



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

骨髄異形成症候群

2018年 第2版 — 2018年2月15日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®は www.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

監訳：日本血液学会
作成：医療イノベーション推進センター

*Peter L. Greenberg, MD/Chair ‡ †
Stanford Cancer Institute

Karin Gaensler, MD ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Lori J. Maness, MD ‡
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

*Richard M. Stone, MD/Vice Chair ‡ †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Guillermo Garcia-Manero, MD ‡
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Margaret R. O'Donnell, MD ‡
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Aref Al-Kali, MD ‡
Mayo Clinic Cancer Center

Elizabeth A. Griffiths, MD † ‡ †
Roswell Park Cancer Institute

Daniel A. Pollyea, MD † ‡ †
University of Colorado Cancer Center

John M. Bennett, MD † † ≠
Consultant

David Head, MD ≠
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Vishnu V. Reddy, MD ≠ †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Hetty Carraway, MD † ‡
Case Comprehensive Cancer Center/University
Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Ruth Horsfall, PhD, MSc ¥
Patient Advocate

Paul J. Shami, MD ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Peter Curtin, MD † ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Robert A. Johnson, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/The University
of Tennessee Health Science Center

Alison R. Walker, MD ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Carlos M. De Castro, MD † ‡
Duke Cancer Institute

Mark Juckett, MD ‡
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Peter Westervelt, MD, PhD † ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

H. Joachim Deeg, MD † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Virginia M. Klimek, MD † ‡ †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Amer Zeidan, MBBS, MHS ‡
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Amy E. DeZern, MD, MHS † ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Rami Komrokji, MD ‡
Moffitt Cancer Center

NCCN
Ndiya Ogba, PhD
Dorothy A. Shead, MS

Amir T. Fathi, MD † ‡
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Patricia Kropf, MD ‡
Fox Chase Cancer Center

Qing Li, MD, PhD † ‡
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Olga Frankfurt, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

* 考察セクション	‡ 血液学
執筆委員会メンバー	† 内科学
† 腫瘍内科学	≠ 病理学
	¥ 患者擁護団体

[NCCN 骨髓異形成症候群委員会メンバー](#)[ガイドライン更新の要約](#)[初回評価 \(MDS-1\)](#)[追加検査および分類 \(MDS-2\)](#)[予後カテゴリーLow、Intermediate-1 の治療 \(MDS-3\)](#)[関連する貧血の評価/症状を伴う貧血の治療/フォローアップ \(MDS-5\)](#)[予後カテゴリーIntermediate-2、High の治療 \(MDS-6\)](#)[支持療法 \(MDS-7\)](#)[MDS および骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍の 2016 年版 WHO 分類 \(MDS-A\)](#)[予後予測スコアリングシステム \(MDS-B\)](#)[クローン性造血を示す可能性が高い MDS 関連遺伝子の高頻度の変異 \(MDS-C\)](#)[MDS/AML/MPN の素因となる生殖細胞系列変異：従来および新規の家族性症候群 \(MDS-C\)](#)[緩徐進行型の骨髓系造血器異常のスペクトラム \(MDS-D\)](#)[フローサイトメトリーに関する推奨 \(MDS-E\)](#)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2018

NCCN 骨髓異形成症候群ガイドライン 2018 年第 1 版から 2018 年第 2 版への更新内容は以下の通りである：

MS-1

- 診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

NCCN 骨髓異形成症候群ガイドライン 2017 年第 1 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

MDS-1

- 初回評価、以前はMDS-2にあった以下の項目が追加された：
 - ▶ 「臨床的に適応がある場合は HIV 検査」
 - ▶ 「消化管吸収不良、重度の栄養不良、胃バイパス手術の既往がある患者または亜鉛補充を受けている患者では、銅欠乏症の評価を考慮」
 - ◇ 上記の項目に「重度の栄養不良」が追加された。
 - ▶ 「先天性鉄芽球性貧血（CSA）との鑑別を考慮」
- 次の通り変更された：「形態学的、細胞遺伝学のおよび臨床的基準に基づくMDSの確定診断」
- 「MDSの診断基準を満たさないが血球減少を認める」への経路が追加された。
- 脚注「a」が変更された：「MDSに関連する後天性の細胞遺伝学的異常を認める場合、および予期せぬ芽球増加または異形成を認める場合にも、MDSが疑われる。血球減少は、年齢、性別、民族、標高を考慮に入れた上で、血液学的検査の測定値が標準値を下回る場合と定義される。Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Blood 2016. 128 (16): 2096-2097."」
- 脚注「b」が変更された：「標準的な細胞遺伝学的検査を（20個以上の分裂中期細胞で）行えない場合、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法によるMDS関連のパネル検査を施行できるべきである。」
- 脚注「d」が変更された：核型がt(8;21)、t(15;17)またはinv(16)の患者は、**骨髓芽球割合が20%未満であってもAMLとみなす（[NCCN AMLガイドライン](#)を参照）。**
- 脚注「f」が変更された：「骨髓または末梢血細胞でMDSに関連する遺伝子変異の評価が可能である。これらによりクローン性造血の存在を確定することができ、

診断のつかない形態学的所見を認める症例において血球減少の良性の原因を除外する際に役立つが、臨床的な診断基準が満たされていない状況ではMDSの診断は確定されない。一部の遺伝子変異（予後不良因子：TP53、ASXL1、ETV6、RUNX1、EZH2、予後良好因子：SF3B1単独）によって、IPSSまたはIPSS-Rで層別化されたMDS患者の予後が修正されることがあり、またIntermediateリスクと予測された患者で参考になる場合がある。血小板増加がみられるMDS患者では、JAK2変異に対する分子遺伝学的検査を考慮する（[クローン性造血を示す可能性が高いMDS関連遺伝子の高頻度の変異 \[MDS-C\]](#) および[考察](#)を参照）。」

- 脚注「g」が変更された：「比較的若年の患者では、CSAは異常なミトコンドリアによるヘム合成が原因であり、しばしば特有の変異と臨床的特徴がみられる。そのような患者の一部は、ピリドキシンまたはチアミンに反応する。CSAはMDSではない（Fleming MD, ASH Education Book vol.2011(1), 525-531）。**先天性骨髓症候群（先天性角化異常症、Shwachman-Diamond症候群など）を考慮すること。**」

MDS-2

- 追加検査
 - ▶ 「HLA-DR15 検査を考慮」が削除された。
 - ▶ 以前はMDS-1に記載されていた「家族性血球減少症の患者（特に若年患者）には追加の遺伝学的スクリーニングを考慮」が追加された。
 - ▶ 分類の「緩徐な経過をたどる疾患」の経路が削除された。
- 脚注「i」が変更された：「末梢血中にLGL細胞が検出された場合は、骨髓または末梢血細胞のFCMで評価可能であり、T細胞遺伝子再構成の検査を施行し

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 骨髄異形成症候群ガイドライン 2017 年第 1 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

てもよい。T-LGL 関連疾患では STAT3 変異がよくみられる。Morgan E, Lee M, DeAngelo D, et al. 919 Systematic STAT3 mutation testing identifies patients with unsuspected T-cell LGL Disease. *ASH Annual Meeting Abstracts 2016; session 624*. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th)*. Lyon: IARC 2008:272-273."

- 脚注が削除された：「免疫抑制療法に対する患者毎の潜在的反応性を判定するための参考として。」
- 脚注「I」が変更された：「この異常を有するCMML患者は、メシル酸イマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）に良好に反応する可能性がある。JAK2変異を有する患者もいる。」

MDS-3

- 治療
 - ▶ 次の点に変更された：「del(5q)±その他の細胞遺伝学的異常1つ（7番染色体を含むものは除く）IPSS Low/Intermediate-1」
 - ▶ 次の記述が追加された：「メチル化阻害薬を考慮（未投与の場合）」
 - ▶ 脚注「t」が追加された：「重度の血小板減少または不応性血小板減少症がある患者では、エルトロンボパグまたはロミプロスチムを考慮することができる。Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. *Lancet Hematol* 2017; 4(3):e127-e136. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. *Br J Haematol*. 2017; doi: 10.1111/bjh.14792 [epub ahead of print].」

MDS-4

- 脚注「v」が変更された：「好中球数低値または血小板数低値の患者は除く。推奨される開始用量は、10mg/日を28日間のうち21日間または毎月28日間投与し、治療効果判定のため2~4カ月間投与（考察を参照）。血清EPO≤500mU/mLの患者では、ESAの初回投与がレナリドミドの代わりに選択肢となりうる。血小板数が低値の患者には注意が必要であり、レナリドミドの用量調節を考慮すること。Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AAN, et al. *J Clin Oncol* 2016;

26(36):5943-5949.7 モノソミーを有する患者は例外であり、高リスクカテゴリーとして治療すべきである（MDS-6を参照）。」

MDS-5（以前のMDS-6）

- 「HLA-DR15検査を考慮」が削除された。
- 脚注「aa」が追加された：「主にIPSS-RおよびIPSSのLowリスク患者が該当する。」

MDS-A (1 of 2)

- 表から「移行期の芽球増加を伴うMDS（MDS-EB-T）」が削除された。
- 脚注「2」の表現が変更された：「AMLの2016年版WHO分類には「骨髄異形成関連変化を伴うAML（AML with myelodysplasia-related changes）」の病型が採用されており、これには以前はMDSのFAB分類でRAEB-Tと分類されていた患者が含まれる。MDSから転化したAML（AML-MDS）は、先行する血液疾患なく発症するAMLと比べて、しばしば細胞傷害性薬剤による化学療法により強い抵抗性を示し、より緩徐な経過をたどることがある。悪性度の高いMDSを対象にデザインされた臨床試験では、AML-MDSの患者の登録が許容される場合もある。骨髄中の芽球が20~29%で、かつ臨床経過が2カ月以上にわたり安定している患者は、MDSともAMLのいずれともみなすことができるが、AMLよりもMDS（以前のFAB分類におけるRAEB-T）に近い可能性がある。そのような患者では、MDSとAMLのいずれとして治療を考慮してもよい。FLT3およびNPM1変異を有する場合は、MDSよりもAMLである可能性が高い。考察を参照のこと。」

MDS-C (1 of 4)

- 表に「STAT3」および「PPM1D」が追加された。

MDS-C (2 of 4)

- リストに新たに2つの参考文献が追加された：
 - ▶ Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic patients. *Blood* 2013; 122(14):2453-2459.
 - ▶ Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *NEJM* 76(6):536-547.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 骨髄異形成症候群ガイドライン 2017 年第 1 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

MDS-C (3 of 4)

- 表に「SBDS」が追加された。
- リストに新たに2つの参考文献が追加された：
 - ▶ Churpek JE, Onel K, Godley LA, et al. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016 128:1800-1813.
 - ▶ Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536-547.

MDS-D

- 新たに参考文献が追加された： Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical Significance of Somatic Mutations in unexplained blood cytopenias. *Blood* 2017 Jun 22;129(25):3371-3378.

MDS-E

- 新たに2つの項目が追加された：
 - ▶ 「MDS では FCM での異常がしばしばみられ、一部の症例では観察される形態学的異常と相関することもある。それらの異常は、臨床所見から MDS が疑われている患者において、形態学的に有意な異形成がなく、染色体/FISH 所見が陰性または正常である場合に、診断に役立つことがある。」
 - ▶ 「FCM は、骨髄異形成症候群でしばしばみられる骨髄系の異常な未熟細胞の検出に最も有用である。FCM 分析により、骨髄系前駆細胞における B または T 細胞抗原の異常発現と、骨髄系前駆細胞における付加的なマーカーの選択的な減少または増加（例えば、CD33、CD34、CD56、CD38、CD117 の発現が消失または弱陽性 [dim] となる）が検出される。FCM は、LGL の増殖に関連する血球減少において、CD56/CD57 陽性細胞を検出することで役立つ。CMML に関連した単球系の異常は、CD64/CD14 の組合せと CD16 の発現低下または dim により、容易に検出される。加えて、骨髄系成熟細胞における質的異常（低顆粒の後骨髄球、桿状核球/Pelger-Huet 核異常を認める細胞、好中球など）があれば、FCM で異常なパターンがみられる（CD16 または CD10 について低値または陰性）。

しかしながら、FCM 用の単核球浮遊液調製に用いられる溶血法が一樣でないため、赤血球系の異形成（赤血球異形成）を FCM で検出することには限界がある。巨核球系の異形成は、FCM では評価できない。」

- 参考文献が追加された：
 - ▶ Bellos F and Kern W. Flow cytometry in the diagnosis of MDS (MDS) and the value of myeloid nuclear differentiation antigen (MNDA). *Cytometry B Clin Cytom*, 2014.
 - ▶ Cremers EM, Westers TM, Alhan C, et al. Multiparameter flow cytometry is instrumental to distinguish myelodysplastic syndromes from non-neoplastic cytopenias. *Eur J Cancer* 2016;54:49-56.
 - ▶ Della Porta MG and Picone C. Diagnostic utility of flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017;9(1):e2017017.
 - ▶ Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in MDS: a report from an international consortium and the EuLeuNet Working Group. *Leukemia* 2012;26(7):1730-41.
 - ▶ Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014;28(9):1793-8.
 - ▶ Eline MP, et al. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015;125(23):3618-26.
 - ▶ Alhan C, Westers TM, Cremers EM, et al. Application of flow cytometry for myelodysplastic syndromes: Pitfalls and technical considerations. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90(4):358-67.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回評価

血球減少、骨髄異形成症候群^aの疑い

- 病歴と診察
- 血算、血小板数、白血球分画、網状赤血球数
- 末梢血塗抹標本検査
- 骨髄穿刺と鉄染色+生検+標準的な核型分析による細胞遺伝学的検査^b
- 血清エリスロポエチン値（赤血球輸血前）
- 赤血球葉酸値、血清ビタミンB₁₂値^e
- 血清フェリチン値、鉄、総鉄結合能（TIBC）
- 輸血歴の確認
- 甲状腺刺激ホルモン（TSH）
- 乳酸脱水素酵素（LDH）
- 特定の臨床状況では、繰り返し変異がみられるMDS遺伝子に対する分子遺伝学的検査を考慮^f
- 臨床的に適応がある場合はHIV検査
- 消化管吸収不良、重度の栄養不良、胃バイパス手術の既往がある患者または亜鉛補充を受けている患者では、銅欠乏症の評価を考慮
- 先天性鉄芽球性貧血（CSA）との鑑別を考慮^g

形態学的、細胞遺伝学的および臨床的基準^{c,d}に基づくMDSの確定診断

[追加検査および分類（MDS-2）を参照](#)

MDSの診断基準を満たさないが血球減少を認める

[緩徐進行型の骨髄系造血器異常のスペクトラム（MDS-D）を参照](#)

^a MDSに関連する後天性の細胞遺伝学的異常を認める場合、および予期せぬ芽球増加または異形成を認める場合にも、MDSが疑われる。血球減少は、年齢、性別、民族、標高を考慮に入れた上で、血液学的検査の測定値が標準値を下回る場合と定義される。Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Blood 2016;128(16):2096-2097.

^b 標準的な細胞遺伝学的検査を（20個以上の分裂中期細胞で）行えない場合は、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）法によるMDS関連のパネル検査を施行すべきである。

^c IPSSまたはIPSS-R（[MDS-Bを参照](#)）を適用して、WHO/NCCNの分類基準に基づきMDSの診断を確定する（[MDS-Aを参照](#)）。形態学的評価（骨髄穿刺検体の塗抹標本が望ましい）に基づく骨髄中の芽球割合を報告すべきである。診断に関連して、形態学的評価の代わりに、フローサイトメトリーによる芽球割合の推定法を用いるべきではない。専門医が施行する場合は、適用を広げたフローサイトメトリーが診断困難例での補助検査として有用となる可能性がある（[考察の初回評価を参照](#)）。

^d 核型がt(8;21)、t(15;17)またはinv(16)の患者は、骨髄芽球割合が20%未満であってもAMLとみなす（[NCCN AMLガイドラインを参照](#)）。

^e 赤血球葉酸値は、葉酸貯蔵量をよりよく反映する指標であり、血清葉酸値よりも望ましい検査である。血清メチルマロン酸値の測定は、ビタミンB₁₂の状態を正確に評価する方法である。

^f 骨髄または末梢血細胞の検体でMDSに関連する遺伝子変異の評価が可能である。これらによりクローン性造血の存在を確定することができ、診断のつかない形態学的所見を認める症例において血球減少の良性の原因を除外する際に役立つが、臨床的な診断基準が満たされていない状況ではMDSの診断は確定されない。一部の遺伝子変異（予後不良因子：TP53, ASXL1, ETV6, RUNX1, EZH2, 予後良好因子：SF3B1単独）によって、IPSSまたはIPSS-Rで層別化されたMDS患者の予後が修正されることがあり、またIntermediateリスクと予測された患者で参考になる場合がある。血小板増加がみられるMDS患者では、JAK2変異に対する分子遺伝学的検査を考慮する（[クローン性造血を示す可能性が高いMDS関連遺伝子の高頻度の変異 \[MDS-C\] および考察を参照](#)）。

^g 比較的若年の患者では、CSAは異常なミトコンドリアによるヘム合成が原因であり、しばしば特有の変異と臨床的特徴がみられる。そのような患者の一部は、ピロドキシシンまたはチアミンに反応する。CSAはMDSではない（Fleming MD, ASH Education Book vol.2011(1), 525-531）。先天性骨髄症候群（先天性角化異常症、Shwachman-Diamond症候群など）を考慮すること。[MDS-Cを参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

追加検査

- 大顆粒リンパ球性白血病 (LGL)ⁱ の可能性を評価し、PNH (発作性夜間血色素尿症) クローン^j について評価するためのMDSの診断補助検査^hとしてフローサイトメトリー (FCM) を考慮
- 造血細胞移植 (HCT) の適応^kがある場合はHLA (ヒト白血球抗原) 型検査
- 血小板輸血の適応がある場合はHLA型検査
- 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 患者には5q31-33の転座および/またはPDGFRβ遺伝子再構成の評価^l
- 家族性血球減少症の患者 (特に若年患者) には追加の遺伝学的スクリーニングを考慮^m

緩徐に経過であるか重度の血球減少または芽球増加が著明に進行するかを確認するために経過観察を考慮

分類

MDS
分類体系を参照
(MDS-A および MDS-B)

急性骨髄性白血病 (AML)
(NCCN AML ガイドラインを参照)

^h フローサイトメトリーに関する推奨 (MDS-E) と考察を参照のこと。

ⁱ 末梢血中に LGL 細胞が検出された場合は、骨髄または末梢血細胞の FCM で評価可能であり、T 細胞遺伝子再構成の検査を施行してもよい。T-LGL 関連疾患では STAT3 変異がよくみられる。Morgan E, Lee M, DeAngelo D, et al. Systematic STAT3 mutation testing identifies patients with unsuspected T-cell large granular lymphocytic leukemia. ASH Annual Meeting Abstracts 2016; Session 624. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC 2008;272-273.

^j PNH クローンの有無を評価するため、FLAER (蛍光アエロリジン) および最低でも1つの GPI アンカー蛋白を用いる血液から採取した顆粒球および単球の FCM 分析。Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2010;78:211-230.

^k ドナーは HLA-A、-B、-C、-DR、-DQ を対象とするアレルレベルの高精度の遺伝子型判定で評価すべきである。非血縁ドナーの前にすべての同胞を HLA 型の一致度について評価すべきである。

^l この異常を有する CMML 患者は、メシル酸イマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) に良好に反応する可能性がある。JAK2 変異を有する患者もいる。

^m RUNX1 または GATA2 の生殖細胞系列変異が遺伝性血小板減少症および MDS を有する一部の家系で見られる。ファンconi 貧血は染色体脆弱性検査により評価される。先天性角化異常症などのテロメラーゼ複合体遺伝子の遺伝性疾患では、テロメア長の短縮がみられ、これは白血球検体での FISH 法により測定できる。(MDS/AML/MPN の素因となる生殖細胞系列変異: 従来および新規の家族性症候群 [MDS-C] および考察を参照)。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

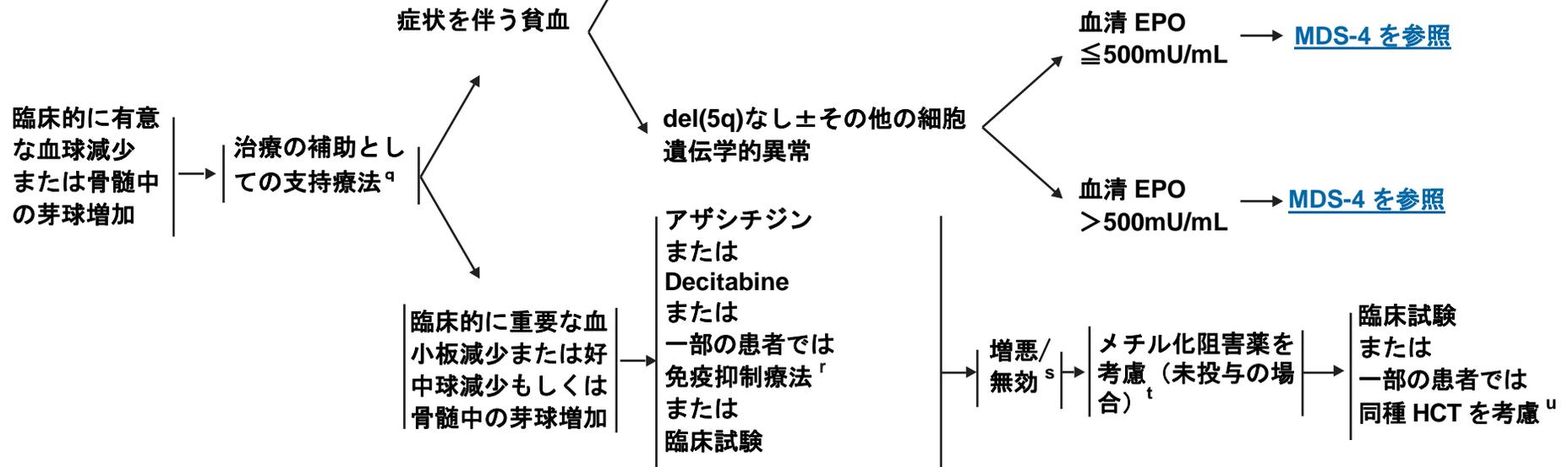
臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

予後カテゴリーⁿ

IPSS-R : Very Low、Low、Intermediate^{o,p}

IPSS : Low/Intermediate-1

WPSS : Very Low、Low、Intermediate



ⁿ 予後評価では、併存症の有無も考慮すべきである (考察の「Comorbidity Index」を参照)。

^o リスク層別化の精度の高さを踏まえると、IPSS-Rによる分類が望ましいが、他のシステムにも高い価値がある。IPSS-R Intermediate の患者は、スコアが 3.5 以下の場合には低リスク、3.5 を超える場合は高リスクとして管理してよい。Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Blood 2016;128(7):902-910.

