως ανταπόκριση στη θεραπεία ορίζεται για τιμές αιμοσφαιρίνης πριν τη θεραπεία μικρότερες από 11 g/dl η αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 1.5 g/dl και η μείωση των αναγκών σε μεταγγίσεις συμπτωκωμένων ερυθρών τουλάχιστον κατά 4 μονάδες σε 8 εβδομάδες θεραπείας.

Η συνολική ανταπόκριση στη συγχορήγηση Epo και G-CSF κυμαίνεται από 38% έως 80% στους ασθενείς με ΜΔΣ. Η αναγνώριση της ομάδας των ασθενών με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη χορήγηση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων είναι αναγκαία για την τελική απόφαση χορήγησής τους, εάν λάβουμε υπόψη και το κόστος των παραγόντων αυτών. Ένα προγνωστικό μοντέλο για την ανταπόκριση στη συγχορήγηση Epo και G-CSF έχει προταθεί μετά από δύο μελέτες φάσεως II και έχει επικυρωθεί σε μία αναδρομική μελέτη. Το μοντέλο αυτό προτείνει ότι ασθενείς με σχετικά χαμηλά επίπεδα Epo στον ορό (κάτω από 500 mU/ml) και ανάγκη για μεταγγίσεις πριν την έναρξη θεραπείας λιγότερο από 2 μονάδες συμπτωκωμένων ερυθρών ανά μήνα, έχουν πιθανότητα ανταπόκρισης στον συνδυασμό Epo και G-CSF 74%, ασθενείς με κανένα από αυτούς τους δύο θετικούς προγνωστικούς παράγοντες πιθανότητα μικρότερη του 10%, ενώ ασθενείς με έναν από τους δύο παραπάνω θετικούς προγνωστικούς παράγοντες πιθανότητα 23%.^{30,41}

Η ομάδα κινδύνου κατά IPSS καθορίζει, επίσης, την ανταπόκριση στους αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες. Ασθενείς με χαμηλότερου κινδύνου ΜΔΣ συγκρινόμενοι με υψηλότερου κινδύνου ασθενείς έχουν καλύτερη ανταπόκριση όσον αφορά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης και μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία ή θάνατο.^{39,44}

Επίδραση των αιμοποιητικών παραγόντων στην επιβίωση

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους έχουν δείξει ότι η χρήση της Epo μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο υποτροπής ή και να μειώσει την επιβίωση.^{42,43} Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων στους ασθενείς με ΜΔΣ έχει εξετασθεί σε τρεις μελέτες.⁴⁴⁻⁴⁶ Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν καμιά αρνητική επίδραση των παραγόντων αυτών τόσο στη συνολική επιβίωση όσο και στο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία. Αντίθετα βελτίωση της επιβίωσης και ελάττωση του κινδύνου εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία παρατηρήθηκε στους ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ όταν θεραπεύονταν με Epo και G-CSF σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.⁴⁴⁻⁴⁵ Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει καμιά τυχαιοποιημένη μελέτη που να δείχνει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς που θεραπεύονται με Epo και G-CSF σε σχέση με μη-θεραπευόμενους με αυξητικούς παράγοντες ασθενείς.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων

Σύμφωνα με το δίκτυο μελέτης νεοπλασιών των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) προτείνονται τα ακόλουθα για τη χορήγηση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων:²⁰

(α) Ασθενείς με επίπεδα Epo στον ορό κάτω από 500mU/ml και δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες κάτω από 15% θα πρέπει να λαμβάνουν ανασυνδυασμένη Epo 40.000-60.000U υποδορίως 1-3 φορές την εβδομάδα ή darbepoietin alfa 100-300μg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα. Στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση προτείνεται η προσθήκη G-CSF 1-2 mg/Kg 1-3 φορές την εβδομάδα.

(β) Ασθενείς με επίπεδα Epo στον ορό κάτω από 500mU/ml και δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες πάνω από 15% θα πρέπει να λαμβάνουν ανασυνδυασμένη Epo 40.000-60.000U υποδορίως 1-3 φορές την εβδομάδα ή darbepoietin alfa 100-300μg υποδορίως μια φορά την εβδομάδα και G-CSF 1-2 mg/kg μία έως τρεις φορές την εβδομάδα.

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης γίνεται 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και βασίζεται στα αναθεωρημένα κριτήρια της IWG.⁴⁰ Στους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση προτείνεται η διακοπή των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ

Ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός κάτω από 1800 ουδετερόφιλα /μl) παρουσιάζει περίπου το 46% των ασθενών με ΜΔΣ ενώ σοβαρή ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός κάτω από 500/μl) μόνο το 6%. Η προφυλακτική χορήγηση G-CSF παρόλο που είναι καλά ανεκτή δε συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.⁴⁷ Η χορήγηση του συνιστάται μόνο στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ

Η επίπτωση της θρομβοπενίας στα ΜΔΣ κυμαίνεται από 33-76%.⁴⁸ Σοβαρή θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 20.000/μl παρατηρείται στο 12% των ασθενών με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ΜΔΣ.⁴⁹ Αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ.