^p 最初に低リスクとして管理した患者が治療不成功に終わった場合は、高リスクの管理戦略に変更すること。

^q 支持療法 (MDS-7) を参照のこと。

^r 患者で一般に、60 歳以下で骨髄の芽球割合が 5% 以下であるか、もしくは骨髄低形成、PNH クローンまたは STAT-3 変異陽性細胞傷害性 T 細胞クローンを認める。免疫抑制療法としては、ウマ ATG±シクロスポリン A などがある。

^s 奏効は IWG 基準に基づいて評価すべきである : Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Blood 2006;108:419-425. 3~6 カ月以内に反応がみられない場合は、治療不成功と考えるのがよい。

^t 重度の血小板減少または不応性血小板減少症がある患者では、エルトロンボパグまたはロミプロスチムを考慮することができる。Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Lancet Hematol 2017; 4(3):e127-e136. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Br J Haematol. 2017; doi: 10.1111/bjh.14792 [epub ahead of print]. 考察を参照のこと。

^u 重度の血球減少を伴う IPSS Intermediate-1、IPSS-R Intermediate および WPSS の Intermediate の患者も、HCT (造血幹細胞移植) の適応があると考えべきである。標準的な前処置または減弱前処置を用いた適合同胞および適合非血縁ドナー (MUD) からの同種移植の両方を考慮してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

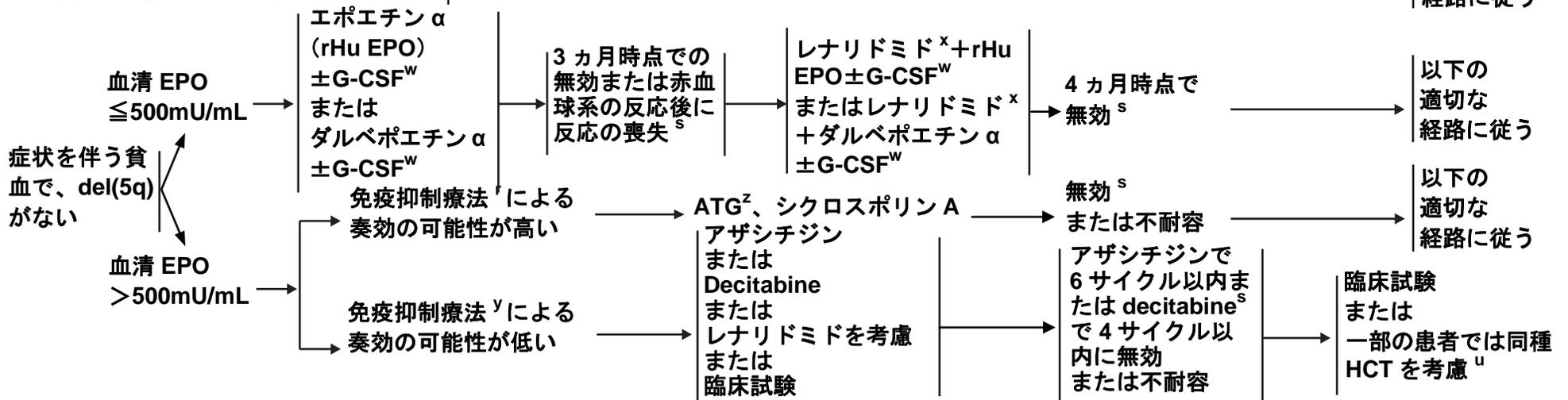
予後カテゴリーⁿ

IPSS-R : Very Low、Low、Intermediate^{o,p}

IPSS : Low/Intermediate-1

WPSS : Very Low、Low、Intermediate

症状を伴う貧血があり del(5q)±その他の細胞遺伝学的異常を1つ認める (7番染色体を含むものは除く)



ⁿ 予後評価では、併存症の有無も考慮すべきである (考察の「Comorbidity Index」を参照)。

^o リスク層別化の精度の高さを踏まえると、IPSS-Rによる分類が望ましいが、他のシステムにも高い価値がある。IPSS-R Intermediate の患者は、スコアが3.5 以下の場合は低リスク、3.5 を超える場合は高リスクとして管理してよい。Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Blood 2016;128(7):902-910.

^p 最初に低リスクとして管理した患者が治療不成功に終わった場合は、高リスクの管理戦略に変更すること。

^r 患者で一般に、60 歳以下で骨髄の芽球割合が5%以下であるか、もしくは骨髄低形成、PNH クローンまたは STAT-3 変異陽性細胞傷害性 T 細胞クローンを認める。免疫抑制療法としては、ウマ ATG±シクロスポリン A などがある。

^s 奏効は IWG 基準に基づいて評価すべきである : Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Blood 2006;108:419-425. 3~6 カ月以内に反応がみられない場合は、治療不成功と考えるのがよい。

^u 重度の血球減少を伴う IPSS Intermediate-1、IPSS-R Intermediate および WPSS の Intermediate の患者も、HCT (造血幹細胞移植) の適応があると考えべきである。標準的な前処置または減弱前処置を用いた適合同胞および適合非血縁ドナー (MUD) からの同種移植の両方を考慮してもよい。

^v 好中球数低値または血小板数低値の患者は除く。推奨される開始用量は、10mg/日を28日間のうち21日間または毎月28日間投与し、治療効果判定のため2~4カ月間投与 (考察を参照)。血清 EPO ≤ 500mU/mL の患者では、ESA の初回投与がレナリドミドの代替の選択肢となりうる。血小板数が低値の患者には注意が必要であり、レナリドミドの用量調節を考慮すること。Seker MA, Maciejewski JP, Giagounidis AAN, et al. J Clin Oncol 2016;26(36):5943-5949. 7モノソミーを有する患者は例外であり、高リスクカテゴリーとして治療すべきである (MDS-6 を参照)。

^w 造血系サイトカインの投与 (MDS-5) を参照のこと。

^x 好中球数 > 0.5、血小板数 > 50,000 の場合はレナリドミド 10mg を連日投与する ; Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Leukemia. 2016;30(4):897-905.

^y 患者は脚注 s に挙げた特徴を欠く。

^z MDS 患者ではウマ ATG±シクロスポリン A が使用されている (考察を参照)。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

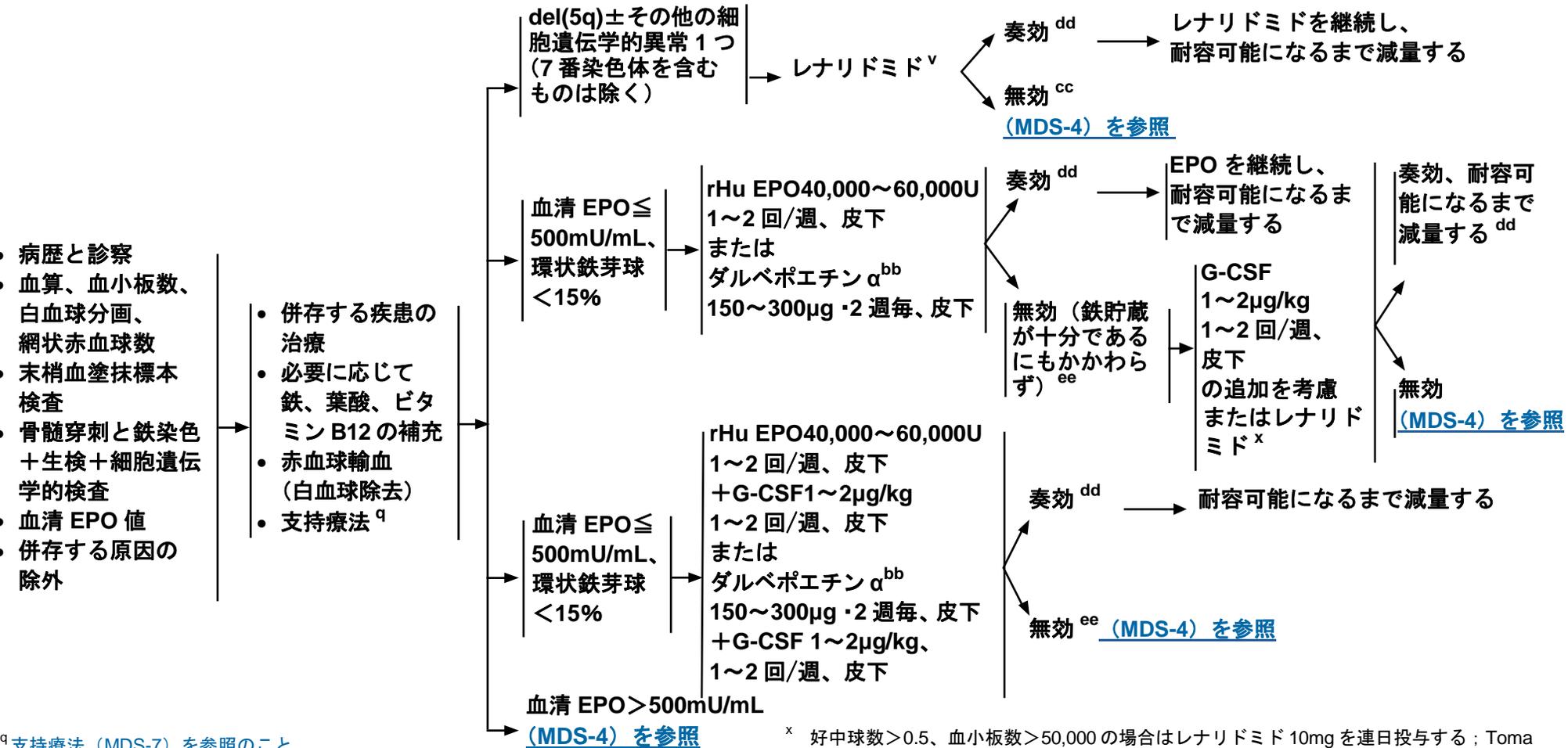
臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

関連する貧血の評価

- 病歴と診察
- 血算、血小板数、白血球分画、網状赤血球数
- 末梢血塗抹標本検査
- 骨髄穿刺と鉄染色 + 生検 + 細胞遺伝学的検査
- 血清 EPO 値
- 併存する原因の除外

- 併存する疾患の治療
- 必要に応じて鉄、葉酸、ビタミン B12 の補充
- 赤血球輸血 (白血球除去)
- 支持療法^q

症状を伴う貧血の治療^{aa}



^q 支持療法 (MDS-7) を参照のこと。

^v 好中球数低値または血小板数低値の患者は除く。推奨される開始用量は、10mg/日を 28 日間のうち 21 日間または毎月 28 日間投与し治療効果判定のため 2~4 ヶ月間投与 (考察を参照)。血清 EPO ≤ 500 mU/mL の患者では、ESA の初回投与がレナリドミドの代替の選択肢となりうる。血小板数が低値の患者には注意が必要であり、レナリドミドの用量調節を考慮すること。Sekerer MA, Maciejewski JP, Giagounidis AAN, et al. J Clin Oncol 2016;26(36):5943-5949. 7 モノソミーを有する患者は例外であり、高リスクカテゴリーとして治療すべきである (MDS-6 を参照)。

^x 好中球数 > 0.5、血小板数 > 50,000 の場合はレナリドミド 10mg を連日投与する; Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Leukemia. 2016;30(4):897-905.

^{aa} 主に IPSS-R および IPSS の Low リスク患者が該当する。

^{bb} 一部の施設では、ダルベポエチン α は最高 500 μg · 2 週毎までの用量で投与されている

^{cc} 投与開始後 3~4 ヶ月までに、1.5g/dL のヘモグロビン値の上昇が認められず、赤血球輸血の必要量の減少もみられない。

^{dd} ヘモグロビン値の目標範囲 10~12g/dL; 12g/dL を超えてはならない。

^{ee} 投与開始後 6~8 週までに、1.5g/dL のヘモグロビン値の上昇が認められず、赤血球輸血の必要量の減少もみられない。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

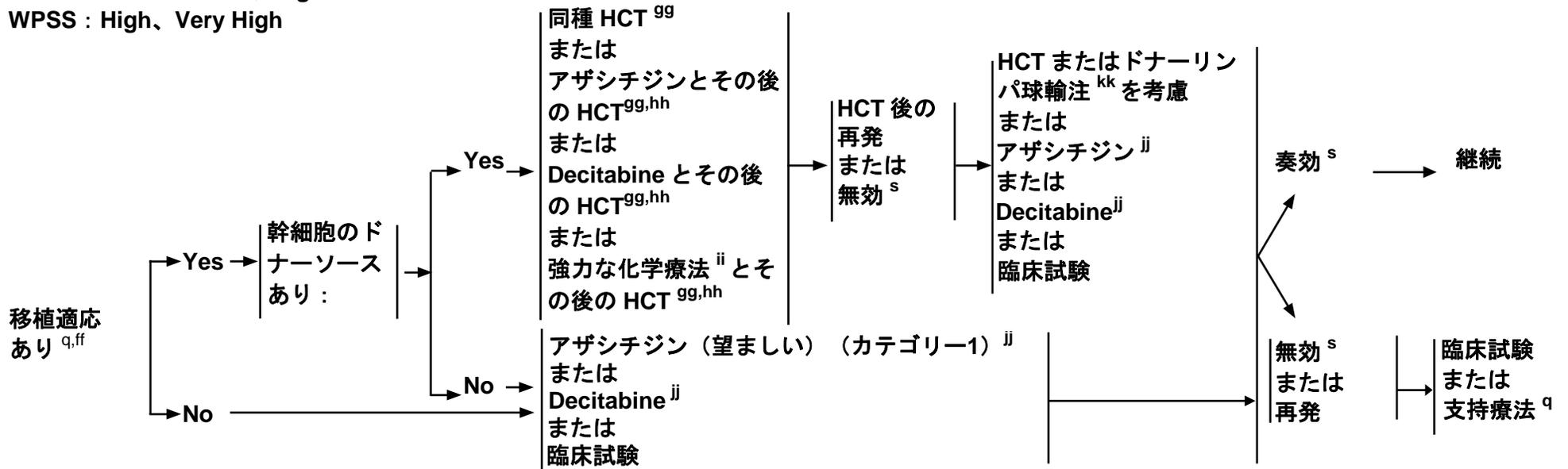
予後カテゴリーⁿ

IPSS-R : Intermediate^o、High、Very High

IPSS : Intermediate-2、High

WPSS : High、Very High

治療



ⁿ 予後評価では、併存症の有無も考慮すべきである。(考察の「Comorbidity Index」を参照のこと。)

^o リスク層別化の精度の高さを踏まえると、IPSS-R による分類が望ましいが、他のシステムにも高い価値がある。IPSS-R Intermediate の患者は、スコアが 3.5 以下の場合は低リスク、3.5 を超える場合は高リスクとして管理してよい。Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Blood 2016;128(7):902-910.

^q 支持療法 (MDS-7) を参照のこと。

^s 奏効は IWG 基準に基づいて評価すべきである : Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Blood 2006;108:419-425. 3~6 カ月以内に反応がみられない場合は、治療不成功と考えるのがよい。

^{ff} 年齢、performance status、主要な併存症、心理社会的状態、患者の希望、介護者の有無に応じて判断する。直ちに移植を行ってもよいが、移植前に許容可能な水準まで骨髄中の芽球を減少させるため、つなぎ治療 (bridging therapy) を行うことができる。

^{gg} HCT : 標準的なまたは減弱前処置を用いた、適合同胞または適合非血縁ドナー (MUD) からの同種移植。

^{hh} アザシチジン、decitabine、その他の治療法も、ドナーの確保までのつなぎ治療として使用することができる。ただし、施行可能な HCT を遅らせる目的でこれらの薬剤を使用してはならない。

ⁱⁱ 強力な化学療法 :

- 研究段階の治療法 (望ましい) を検討する臨床試験、もしくは、試験プロトコールを利用できない場合、または
- HCT へのつなぎ治療 (bridging) として使用する場合は、標準的な寛解導入療法

^{jj} 奏効割合は両薬剤で同程度であるが、第 III 相ランダム化試験での生存割合の改善はアザシチジンでは報告されているが、decitabine では報告されていない。アザシチジンまたは decitabine 療法は、これらの薬剤に対する反応を評価するために最低でも 4~6 サイクルは継続すべきである。臨床的有用性がみられた患者では、維持療法としてメチル化阻害薬による治療を継続すべきである。

^{kk} 最初の移植後に長期寛解が得られた適切な患者では、2 回目の移植またはドナーリンパ球輸注を用いた免疫ベースの治療法を考慮すること。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法^{II}

- 臨床的なモニタリング
- 心理社会的支援 ([NCCN Guidelines for Survivorship を参照](#))
- 生活の質の評価
- 輸血^{mm} :
 - ▶ 症状を伴う貧血には赤血球輸血（白血球除去）が推奨され、血小板減少による出血には血小板輸血が推奨される。ただし、出血のみられない血小板減少患者には、血小板数<10,000/μLでない限り、ルーチンな血小板輸血は行うべきでない。移植適応患者には放射線照射済の製剤の使用が勧められる。
 - ▶ サイトメガロウイルス（CMV）陰性の移植適応患者には、可能であれば常に CMV 陰性の血液製剤または白血球除去製剤を使用することが推奨される。
- 細菌感染症には抗生物質投与が推奨されるが、反復感染患者を除いて、ルーチンの予防投与は推奨されない。
- 血小板輸血が無効の出血または高度の血小板減少には、アミノカプロン酸などの抗線溶薬の使用を考慮してもよい。
- 鉄キレート療法 :
 - ▶ 20~30 回以上の赤血球輸血を受けている場合、特に低リスク MDS

患者と移植適応となる可能性がある Low/INT-1 の患者には、鉄過剰症を軽減するため、デフェロキサミンの皮下投与またはデフェラシロクスの経口投与による連日の鉄キレート療法を考慮すること。血清フェリチン値>2500ng/mL の患者では、フェリチン値を 1000ng/mL 未満まで低下させることを目標とするⁿⁿ ([考察を参照](#))。

- ▶ クレアチニンクリアランスが低値 (<40mL/min) の患者には、デフェラシロクスまたはデフェロキサミンを使用してはならない。
- サイトカイン :
 - ▶ EPO : [チャートの貧血の経路を参照 \(MDS-5\)](#)
 - ▶ G-CSF または GM-CSF :
 - ◇ ルーチンの感染予防には推奨されない。
 - ◇ 好中球減少がある患者で反復感染または耐性菌感染がみられた場合に使用を考慮すること。
 - ◇ 適応があれば、貧血に対して EPO と併用する ([チャートの貧血の経路を参照 \(MDS-5\)](#))。
 - ◇ 血小板数をモニタリングすべきである。
- 臨床的に有意な血小板減少
 - ▶ 重度または生命を脅かす血小板減少がある低リスク MDS の患者では、トロンボポエチン受容体作動薬による治療を考慮すること^{oo}。

^{II} [NCCN Guidelines for Supportive Care を参照のこと。](#)

^{mm} 活動性の冠動脈疾患、心不全および脳卒中の症状がみられない状況では、恣意的なヘモグロビンの閾値を目標とする輸血は控えること。輸血が必要な状況では、貧血の症状緩和または安全な水準へのヘモグロビン値の回復に必要な最小限の単位を輸血する。Hicks L, Bering H, Carson K, et al. The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. Blood 2013;122:3879-3883.

ⁿⁿ MDS 患者を対象として経口鉄キレート剤の臨床試験が現在進行中である。

^{oo} Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. Cancer 2014;120:1838-1846. Platzbecker U, Wong RS, Verma A, et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial. Lancet Haematology 2015;2: E417-E426.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MDS の 2016 年版世界保健機関 (WHO) 分類^{1,2}

亜型	末梢血	骨髄
単一血球系統の異形成を伴う MDS (MDS with single lineage dysplasia : MDS-SLD) ³	1 または 2 血球系統の血球減少	1 血球系統で異形成 \geq 10%、芽球 $<$ 5%
環状鉄芽球を伴う MDS (MDS with ring sideroblasts : MDS-RS)	貧血、芽球なし	赤血球前駆細胞中の環状鉄芽球 \geq 15%、 または SF3B1 変異が存在する場合は環状鉄 芽球 \geq 5%
多血球系統の異形成を伴う MDS (MDS with multilineage dysplasia : MDS-MLD)	血球減少、単球 $<1 \times 10^9/L$	2 血球系統以上で異形成 \geq 10%、 ±環状鉄芽球 15%、芽球 $<$ 5%
芽球増加を伴う MDS-1 (MDS with excess blasts-1 : MDS-EB-1)	血球減少、芽球 $\leq 2 \sim 4\%$ 、 単球 $<1 \times 10^9/L$	1 血球系統または複数血球系統に異形成、 芽球 5~9%、Auer 小体なし
芽球増加を伴う MDS-2 (MDS with excess blasts-2 : MDS-EB-2)	血球減少、芽球 5~19%、 単球 $<1 \times 10^9/L$	1 血球系統または複数血球系統に異形成、 芽球 10~19%、±Auer 小体
分類不能の MDS (MDS, unclassifiable : MDS-U)	血球減少、±少なくとも 2 回の 検査で芽球 1%	1 血球系統に異形成あり、または異形成がな いが特徴的な MDS の細胞遺伝学的所見あ り、芽球 $<$ 5%
del(5q)のみを伴う MDS (MDS with isolated del(5q))	貧血、血小板数は正常または増加	赤血球系統の異形成、del(5q)単独、 芽球 $<$ 5%
小児期の不応性血球減少症 (refractory cytopenia of childhood)	血球減少、芽球 $<$ 2%	1~3 血球系統で異形成、芽球 $<$ 5%

¹ Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.

² AML の 2016 年版 WHO 分類には「骨髄異形成関連変化を伴う AML (AML with myelodysplasia-related changes)」の病型が採用されており、これには以前は MDS の FAB 分類で RAEB-T と分類されていた患者が含まれる。MDS から転化した AML (AML-MDS) は、先行する血液疾患なく発症する AML と比べて、しばしば細胞傷害性薬剤による化学療法により強い抵抗性を示し、より緩徐な経過をたどることがある。悪性度の高い MDS を対象にデザインされた臨床試験では、AML-MDS 患者の登録が許容される場合もある。骨髄中の芽球割合が 20~29%で、かつ臨床経過が 2 ヶ月以上にわたり安定している患者は、MDS と AML のいずれともみなすことができるが、AML よりも MDS (以前の FAB 分類における RAEB-T) に近い可能性がある。そのような患者では、MDS と AML のいずれとして治療を考慮してもよい。FLT3 および NPM1 変異を有する場合は、MDS よりも AML である可能性が高い。[考察を参照のこと。](#)

³ このカテゴリーには、不応性貧血 (RA)、不応性好中球減少症 (RN) および不応性血小板減少症 (RT) が含まれる。RN および RT については、以前は分類不能の MDS に分類されていた。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)、WHO 分類¹

亜型	末梢血	骨髄
慢性骨髄単球性白血病 0型 (CMML-0) ⁴	単球 $>1 \times 10^9/L$ 、 芽球 $<2\%$	1系統以上に異形成、 芽球 $<5\%$
慢性骨髄単球性白血病 1型 (CMML-1) ⁴	単球 $>1 \times 10^9/L$ 、 芽球 $2 \sim 4\%$	1系統以上に異形成、 芽球 $5 \sim 9\%$
CMML-2 ⁴	単球 $>1 \times 10^9/L$ 、 芽球 $5 \sim 19\%$ または Auer 小体	1系統以上に異形成、 芽球 $10 \sim 19\%$ または Auer 小体
非定型慢性骨髄性白血病 (aCML)、BCR-ABL1陰性 ⁵	白血球 $>13 \times 10^9/L$ 、 好中球前駆細胞 $>10\%$ 、 芽球 $<20\%$ 顆粒球異形成	骨髄過形成、 芽球 $<20\%$
慢性好中球性白血病 (CNL) ⁶	白血球数 $\geq 25,000+$ PMN/桿状核球 $\geq 80\%$ 異形成なし	成熟型の骨髄過形成、 芽球 $<5\%$ 、 異形成なし
若年性骨髄単球性白血病 (JMML) ^{7,8}	単球 $>1 \times 10^9/L$ 、 芽球 $<20\%$	単球 $>1 \times 10^9/L$ 芽球 $<20\%$
分類不能の MDS/MPN (「重複症候群」)	異形成+、 骨髄増殖性の特徴 ⁹ 、 MDS または MPN の既往 なし	異形成+、 骨髄増殖性の特徴 ⁹
環状鉄芽球および血小板 増加を伴う MDS/MPN (MDS/MPN-RS-T) ¹⁰	異形成+、 骨髄増殖性の特徴 ⁹ 、 血小板数 $\geq 450 \times 10^9/L$ 、 環状鉄芽球 $\geq 15\%$	異形成+、 骨髄増殖性の特徴 ⁹

- ¹ Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
- ⁴ 白血球数 $<13,000$ かつ骨髄芽球 $<5\%$ のCMML患者 (CMML-0) はより予後良好である。Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, et al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias, *Leuk Res* 2014;38:1413-9. CMMLで変異の頻度が高い遺伝子は、*TET2* (40~60%)、*SRSF2* (40~50%)、*ASXL1* (40~50%)、*RUNX1* (15~20%)、*NRAS* (10~20%)、*CBL* (10~20%) であるが、いずれもCMMLだけでみられるものではなく、これらの遺伝子に変異がみられないCMML患者もいる。Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. *SRSF2* mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* Oct 11 2012;120(15):3080-3088.
- ⁵ *SETBP1*および/または*ETNK1*変異が関連している場合が多い。
- ⁶ CSF3受容体 (GCSFR) 遺伝子の変異が関連している場合が多く、CMLや他のMPNを示す所見はみられない。
- ⁷ JMMLで変異の頻度が高い遺伝子は、*PTPN11* (40~50%)、*NRAS* (15~20%)、*KRAS* (10~15%)、*CBL* (15~18%)、*NF1* (10~15%) であるが、いずれもJMMLだけでみられるものではない。一部の患者では、これらの遺伝子の生殖細胞系列変異がみられることがあり、その場合は高頻度でヌーナン症候群などの先天性症候群を合併する。Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of *SETBP1* and *JAK3* in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* Aug 2013;45(8):937-941.
- ⁸ Ph染色体陰性で、なおかつ次のうち2つ以上に該当する：胎児ヘモグロビン高値、末梢血中の幼若骨髄系細胞、白血球数 $>10 \times 10^9/L$ 、クロロンの常染色体異常、in vitroでのGM-CSFに対する高感受性。
- ⁹ 具体例としては、血小板増加、白血球増加、脾腫などが挙げられる。
- ¹⁰ MDS/MPN-RS-Tで変異の頻度が高い遺伝子は*SF3B1*と*JAK2*である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

国際予後予測スコアリングシステム (IPSS) ^{1,2}

生存および AML への転化					
	スコア				
予後因子の変数	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄中の芽球 (%) ³	<5	5-10	—	11-20	21-30
核型 ⁴	良好	中等度	不良		
血球減少 ⁵	0/1	2/3			

IPSS リスク カテゴリー (IPSS 集団中の割合 [%])	合計 スコア	無治療での生存期 間中央値 (年)	無治療で 25%が AML に進行するまでの期 間 (年)
LOW (33)	0	5.7	9.4
INT-1 (38)	0.5-1.0	3.5	3.3
INT-2 (22)	1.5-2.0	1.1	1.1
HIGH (7)	≥2.5	0.4	0.2

IPSS : Low/Intermediate-1 については、[MDS-3](#) および [MDS-4](#) を参照

IPSS : Intermediate-2/High については、[MDS-5](#) を参照

¹ IPSS は診断当初の予後予測と治療計画の立案に使用すべきである。WPSS では、MDS の経過のどの時点でも動的な予後予測が可能である。

² Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-2088; Erratum. Blood 1998;91:1100. © The American Society of Hematology.

³ 芽球割合が 20~29% の患者は、MDS (FAB 分類) とみなしても、あるいは AML (WHO 分類) とみなしてもよい。

⁴ 細胞遺伝学的所見 : 良好 = 正常、-Y 単独、del(5q) 単独、del(20q) 単独 ; 不良 : 複雑核型 (3 つ以上の異常) または 7 番染色体異常 ; 中等度 : その他の異常 [核型 t(8;21)、inv16、t(15;17) は除く。これらは MDS ではなく AML と考えられる。]

⁵ 血球減少 : 好中球数 < 1,800/μL、血小板数 < 100,000/μL、Hb < 10g/dL。

改訂版国際予後予測スコアリングシステム (IPSS-R) ⁶

予後因子の変数	スコア						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
細胞遺伝学的所見 ⁷	非常に良好	-	良好	-	中等度	不良	非常に不良
骨髄中の芽球 (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
ヘモグロビン	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
血小板数	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
好中球数	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

IPSS-R リスク カテゴリー (IPSS-R 集団中の割合 [%])	合計 スコア	無治療での生 存期間中央値 (年)	無治療で 25%が AML に進行する までの期間 (年)
VERY LOW (19)	≤1.5	8.8	未達
LOW (38)	>1.5~≤3.0	5.3	10.8
INT ⁸ (20)	>3.0~≤4.5	3	3.2
HIGH (13)	>4.5~≤6.0	1.6	1.4
VERY HIGH (10)	>6.0	0.8	0.7

IPSS-R : Very Low/Low/Intermediate については、[MDS-3](#) および [MDS-4](#) を参照

IPSS-R : Intermediate/High/Very High については、[MDS-5](#) を参照

⁶ Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-2465. IPSS-R の計算ツールにアクセスするためのウェブサイト : <http://www.ipss-r.com> および <http://mds-foundation.org/calculator/index.php>。計算ツールのモバイルアプリも公開されている。

⁷ 細胞遺伝学的リスク : 非常に良好 = -Y、del(11q) ; 良好 = 正常、del(5q)、del(12p) または del(20q)、del(5q) を含む 2 つの異常 ; 中等度 = del(7q)、+8、+19、i(17q)、その他の 1 つまたは 2 つの独立クローン ; 不良 = -7、inv(3)/t(3q)/del(3q)、-7/del(7q) を含む 2 つの異常、複雑核型 (3 つ以上の異常) ; 非常に不良 : 複雑核型 (4 つ以上の異常)

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験 : NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

WHO 分類に基づく予後予測スコアリングシステム (WPSS) ^{8,9}

変数	変数のスコア			
	0	1	2	3
WHO 分類	RCUD、RARS、 del(5q)のみを伴う MDS	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
核型 ⁴	良好	中等度	不良	---
重度の貧血 (Hb<9g/dL [男性] または Hb<8g/dL [女 性])	なし	あり	---	---

WPSS のリスク	各変数のスコアの合計	診断時点からの 生存期間の中央値 (年)	診断時点から AML への転化までの 期間の中央値 (年)
Very low	0	11.6	NR
Low	1	9.3	14.7
Intermediate	2	5.7	7.8
High	3-4	1.8	1.8
Very high	5-6	1.1	1.0

WPSS : Very Low/Low/Intermediate については、[MDS-3](#) および [MDS-4](#) を参照

WPSS : High/Very High については、[MDS-5](#) を参照

⁴ 細胞遺伝学的所見：良好＝正常、-Y 単独、del(5q)単独、del(20q)単独；不良：複雑核型（3 つ以上の異常）または 7 番染色体異常；中等度：その他の異常 [核型 t(8;21)、inv16、t(15;17)は除く。これらは MDS ではなく AML と考えられる。]

⁸ Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndromes and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica 2011;96:1433-1440.

⁹ Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). Leukemia 2015;29:1502-1513.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

クローン性造血を示す可能性が高い MDS 関連遺伝子で高頻度にみられる変異¹

表：この表は、体細胞変異（先天性ではなく後天性）であり、疾患に関連し、したがって MDS の暫定的な証拠となる可能性が高い遺伝子変異の一覧を示したものである。MDS では、これらの遺伝子に他の変異が起こる可能性があり、TET2 や DNMT3A といった変異の頻度が高い他の遺伝子と同様に、その意義は確実なものではない（すなわち、生殖細胞系列変異である可能性があるか、MDS に対する特異度が低い）。どの変異遺伝子も、MDS に固有というのではなく、臨床状況に応じて適切に解釈する必要がある（例えば、血球減少、骨髄芽球<20%、AML の定義に含まれる他の基準なし）。すべての MDS 患者がこれらの遺伝子のいずれかに変異を有するというわけではない。

変異遺伝子 ²	特定の MDS 関連遺伝子における典型的な体細胞変異の種類および位置の例 ³	全体での頻度	臨床的意義
TET2	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位 ミスセンス：コドン 1134~1444 または 1842~1921 のいずれか	20~25%	核型は正常となる。CMML で頻度が高い（40~60%）。
DNMT3A	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位 コドン R882 のミスセンス	12~18%	AML で頻度が高い。
ASXL1	ナンセンスまたはフレームシフト	15~25%	MDS および CMML における独立した予後不良因子である。CMML で頻度が高い（40~50%）。
EZH2	ナンセンスまたはフレームシフト	5~10%	MDS および MDS/MPN における独立した予後不良因子である。CMML で頻度が高い（12%）。
SF3B1	ミスセンス：E622、Y623、R625、N626、H662、T663、K666、K700E、I704、G740、G742、D781	20~30%	桿状鉄芽球に強く関連し、MDS-RS で頻度が高い（80%）。独立した予後の良好因子である。
SRSF2	ミスセンス：P95	10~15%	CMML で頻度が高く（40%）、予後不良因子である。
U2AF1	ミスセンス：S34、Q157	8~12%	予後不良である。
ZRSR2	ナンセンスまたはフレームシフト	5~10%	予後不良である。
TP53	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位 ミスセンス：P47S と P72R を除くいずれかのコドン	8~12%	独立した予後不良因子である。複雑核型（50%）および del(5q) で頻度が高い（15~20%）。レナリドミドに対する抵抗性または再発の予測因子である可能性がある。
STAG2	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位	5~10%	予後不良因子である。
NRAS	ミスセンス：G12、G13、Q61	5~10%	予後不良因子であり、特に低リスク MDS が予測される患者で関連が強い。CMML および JMML で頻度が高い（~15%）。
CBL	ミスセンス：コドン 366~420 のいずれか	<5%	CMML（10~20%）および JMML（15%）で頻度が高い。
JAK2	ミスセンス：V617F	<5%	MDS/MPN-RS-T で頻度が高い（50%）；SF3B1 と併存することがある。
NF1	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位	<5%	CMML（5~10%）および JMML（30%）で頻度が高く、その場合は生殖細胞系列変異であることが多い。
RUNX1	ナンセンスまたはフレームシフト	10~15%	MDS における独立した予後不良因子である。非常にまれであるが、家族性の場合がある。
ETV6	ナンセンスまたはフレームシフト	<5%	独立した予後不良因子である。非常にまれであるが、家族性の場合がある。
IDH1	ミスセンス：R132	<5%	AML で頻度が高い。
IDH2	ミスセンス：R140Q、R172	<5%	AML で頻度が高い。予後不良因子である。
SETBP1	ミスセンス：E858、T864、I865、D868、S869、G870	<5%	疾患増悪と関連する。CMML（5~10%）および JMML（7%）で頻度が高い。
PHF6	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位	<5%	芽球増加を伴う症例で頻度が高いが、生存期間との関連はみられない。
BCOR	ナンセンスまたはフレームシフトまたはスプライス部位 ミスセンス：コドン N1425	<5%	予後不良と関連する。CMML で頻度が高い（5~10%）。
STAT3	ミスセンス：コドン 584~674 のいずれか	<5%	MDS に合併する大顆粒リンパ球性白血病（LGL）でみられ、免疫関連の骨髄不全と関連する。
PPM1D	ナンセンスまたはフレームシフト	~5%	治療関連 MDS との関連がみられるが、TP53 と単独した予後不良因子ではない。

¹ この表に挙げた具体的な変異は、腫瘍検体で認められた場合には体細胞変異である可能性が高い。後天性であることを証明するには、それらの変異が非造血組織に認められないことが条件となる。上に挙げた遺伝子のいくつかについては、まれな症例で何らかの疾患と関連する先天性変異のことがある（RUNX1、TP53、CBL など）。一般集団でよくみられる既知の遺伝子多型は、生殖細胞系列変異である可能性が高く、クローン性造血の証拠にならないため、DNA 配列決定の結果から除外すべきである。

² いくつかの MDS 関連遺伝子（TET2、DNMT3A、TP53 など）における体細胞変異は、病的でない状況で発生することがあり、それだけでは MDS と診断できない。また、いくつかの遺伝子の変異は、CLL や ALL といったリンパ系悪性腫瘍など、MDS 以外の腫瘍で発生することがある。MDS の

診断基準を満たしていない場合は、変異を MDS の暫定的な証拠として用いてはならない。

³ 変異の種類定義：ナンセンス：1つのアミノ酸コドンを終止コドンに変化させる変異。フレームシフト：アミノ酸の読み枠を変化させる DNA 塩基対の挿入または欠失。ミスセンス：1つのアミノ酸コドンを別のものに変化させる変異（例えば、K700E はコドン 700 のリジン [K] がグルタミン酸 [E] に変異したことを意味する）。表内のコドンに変化後の新しいアミノ酸が明記されていない場合は、変異後のアミノ酸がいくつか考えられることを意味する（例えば、R882 は 882 番目のアルギニン [R] が 2 種類以上のアミノ酸に変異することを示している）。スプライス部位-エクソンから前後 1 つ目または 2 つ目の塩基を変化させる変異。

表の作成に用いたデータは、下記に一覧を示した参考文献から得られたものであり、以下のレビューで考察されている：

- Bejar R. Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;504-10.
 - Tothova Z, Steensma DP, Ebert BL. New strategies in myelodysplastic syndromes: application of molecular diagnostics to clinical practice. *Clin Cancer Res* 2013;19:1637-43.
 - Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021-34.
 - Kohlmann A, Bacher U, Schnittger S, Haferlach T. Perspective on how to approach molecular diagnostics in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in the era of next-generation sequencing. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1725-34.
 - Greenberg PL. The multifaceted nature of myelodysplastic syndromes: clinical, molecular, and biological prognostic features. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:877-84.
1. Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic mutations in MDS patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: Analysis of combined datasets from the International Working Group for prognosis in MDS- molecular committee. *Blood* 126 (23):2015, abstract #907.
 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. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-3627; quiz 3699.
 4. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-247.
 5. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021-4034.
 6. Lindsley RC, Ebert BL. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol* 2013;8:21-47.
 7. Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-69.
 8. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:6239-6246.
 9. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:937-941.
 10. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30:3376-3382.
 11. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428-2436.
 12. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014.
 13. Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153-1158.
 14. Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2012;44:53-57.
 15. Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3578-3584.
 16. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45:942-946.
 17. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood* 2012;119:569-572.
 18. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:1086-1092.
 19. Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:1971-1979.
 20. Mallo M, Del Rey M, Ibanez M, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol* 2013;162:74-86.
 21. Jadersten M, Saft L, Pellagatti A, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica* 2009;94:1762-1766.
 22. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* Oct 11 2012;120(15):3080-3088.
 23. Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014 Oct 30;124(18):2793-2803.
 24. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011 Jul;25(7):1147-52.
 25. Damm F, Chesnais V, Nagata Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Blood* 2013;122:3169-77.
 26. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic patients. *Blood* 2013;122(14):2453-2459.
 27. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536-547.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MDS/AML/MPN の素因となる生殖細胞系列変異：従来および新規の家族性症候群

変異する遺伝子	転化時点の一般的な年齢	関連する可能性がある疾患または症候群	臨床像
家族性 MDS/AML			
<i>RUNX1</i>	成人期早期～中期	AML の素因となる家族性血小板異常	MDS/AML の発症に先行する軽度から中等度の血小板減少および/または血小板機能障害。
<i>GATA2</i>	小児期～成人期早期	MonDMAC 症候群、Emberger 症候群、肺蛋白症、遺伝性リンパ浮腫、先天性難聴、皮膚の疣贅	EBV、HPV、その他のウイルス、非定型抗酸菌および真菌感染症に対する著明な易感染性を伴う免疫不全。通常は MDS/AML への転化に先行して骨髄不全の期間がみられる。転化時点では 7 モノソミーおよび/または <i>ASXL1</i> の体細胞変異がみられる場合が多い。
<i>ETV6</i>	小児期～成人期早期	顔面の形態異常 (dysmorphic facial feature) および発達遅滞。結腸癌、皮膚癌、ミオパチー、自己免疫疾患のリスク増大。	典型的には転化に先行して慢性の血小板減少がみられる。骨髄系悪性腫瘍または急性リンパ芽球性白血病に転化する可能性がある。
<i>CEBPA</i>	成人期早期～中期	記載なし	典型的には慢性の前駆症状がみられない。ほとんどの場合 AML に転化し、典型的には第 2 の <i>CEBPA</i> 変異が生じる。浸透度が高い。再発した場合は、第 2 の原発性の転化である可能性がある。
<i>DDX41</i>	成人期中期～後期	自己免疫疾患	典型的には慢性の前駆症状がみられない。MDS または AML として認められることがあり、第 2 の <i>DDX41</i> 変異が生じることがある。
<i>ANKRD26</i>	小児期～成人期中期	血小板減少、白血球増加	中等度の血小板減少および/または血小板機能障害。巨核球系の異形成 (dysmegakaryopoiesis) が著明であり、これらの患者でこれを MDS の単独の診断根拠として用いる際は注意が必要である。
<i>SRP72</i>	不明	先天性感音性難聴	転化に先行して骨髄不全または骨髄無形成がみられることがある。
古典的な遺伝性骨髄不全症候群			
<i>TERT/TERC</i>	成人期早期～中期	爪および皮膚の変化、感音性難聴、肝硬変、遺伝性肺線維症、肺気腫、早期老化の徴候 (若年性白髪)。頭頸部癌、肛門性器部の癌および皮膚癌のリスク増大。	通常は MDS/AML への転化に先行して骨髄不全の期間がみられる。成人患者では関連する身体所見がみられないことがある。
<i>FANCD1</i> 遺伝子、 <i>DKC1</i> 、 <i>SBDS</i>	小児期～成人期中期	ファンconi 貧血、先天性角化異常症、Shwachman-Diamond 症候群。形態異常、低身長、爪および皮膚の変化、母指低形成、顔面の形態異常、肺線維症、好中球減少、腺外分泌機能不全。	典型的には、クローン性腫瘍への転化に先行して慢性骨髄不全と再生不良性貧血がみられる。成人患者では関連する身体所見がみられないことがある。
<i>ELA2</i> 、 <i>HAX1</i> 、 <i>GFI1</i>	小児期～成人期早期	重度の先天性好中球減少症	転化の速さは様々であり、しばしば好中球減少に対する長期の G-CSF 療法後にみられる。
MDS/AML/MPN に関連するその他の遺伝性症候群			
<i>TP53</i>	小児期後期～成人期	リ-フラウメニ症候群。脳腫瘍、肉腫、結腸癌、乳癌などのリスク増大。	固形腫瘍に対する治療後に治療関連性の腫瘍が出現することがある。複雑核型がよくみられ、 <i>TP53</i> の体細胞変異も多い。
<i>PTPN11</i> 、 <i>CBL</i> 、 <i>KRAS</i> 、 <i>NF1</i>	乳児期～小児期早期	ヌーナン症候群、神経線維腫症	典型的には JMML として発症する。
<i>BLM</i>	乳児期～小児期早期	ブルーム症候群	低身長、免疫不全、小頭症、高い声、性腺機能低下症
<i>ATG2B/GSKIP</i>	不明	骨髄増殖性腫瘍	典型的には前駆症状がみられない。骨髄増殖性/骨髄異形成性の特徴が重複する病態または AML を呈する可能性がある。
<i>BRCA1/BRCA2</i>	成人期	乳癌、男性乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌などのリスク増大。	固形腫瘍に対する治療後に治療関連性の腫瘍が出現することがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MDS/AML/MPN の素因となる生殖細胞系列変異：従来および新規の家族性症候群