Υποστηρικτική θεραπεία με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων είναι η θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια κάτω από 10.000/μl) και κλινικά σημεία αιμορραγίας.⁵¹ Περίπου 6-33% των ασθενών με ΜΔΣ εξαρτώνται από μεταγγίσεις αιμοπεταλίων.⁵⁰ Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων συνοδεύονται από πυρετικές και αλλεργικές αντιδράσεις, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, και πολύ συχνά αλλοανοσοποίηση που καθιστά

τις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων αναποτελεσματικές, συνεπώς δεν συνιστάται προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων ακόμα και σε πολύ χαμηλό αριθμό εκτός αν επίκειται παρεμβατική πράξη ή χειρουργική επέμβαση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον υπάρχει στη διερεύνηση της πιθανής χρήσης των νέας γενιάς θρομβοποιητικών παραγόντων που δρουν διεγερτικά στον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης, μετά από την πρόσφατα αποκτηθείσα εμπειρία στην ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία. Συγκεκριμένα, μελέτες φάσεως II υποδόριας χορήγησης του πεπτιδίου ρομιπλοστίμη (romiplostim) σε ασθενείς με ΜΔΣ, αναφέρουν βελτίωση της θρομβοπενίας ασθενών όταν χορηγείται μόνο ή σε συνδυασμό με αζακυτιδίνη.^{52,53} Συγκεκριμένα, σε μελέτη 44 ασθενών με ΜΔΣ χαμηλού ή ενδιάμεσου-I κινδύνου με διάμεσο αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 30.000/μl που έλαβαν ρομιπλοστίμη (300-1500 μg/εβδομάδα), ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων αυξήθηκε σε 60.000/μl, 73.000/μl, 38.000/μl και 58.000/μl την εβδομάδα 4 στους ασθενείς που ελάμβαναν δόση 300, 700, 1000, 1500 μg αντίστοιχα.⁵² Σταθερή ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 46% των ασθενών. Ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου παρατηρήθηκαν σε πέντε ασθενείς που ελάμβαναν τη δόση των 1500 μg. Δύο ασθενείς εξελίχθησαν σε οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Αναφορικά με την πιθανή χορήγηση του μη-πεπτιδικού διεγέρτη eltrombopag για τη βελτίωση της θρομβοπενίας επί ΜΔΣ, προς το παρόν υπάρχουν δύο *in vitro* μελέτες ελέγχου της δράσης του στη θρομβοποίηση αλλά και της πιθανότητας επαγωγής του πολλαπλασιασμού των παθολογικών βλαστών, σε ασθενείς με υψηλού και χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ.^{54,55} Το τελευταίο ερώτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό δοθέντος ότι ο υποδοχέας της θρομβοποιητίνης εκφράζεται στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Και οι δύο μελέτες έδειξαν επαγωγή της *in vitro* θρομβοποίησης χωρίς επαγωγή του πολλαπλασιασμού των βλαστών, ευρήματα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για το σχεδιασμό κλινικών μελετών.

Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα, χρειάζεται οπωσδήποτε μεγάλος αριθμός μελετών για την τεκμηρίωση της ασφάλειας αλλά και τον καθορισμό της κατάλληλης, αποτελεσματικής δόσης των θρομβοποιητικών παραγόντων στους ασθενείς με ΜΔΣ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τη πρόοδο των τελευταίων ετών, η υποστηρικτική αγωγή και η χορήγηση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων παραμένουν σταθερές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ΜΔΣ. Για ασθενείς με συμπτωματική αναιμία πρέπει να γίνεται αποκλεισμός άλλων αιτιών αναιμίας και μέτρηση των επιπέδων Epo. Στους ασθενείς που έχουν χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου-I ΜΔΣ με χαμηλά επίπεδα Epo στον ορό και μικρές αιμα-

τήσεις σε μεταγγίσεις, θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση Epo με ή χωρίς G-CSF. Για τους υπόλοιπους ασθενείς η μετάγγιση συμπτωμένων ερυθρών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να χορηγείται μόνο στους ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από έτος και σε όσους πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Για την αντιμετώπιση των αιμορραγικών εκδηλώσεων από χαμηλά αιμοπετάλια,

η χορήγηση αιμοπεταλίων παραμένει ο κύριος τρόπος αντιμετώπισης. Υπάρχουν ωστόσο ενθαρρυντικά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των διεγερτών του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης. Τέλος, η ουδετεροπενία δεν απαιτεί ειδική θεραπεία και η χορήγηση G-CSF έχει θέση μόνο για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων ουδετεροπενικών ασθενών με ΜΔΣ.