注：

- 骨髓系悪性腫瘍の素因となる生殖細胞系列変異は、浸透度が一定でないことから、あるいは患者に変異が自然発生（de novo）する場合もあることから、家族歴なしに発生することがある。
- 比較的若年のMDS患者と治療関連性の骨髓系悪性腫瘍の患者は、ここに挙げた素因となる遺伝子について生殖細胞系列変異を有する頻度がより高い可能性がある。
- 素因となる生殖細胞系列変異を変異体として有する比較的高齢の患者では、*DDX41*の生殖細胞系列変異で見られるように、浸透度が一定でないか、発症までの潜伏期間が長い可能性がある。
- 浸透度が一定でないか、hypomorphic変異により通常と大きく異なる表現型を呈するために、これらの生殖細胞系列変異のいくつかの原因とされる症候群の特徴がみられないことがある。
- 腫瘍の塩基配列決定検査でこれらの遺伝子の変異が認められた場合は生殖細胞系列変異を考慮するが、特に*CEBPA*の両アレル変異を有するAMLなど、両アレル変異の場合は強く考慮すること。
- 可能であれば常に、体細胞変異の除外と末梢血の体細胞モザイクによる偽陰性を回避するため、全身の組織（皮膚線維芽細胞が望ましい）で遺伝学的検査を行うべきである。
- www.genetests.orgにアクセスすれば、CLIAの承認を受けた塩基配列決定検査を行える施設を探することができる。

参考文献：

- ¹Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leukemia Lymphoma* 2015;57(3):520-536.
- ²Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley LA. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol* 2013;4(4):254-69.
- ³Churpek JE, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop chemotherapy-related leukemia. *Cancer* 2016;122(2):304-11.
- ⁴Churpek JE, Onel K, Godley LA, et al. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016 128:1800-1813.
- ⁵Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536-547.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

緩徐進行型の骨髄系造血器異常のスペクトラム^{1,2}

特徴	ICUS	IDUS	CHIP	CCUS	MDS
体細胞変異	-	-	+/- ³	+/- ³	+/-
クローン性核型異常	-	-	+/- ³	+/- ³	+/-
骨髄異形成	-	+	-	-	+
血球減少	+	-	-	+	+

ICUS : idiopathic cytopenia of unknown significance

IDUS : idiopathic dysplasia of unknown significance

CHIP : clonal hematopoiesis of indeterminate potential

CCUS : clonal cytopenia of unknown significance

MDS : 骨髄異形成症候群

¹ これらの患者では、MDS-1に従い評価を行った後、血算値の定期的なモニタリングを行うべきである（一般に少なくとも6ヵ月毎）。

² MDS患者については、[MDS-3](#)、[MDS-4](#)および[MDS-C](#)を参照のこと。

³ これらの(+)として以下の特徴が少なくとも1つ認められる：クローン性核型異常（2個以上の分裂中期細胞に存在）および/または体細胞変異（変異アレルの頻度が2%を超える）が認められる。変異の評価には、塩基配列決定法か、少なくとも[MDS-C](#)に記載された最も変異頻度が高い21個のMDS関連遺伝子をカバーするパネル検査を含めるべきである。それらよりも変異の頻度が低い遺伝子における体細胞変異も、CHIPまたはCCUSの証拠となりうる。

参考文献:

- Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of MDS: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31(6):727-736.
- Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res* 2007 Nov;31(11):1461-8.
- Valent P, Jäger E, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Idiopathic bone marrow dysplasia of unknown significance (IDUS): definition, pathogenesis, follow up, and prognosis. *Am J Cancer Res* 2011;1(4):531-541.
- McKerrell T, Park N, Moreno T, et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep* 2015;10(8):1239-1245.
- Steenma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from MDS. *Blood* 2015 Jul 2;126(1):9-16.
- Cargo CA, Rowbotham N, Evans PA, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression. *Blood* 2015 Nov 19;126(21):2362-5.
- Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015 Nov 19;126(21):2355-61.
- Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutations in unexplained blood cytopenias. *Blood* 2017 Jun 22;129(25):3371-3378.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フローサイトメトリー (FCM) に関する推奨

初回評価 ([MDS-1 を参照](#))

• FCM :

- ▶ MDS の初回評価時の FCM 検査では、芽球を特徴付ける抗体の組合せを使用することと、異常なリンパ系細胞集団 (hematogone など; 芽球と類似することがあり、骨髄芽球の誤った定量につながる) を同定することを考慮すべきである。例えば、抗 CD45、CD34、CD33、CD19 を用いた組合せ (forward scatter および side scatter を伴う) が有用となりうる。
- ▶ 診断とリスク層別化のどちらの場合にも、芽球割合は FCM 単独ではなく、形態学的評価によって測定すべきであると理解されている。芽球が増加し、その亜型 (骨髄性かリンパ性か) について形態学的な疑問が生じた場合は、さらに精密な抗体パネルを用いて特徴を明らかにすべきである。
- ▶ 診断困難な症例では、異常な分化パターンや異常抗原の発現を証明できる拡張した抗体パネルを専門医が使用することが、MDS の診断確定に有用となる可能性がある ([考察の「初回評価」を参照](#))。
- ▶ MDS では FCM での異常がしばしばみられ、一部の症例では観察される形態学的異常と相関することもある。それらの異常は、臨床所見から MDS が疑われている患者において、形態学的に有意な異形成がなく、染色体/FISH 所見が陰性または正常である場合に、診断に役立つことがある。
- ▶ FCM は、骨髄異形成症候群でしばしばみられる骨髄系の異常な未熟細胞の検出に最も有用である¹⁻⁶。FCM 分析により、骨髄系前駆細胞における B または T 細胞抗原の異常発現と、骨髄系前駆細胞における付加的なマーカーの選択的な減少または増加 (例えば、CD33、CD34、CD56、CD38、CD117 の発現が消失または弱陽性 [dim]⁶ となる) が検出される。FCM は、LGL の増殖に関連する血球減少において、CD56/CD57 陽性細胞を検出することで役立つ。CMML に関連した単球系の異常は、CD64/CD14 の組合せと CD16 の発現低下または dim⁶ により、容易に検出される。加えて、骨髄系成熟細胞における質的異常 (低顆粒の後骨髄球、桿状核球/Pelger-Huet 核異常を認める細胞、好中球など) があれば、FCM で異常なパターンがみられる (CD16 または CD10 が低値または陰性)。しかしながら、FCM 用の単核球浮遊液調製に用いられる溶血法が一様でないため、赤血球系の異形成 (赤血球異形成) を FCM で検出することには限界がある^{4,7}。巨核球系の異形成は、FCM では評価できない。

¹Bellos F and Kern W. Flow cytometry in the diagnosis of MDS (MDS) and the value of myeloid nuclear differentiation antigen (MNDA). Cytometry B Clin Cytom, 2014.

²Cremers EM, Westers TM, Alhan C, et al. Multiparameter flow cytometry is instrumental to distinguish myelodysplastic syndromes from non-neoplastic cytopenias. Eur J Cancer, 2016;54:49-56.

³Della Porta MG and Picone C. Diagnostic utility of flow cytometry in myelodysplastic syndromes. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2017;9(1):e2017017.

⁴Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in MDS: a report from an international consortium and the EuLeuNet Working Group. Leukemia, 2012;26(7):1730-41.

⁵Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes - proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. Leukemia 2014;28(9):1793-8.

⁶Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. Blood, 2015;125(23):3618-26.

⁷Alhan C, Westers TM, Cremers EM, et al. Application of flow cytometry for myelodysplastic syndromes: Pitfalls and technical considerations. Cytometry B Clin Cytom, 2016;90(4):358-67.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

目次

概要..... MS-2

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法..... MS-2

診断分類..... MS-3

骨髄異形成症候群..... MS-3

骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍..... MS-5

緩徐な経過をたどる骨髄系造血器疾患..... MS-6

小児のMDS..... MS-7

評価..... MS-9

初回評価..... MS-9

追加検査..... MS-10

関連する貧血の評価..... MS-14

予後による層別化..... MS-14

予後予測スコアリングシステム..... MS-14

IPSS..... MS-14

WPSS..... MS-15

IPSS-R..... MS-15

LR-PSS..... MS-17

MDSでみられる分子遺伝学的異常..... MS-18

Comorbidity Index..... MS-19

治療選択肢..... MS-20

支持療法..... MS-20

血小板減少の管理..... MS-21

鉄過剰症の管理..... MS-22

関連する貧血の治療..... MS-24

強度の低い治療法..... MS-26

メチル化阻害薬..... MS-26

生物学的反応修飾薬と免疫抑制療法..... MS-29

強力な治療法..... MS-32

推奨される治療アプローチ..... MS-32

低リスク（IPSS Low、Intermediate-1；IPSS-R Very Low、Low、Intermediate；WPSS Very Low、Low、Intermediate）の患者に対する治療法..... MS-32

高リスク（IPSS Intermediate-2、High；IPSS-R Intermediate、High、Very High；WPSS High、Very High）の患者に対する治療法..... MS-34

強力な治療法..... MS-34

強力でない治療..... MS-35

支持療法単独..... MS-36

要約..... MS-36

参考文献..... MS-37

概要

骨髄異形成症候群（MDS）とは、比較的不均一な一連の徴候・症状を呈する骨髄系のクローン性血液疾患である。これらの疾患群における主要な臨床的問題は、血球減少による種々の障害と MDS から急性骨髄性白血病（AML）への転化の可能性である。一般集団における MDS の発生率は年間 100,000 人当たり約 4.9 人¹である。MDS は小児/青年/若年成人ではまれで、40 歳未満での発生率は 100,000 人当たり年間 0.1 人であるが、70～79 歳では 100,000 人当たり 30.2 人に増加し、80 歳以上では 100,000 人当たり 59.8 人とさらに増加する¹。

患者は概ね高齢で（診断時年齢の中央値は 70～75 歳）²、血液疾患以外の併存症を合併しており、高齢患者では特定の強力な化学療法に対する耐容能が比較的低いことから、MDS の管理は複雑なものとなっている。さらに、本症候群の患者が AML に転化した場合の標準治療による奏効割合は de novo AML 患者での奏効割合より低い³。

NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCN GUIDELINES®）の MDS 専門医集学的委員会は毎年会合し、成人 MDS の標準的診断治療法に対する推奨を更新している。このような推奨は、治療に重要な進歩をもたらした、または MDS の予後予測に重要な生物学的因子に関する新規情報が得られた、最近の臨床的エビデンスの検討に基づくものである。

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 骨髄異形成症候群ガイドライン®の本版の更新に先立ち、「myelodysplastic syndromes」を検索語とし、重要文献を対象として PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁴。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、メタアナリシス、ランダム化比較試験、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

PubMed での検索により 12 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。前回のガイドライン発表から、本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを追加している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN の [ウェブサイト](#)に記載されている。

診断分類

骨髄異形成症候群

MDS が疑われる患者の初回評価では、末梢血塗抹検査と血算、骨髄の形態学的評価、細胞遺伝学的検査、血算異常の持続期間、血球減少の他の原因、併存症の有無について慎重に検討する必要がある。いくつかの薬剤やウイルス感染症（HIV など）でも骨髄細胞に MDS 類似の形態学的変化が出現する可能性があることから、MDS の確定診断には、慎重な形態学的評価および臨床像との関連性の検討が重要である^{3,5}。NCCN 骨髄異形成症候群ガイドラインでは、診断評価に 2016 年版の WHO 分類を採用している。

MDS の診断ガイドラインの一貫性を高めるため、International Consensus Working Group は、本疾患の最小限の診断基準として、変動の少ない血球減少（特定の核型異常がないまたは 2 系統の異形成がない場合は 6 ヶ月以上、2 系統の細胞異形成の場合は変動の少ない血球減少が 2 ヶ月間のみ）と異形成や血球減少の主要な原因として可能性のある疾患の除外の 2 点を必須条件とすることを推奨している。加えて、MDS の診断には、3 つの MDS 関連（決定的）基準のうち少なくとも 1 つが必要である。その基準は 1) 異形成（3 つの主要な骨髄細胞系統のうち 1 つ以上で 10% 以上）、2) 芽球細胞が 5~19%、3) 特定の MDS 関連核型 [del(5q)、del(20q)、+8 または -7/del(7q) など] である。さらに、いくつかの追加基準（co-criteria）が MDS の診断確定の参考になる場合がある。具体的な追加基準としては、フローサイトメトリーにおける異常な免疫表現型、骨髄の異常な組織学的および免疫組織化学所見、分子マーカーの存在（CD34 抗原の異常発現、線維化、異形巨核球、未熟前駆細胞の非典型的局在 [atypical localization of immature progenitors]、骨髄系クローン）などが挙げられる⁶。

WHO の記載では、これらの推奨と一致して、MDS の診断の中核を成す特徴として、血球減少に加えて少なくとも 1 つの造血細胞系統で明確な異形成を認めることが要求されている。血球減少については、持続性（最低 4~6 ヶ月）であり、かつ血球減少の一次的な原因となりうる他の基礎疾患が存在しないことが必要とされる⁷。さらに、国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）および改訂版 IPSS（IPSS-R）の根拠とされた MDS データベースなどの研究の解析により、MDS の診断のための血球減少のカットオフ値を定義する上では、WHO が推奨する予後予測のための血球減少のカットオフ値よりも、標準の血液学的な値を用いた方がより適切であることが示されている⁸。

2001 年には、当初の French-American-British（FAB）分類を改変し代替する MDS の分類が WHO により提唱された⁹⁻¹¹。それ以来、WHO 分類は 2008 年と 2016 年の 2 回更新されている。現在の WHO ガイドラインでは、MDS の病型として 6 つ、すなわち単一血球系統の異形成を伴う MDS（MDS with single lineage dysplasia : MDS-SLD）、環状鉄芽球を伴う MDS（MDS with ring sideroblasts : MDS-RS）、多血球系統の異形成を伴う MDS（MDS with multilineage dysplasia : MDS-MLD）、芽球増加を伴う MDS（MDS with excess blasts : MDS-EB）、del(5q)のみを伴う MDS、分類不能型 MDS（MDS-U）が特定されている（診療アルゴリズムの「MDS および骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の 2016 年版 WHO 分類」を参照）。さらに「小児の不応性血球減少症」（refractory cytopenia of childhood : RCC）という暫定分類も設けられている。MDS-SLD には、不応性貧血（RA；赤血球系のみ異形成）、不応性好中球減少症（顆粒球系のみ異形成）、不応性血小板減少症（巨核球系のみ異形成）が含まれる。後ろの 2 つは 2001 年版では MDS-U に分類されていたが、2008 年の更新で分類が変更された¹²。

ある総説において、MDS および MDS から転化した AML の 2016 年版の WHO 分類における主要な変更点とその根拠について考察されている¹³。2016 年版の WHO 分類では、単一血球系統の異形成（MDS-RS-

SLD) と多血球系統の異形成 (MDS-RS-MLD) に基づいて MDS-RS を層別化している。SF3B1 変異の存在は環状鉄芽球の存在と関連する。改訂版 WHO 分類では、MDS-RS の定義が拡大され、SF3B1 変異を有し、芽球増加または del(5q) のみの染色体異常を認めない患者が含まれた。MDS-EB は、骨髓中の芽球割合が 10%未満のもの (MDS-EB-1) と 10~19%のもの (MDS-EB-2) に分けられた。すべての骨髓系腫瘍で芽球割合の算出に用いる分母の定義が変更され、非赤芽球系細胞のみではなく、すべての骨髓有核細胞を含めることになった点にも注意すべきである。この変更により、以前は「AML, NOS」(具体的な下位分類は M6 AML [赤白血病]) に分類されていた一部の患者集団が「MDS-EB」に移行することになる。

del(5q)を伴う MDS は、この欠失が認められる場合と定義され、他の細胞遺伝学的異常を 1 つ伴っていてもよいが、予後不良に関連する 7 モノソミーまたは del(7q)は例外である¹⁴。この定義の変更は、del(5q)を有する患者において他の細胞遺伝学的異常の数を del(5q)単独の場合と比較した結果に基づく予後の層別化を示したデータに由来している¹⁵⁻¹⁷。末梢血中の 1%の芽球からの MDS-U の診断は再現性が低いことから、2016 年の更新では別の変更点として、この診断の前に別個の 2 回の機会が必要とされている。

MDS と AML の区分は、依然として議論の多い問題である。当初の FAB 分類では、芽球割合が最高 30%までの患者が MDS の定義に含まれていた。2001 年版の WHO 分類では、MDS における芽球割合の上限が以前の 29%から 19%に引き下げられ、それによりこれらの患者は「骨髓異形成関連変化を伴う AML (AML with myelodysplasia-related changes)」に再分類されることになった¹⁸。2008 年版の WHO 分類では、骨髓異形成関連変化を伴う AML で骨髓中の芽球割合が 20~29%で

ある患者の一部は、AML よりも MDS に類似した病像をとることがあると記載された。データからは、このような患者は芽球割合が 30%を超える患者と比較して、進行がより遅く、予後と治療に対する反応性がより良好であり、AML の中で予後良好な患者群とみなすべきであると示唆されている¹⁹。当 NCCN 委員会は、MDS においては de novo AML と比較して、芽球の定量値のみならず、それぞれに特有の生物学的特徴にも関連して進行速度の多様性を認めると認識している^{20,21}。したがって、当 NCCN 委員会は骨髓中の芽球割合が 20~29%の患者を、当初の FAB 分類から引き継いだ「移行期の MDS-EB (MDS-EB-T)」という用語で分類した。MDS 委員会は、MDS-EB-T の患者集団は MDS または AML のいずれにもみなしうという指定を加えた上での WHO 分類の使用を推奨する。診療アルゴリズムで示したように (MDS-A 1 of 2 を参照)、本 NCCN ガイドラインでは、芽球割合が 20~29%で少なくとも 2 ヶ月以上にわたり臨床経過が安定している患者を MDS または AML のいずれとみなしてもよいとしている。FLT3 および NPM1 変異を有する患者は、MDS よりも AML である可能性がより高い²²。この群の患者に AML に対する強力な治療法を行う判断は、複雑な問題であり、個別化して判断すべきである。過去に MDS を対象とした臨床試験に組み入れられ、そこで治療が有益であった患者は、引き続き MDS タイプの治療に適格と判断すべきである。治療の際には、年齢、先行因子、細胞遺伝学的所見、併存症、進行速度、performance status、患者毎の治療目標などの因子を考慮に入れるべきである。この推奨は、妥当性検証のためのいくつかの研究や解析によってさらに支持されている²³⁻²⁷。

WHO 分類が改訂され、これらの病型の診断および予後予測における精度が改善された。del(5q)を伴う MDS は一般に比較的予後良好であり¹⁴、レナリドミド療法に対する反応性が高い²⁸。ある程度の変動はみられるが、MDS-EB および MDS-EB-T 患者の予後は一般に比較的不良で

あり、生存期間の中央値は5~12カ月である。対照的に MDS-RS-SLD (RA) または MDS-RS 患者の生存期間の中央値は約 3~6 年である。AML への転化を来す患者の割合は、低リスクの MDS-RS-SLD/MDS-RS 群での 5~15%から、比較的高リスクの MDS-EB/MDS-EB-T 群での 40~50%までに及ぶ。疾患の進展までの期間を評価した研究では、1年以内に MDS-EB 患者の 25%と MDS-EB-T 例患者の 55%が AML に転化し、2年以内での割合は MDS-EB 患者で 35%、MDS-EB-T 患者で 65%まで上昇した³。対照的に、RA での転化の発生率は 1年以内で 5%、2年以内で 10%であった。2年以内に白血病を発症した MDS-RS 患者はいなかった。

生物学的なエビデンスからは、スプライシング因子 (SF) の変異を有する MDS-EB、MDS-EB-T および一部の AML のカテゴリーの患者では、SF 非変異例と比較して、低い芽球割合、高齢、白血球数低値、骨髄中の赤芽球数高値などの類似した臨床像が認められることが示されている。このことから、SF 変異例は MDS/AML の中で他とは異なったの病型を構成し^{29,30}、SF 変異を有する MDS-EB/MDS-EB-T は AML と MDS の人為的な区別を上書きする関連疾患であることが示唆される。MDS から進行した AML (AML-MDS) は、de novo AML、特に TP53 変異も続発性 MDS に典型的な変異もなく、*既知*の先行する血液疾患なく発症する AML 例³⁰と比べて、しばしば細胞傷害性薬剤による標準化学療法により強い抵抗性を示す。高リスク MDS および AML-MDS 患者と一部の高齢 AML 患者は、標準的な病像の de novo AML 患者と比べて、短期間の進行に関しては緩徐な臨床経過をたどることがある。このことから、de novo AML の標準的な病像を示す患者のうち少なくとも一部に対しては、経過が緩徐である MDS 患者³⁰とは異なる治療

を施行する必要性が強調される ([NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン](#)を参照)。

骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍

骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN) のカテゴリーは、骨髄系腫瘍の WHO 分類の 2008 年更新版から追加された。このカテゴリーには、異形成と増殖性の両方の特徴を有する疾患としての慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、BCR-ABL1 陰性の非定型慢性骨髄性白血病 (aCML) および若年性骨髄単球性白血病 (JMML) が含まれる。環状鉄芽球と血小板増加を伴う MDS/MPN (MDS/MPN-RS-T) および分類不能の MDS/MPN 群もこのカテゴリーに含まれる³¹。診療アルゴリズムの「MDS および骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の 2016 年版 WHO 分類」を参照のこと。

CMML は、分子的小および臨床的な鑑別点に基づき、増殖型 CMML (白血球数 $\geq 13 \times 10^9/L$) と異形成型 CMML (白血球数 $< 13 \times 10^9/L$) の 2 群に細分されている。白血球数に加えて、末梢血中および骨髄中での芽球+単球の割合の予後的意義が示されている。2016 年版の分類では芽球に基づく 3 つの群が設けられ (以前は 2 群のみが同定されていた)、それぞれ、末梢血中の芽球割合 2%未満かつ骨髄中の芽球割合 5%未満の CMML-0、末梢血中の芽球割合 2~4%または骨髄中の芽球割合 5~9%の CMML-1、末梢血中の芽球割合 5~19%、骨髄中の芽球割合 10~19%または Auer 小体が存在する CMML-2 と定義されている (診療アルゴリズムの「MDS および骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の 2016 年版 WHO 分類」を参照)。

第2の垂型のaCMLはまれな型であり、MPNの垂型である慢性好中球性白血病（CNL）と同様の好中球増加がみられる。しかし、2つの病型は分子遺伝学的な特徴により鑑別できることがある。CSF3R変異はCNLとの関連が強いが、aCML例において10%未満にみられる³²。他のMPN関連のドライバー変異（すなわちJAK2、CALR、MPL）はaCMLではまれである。SETBP1またはETNK1変異（または両方）がaCML患者の最大3分の1でみられることが報告されている³³⁻³⁵。