The role of hematopoietic growth factors in the treatment of patients with Myelodysplastic Syndromes

by Maria Psillaki, Katerina Pirovolaki, Helen A. Papadaki

Hematology Clinic, University Hospital, Heraklion, Crete

ABSTRACT: Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal stem cell disorders characterized by ineffective bone marrow hematopoiesis, peripheral blood cytopenias and an increased risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML). Treatment of MDS has evolved to encompass a broad spectrum of therapies aiming to inhibit apoptosis, promote hematopoiesis, reduce proliferation of clonal immature cells and inhibit evolution to AML. Appropriate treatment of cytopenias, as well as of other related complications, not only improves quality of life but also may positively influence the overall survival of the patients. Anemia is the most common cytopenia in MDS and the requirements for regular transfusions is a major clinical problems for patients with low risk MDS. An important therapeutic goal in this patient group is to maintain acceptable hemoglobin levels without transfusions. Despite the introduction of novel agents such as lenalidomide and hypomethylating drugs including azacytidine, treatment with erythropoiesis stimulating agents remains the gold standard. For non-responding patients or for those who lose their therapeutic response, chronic transfusion therapy, with or without the addition of chelating agents, is the only option.

Βιβλιογραφία

1. Valent P, Horny H, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes. Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research* 2007;31:727-36.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
3. 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;25:3503-10.
4. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120:187-200.
5. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes. Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-85.
6. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacytidine in patients with myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukaemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2492-40.
7. Yazji S, Giles FJ, Tsimberidou A-M, et al. Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2003;17:2101-06.
8. List AF, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
9. Messandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al. Evidence-and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Hematologica* 2002;87:1286-306.
10. Malcovati L, Della Porta M, 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;23:7594-603.
11. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 166-175.
12. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prog-

- nostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br J Haematol.* 2007;138:587-93.
13. Fung EB, Harmatz P, Milet M, et al. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematol* 2007;82:255-65.
 14. Takatolu 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.
 15. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome [abstract]. *Blood* 2008;112:238-239.
 16. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassemia. *Blood* 2000;95:1229-36.
 17. Leitch HA, Goodman TA, Wong KK, et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) received iron chelation therapy [abstract]. *Blood* 2006;108:78.
 18. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Positive impact of iron chelation therapy (CT) on survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM [abstract]. *Blood* 2007;110:80-1.
 19. Leitch HA, Leger CS, Goodman TA, et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy. *Clin Leuk.* 2008;2:205-11.
 20. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006;2087-94.
 21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on February 04, 2011)
 22. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83:858-61.
 23. Gatermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24-9
 24. Mahindra A, Bolwell B, Soberecks R, et al. Elevated pre-transplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2009;146:310-16.
 25. Aul C, Aming M, Runde V, Schneider W. Serum erythropoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1991;15:571-5
 26. Ross SD, Alen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2007;12:1264-73.
 27. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F et al. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte-or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009;115:706-15.
 28. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004;104:321-327.
 29. Hellstrom-Lindberg E, Aligren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92:68-75.
 30. Hellstrom-Lindberg E, Nergin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997;99:344-351.
 31. Terpos E, Mougou A, Kouraklis 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;118:174-80.
 32. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116:4045-59.
 33. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89:67-71.
 34. Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes *Blood* 1991;78:1658-63.
 35. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 1998;103:1070-74.
 36. Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996;87:4076-81.
 37. Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: Results from a randomized single centre study. *Ann Hematol* 2006; 85:174-80.
 38. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000;109:367-75.
 39. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal L, et al. Long term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood* 2005;106:803-11.
 40. Cheson BD, Greenberg P, Bennett, JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-25.
 41. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al. A validated decision model for treating the anemia of my-

- elodysplastic syndromes with erythropoietin+granulocyte colony –stimulating factor: significant effect on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-46.
42. Temkin SM, Hellmann M, Senur E, et al. Erythropoietin administration during primary treatment for locally advanced cervical carcinoma is associated with poor response to radiation. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1855-61.
 43. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005;23:5960-72.
 44. 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;111:574-82.
 45. 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;26:3607-13.
 46. Greenberg P, Sun Z, Miller K, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes 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;114:2393-400.
 47. Greenberg P, Taylor K, Larson R, et al. Phase III randomized multicenter trial of recombinant Human G-CSF in MDS. *Blood* 1997;82(suppl 1):196a
 48. Kao J, McMillan A, Green berg P. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalysed, impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes *Am J Haematol* 2008;83:765-70.
 49. Kantarjian H, Giles F, List A, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007;109:1705-14
 50. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: Results of six cross-sectional physician surveys *J Natl Inst* 2008; 100:1542-51
 51. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
 52. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostin in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28:437-
 53. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PI, et al. Phase 2 study of romiplostin in patients with low or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood* 2010;116:3163.
 54. Will B, Kawahara M, Luciano JP, Bruns I, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist Eltrombopag on bone marrow cells from patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009; 114:3899-908.
 55. Mavroudi I, Pyrovolaki K, Pavlaki K, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on megakaryopoiesis of patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2011;35:323-8.