JMMLは、乳児および幼児にみられるまれな小児癌である。JMMLの診断の臨床基準および血液学的基準としては、末梢血中の単球数が $1 \times 10^9/L$ 以上；末梢血中および骨髄中の芽球割合が20%未満；脾腫；BCR/ABL1再構成を認めないことが挙げられる。この垂型に特有の変異はないが、JMMLにおいて変異する頻度が最も高い遺伝子は、PTPN11（40～50%）、NRAS（15～20%）、KRAS（10～15%）、CBL（15～18%）およびNF1（10～15%）である。一部の患者では、これらの変異が生殖細胞系列変異として存在することがあり、その場合ヌーナン症候群などの先天性症候群を伴うことが多い（診療アルゴリズムの「クローン性造血を示す可能性が高いMDS関連遺伝子の高頻度の変異」を参照³⁶）。JMMLの遺伝学的特徴が認められない患者では、7モノソミーまたは他の染色体異常が存在していなければならない、かつ胎児ヘモグロビン値が年齢の割に高いこと、末梢血塗抹検査で骨髄系前駆細胞または赤血球系前駆細胞を認めること、コロニーアッセイにおける顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に対する高感受性、STAT5の高リン酸化のうち2つ以上が併存している必要がある。

MDS-RS-Tには、MDSと矛盾しない臨床的および形態学的特徴に加えて血小板増加（血小板数 $\geq 450 \times 10^9/L$ ）を呈する場合が含まれる³⁷。

MDS-RS-Tの形態学的特徴は、MDS-RSの特徴（末梢血中に芽球を認めず、異形成を伴う赤血球系細胞の増殖、赤血球前駆細胞での環状鉄芽球が15%以上、骨髄中の芽球割合が5%未満）とともに、本態性血小板血症または原発性骨髄線維症で認められるものと同様の大きな異型巨核球を認めることである。MDS-RS-T症例の最高60%というサブライソソーム遺伝子SF3B1の変異の頻度を考慮して、MDS/MPN-RS-Tが病型の1つとして追加された³⁸⁻⁴¹。SF3B1変異は環状鉄芽球の存在に関連しており、しばしばJAK2 V617F変異またはMPL W515K/L変異が併存する³⁷。MDS-RSとは対照的に、SF3B1変異の存在によって診断分類に必要な環状鉄芽球の割合が変更されることはない。

緩徐な経過をたどる骨髄系造血器疾患

緩徐な経過をたどる骨髄系造血器疾患のスペクトラムには、ideopathic cytopenia of undetermined significance（ICUS）、ideopathic dysplasia of undetermined significance（IDUS）、clonal hematopoiesis of indeterminate potential（CHIP）、clonal cytopenia of undetermined significance（CCUS）の4群が含まれている。体細胞変異、クローン性の核型異常、骨髄異形成、血球減少の特徴に基づき、このスペクトラム内で患者の分類が可能である（診療アルゴリズムの「緩徐な経過をたどる骨髄系造血器疾患のスペクトラム」を参照）。これらの疾患はMDSまたはAMLに進展する可能性があるが、進行の頻度は4群の間で異なる可能性がある。

CHIPおよびCCUSは、クローン性の核型異常（2つ以上の分裂中期細胞で認める）、造血に関与する遺伝子の体細胞変異（変異型アレル頻度が2%を超える）またはその両方が存在することと定義される。これ

らの患者では、骨髄異形成が認められない。CCUS は血球減少が存在することで CHIP と異なる。CHIP は一般に良性であり、他の前癌状態と比べると増悪の可能性は低いが、体細胞変異のない患者との比較では血液疾患が続発するリスクが高い^{42,43}。加えて、患者の生存期間が年齢をマッチさせた対照より短いことが実証されており、その原因は非血液学的なものである可能性がある⁴³。ICUS および IDUS の原因は不明であり、体細胞変異およびクローン性の核型異常はなく、両者の違いはそれぞれ血球減少があるかあるいは骨髄異形成があるかのみにある。ICUS には顕著な不均一性があり、疾患が自然に消失する患者もいれば、骨髄系腫瘍が発生する患者もいる⁴⁴。これら 2 疾患については、自然経過や増悪に関するデータが限られている。

最近の 2 つの研究では、緩徐な経過をたどる悪性疾患における遺伝子変異解析の役割に焦点が置かれた。Kwok ら⁴⁵は、144 例を対象とした前方視的な解析において、22 の遺伝子を対象とするパネル検査を用いて MDS に関連した変異の頻度を測定した。全患者の 17%が MDS、15%が軽度の異形成を伴う ICUS、69%が異形成を伴わない ICUS に分類された。更なる解析により、ICUS 患者の 35%が MDS と同様の体細胞変異または染色体異常を有していることが示され、そのような患者は CCUS に分類された。同様の遺伝子変異の特徴が、これらの疾患の診断において何らかの役割を果たす可能性がある⁴⁵。

Cargo ら⁴⁴は、進行性の異形成または AML に至った患者を対象として、ICUS に関連する遺伝子変異の特徴を評価した⁴⁴。この研究は遺伝子変異の診断的役割を評価するように設計されたものではなかったが、遺伝子変異の特徴が検出された場合に高リスク疾患への進行および全生存期間 (OS) の予測が可能であった。この研究では、高リスクと定義

された患者に対しては早期介入が有益である可能性がある」と提唱されている。

NCCN は、これらの緩徐な経過をたどる骨髄系造血器疾患の患者について、初回評価の後、少なくとも 6 ヶ月毎に血算値の定期的なモニタリングを行うことを推奨している。臨床的な経験に基づき、より頻回のモニタリングが推奨されることもある。

小児の MDS

成人の骨髄異形成と小児の骨髄異形成との間には、いくつかの相違点がある。小児では MDS や骨髄異形成はかなりまれであり、その発生率は 100 万人当たり年間 1~4 例で、発症時年齢の中央値は 6.8 歳である⁴⁶⁻⁴⁸。小児の MDS には先天性疾患との強い関連性がみられる⁴⁹。50% の症例で遺伝学的症候群が明らかに認められ、具体的にはダウン症候群⁵⁰⁻⁵²、8 トリソミー症候群⁵³、ファンconi貧血^{54,55}、先天性好中球減少症 (コストマン症候群)^{56,57}、ダイヤモンド-ブラックファン貧血⁵⁸、Shwachman-Diamond 症候群⁵⁹、先天性角化異常症 (DC)⁶⁰、神経線維腫症 1 型⁶¹、ブルーム症候群^{62,63}、ヌーナン症候群⁶⁴、Dubowitz 症候群⁶⁵ などがある。細胞傷害性薬剤 (アルキル化剤、エピポドフィロトキシン、トポイソメラーゼ II 阻害薬など)⁶⁶⁻⁶⁹ および放射線^{70,71} に対する曝露によっても MDS のリスクが増大する。

2008 年版 WHO 分類では、小児の骨髄増殖性疾患 (MPD) を MDS (RCC、MDS-EB、MDS-EB-T、MDS 関連変化を伴う AML)、骨髄異形成/骨髄増殖性疾患 (JMML) およびダウン症候群関連疾患 (一過性骨髄異常増殖症およびダウン症候群の骨髄性白血病) の 3 群に分類している³¹。RCC は小児で最も多くみられる MDS の亜型で、MDS の約 50%を占める⁴⁸。小児 MDS の 30~50%に異常な核型が認められ⁷²、

数的異常が最も多く、構造的異常は 10%未満である。7 モノソミーが最も多い細胞遺伝学的異常で、症例の 30%にみられ^{73,74}、次いで 8 トリソミー^{75,76} および 21 トリソミー⁷⁷が多い。del(5q)異常は小児ではまれにしかみられない⁷⁸。臨床的に、単一系統の RA は小児ではまれである。骨髄低形成を伴う血小板減少や好中球減少が、よくみられる病像である。胎児ヘモグロビン値は上昇していることが多い。

鑑別疾患としては、再生不良性貧血 (AA) と AML が挙げられる。AA と比較すると、小児の MDS では平均赤血球容積が著明に増大しており、クローン性造血があれば MDS と確定される。p53 の発現量高値、サバイン低値、MDS に関連した細胞遺伝学的異常も MDS と AA の鑑別に有用である⁷⁹。AML と比較すると、白血球数低値、複数系統の異形成、数的な (構造的ではない) 細胞遺伝学的異常を伴うクローン性造血などが MDS を示唆する所見となる。骨髄中の芽球割合が 20%未満であることも MDS を示唆するが、厳密な芽球割合のカットオフ値よりも生物学的特徴の方が重要である。7 モノソミーは MDS を強く示唆する。初診時から AML の患者では、骨髄中に異形成所見を認めることが多いが、それらの所見は MDS に続いて AML が発生したことを意味するとは限らない。実際、初診時から AML の患者における MDS の診断基準は厳格に設定されている⁸⁰。骨髄細胞の異形成は、感染症 (パルボウイルス^{81,82}、ヘルペスウイルス⁸³、HIV など)、ビタミン B₁₂ および銅欠乏症⁸⁴、薬物療法、慢性疾患といった他の病因によるものである可能性もある⁸⁵。先天性赤血球異形成貧血、先天性鉄芽球性貧血およびピアソン症候群も除外すべきである。

ダウン症候群の小児では、白血病の発生リスクが高く (5 歳未満では 50 倍)、通常は急性巨核芽球性白血病 (AMKL、M7) として分類される^{50,52,86,87}。この疾患は一般に MDS と同様の血球減少を呈する前駆期

を有しており、同一の疾患スペクトラムに含まれるものと考えられる。ダウン症候群での AMKL 患者の予後はかなり良好であり、強力な化学療法による治療を施行した場合の治癒率は 80%である。このような小児では、第一寛解期の造血細胞移植 (HCT) は適応とならない。ダウン症候群の新生児では、白血球増加、末梢血中の芽球、貧血および血小板減少を伴う異常骨髄造血がみられることがあるが、これは数週から数カ月以内に自然に消失する。一過性骨髄異常増殖症を発症したダウン症候群患児の約 20%が後に AMKL を発症する⁵¹。

小児における MDS の稀少性と不均一性のため、十分な臨床試験が実施されていない。一般的に治療の第一目標は症状緩和でなく治癒である。MDS の小児では HCT が唯一治癒を望める選択肢であり、その 3 年無病生存割合は約 50%である⁸⁸⁻⁹⁰。ブスルファン、シクロホスファミド、メルファランを用いた骨髄破壊的な前処置による血縁者または非血縁者の適合ドナーからの同種 HCT が小児 MDS に対する第一の選択肢である。化学療法、増殖因子製剤、免疫抑制療法 (IST) など、その他の治療法の役割は限られている。無治療での MDS の予後は、AML への進行率に依存する。HCT 時の病期は強力な予後予測因子である⁷⁴。

RCC 患者において進展した MDS に移行するまでの期間の中央値は 1.7 年であるが⁷⁴、この進展までの期間には MDS の基礎疾患および標準的な予後因子によって大きな幅がみられる⁹¹。JMML 患者の予後は様々で、良好な遺伝学的特徴と良好な臨床的特徴を有する若年患者では治療なしで JMML が消失することもあれば、同種 HCT にもかかわらず急速に進展することもある⁹²。2 歳前に診断された小児の予後が最も良好である。予後不良因子として、胎児ヘモグロビン高値、年長者、血小板減少などがある。

7モノソミーを有する小児の AML または MDS 患者では、従来の治療法では予後不良である。1992～2003 年に 2 つの移植プログラムで治療を受けた 7モノソミーの AML および MDS 患者 16 例を対象とした最近のレビュー（MDS 5 例、治療関連 MDS [t-MDS] 3 例、AML 5 例、治療関連 AML [t-AML] 3 例）では、2 年無イベント生存割合が 69% と報告された⁹³。死亡した 5 例中 4 例は、活動性の白血病の状態に移植を受けた患者であった。MDS の 8 例中 7 例は疾患の徴候なく生存していた（初回完全寛解 6 例、2 回目の完全寛解 1 例、合併症による死亡 1 例）⁹³。

MDS の症例は成人および小児の両集団で生じるが、治療戦略および推奨は必ずしも同じではない。NCCN 骨髄異形成症候群ガイドラインでは、成人の MDS 患者における診断、評価、治療に焦点を置いているため、以下の考察は成人患者に関するものとなっている。

評価

MDS 患者の臨床状態を明らかにするには、数種類の評価法を用いる必要がある。臨床状態の理解は、診断分類と予後カテゴリーを決定し、治療選択肢を決定するために必要である。

初回評価

まず病歴として、異常な血球減少の発症時期、重症度および進行速度、感染歴および出血歴、ならびに輸血回数を聴取すべきである。血球減少は、年齢、性別、民族、標高を考慮に入れた上で、血液学的検査の測定値が標準値を下回る場合と定義される⁸。併用薬と併存症についても慎重に評価する必要がある。MDS は比較的緩徐な経過をたどることから、血球数の安定性から MDS と進展しつつある AML とを鑑別できる。血球減少の原因となる他の要因がないか慎重に評価する。

その時点での血球数および網状赤血球数の測定に加え、末梢血塗抹標本の検査により異形成の程度を明らかにし、つまり機能障害を来していると考えられる細胞を同定する必要がある。骨髄穿刺（プルシアン・ブルー染色による鉄染色を含む）および骨髄生検を施行して、造血細胞における成熟異常の程度と相対的割合、骨髄中の芽球割合、骨髄の細胞密度、環状鉄芽球の有無（と鉄そのものの有無）、ならびに線維化について評価する必要がある。また、予後予測に非常に重要であることから、骨髄検体での細胞遺伝学的検査（標準的な核型分析法を用いる）を行うべきである。20 個以上の分裂中期細胞で標準的な細胞遺伝学的検査が行えない場合は、MDS 関連の蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）パネル検査を施行すべきである。

スクリーニングに有用なその他の臨床検査として、血清エリスロポエチン値（sEpo）、ビタミン B₁₂、赤血球葉酸値、血清フェリチン値、鉄、総鉄結合能（TIBC）などが挙げられる。赤血球葉酸値と血清葉酸値は同等と考えてはならず、赤血球葉酸値の方が望ましい。赤血球葉酸値の方が葉酸貯蔵量の指標としてより正確であり、一方で血清葉酸値は最近の栄養状態を反映する。ただし、赤血球葉酸値が評価できない場合は、血清葉酸値を代替の指標として考慮すべきであるが、その限界に留意すべきである。血清フェリチン値は非特異的なことがあり、関節リウマチなどの炎症性疾患がある場合には、特に特異度が低くなる。そのような場合には、血清フェリチン値の測定に加えて、血清鉄と TIBC も測定することが有用となりうる。甲状腺機能低下症などの甲状腺疾患でも貧血を呈することがあるため、甲状腺刺激ホルモン値も評価すべきである⁹⁴。臨床的に適応がある場合は HIV 検査も施行すべきである。

乳酸脱水素酵素 (LDH) の高値は、生存期間短縮の予測因子である。LDH は、組織の代謝回転または溶血の結果生じる全身性炎症の尺度である。IPSS および IPSS-R では、LDH は予後予測因子として同定されており、他の研究でも関連性が支持されている。ある後方視的な研究で、IPSS-R で Intermediate に分類された患者において、診断時点で測定した LDH の値が層別化された。LDH の値が 320U/L 以上の患者 (8 例) は、320U/L 未満の患者 (28 例) と比べて全生存期間が有意に短かった (347 日 vs 1339 日 ; $P=0.03$)⁹⁵。

銅欠乏症では、MDS でみられる末梢血および骨髄所見の多くと類似した所見を認めることがあると報告されている⁹⁶⁻⁹⁸。銅欠乏症は貧血、好中球減少および骨髄異形成の病因の 1 つであるが、そのことが認識されていないことがある。MDS と一致する臨床像を呈し銅が欠乏している患者がまれに存在し、銅補充により血液学的異常が消失することがある。低リスク MDS の疑い例、特に消化管疾患および神経障害を有する患者での初診時検査では、銅およびセルロプラスミン値の評価を考慮すべきである⁹⁹。銅欠乏症に関連した臨床的特徴としては、骨髄系/赤血球前駆細胞の空胞化⁹⁶⁻⁹⁸、消化管手術の既往^{96,97}、ビタミン B12 欠乏症の既往^{97,100}、重度の栄養不良、亜鉛補充の既往などが挙げられる。

追加検査

重度の血小板減少のために血小板輸血が必要な場合は、HLA (ヒト白血球抗原) 型検査 (A および B) が有用となりうる。HCT の適応がある患者には、サイトメガロウイルス (CMV) 感染の確認と患者およびドナー候補者の詳細な HLA 型検査 (A、B、C、DR、DQ) が必要となる。大顆粒リンパ球 (LGL) 関連疾患を検出する際など、特定の臨床状況では、骨髄中の芽球割合 (細胞表面における CD34 の発現量で測

定される) を評価するためのフローサイトメトリー検査も有益となりうる。ただし、フローサイトメトリーによる芽球割合の推定値では、予後予測の点で形態学的評価から得られた芽球割合と同等の情報は得られないことに留意すべきである。したがって、経験豊富な血液病理医による形態学的評価で得られる芽球割合の代わりとして、フローサイトメトリーのデータを使用すべきではない。

発作性夜間血色素尿症 (PNH) または STAT-3 変異を有する細胞傷害性 T 細胞クローンのスクリーニング検査は、免疫抑制療法に対する反応性が高い患者を特定する上で有用となる可能性があり、とりわけ細胞遺伝学的所見が正常な低形成性 MDS の若年患者では特に有用である¹⁰¹⁻¹⁰³ (「予後による層別化」を参照)。PNH は、PIGA 遺伝子の変異から生じるまれな後天性の血液疾患で、この変異によりグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーの合成が阻害される。これにより、正常では GPI アンカーにより血液細胞の細胞膜に結合している蛋白が欠損することになる¹⁰⁴⁻¹⁰⁶。補体抑制に関与している GPI アンカー型蛋白 (CD55、CD59 など) の欠損により、赤血球の補体感受性が亢進し、続いて溶血が生じる¹⁰⁴。フローサイトメトリーは、PNH の診断につながる GPI アンカー欠損細胞を検出する方法としても確立されている。GPI アンカーに特異的に結合する蛋白である蛍光アエロリジン (fluorescent aerolysin : FLAER) が、顆粒球または単球の GPI アンカー欠損クローンを高い特異度で検出する確実なマーカーであることが示されている¹⁰⁷。PNH のクローン形成能 (clonogenicity) の評価では、FLAER および最低でも 1 つの GPI アンカー蛋白を用いる顆粒球および単球のマルチパラメーターフローサイトメトリー分析の実施が推奨される^{104,107}。MDS 患者の約 20% にマイナーな PNH クローンが認められるが、これらの患者に PNH に関連した溶血の徴候は通常認められないということに留意すべきである。

骨髄異形成性の特徴と LGL のクローン性増殖を伴う患者の症例が報告されている¹⁰⁸⁻¹¹¹。これらの研究の1つでは、9例中3例が免疫抑制療法で奏効が得られ、血算の改善によってそれが示された¹⁰⁸。MDS と LGL の両方を有する患者では LGL 患者ほどの奏効はみられなかったが (33% vs 66% ; $P=0.01$)、T 細胞クローンの存在が免疫抑制療法の対象となることを反映している可能性がある。もう1つの研究では、LGL のクローン形成能を認める MDS 患者で抗胸腺細胞グロブリンの投与を受けていた 61 例で転帰が改善していたことが報告された¹⁰⁹。さらに、MDS-SLD RA はそれ以外の MDS と比較して奏効を予測する好ましい因子であることが明らかになった (オッズ比 [OR] =0.15、95% CI=0.04~0.59、 $P=0.005$)¹⁰⁹。

骨髄生検標本に対するレチクリン染色は、骨髄線維化の有無と程度を評価する上で有用である¹¹²。MDS 例の約 5~10%では、診断時点で骨髄中にレチクリン線維の増生が認められる¹¹³⁻¹¹⁶。線維化を伴う MDS は MDS における別個の亜型とはみなされておらず、むしろ直近の WHO 分類では分類不能のカテゴリーに落とされている¹³。この患者は、診断時点で汎血球減少であることが多く、また、生存期間が短いことが報告されている^{113,114}。

芽球の特徴を明らかにし、リンパ球集団を評価するために受診時に実施する基本的なフローサイトメトリーによる評価に加えて、診断困難な MDS 症例の診断を補助する検査として、一般診療より詳細なフローサイトメトリー (expanded flow cytometry) が有用となる可能性がある。技術的な精巧さと結果の解釈の両面で熟練した医師が実施すれば、フローサイトメトリーによって骨髄細胞や前駆細胞における異常な分化パターンや抗原の異常発現を検出することができるため、MDS の診断確定に有用となるほか、可能性のある鑑別疾患を除外でき、一部の患者では予後に関する情報も得られる可能性がある¹¹⁷⁻¹²¹。フローサイ

トメトリー分析では適切な組合せの抗体と 4 つの蛍光チャンネル機器を使用すべきである¹¹⁷⁻¹²¹。単一の異常は正常な集団でもまれではないことから、MDS の診断には複数の異常を確認することが必要とされる。フォローアップ検査では、初回評価で示された特定の異常を検出するため、抗体の組合せを個別化してもよい。赤血球系細胞の異常も記載されているが、赤血球系の分析はほとんどのフローサイトメトリー検査室で実施されていない。

European LeukemiaNET によって、MDS の診断を補助するため、マーカーとしての CD34 および CD45 という再現性のあるパラメーターに基づくフローサイトメトリーのスコアリングシステムが考案された¹²²。このシステムは、低悪性度の MDS (骨髄芽球 5%未満と定義) 患者 (417 例) と対照として非クローン性の血球減少症の患者 (380 例) による多施設の後方視的データを用いて開発された。低悪性度の MDS はしばしば特定の診断マーカー (環状鉄芽球、クローン性の細胞遺伝学的異常など) を欠き、そのため形態学的評価のみでは診断が困難であることから、この集団が選択された。MDS 患者の骨髄検体では、非クローン性の血球減少症の患者の検体と比べて、1) CD34 陽性の骨髄芽球関連クラスターサイズの増加 (CD45 の発現分布の拡大かつ側方散乱 [SSC] の増大と定義)、2) CD34 陽性の B 細胞系前駆細胞クラスターサイズの減少 (CD45 発現量やや低値かつ SSC 低値と定義)、3) 骨髄芽球の異常な CD45 の発現 (骨髄芽球に対するリンパ球の CD45 発現量の比に基づく)、4) 顆粒球の SSC 値低下 (顆粒球対リンパ球 SSC 比に基づく) という 4 点でフローサイトメトリーパターンが異なっていた¹²²。これら 4 つのパラメーターをロジスティック回帰モデルに組み込み、重み付けスコア (回帰係数から抽出) を各パラメーターに適用した。スコアの合計を各検体でのフローサイトメトリーの総合

スコアとし、2点以上を MDS の診断閾値として定義した¹²²。このフローサイトメトリースコアを学習コホートで使用したところ、感度 70%、特異度 93%の精度で MDS が正確に診断された。特定の異形成マーカーが陰性の MDS 患者では、65%が正確に同定された。陽性的中率は 92%、陰性的中率は 74%であった。これらの結果はバリデーションコホートでも確認され、そこでは感度 69%、特異度 92%であった¹²²。このフローサイトメトリー用スコアリングシステムは、低悪性度の MDS と非クローン性の血球減少症との鑑別において高い診断性能を示しており、従来の診断法では不明確な症例の診断確定で特に有用となる可能性がある。この方法の有用性を明らかにするため、更なる独立した妥当性検証試験が必要である。

特別な費用がかかること、操作および解釈に専門知識が必要であること、ならびに最大限の情報量と費用対効果をもたらす特異性の高い抗体の組合せと手順について更なるコンセンサスを得る必要があることから、フローサイトメトリー検査は経験豊富な検査室で実施するとともに、従来の検査法（血算、形態学的検査、細胞遺伝学的検査、芽球数など）では診断を確定できない場合にのみ用いるべきである。また、末梢血中の LGL の存在から LGL 関連疾患が示唆される場合は、LGL 関連疾患の可能性を評価するためにフローサイトメトリー検査を用いてもよい¹²³。さらに、T-LGL 関連疾患では STAT3 変異が検出されるのが一般的である¹²⁴。

家族性の血球減少症の患者には、追加の遺伝学的スクリーニングを考慮すべきである。合併する可能性がある疾患または症候群としては、ファンコニ貧血、DC、ヌーナン症候群、ブルーム症候群、リ-フラウメニ症候群などがある（診療アルゴリズムの「MDS/AML/MPN の素因となる生殖細胞系列変異：従来および新規の家族性症候群」を参照）。テロメア長の短縮は、DC などの遺伝性疾患を含む骨髄機能不全疾患と

関連があり、特にテロメア複合体の構成成分をコードする *DKC1*、*TERT* または *TERC* 遺伝子に変異が存在すると顕著な関連性が認められる^{125,126}。テロメア長は白血球（または白血球サブセット）検体を用いた FISH 検査で測定可能である^{125,127}。他の遺伝子異常も、*RUNX1* または *GATA2* 遺伝子で見られるように、家族性の MDS や他の骨髄系悪性腫瘍と関連している。

RUNX1 遺伝子の異常（突然変異、欠失または転位）が、骨髄系悪性腫瘍の素因となる比較的まれな常染色体優性の家族性血小板疾患の一因として同定されている^{128,129}。*RUNX1* 遺伝子の異常を有する罹患家系では、MDS/AML の発生率が 20~60%と高く、発症年齢の中央値は 33 歳である¹³⁰。この家族性の血小板疾患は、血小板減少の存在と概ね小児期からみられる軽度から中等度の出血傾向を特徴とするが、患者によってこのような臨床的特徴がみられないこともある¹³⁰。異なる家系間では、*RUNX1* に種類の異なる遺伝子異常が認められる。家族性血小板疾患に関連した多彩な表現型の原因となる。一部のファンコニ貧血および MDS/AML 患者では、潜在性の *RUNX1* 遺伝子異常が報告されている¹³¹。ファンコニ貧血は染色体脆弱性と関連しており、そのためメチル化阻害薬に対する反応性が一様でないことから、ファンコニ貧血の同定は臨床的に重要である。

GATA2 遺伝子は、造血細胞の増殖および分化における遺伝子制御に関与する転写因子をコードしており、その発現量が原発性 MDS 患者における高度の異形成と相関することが示されている¹³²。最近、浸透度の高い早期発症 MDS および AML の家系で *GATA2* 遺伝子の変異が同定された¹³³。この変異は常染色体優性遺伝の形式をとっており、この MDS/AML 家系の罹患者では同種 HCT が実施できず予後不良であった

¹³³。さらに重要なことに、患者の家族は同種 HCT のドナーとして不適格となることがある。

血小板由来増殖因子 β 受容体 (*PDGFRβ*) 遺伝子再構成の確認は、5q31-33 転位を有する CMML/MPD 患者の評価に有用である。受容体型チロシンキナーゼである *PDGFRβ* をコードするこの遺伝子の活性化がこれらの患者の一部で同定されている^{134,135}。*PDGFRβ* 融合遺伝子を有する CMML/MPD 患者は、チロシンキナーゼ阻害薬のメシル酸イマチニブでの治療に対する反応が良好であることがデータから示されている¹³⁶⁻¹³⁸。

MDS の骨髄細胞や血球には、いくつかの遺伝子に recurrent な変異を検出でき、特定の状況において臨床的に有用なことがある。例えば、MDS、MDS-RS および CMML では、他の骨髄系腫瘍と比べて *SF* 遺伝子の変異の頻度がはるかに高い。MDS 患者の約 40%には、*SF3B1*、*SRSF2*、*U2AF1* という最も変異の頻度が高い 3 つの *SF* 遺伝子のうち 1 つに変異が生じる¹³⁹。これらの遺伝子のうち 1 つに典型的な変異がみられれば、クローン性の造血の存在が示唆され、適切な臨床状況では確定診断の参考となる。

SF3B1 の変異は、環状鉄芽球の存在と関連し、MDS-RS または MDS-RS-T の患者では非常によくみられる (>80%)³⁹。*JAK2* の変異は MDS-RS-T の 50%でみられるが、他の亜型でははるかにまれである。*SRSF2* の変異は、CMML 患者で多くみられるが、この亜型に独特のものではない。JMML 患者は *PTPN11*、*NF1*、*NRAS*、*KRAS*、*CBL* などの、チロシンキナーゼのシグナル伝達に参与する遺伝子の 1 つに変異を有することが多い³⁶。多くの症例で、これらの変異は先天性であり、

より大きな症候群の一部となっている。

その他の遺伝子における典型的な変異でもクローン性造血の存在が確定できるが（診療アルゴリズムの「クローン性造血を示す可能性が高い MDS 関連遺伝子の高頻度の変異」を参照）、疾患の亜型に対する特異度が低い。注意すべき点として、MDS に関連する変異遺伝子の一部 (*TET2*、*DNMT3A*、*SF3B1*、*EZH2*、*NRAS*、*BRAF*、*TP53* など) はリンパ系悪性腫瘍など他の腫瘍でも変異することがある。まれに重複した診断（例えば MDS と慢性リンパ性白血病）をもつ患者があり、それによって配列決定の結果の解釈が困難になることがある。したがって、変異の解釈は MDS に一致する適切な臨床状況下で行う必要がある。MDS では *TET2* および *DNMT3A* の後天的な変異がよくみられるが、これらはクローン性造血があり血算値が正常な高齢者でも同定されている。MDS の形態学的診断基準を満たさない血球減少症患者において、これらや他の遺伝子の変異が MDS の診断を予測するかどうかは不明である。そのため、診断につながる他の特徴が認められない場合は、体細胞変異を MDS の暫定的な証拠として用いてはならない。MDS の診断がつく骨髄所見がない血球減少症患者にクローン性造血を示唆する体細胞変異が認められることがあるが、このような患者の臨床転帰は不明である。変異が存在するという事実だけでは、MDS の病理学的診断の代わりにはならず、それのみを治療の適応に用いてはならない。一部の非 MDS 遺伝子の変異から、MDS に類似する腫瘍の存在が示唆されることがある。具体的には、原発性骨髄線維症に関連する *CALR*、aCML と好中球性白血病に関連する *CSF3R*、LGL 白血病に関連する *STAT3* などである。

分子遺伝学的異常の予後予測上の価値に関する考察については、

「MDS でみられる分子遺伝学的異常」を参照のこと。

関連する貧血の評価

MDS の主な合併症としては、症状を伴う貧血とそれに伴う易疲労感などがある。MDS 関連貧血の管理方法には進歩がみられたが、医療従事者は同時に存在する貧血の原因も同定し治療を行う必要がある。標準的な評価を行い、消化管出血、溶血、腎疾患、栄養素の欠乏といった貧血の他の原因を検索すべきである。必要であれば、鉄、葉酸またはビタミン B12 の検査を行い、可能であれば不足の原因を是正する。このような貧血の原因を除外するか、原因に対して適切な治療を行った後、さらに MDS 関連貧血の治療について考慮すべきである。MDS 関連貧血では、一般的に産生低下による大球性貧血を呈し、しばしば sEpo 値の suboptimal な上昇と関連性がある^{3,140}。WHO 分類による亜型、鉄の状態、および環状鉄芽球値を明らかにするため、鉄染色を含めた骨髄穿刺吸引検査、生検、細胞遺伝学的検索を行う。

予後による層別化

診断基準によって MDS 患者のカテゴリ化が可能となるが、同一分類群内で臨床転帰に高度の多様性がみられることから、予後予測への活用には限界があることが示唆される。こうした多様性の一因となっている形態学的特徴として、MDS-EB 患者と CMML 患者での骨髄中の芽球割合の範囲が広いこと（それぞれ 5~19%と 1~19%）、骨髄検査での細胞遺伝学的異常、血球減少に関連した病態の程度と数などが挙げられる。MDS 患者の分類においてこれらの問題が広く認識されたことから、リスクに基づく新たな層別化のシステムが考案された^{141,142}。

予後予測スコアリングシステム

IPSS

原発性の MDS を対象とする IPSS は、International MDS Risk Analysis Workshop (IMRAW) での検討を経て考案された¹⁴。それまでの分類システムと比べて、このリスクに基づく IPSS により、MDS 患者の予後層別化が著しく改善された。IPSS は、過去に報告された予後研究に組み入れられた比較的大規模な MDS 症例からの細胞遺伝学的、形態学および臨床的データを統合したものに基づいて開発された^{14,141}。MDS の診断確定には、FAB 分類の形態学的基準が用いられた。さらに、使用薬剤、他疾患、AML 進展の初期像といった血球減少について考えられる他の病因を除外するため、末梢血での血算値が 4~6 週間にわたり比較的安定していることが条件とされた。CMML は増殖型と非増殖型に細分された。増殖型 CMML 患者（白血球数 > 12,000/μL）は解析から除外された¹⁴。非増殖型 CMML 患者（白血球数 ≤ 12,000/μL かつ MDS の他の特徴あり）は組み入れられた¹⁴³。

生存および AML への転化の転帰を規定する有意な独立変数は、骨髄中の芽球割合、血球減少の系統数、細胞遺伝学的サブグループ（良好、中間および不良）であった。t(8;21)または inv(16)の染色体異常を有する患者は、芽球数を問わず、MDS ではなく AML と判断された。年齢は生存に対する重要な変数であったが、AML への転化に対しては重要でなかった。骨髄中の芽球割合は 1) 5%未満、2) 5~10%、3) 11~20%、4) 21~30%の 4つのカテゴリーに分類された。

IPSS における血球減少は、ヘモグロビン値 < 10g/dL、好中球数 < 1,800/μL、血小板数 < 100,000/μL の場合と定義された。骨髄検査で核型正常、del(5q)単独、del(20q)単独および-Y 単独の患者（70%）での

予後は比較的良好であったが、複雑核型（染色体異常が3つ以上ある場合）または7番染色体異常を有する患者（16%）の予後は比較的不良であった。残りの患者（14%）の転帰は中間に分類された。「複雑核型」に分類される患者では、その大多数に他の異常に加えて5番または7番染色体異常が認められた。

MDSに用いるIPSSを開発するため、個々の有意な変数（骨髄中の芽球割合、細胞遺伝学的サブグループ、血球減少の系統数）に対して相対リスクスコアが決定された¹⁴。3つの主要変数のリスクスコアを組み合わせることにより、生存期間とAMLへの転化の両方で差がみられる4つのリスク群、すなわちLow、Intermediate-1（INT-1）、INT-2、Highに患者が層別化された。血球減少の系統数と細胞遺伝学的サブグループのいずれかを分類から省略すると、4つのサブグループの区別の正確性は大幅に低下した。生存期間とAMLへの転化の両方について、IPSSは初期の分類法より統計学的に高い予後予測性能を示した¹⁴。

WPSS

上記以外の臨床変数をIPSSに加えることが予後予測の精度向上に有益であることがデータから示されている。WHO分類に基づく予後予測スコアリングシステム（WHO-classification based prognostic scoring system：WPSS）は、WHOの形態学的カテゴリー、IPSSの細胞遺伝学的カテゴリーおよび赤血球輸血依存性の程度を取り入れている¹⁴⁴。このシステムでは、赤血球輸血の必要性が低リスクカテゴリーのMDS患者において負の予後因子であることが示された。さらに、貧血の程度自体がIPSSのIntermediateカテゴリーでは重要な追加の予後不良因子である¹⁴⁵。IPSSで定義された4群と比べて、WPSSでは、生存とAMLリスクの両方について5つのリスク群に患者を分類する。その5つのリスク群とは、Very low、Low、Intermediate、High、Very high

である。Malcovatiら¹⁴⁴による最初の報告に続いて、WPSSの有用性を実証する確認試験が複数実施されてきた¹⁴⁶⁻¹⁴⁸。当初のWPSSは赤血球輸血の必要性がいくらか主観的であるという意見に対応するため、改良が施された。改良版のWPSSでは、輸血依存性による貧血の程度という項目が重度の貧血（男性ではヘモグロビン値9g/dL未満、女性では8g/dL未満と定義）に置き換えられた¹⁴⁹。この方法により貧血の客観的評価が可能となり、同時に元のWPSS（上記）で定義された5つのリスク群による予後予測が維持されている¹⁴⁹。

IPSS-R

最初のIPSSでは4つのリスク群が定義されたのに対し、IPSS-Rでは5つのリスク群（Very low、Low、Intermediate、High、Very high）が定義されている¹⁵⁰。複数の国際的機関による大規模なデータセットに基づいたIPSS-Rは、以下の事項を予後モデルに取り入れることにより元のIPSSを改良している：さらに詳細な細胞遺伝学的サブグループ、「骨髄中の芽球割合5%未満群」内の別個のサブグループ、ヘモグロビン値、血小板数、好中球数のカットオフ値で定義した血球減少の程度。IPSS-Rでは、細胞遺伝学的サブグループを、2012年に発表されたMDSの細胞遺伝学的スコアリングシステムに基づいて5つのリスク群とした（元のIPSSでは3群）¹⁵。年齢やperformance status、血清フェリチン、LDH、 β_2 ミクログロブリンなどの他のパラメーターにより、生存転帰に関する追加の予後情報が得られたが、AMLへの転化については得られなかった。年齢はリスクの高い群と比べて低い群において予測性が高かった¹⁵⁰。症例登録データに基づく独立した複数の研究（メチル化阻害薬で治療された患者の転帰を評価した研究を含む）において、IPSS-Rの的中率が検証された¹⁵¹⁻¹⁵⁶。

イタリアの MDS 患者の登録データに基づく多地域の研究 (646 例) において、OS、AML への転化、無増悪生存期間 (PFS) (PFS のイベントは白血病転化または全死亡と定義) について、IPSS-R のリスクカテゴリー間に有意差が認められた¹⁵⁷。特に、上記の転帰に関する 3 つの評価項目について、IPSS-R の予測精度 (Harrell の C 統計量に基づく) が IPSS、WPSS および改訂版 WPSS よりも高かった。ただし、このコホートの観察期間が短い (中央値 17 カ月間) ことによる限界を著者らも認めている¹⁵⁷。

スペインの大規模な多施設症例登録における低リスク (IPSS Low または INT-1) 症例 (2410 例) の後方視的なデータ解析では、IPSS-R によって、IPSS の Low リスク群内に 3 つのリスクカテゴリー (Very Low、Low、Intermediate) が同定され、IPSS-R の High または Very High に分類された症例はなかった¹⁵⁸。IPSS の INT-1-リスク群内では、IPSS-R によりさらに 4 つのリスクカテゴリー (Very Low、Low、Intermediate、High) に層別化され、Very High リスクに分類された症例は 1 例のみであった。IPSS-R は、IPSS の Low と INT-1 の患者サブグループの両方において、生存予後を有意に予測できた。IPSS の Low リスク群内での IPSS-R のリスクカテゴリーに基づく生存期間中央値は、Very Low で 118.8 カ月間、Low で 65.9 カ月間、Intermediate で 58.9 カ月であった ($P < 0.001$)。IPSS の INT-1 リスク群内での IPSS-R のリスクカテゴリーに基づく生存期間中央値は、Very Low で 113.7 カ月間、Low で 60.3 カ月間、Intermediate で 30.5 カ月間、High リスクで 21.2 カ月間であった ($P < 0.001$)¹⁵⁸。さらに、IPSS の INT-1 リスク群 (IPSS の Low リスク群ではない) では、IPSS-R によって 3 年時点での AML への転化の割合を有意に予測可能であった¹⁵⁸。このように、この分析では、IPSS-R は IPSS の INT-1 群内で予後予測の精度を向上させると考えられ、大部分の症例 (IPSS で INT-1 の症例 1096 例中 511 例) をより予後不良と判定した (生存期間中央値 21~30 カ

月間)。この研究では、IPSS Low および INT-1 リスク群の更なる層別化に改訂版 WPSS が適用され、IPSS INT-1 群内の予後不良患者群 (改訂版 WPSS High リスク群) が同定された (IPSS で INT-1 の症例 1096 例中 185 例、生存期間中央値 24.1 カ月間)。しかしながら、IPSS INT-1 の予後不良患者を同定する確率は IPSS-R の方が改訂版 WPSS より高かった (47% vs 17%)¹⁵⁸。

単施設の MDS 患者 (1088 例) の後方視的なデータベース解析では、IPSS-R のリスクカテゴリー別に見た OS 中央値が、Very Low で 90 カ月、Low で 54 カ月、Intermediate で 34 カ月、High で 21 カ月、Very High リスクで 13 カ月 ($P < 0.005$) であった¹⁵⁴。観察期間中央値は 70 カ月であった。IPSS-R により、メチル化阻害薬による治療を受けた患者 (618 例) の生存予後も予測可能であった。5-アザシチジン (AzaC) の投与を受けていない群と比較して、投与群で AzaC による有意な生存期間の延長が示されたのは、IPSS-R Very High リスク患者 (生存期間中央値 18 カ月 vs 25 カ月; $P < 0.028$) および High リスク患者 (生存期間中央値 15 カ月 vs 9 カ月; $P = 0.005$) のみであった。さらに、同種 HCT による OS の有意な延長は、High リスク (生存期間中央値 40 カ月、HCT なしで 19 カ月; $P < 0.005$) と Very High リスク (生存期間中央値 31 カ月、HCT なしで 12 カ月; $P < 0.005$) でのみ認められた¹⁵⁴。したがって、IPSS-R は治療方針決定のツールとなりうる。

最近の研究において、IPSS-R が t-MDS 患者および oligoblastic t-AML (ot-AML) 患者数例に適用された¹⁵⁹。IPSS-R の一部のカットオフ値は t-MDS/ot-AML 患者に対して至適ではなかったが、全体の IPSS-R スコアによって t-MDS/ot-AML 患者が 5 つのリスク群に分けられ、各カテゴリーで OS および t-MDS の AML への転化の可能性について統計学的な差が示された。これらの知見により、IPSS-R の主要な変数 (骨髄中の芽球数、血球減少、細胞遺伝学的データ) は治療関連 MDS でも依然として強力な予測因子であることが示唆された。しかし、*de novo*

MDS/oligoblastic AML と比べれば、t-MDS/ot-AML では IPSS-R の各リスク群の OS 中央値が短く、Very Low および Low リスク群では特に短かった。この差は、t-MDS/ot-AML と *de novo* 疾患の間にある生物学的特性や臨床的アプローチ（治療、原発疾患とそれに対する治療法など）の違いといった、いくつかの因子を反映している可能性が高い。MDS Clinical Research Consortium のデータでも同様に、t-MDS 患者 370 例を対象として、IPSS-R は IPSS、global MD Anderson risk model、t-MDS MD Anderson model と比較して的中率が高いことが実証された¹⁶⁰。この不均一な患者集団の解析において、特異的な治療法の影響や予測に用いる変数とそのカットオフ値の改良についてよりよい評価を行うためには、更なる研究が必要である。

最近行われた他の研究で、無治療の患者のみならず治療を受けた患者においても IPSS-R に価値のあることが確認された^{156,161-163}。他のシステムも有用ではあるが、IPSS-R は IPSS および WPSS に比べてリスク層別化がより正確であることが実証されているため¹⁶¹、IPSS-R による分類が望ましい。継続中のいくつかの研究は IPSS または WPSS を採用していると考えられている。そのため、より統一された予後リスク層別化がこの領域で受け入れられるまでには移行期間が必要である。IPSS-R を開発した International Working Group (IWG) for Prognosis in MDS database の患者を対象とした最近の分析では、IPSS-R の直接のスコアで 3.5 を基準に分割することで（3.5 以下と 3.5 超）、予後における低リスク群と高リスク群の分割が至適となることが示唆された¹⁶⁴。

LR-PSS

MD Anderson Cancer Center の研究者が開発した Lower-Risk Prognostic Scoring System (LR-PSS) は、MDS の評価で使用される予後予測モデルであり、低リスク群（IPSS Low または INT-1）の予後不良患者の同定を支援するツールとして設計された¹⁶⁵。この予後予測

モデルは、IPSS で Low（250 例）および INT-1（606 例）と判定された MDS 患者の臨床・検査データを用いて開発された。生存期間の短縮に関連する因子が同定され、多変量 Cox 回帰分析に基づいて予後予測モデルが構築された。最終モデルには、生存予後に関する独立した予測因子として、予後不良の細胞遺伝学的異常、高齢（ ≥ 60 歳）、ヘモグロビン低値（ $< 10\text{g/dL}$ ）、血小板数低値（ $< 200 \times 10^9/\text{L}$ ）および骨髄中の芽球割合高値（ $\geq 4\%$ ）が組み込まれた¹⁶⁵。重要な点として、このシステムの細胞遺伝学的カテゴリーは、改良版である IPSS-R ではなく、以前の IPSS で定義されたカテゴリーによるものである。これらの因子それぞれに重み付けスコアが適用され、各スコアの合計値（0～7 点）から 3 つのリスクカテゴリー（0～2 点をカテゴリー1、3～4 点をカテゴリー2、5～7 点をカテゴリー3）が設定された。このスコアリングシステムを用いた場合、生存期間中央値はカテゴリー1 で 80.3 カ月間、カテゴリー2 で 26.6 カ月間、カテゴリー3 で 14.2 カ月間で、4 年生存割合はそれぞれ 65%、33%、7%であった。このスコアリングシステムにより、IPSS Low リスクと IPSS INT-1 リスクの両サブグループが上記の 3 つのリスクカテゴリーにさらに層別化された¹⁶⁵。LR-PSS は予後不良で早期の治療を必要とする低リスク患者の同定に有用となる可能性がある。

LR-PSS の的中率は、いくつかの独立した試験で妥当性が確認されている^{40,158,166-168}。スペインの多施設症例登録における低リスク MDS（IPSS Low または INT-1）症例（2410 例）のデータを用いた後方視的解析では、LR-PSS によってこれらの低リスク群を 3 つのリスクカテゴリーにさらに層別化することが可能であった¹⁵⁸。LR-PSS では、IPSS Low および INT-1 という両サブグループにおける生存予後を有意に予測することが可能であった。IPSS Low リスク群内で LR-PSS のリスクカテゴリーを適用した場合の生存期間中央値は、カテゴリー1（低

リスク)で 130.3 カ月、カテゴリー2 (中リスク)で 69.7 カ月、カテゴリー3 (高リスク)で 58.4 カ月となり ($P < 0.001$)、IPSS INT-1 リスク患者内で LR-PSS のリスクカテゴリーを適用した場合の生存期間中央値は、それぞれ 115.2 カ月、51.3 カ月、24.1 カ月であった ($P < 0.001$)。IPSS INT-1 リスク群内の患者の重要な一部 (1096 例中 334 例; 30.5%) が予後不良と同定され、これは患者が高リスク群 (24.1 カ月) に含まれることで示された。IPSS INT-1 リスク群内 (IPSS Low リスクではない) では、LR-PSS によって 3 年時点での AML への転化の割合を有意に予測することが可能であった¹⁵⁸。

2 施設の低リスク MDS 患者コホート (664 例) のデータからは、LR-PSS リスクカテゴリー別の生存期間中央値が、カテゴリー1 で 91.4 カ月、カテゴリー2 で 35.6 カ月、カテゴリー3 で 22 カ月であったことが示された¹⁶⁸。同一コホートのデータを用いた場合、IPSS-R リスク群別の生存期間中央値は、IPSS-R Very Good で 91.4 カ月、Good で 35.9 カ月、Intermediate、High、Very High リスク複合群で 27.8 カ月であった。これらのスコアリングシステムのいずれでも、生存予後を有意に予測することが可能であった。LR-PSS および IPSS-R の予測能 (Harrell の C 統計量に基づく) は、それぞれ 0.64 と 0.63 であった¹⁶⁸。

MDS でみられる分子遺伝学的異常

近年、MDS 患者においていくつかの遺伝子変異が同定されているが、それらが本疾患の臨床経過が多彩であることの一因となり、患者の予後に影響を及ぼしている可能性がある。そのような遺伝子変異は、細胞遺伝学的に正常と判定された患者の大半も含めた、初発患者の大多数に発生する。多数の MDS 腫瘍検体を調べたいくつかの研究では 40 以上の recurrent な変異遺伝子が同定され、患者の 80% 以上で最低でも 1 つの異常が存在していた。^{40,169-171} 最も変異の頻度が高かった遺伝子は、*TET2*、*SF3B1*、*ASXL1*、*DNMT3A*、*SRSF2*、*RUNX1*、*TP53*、

U2AF1、*EZH2*、*ZRSR2*、*STAG2*、*CBL*、*NRAS*、*JAK2*、*SETBP1*、*IDH1*、*IDH2* および *ETV6* であったが、3 分の 1 以上の患者で認められる変異遺伝子はなかった。これらの遺伝子変異のいくつかは、複雑核型 (*TP53*)、骨髄中の芽球割合増加 (*RUNX1*、*NRAS*、*TP53*)、重度の血小板減少 (*RUNX1*、*NRAS*、*TP53*) など、予後不良な臨床的特徴と関連している。

予後予測スコアリングシステムで検討されている臨床的特徴との関連性にもかかわらず、いくつかの遺伝子の変異には、独立した予後因子としての価値がある。それぞれ別のコホートを対象としたいくつかの研究で、*TP53*、*EZH2*、*ETV6*、*RUNX1*、*ASXL1* の変異は、IPSS または IPSS-R で調整した多変量モデルにおいて、OS の短縮に対する予測因子であることが示された^{169,171}。IPSS のリスク群内では、これらの遺伝子の 1 つ以上の変異によって、その次にリスクの高い IPSS リスク群の患者と同様の生存リスクを有する患者を同定できる (例えば、IPSS の INT-1 リスク群で有害な遺伝子変異を有する患者の生存曲線は、INT-2 リスク群の患者のそれと同様になる)¹⁶⁹。IPSS-R で層別化された患者に適用すると、Low および Intermediate リスク群の患者で、これら 5 つの遺伝子のうち 1 つ以上の変異が存在することと、OS の短縮に関連性が認められた¹⁷¹。したがって、これらの遺伝子変異と IPSS または IPSS-R の統合解析によって、これらの予後予測モデル単独によるリスク層別化が改善される可能性がある。*ASXL1* の変異も、CMML において独立した負の予後的意義を有することが示されている^{172,173}。*DNMT3A*、*U2AF1*、*SRSF2*、*CBL*、*PRPF8*、*SETBP1*、*KRAS* など、他の変異遺伝子にも OS の短縮との関連性が認められている^{169,171,174-177}。*SF3B1* の変異のみ、いくつかの研究において IPSS-R による調整後でもより良好な予後との関連性が認められたが、すべての研究でそうだったわけではない^{171,178,179}。

TET2 変異はメチル化阻害薬への反応性に影響を及ぼすことが示されている^{180,181}。*TET2* 変異を有する患者は AzaC での奏効割合が 82%であったのに対し、*TET2* が野生型の患者では 45%であった ($P=0.007$)。奏効持続期間および OS には統計学的な差はみられなかった¹⁸⁰。別の研究では、AzaC または decitabine による治療を受けた MDS 患者 213 例において、39 個の変異した遺伝子が同定された¹⁸¹。程度は低いものの、*TET2* 変異を有する患者ではメチル化阻害薬に対する反応性が高かった (奏効割合 55% vs 44%; $P=0.14$)。この反応性の改善は、*ASXL1* 変異を有する患者と *TET2* 変異を少量のみ有する患者を除外すると、さらに顕著なものとなった ($OR=3.65$, $P=0.009$)。*TP53* と *PTPN11* の変異は、OS の短縮との相関がみられたが、薬剤の反応には影響を及ぼさなかった。しかし、これらの変異の予測能は高くない。患者におけるこれらの分子マーカーの状態のためにメチル化阻害薬の使用を否定してはならず、また、その状態によってメチル化阻害薬の選択に影響を与えてはならない。

TP53 の変異には、複雑核型および monosomal karyotype との強い関連が認められる。しかしながら、複雑核型の患者の約 50%では検出可能な *TP53* の異常がみられず、OS は複雑核型以外の患者と同等である。したがって、*TP53* 変異の状態は、一般的に高リスクとみなされるこれらの患者において予後予測を改善するために有用である可能性がある¹⁶⁹。*del(5q)* (単独の異常としてもみられるが複雑核型の一部としてみられることも多い) を有する患者では、*TP53* 変異が併存する割合が高い^{182,183}。これらの変異は、レナリドミドによる治療後の反応減少または再発に関連している^{184,185}。その場合、*TP53* 変異は、二次的に発生している場合があり、治療中に増殖しうる小規模なサブクローンにみられることが多い。治療の前に、サブクローン性の少量の *TP53* 変異を同定するためにより感度の高い検査法が必要となる可能性がある。

検出のためにより感度の高い配列決定法が用いられれば、MDS 患者の末梢血検体で同定された変異によって、骨髄で検出される変異を正確に反映させることができる¹⁸⁶。

Comorbidity Index

MDS 患者は多くが高齢者であることから、併存症の存在によって治療に対する耐容性や転帰の点で問題が生じる可能性がある。新たに MDS と診断された患者の約 50%には少なくとも 1 つの併存症がみられ、なかでも心疾患と糖尿病が最も頻度の高い疾患である¹⁸⁷⁻¹⁹¹。Charlson Comorbidity Index (CCI) や Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI) などのツールを用いた併存症の有無および重症度の評価により、併存症が MDS 患者における生存予後の予測に有意な影響を及ぼすことが実証されている^{187,189-191}。最近の研究により、生存予後の予測において併存症 (HCT-CI または Adult Comorbidity Evaluation-27 による評価) が IPSS とは独立した有意な因子であることが示されている^{188,191}。これらの研究では、IPSS で Intermediate または High リスクに分類された患者の生存予後について、comorbidity index から追加の予後情報が得られたが、Low リスクと判定された患者ではそうならなかった。

これに対して、別の研究では、併存症 (HCT-CI または CCI による評価) は Low リスクまたは INT-1 リスク群の患者において OS および無イベント生存期間の有意な予測因子であったが、INT-2 または High リスク群ではそうではなかった¹⁸⁹。WPSS リスクカテゴリーでは、併存症によって更なるリスク層別化が可能 (Very low、Low および Intermediate リスク群のみであり、High または Very high リスク群は対象外) であることが示され、予後評価で WPSS と組み合わせて使用

できる、MDSに特化した新規の comorbidity index の開発が急がれている¹⁹²。IPSS-R と Myelodysplastic Syndromes Comorbidity Index を組み合わせることで、リスク層別化が改善されることも示されている¹⁶³。現時点で NCCN MDS 委員会は、MDS 患者に用いるべき至適な comorbidity index に関して特定の推奨は行っていない。しかしながら、併存症の有無とその重症度に関する精査が、MDS 患者の治療方針の決定と管理において重要であることは今後も変わらない。

治療選択肢

IPSS または IPSS-R リスク分類によってリスクに基づく患者評価が可能となるため、これらを治療選択肢の最初の立案の際に利用する（カテゴリー2A）。さらに、患者の年齢、performance status、併存症の有無などの因子が特定の強力な治療法に対する患者の耐容能に大きな影響を及ぼすため、これらも非常に重要な決定因子となる。WPSS を用いれば、MDS の経過中のいずれの時点においても、その後の予後を推定することができる。

患者の評価がつい最近実施された場合は、AML への初期転化など疾患が増悪していないか評価するため、数ヵ月間の患者血球数の相対的安定性を明らかにすることが重要である。またこの評価により、血球減少について可能性のある他の病因を明らかにすることができる。特定の治療に対する患者の希望も治療選択肢の決定に重要である。MDS の治療選択肢としては、支持療法、強度の低い治療法、同種 HCT を含む強力な治療法、臨床試験への参加などが挙げられる。治療法に関する試験結果の評価においては、当委員会は、対象とする試験で標準的な IWG の効果判定基準が採用されていることが重要と考えている¹⁹³⁻¹⁹⁵。

MDS の治療アルゴリズムでは、すべての患者に適切な支持療法を行うことを推奨している。これに従い MDS 委員会はまず、臨床的に有意な血球減少がある患者を 1) 低リスク患者（IPSS の Low、INT-1、IPSS-R の Very Low、Low、Intermediate、WPSS の Very Low、Low、Intermediate）と 2) 高リスク患者（IPSS の INT-2、High、IPSS-R の Intermediate、High、Very High、WPSS の High、Very High）の 2 つの主要なリスク群に層別化する方針を提唱した。IPSS-R Intermediate に分類された患者については、年齢、performance status、血清フェリチン値、血清 LDH 値などの追加の予後因子を評価することにより、2 つのリスク群のどちらとして管理してもよい¹⁵⁰。さらに、Intermediate リスク患者で低いリスク群に対する治療に反応しない患者は、高リスクの MDS に対する治療に適格であると考えられる。

IWG の効果判定基準を根拠として、低リスク群の患者に対する主な治療目的は血液学的改善である一方、高リスク群の患者では本疾患の自然経過の改善が非常に重要であると考えられる。細胞遺伝学的奏効および生活の質（QOL）のパラメーターも重要な評価項目である。当診療アルゴリズムは、*原発性の MDS のみ*について管理の概要を示したものである。t-MDS の患者の大多数は、リスクの高い細胞遺伝学的異常を相当な割合で有しており、原発性 MDS の患者と比べて予後不良である。このような患者は一般に高リスク例として管理される。

支持療法

現在、MDS の管理で広く行われている標準ケアの 1 つに支持療法がある（診療アルゴリズムの「支持療法」および [NCCN Guidelines for Supportive Care](#) を参照）。支持療法には、経過観察、臨床モニタリング、心理社会的支援、QOL の評価などがある。患者に悪影響を及ぼしている QOL ドメイン（例、身体、機能、感情、霊性、社会）への対処

に注力すべきである。支持療法として、症状を伴う貧血に対する必要時の赤血球輸血（一般的には白血球除去赤血球）や出血事象に対する血小板輸血を実施すべきであるが、出血がない血小板減少患者には血小板輸血をルーチンに実施すべきではない。輸血の回数および1回の赤血球濃厚液の輸血量は、心疾患をもたない患者および頻回の輸血が予想される患者では最小限に留めるべきである。当 NCCN ガイドライン委員会は、血液学的検査および治療についての 2013 American Society of Hematology (ASH) Choosing Wisely® initiative に同意する¹⁹⁶。MDS 患者に使用する赤血球製剤にルーチンに放射線照射を行う必要性については、委員会メンバーは別々の施設方針を根拠としており一様な同意は得られなかった。しかし、患者によって指名されたドナー（directed donor）からの製剤、HCT の候補患者に対する輸血製剤のすべてに放射線照射を実施すべきであると合意した。また、CMV 陰性レシピエントには可能であれば必ず CMV 陰性血液製剤の使用を推奨する。CMV 陰性の血液製剤がない場合は、白血球除去製剤を使用してもよい。血小板輸血が無効の出血および重度の血小板減少には、アミノカプロン酸などの抗線溶薬を考慮する。不応性の症候性血球減少には、造血系サイトカインによる支持療法を考慮すべきである¹⁹⁷。例えば、反復性または難治性の細菌感染症を有する好中球減少のある MDS 患者には、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）または顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の投与を考慮すべきである。

血小板減少の管理

重度の血小板減少は出血事象リスクの増大と関連し、現在のところ血小板輸血で管理されている。MDS 患者における血小板減少は、血小板産生の減少（おそらく内因性トロンボポエチン [TPO] の産生や代謝の

制御経路に関連）、および骨髓巨核球または末梢血血小板の破壊亢進に起因している可能性がある^{198,199}。MDS 患者では健常人と比べて内因性 TPO 値が上昇していると報告されている¹⁹⁹。同時に、MDS 患者では健常人と比べて、血小板当たりの TPO 受容体が減少していた。RA（Bennett らの定義による²⁰⁰）患者では、MDS-EB または MDS-EB-T 患者と比べて TPO 値が最も高いようであったが、TPO 受容体数は各 MDS 病型間で同程度であった¹⁹⁹。RA 患者では内因性 TPO 高値が血小板数低値に相関するが、MDS-EB または MDS-EB-T 患者では相関しないことが報告されている^{199,201}。この所見は、MDS-EB あるいは MDS-EB-T では、おそらく TPO への反応性が不十分な TPO 受容体が芽球に過剰発現することによって、内因性 TPO 制御経路がさらに障害されていることを示唆している^{199,201}。

低リスク MDS 患者の血小板減少治療における TPO 受容体作動薬ロミプロスチムの役割を検討した試験がいくつか行われている²⁰²⁻²⁰⁷。ロミプロスチムの第 I/II 相試験では、低リスク MDS 患者において有望な血小板改善（46～65%）が示された^{203,205}。低リスク MDS 患者を対象としたランダム化プラセボ対照比較試験では、出血事象減少、メチル化阻害薬投与患者における血小板輸血必要性の低下^{202,204}、およびレナリドミド投与患者におけるレナリドミドの減量または投与遅延頻度の低下という点でロミプロスチムの有益性を報告している²⁰⁶。Low または INT-1 の MDS 患者（250 例）を含むランダム化試験で、ロミプロスチムは血小板数増加および全出血事象の減少との関連が認められた（プラセボ群と比較して、治療開始から 58 週時点で $P=0.026$ ）²⁰⁸。しかし、早期の投薬中止のために、このデータの解釈は限定されている。過去の試験を追跡した^{203,208}非盲検の延長研究では、低リスク MDS 患者 60 例を対象としてロミプロスチムの長期の安全性および有効性が評価され、大半

の患者で持続的な奏効が得られたことが明らかになった²⁰⁹。ロミプロスチムに対する反応予測モデルによると、低リスク MDS、ベースライン時の TPO 低値 (<500pg/mL) および少ない血小板輸血歴が、ロミプロスチムに対する血小板値の反応に最も大きな影響を与えることが示唆された²⁰⁷。

エルトロンボパグは、MDS 患者から採取された骨髄細胞において *in vitro* で正常な巨核球形成を増加させることが示されているもう 1 つの TPO 受容体作動薬である^{210,211}。進行中の第 I 相および第 II 相臨床試験では、低リスク MDS 患者を対象として、血小板減少の治療におけるエルトロンボパグの有効性および安全性が検討されている。第 II 相多施設共同プラセボ対照試験で得られた初期のデータから、エルトロンボパグが血小板数および易疲労感を有意に改善する可能性が示唆されている²¹²。この試験では、重度の血小板減少を有する Low リスクまたは IPSS Intermediate-1 の MDS 患者 70 例が登録され、エルトロンボパグ投与群とプラセボ投与群に 2 : 1 の比率でランダムに割り付けられた。中間解析の時点で、エルトロンボパグ投与群の 23 例 (50%) に血小板数の改善がみられたのに対し、プラセボ対照群では 2 例 (8%) であり ($P=0.016$)、プラセボ群では有意な変化は認められなかった²¹²。患者を追加した (90 例) 最近の追跡報告では、エルトロンボパグ群の患者ではプラセボ群と比較して血小板値の反応改善が示された (47% vs 3% ; $P=0.0017$)²¹³。

ある第 II 相試験では、4 サイクル以上のメチル化阻害薬の投与を受けたものの、治療に反応しなかったか血球減少が持続した成人患者を対象として、エルトロンボパグとメチル化阻害薬の併用が評価されている²¹⁴。試験に登録された 23 例中、16 例で評価可能な反応が認められた。血小

板値の改善がみられたのは 3 例で、8 例が病勢安定のまま試験を継続しているが、これらの結果は非常に予備的なものであり、より大規模な前方視的研究が必要である²¹⁴。別の第 II 相試験では、Intermediate-2 または High リスクの MDS および AML の成人患者における血小板減少に対するエルトロンボパグの評価が行われている²¹⁵。

外因性 TPO による白血病芽球増殖の可能性に関する懸念が、初期の *in vitro* 研究において、特に高リスクの MDS 症例に対して認められた^{216,217}。TPO ミメティクスによる進行中の臨床試験の結果は、MDS 患者での白血病転化リスクを明らかにするのに有用であろう。ロミプロスチムとエルトロンボパグのいずれも MDS 患者での使用は現在承認されていないことに留意すべきである。

鉄過剰症の管理

赤血球輸血は MDS 患者に対する支持療法の重要な構成要素である。特定の治療を受けることによって赤血球輸血の必要性が減少する可能性があるが、かなりの MDS 患者はこのような治療に反応せず鉄過剰症およびその続発症を発症する²¹⁸。そのため、MDS 患者における輸血性鉄沈着症に対する有効な治療が必要となることがある。

比較的多数の赤血球輸血を必要とする患者 (サラセミア、MDS など) を対象とした試験によって、肝、心および内分泌機能に対する慢性鉄過剰症による病態生理学的影響と有害事象が示されている。血漿中の鉄量がトランスフェリン結合能を上回ると非トランスフェリン結合鉄が増加し、酸素と反応して水酸化ラジカルと酸素ラジカルが生成されるようになる。これらの有害成分により、脂質過酸化や細胞膜、蛋白、DNA、臓器の損傷が生じる^{219,220}。

限定的ではあるが、MDS 患者において鉄過剰症により臓器機能障害が生じることを示唆したエビデンスが得られている²²¹⁻²²³。後方視的なデータによると、輸血後鉄過剰症が早期 MDS における死亡および合併症の増加に対する寄与因子である可能性が示唆されている²²⁴。赤血球輸血の必要性は、MDS 患者の予後不良因子であることが WPSS により示されている¹⁴⁴。8 件の観察研究を対象としたメタアナリシスにおいて、鉄キレート療法を受けた患者では、受けなかった患者と比較して生存期間中央値が延長した。OS 中央値の差の平均は 61.2 ヶ月であり、輸血後鉄過剰症を制御する必要性がさらに支持される²²⁵。しかし、このような患者における鉄キレート療法の価値を実証するためには、前方視的な研究が必要である。

長期的に赤血球輸血を必要とする患者には、血清フェリチン値および関連臓器（心臓、肝臓、脾臓）の機能障害に対するモニタリングを行うべきである。当 NCCN 委員会は、鉄貯蔵量を決定し鉄過剰症を評価する実際的な手段として、血清フェリチン値と赤血球輸血回数のモニタリングを推奨している。血清フェリチン値のモニタリングは有用であり、1,000µg/L 未満への低下を目標とする。しかし、これらの測定法は有用であるものの、精度の点では SQUID（Superconducting Quantum Interference Device）や最近利用されるようになった肝内鉄含有量の特異的測定法である T2* MRI 法より劣っている^{226,227}。

MDS における鉄過剰症やその他の鉄過剰症による病態の一部は鉄キレート療法により回復することが、最も有効にキレートされた患者において示されている^{195,220}。これには、1~4 年間デフェロキサミンによる有効なキレート療法を受けた小規模な MDS 患者群の一部において、輸血依存性の脱却（TI）が認められたことなどが含まれる²²⁸。また、キレート療法後これらの患者で心臓の鉄含有量の改善が認められた²²⁹。

これらの所見は、MDS 患者、特に心機能障害または肝機能障害を既に有する患者の合併症を改善するものとして大きな意味を持つ。

デフェロキサミン²³⁰ やデフェラシロクス²³¹⁻²³³ などの鉄キレート剤が利用できるようになり、鉄過剰症はより容易に治療できるようになった。デフェロキサミン（筋肉内または皮下投与）の適応は、輸血依存性（TD）の貧血による慢性鉄過剰症である²³⁰。デフェラシロクス（経口投与）の適応は、輸血による慢性鉄過剰症の治療である²³¹。デフェラシロクスは TD-MDS 患者を対象とした複数の第 II 相臨床試験で評価された²³⁴⁻²³⁶。MDS 患者を対象としたプラセボとデフェラシロクスの転帰を評価する大規模な第 III 相多施設共同ランダム化比較試験が現在進行中であり、主要エンドポイントは無イベント生存期間とされている（clinicaltrials.gov 登録番号；NCT00940602）。デフェラシロクスの処方情報には、高リスク MDS 患者などの特定の患者集団における腎・肝障害や腎・肝不全および消化管出血のリスク増大に関して、黒枠警告が掲載されている。デフェラシロクスは、高リスク MDS 患者には禁忌である。

第 3 の経口鉄キレート剤であるデフェリプロンは、従来のキレート療法では治療効果不十分な、サラセミアに起因した輸血後鉄過剰症患者の治療に対して米国で承認された（2011 年 10 月）²³⁷。FDA による承認は、既存のキレート療法に抵抗性となった輸血関連鉄過剰症患者を対象とした過去の安全性および有効性試験から集められたデータの後方視的解析に基づくものであった。デフェリプロンの処方情報には、重篤な感染症および死亡に至る可能性のある無顆粒球症のリスクに関して黒枠警告が掲載されている²³⁷。本剤の使用については議論が続いている。

鉄キレート療法により輸血依存性患者の自然経過が変わるかという疑問に対処するため、経口鉄キレート剤の投与を受けている MDS 患者を対象とした臨床試験が現在進行中である。「*Transfusion and Iron Overload in Patients with Myelodysplastic Syndromes*」と題した NCCN 作業部会の報告では、MDS 患者における鉄キレート療法に関する詳細なエビデンスを提供している²³⁸。

当 NCCN ガイドライン委員会は、IPSS Low または INT-1 リスク患者のうち、1) 20 回を超える赤血球輸血を受けたか受けると予測される患者、2) 継続輸血が予測される患者、3) 血清フェリチン値が 2500ng/mL を超えている患者において、鉄過剰症を減少させるべく、1 日 1 回のデフェロキサミンの皮下投与またはデフェラシロクス/ICL670 の経口投与を考慮するように推奨している（フェリチン値を 1000ng/mL 未満に低下させることを目標とする）。

前述のように、デフェラシロクスの処方情報には黒枠警告が追加された²³¹。デフェラシロクスの市販後使用成績によると、死亡例を含む急性腎不全または肝不全の症例報告が認められる。報告された致死例の大半は、進行期の血液疾患で複数の併存症を有する患者であった。さらに、無顆粒球症や好中球減少、血小板減少などの血球減少および消化管出血の発生に関する市販後報告がデフェラシロクスの投与患者で認められ、なかには死亡例もあった。これらの事象とデフェラシロクスの投与との因果関係は確認されてはいない。しかしながら、デフェラシロクスを投与中の患者には綿密なモニタリングを行うことが推奨される。モニタリングでは、血清クレアチニン値および/またはクレアチニクリアランスの測定と肝機能検査を、投与開始前に加えて、開始後も定期的に行うべきである。クレアチニクリアランスが 40mL/min 未満の患者では、デフェラシロクスやデフェロキサミンの使用は避けるべきである²³¹。

関連する貧血の治療

MDS 患者を対象として、症状を伴う貧血の治療に対する遺伝子組換えヒト Epo (rHu Epo) や作用時間が長いダルベポエチンなどの赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) (単独または G-CSF との併用) について検討が行われてきた。主として低リスク MDS 患者を対象とした試験では、初期の試験において赤血球系奏効割合は 40% および 60% (IWG の反応基準による大奏効および小奏効を合わせたもの) であった^{239,240}。MDS 患者を対象とした臨床試験の結果から、ダルベポエチンによる全奏効割合はエポエチンのものと同程度かおそらく上回ると示唆される²³⁹⁻²⁴²。ダルベポエチンによる奏効割合の増加は、一部には使用量 (150~300µg/週、皮下) やエポエチンと比べてダルベポエチンの試験ではリスクの低い患者が登録されたという事実起因する可能性がある。奏効を予測する特徴として、比較的低い投与前 sEpo 値、骨髄中の芽球割合低値、少ない過去の赤血球輸血量などが挙げられる。

MDS (RA、MDS-RS、MDS-EB、50 例) 患者を対象とした第 II 相試験では、G-CSF 併用下の Epo (評価可能患者 47 例) による血液学的奏効割合が 38% (完全奏効 [CR] 割合は 21%) であった²⁴³。Epo と G-CSF には相乗作用があると考えられた。sEpo 値が低く (<500mU/mL)、赤血球輸血の必要性が少ない (月 2 単位未満) 患者の方が奏効割合が高い傾向が認められ、IPSS によるリスク群間で奏効割合の有意差はみられなかった²⁴³。以前の試験からの患者も含めた生存期間の中央値は 26 カ月であった (71 例)。IPSS Low リスクの患者では、5 年時点の生存期間中央値は未達となり、5 年生存割合は 68% であった。INT-1 および INT-2 リスク群の生存期間中央値は、それぞれ 27 カ月と 14 カ月であった。観察期間中、AML への転化は全体の 28% に起こった。Low、INT-1、INT-2、High リスク群での頻度は、それぞれ 12%、21%、

45%、100%であった。奏効が得られて Epo および G-CSF による維持療法を受けた患者では、奏効持続期間の中央値は 24 カ月であった²⁴³。

北欧の 3 つの第 II 相試験 (121 例) の統合データを用いて、MDS 患者における Epo+G-CSF (12~18 週間の投与後、奏効者には維持療法を施行) の長期成績を検討したその後の解析では、血液学的奏効割合は 39%、奏効持続期間の中央値は 23 カ月であった²⁴⁴。長期転帰が対照の無治療患者 (237 例) の転帰と比較された。多変量 Cox 回帰解析によると、Epo+G-CSF の投与は生存転帰の有意な改善に関連していた (ハザード比 [HR] 0.61 ; 95%CI, 0.44~0.83 ; $P=0.002$)。探索的解析では、投与と生存との関連性は、IPSS Low リスク群でのみ有意であり、さらに赤血球輸血の必要性が月 2 単位未満の患者でしか認められなかった。投与と AML への転化の頻度に有意な関連性は認められなかった²⁴⁴。

フランスの骨髓異形成研究グループによる研究でも同様の知見が報告されており、そこでは貧血のある MDS 患者 (403 例) を対象として ESA (エポエチンまたはダルベポエチン) 単剤または ESA と G-CSF の併用による転帰が解析された²⁴⁵。IWG 2000 基準に基づく血液学的奏効割合は 62%で、持続期間の中央値は 20 カ月であり、IWG 2006 基準に基づく血液学的奏効割合は 50%、持続期間の中央値は 24 カ月であった。IPSS Low または INT-1 リスクには、有意な奏効割合の改善および奏効持続期間の延長との関連が認められた。投与患者 (284 例) と未治療の歴史的コホート (225 例) との転帰の比較 (貧血のある Low または INT-1 リスク群のサブセットが対象) では、多変量解析によって、ESA 投与と生存割合の間に有意な関連性が示された。コホート間で AML への転化の頻度は同程度であった²⁴⁵。IPSS で低リスク群と判定された貧血 (および sEpo 値 < 500mU/mL) のある患者を対象として、ダルベポ

エチン (2 週間毎に 12 週間投与) 単独またはダルベポエチンと G-CSF (無奏効者には 12 週時に追加) の併用を評価した第 II 相試験では、血液学的奏効割合は 12 週時点で 48%、24 週時点で 56%であった²⁴⁶。観察期間中央値 52 カ月の時点では、奏効持続期間の中央値は未達であった。3 年時点での AML への転化の累積割合は 14.5%、3 年生存割合は 70%であった。この試験では、奏効例において QOL パラメーターの改善も示された²⁴⁶。

以上を総合すると、これらの研究結果から、症状を伴う貧血のある低リスク群の患者では ESA が臨床的に有益となる可能性が示唆された。del(5q)を有する低リスクの患者の貧血治療における ESA の有効性については、データが限られている。del(5q)を有する患者から分離された細胞遺伝学的に正常な細胞の増殖が Epo によって促進されたが、これらの患者から採取された MDS 前駆細胞に対する *in vitro* の増殖作用はごくわずかであった²⁴⁷。フランスの研究グループによる後方視的研究の報告では、ESA の投与 (一部は G-CSF も併用) を受けた del(5q)患者において、血液学的奏効割合は 46~64%、奏効持続期間の中央値は 11 カ月 (持続期間平均値は 13~14 カ月) であった^{245,248}。del(5q)を有する患者の奏効持続期間は、del(5q)陰性の患者 (平均持続期間 25~27 カ月) と比べて有意に短かった²⁴⁸。多変量解析によると、del(5q)は治療奏効持続期間の短縮に対する有意な予測因子であった (診療アルゴリズムの「予後カテゴリー-Low、Intermediate-1 の治療」を参照)²⁴⁵。

目標ヘモグロビン値 > 12g/dL で ESA を投与された MDS 以外の患者において死亡率の上昇と腫瘍増殖および血栓塞栓症の可能性が認められたことに基づき、2007 年と 2008 年の 3 月に FDA から ESA の使用に関する「alerts and strengthened safety warnings」が発出された。具体的な試験対象者は慢性腎不全患者 ; 頭頸部癌、進行乳癌、リンパ腫、非小

細胞肺癌などの様々な悪性腫瘍のために放射線療法を受けた患者；化学療法を受けていない癌患者；または整形外科手術を受けた患者であった。しかしながら、ESA は成人 MDS 患者の大多数で安全に使用され、MDS による貧血を起こした患者の症状改善に重要なものとなっており、しばしば赤血球輸血の必要性を低減させる。MDS 患者における Epo の長期使用（一部は G-CSF も併用）を評価した研究では、ランダム化対照²⁴⁹または歴史的対照^{244,245}と比較して、生存期間や AML への転化に対して ESA による有害な影響は示されなかった。

Jadersten ら²⁴⁴は、ESA による治療を受けた輸血必要性の低い低リスクの MDS 患者において生存期間の延長を報告した²⁴⁴。別の研究では、IMRAW データベースの歴史的対照との比較で、Epo（一部は G-CSF も併用）を投与された IPSS Low または INT-1 患者に生存期間の延長と AML への転化の減少が報告された²⁴⁵。このように、これらのデータでは MDS の治療に対するこの種の薬剤の有害な影響は示されていない。このようなデータを踏まえて、当 NCCN 委員会は、MDS 患者の症状を伴う貧血の管理に ESA の使用を推奨し、目標ヘモグロビン値は 10~12g/dL で、12g/dL を超えないこととしている。標準治療で反応が得られない患者には、ヘモグロビン値の上昇が達成可能と報告されている他の新規薬剤の臨床試験を検索すべきである。ただし、それらの薬剤は、背景にある予後リスクに応じた治療アプローチという観点から使用すべきである。

2007 年 3 月に、腎疾患以外への ESA の使用に関する National Coverage Determination (NCD) が Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) によって策定された。パブリックコメント期間の終了後には、同 NCD の適用範囲を癌および関連する腫瘍性疾患に変更すべきとの裁定が下された。そして、MDS は報告内で前癌状態であり腫

瘍性疾患ではないと定義されたため、縮小された NCD の適用範囲から除外されている²⁵⁰。したがって、地域の Medicare 契約者は、NCD による規定に該当しない ESA の使用について妥当かつ必要な決定を引き続き行っていくことができる。

強度の低い治療法

強度の低い治療法として、強度の低い化学療法または生物学的反応修飾薬の使用が挙げられる。この種の治療法は主に外来で施行されるが、支持療法または臨時入院（感染症の治療が目的の場合など）が必要となる場合がある。

メチル化阻害薬

DNA メチルトランスフェラーゼ阻害薬 (DMTI) であるメチル化阻害薬の AzaC と decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) は、ランダム化第 III 相試験において、白血病転化のリスクを低下させ、一部の患者では生存期間を改善させることが示されている²⁵¹⁻²⁵⁴。すべての IPSS リスク群の患者 (191 例、未治療患者は 83%) を対象として支持療法と AzaC を比較した第 III 相試験において、AzaC 群の 60% に血液学的奏効 (CR 7%、部分奏効 [PR] 16%、血液学的改善 37%) がみられたのに対し、支持療法群では血液学的改善 (奏効なし) が 5% にみられるのみであった²⁵⁴。AzaC 群では、支持療法群と比べて AML への転化または死亡までの期間の中央値が有意に延長した (21 ヶ月 vs 13 ヶ月; $P=0.007$)。経過の早期から AzaC の投与を受けた患者では更なる改善がみられたことから、この薬剤は病期安定の持続期間も延長することが示唆された。その後、Silverman²⁵⁵ らから、高リスク MDS 患者計 306 例を対象とした AzaC に関する 3 つの研究に関する要約が発表された²⁵⁵。本剤の皮下または静脈内投与のいずれかを受けた患者を組み入れたこの解析において、完全寛解は AzaC 投与例の 10~17% に

みられ、部分寛解はまれであった。23～36%の患者に血液学的改善が認められた。奏効の90%が6サイクルまでにみられ、最初の奏効までのサイクル数の中央値は3サイクルであった²⁵⁵。著者らは、高リスクMDS患者ではAzaCにより重要な臨床的ベネフィットが得られると結論した。高リスクMDS患者（IPSS INT-1が5%、INT-2が41%、Highリスクが47%；358例）を対象とした第III相ランダム化試験では、OSについてAzaCが既存の治療法（標準化学療法または支持療法）より優れていることが示された²⁵¹。AzaCは従来の治療法と比べて生存期間中央値を有意に延長させ（24.5ヵ月 vs 15ヵ月；HR、0.58；95%CI、0.43～0.77； $P=0.0001$ ）、そのため高リスク患者でのAzaCの使用が支持されている。

進行中または比較的高リスクのMDS患者の治療には、AzaC療法を考慮すべきである。本剤はMDS患者の治療を適応としてFDAにより承認されており、一般的に、7日間にわたる75mg/m²/日の皮下投与を28日間隔で最低6サイクル反復する。この治療コースは延長が必要になる場合もあれば、より根治的な治療までのつなぎ治療（bridging therapy）とすることも可能である（例えば、HCTの前に骨髄中の芽球割合の低下が必要な患者）。AzaC療法の至適な継続期間は確立されていないが、最初の奏効が得られてからもAzaCを継続することにより、寛解の質が改善することが一部のデータから示唆されている。第III相ランダム化試験であるAZA-001試験の二次解析では、AzaC療法の継続により、奏効カテゴリーの更なる改善がすべての奏効例のうち48%に認められた²⁵⁶。最初の奏効は奏効例の大半で6サイクルまでに得られたものの、最良効果に達するまでに要した治療サイクル数は、大多数の奏効例で最高12サイクルであった²⁵⁶。この試験では、最初の奏効から最良の奏効までのサイクル数の中央値は3～3.5サイクルで、奏

効例には最初の奏効から中央値8サイクル（範囲：0～27サイクル）の追加治療が行われた²⁵⁶。

AzaCの5日間スケジュールを用いる代替療法が、皮下投与用（5-2-2スケジュール：75mg/m²/日の皮下投与を5日間継続後に2日間休薬、その後75mg/m²/日の2日間投与を28日毎；および5日間スケジュール：75mg/m²/日、皮下、5日間の投与を28日毎に反復）²⁵⁷と静脈内投与用（75mg/m²/日、5日間の投与を28日毎に反復）²⁵⁸の両方について検討された。5日間レジメンによる奏効割合は、承認されている7日間投与スケジュールのそれと同程度であったが^{257,258}、AzaCによる生存期間の延長は7日間スケジュールでのみ認められた。

静注のため入院を要するレジメンで投与されるdecitabineも、高リスクMDS患者の治療として有望な結果を示している。この投与レジメンは、一般に強度の低い治療でみられる毒性パターンを示すため、「強度の低い治療法」とみなされている。初期の第II相試験では、約30%の患者で細胞遺伝学的奏効がみられ²⁵⁹、全奏効割合は49%で、IPSSスコアでHighリスクと判定された患者での奏効割合は64%であり、²⁶⁰これらの結果はAzaCの試験結果と同様であった^{252,261}。

Decitabine（15mg/m²を8時間毎に3時間かけて静注〔すなわち45mg/m²/日〕、最高10サイクルまで6週間毎に3日連日投与）の第III相ランダム化試験では、原発性および続発性MDSの成人患者（170例；IPSS INT-1 [30.5%]、INT-2 [43.5%]、High [26%]リスク）を対象に支持療法との比較を行い、INT-2およびHighリスク群において高い奏効割合、寛解期間の延長、AMLへの転化までの期間の延長、生存期間の延長を示した²⁵²。Decitabineによる全奏効（CR+PR）割合は17%（奏効期間中央値は10ヵ月）で、さらに13%の患者が血液

学的改善を示した。AML への転化または死亡の確率は、decitabine 投与患者より支持療法患者の方が 1.68 倍高かった。本試験および decitabine を支持した 3 つの第 II 相試験の結果に基づき²⁶²、decitabine は MDS 患者の治療を適応として FDA により承認された。

このレジメンを用いた別の第 III 相ランダム化試験では、強力な治療法に不適格の 60 歳以上の高リスク (IPSS INT-1、7% ; INT-2、55% ; High リスク、38%) MDS 患者 (233 例、中央値 70 歳、範囲 60~90 歳) を対象として、decitabine と支持療法 (BSC) が比較された²⁵³。PFS の中央値は支持療法と比べて decitabine 群で有意に改善し (6.6 カ月 vs 3 カ月 ; HR、0.68 ; 95%CI、0.52~0.88 ; $P=0.004$)、1 年時点での AML への転化リスクが decitabine により低下した (22% vs 33% ; $P=0.036$)。しかし、decitabine と支持療法とに、主要エンドポイントの OS (10 カ月 vs 8.5 カ月)、無 AML 生存期間中央値 (8.8 カ月 vs 6.1 カ月) について有意差はなかった²⁵³。Decitabine 群では、13%の患者に CR、6%に PR が認められ、さらに 15%に血液学的改善が認められた。支持療法群では、2%の患者に血液学的改善がみられた (血液学的奏効はなかった)。Decitabine は、易疲労感および身体機能についての患者報告による QOL (EORTC QOL Questionnaire C30 による測定) の有意な改善と関連性がみられた²⁵³。

2007 年、Kantarjian ら²⁶³は代替の低用量 decitabine 投与レジメンを用いた高リスク MDS 患者 115 例における研究の更新データを発表した²⁶³。患者は、皮下投与と静脈内投与の両方を含む、decitabine の 3 つの投与スケジュールのうち 1 つを平均 7 コース受けた。より長期の治療により奏効の改善がみられた。全体として、80 例 (70%) に奏効がみられ、40 例が CR、40 例が PR であった。寛解期間の中央値は 20 カ月、生存期間の中央値は 22 カ月であった。MDS または CMML 患者

95 例を対象とした別のランダム化試験において、decitabine の 3 つの投与スケジュール (20mg/m²/日・静注・5 日間、20mg/m²/日・皮下・5 日間、10mg/m²/日・静注・10 日間) が比較された²⁶⁴。5 日間の静脈内投与が最適と判断された。この群の CR 割合は 39%であったのに対し、5 日間皮下投与群では 21%、10 日間静注群では 24%であった ($P<0.05$)。外来で投与する低用量 decitabine による代替投与レジメンの評価が現在行われている。

いくつかの後方視的研究において、同種 HCT (骨髓破壊的前処置レジメンと減弱前処置 [RIC] レジメンの両方を使用) 前のメチル化阻害薬による細胞減量療法の役割が評価されている²⁶⁵⁻²⁶⁸。このような研究により、メチル化阻害薬は移植前の導入化学療法に対して実施可能な代替療法であり、同種 HCT へのつなぎ治療として使用できることが示唆された。これら 2 つの治療戦略を比較するランダム化試験が現在進行中である (clinicaltrials.gov NCT01812252)。

AzaC と decitabine の有効性は同程度であると考えられるが、前述のように、第 III 相試験において対照群との比較で AzaC 投与群の高リスク患者に生存期間の改善がみられたことから、利用可能な試験データが増えてくるまでは、このような状況では AzaC の優先的な使用が支持される。CR、PR、血液学的改善のいずれも得られない場合と、明らかな AML への転化がみられる場合は (特に末梢血血球数の制御喪失 [増殖] や治療継続を妨げる過度の毒性がみられる場合)、メチル化阻害薬による治療が不成功に終わったことを意味している可能性がある。治療不成功と判断するまでの最低コース数は、decitabine では 4 コース、AzaC では 6 コースとすべきである。前述のように、メチル化阻害薬の至適投与期間は明確に定まっておらず、コンセンサスも存在しない。当 NCCN ガイドライン委員会は全般的に、奏効がみられている場合および毒性がみら

れない場合は治療を継続すべきであると考えている。毒性がみられる場合は、患者毎に投与頻度を調整すべきである。

大半のデータにより DMTI メチル化阻害薬で奏効が得られた患者における自然経過の改善と AML への転化の減少が示されていることから、これらの薬剤が適応となる主な患者集団は、1) IPSS INT-2 または High リスク、もしくは 2) IPSS-R Intermediate、High または Very High リスクで、以下の基準のいずれかを満たす患者である：

- 強力な治療の適応がない患者
- 同種 HCT が適応となる可能性があるが、HCT の遅延が予想される患者（例えば、芽球数をさらに減少させる必要がある場合、performance status の改善を要する場合、ドナーを見つける必要がある場合）。このような状況では、本剤を HCT へのつなぎ治療として使用することが可能である。
- ESA または免疫抑制療法で奏効が期待できない（またはこれらの後に再発した）患者

生物学的反応修飾薬と免疫抑制療法

現在利用可能な化学療法薬以外の治療強度の低い薬剤（生物学的反応修飾薬）として、ATG、シクロスポリンおよびレナリドミドが挙げられるが、これらはすべて、第 II 相および第 III 相試験においてある程度の有効性が認められている^{3,269-274}。

いくつかの研究において、ATG 単剤または ATG+シクロスポリンによる免疫抑制療法^{272,274} が、HLA-DR15 型、骨髄低形成、細胞遺伝学的に正常、低リスクおよび PNH クローン^{101,275} の所見を有する MDS 患者で最も有効であることが示されている。ウマ ATG 単剤、シクロスポリン単剤または両者の併用による免疫抑制療法を受けた患者 129 例の解析結果が NIH の研究者によって更新されている¹⁰³。この研究では、

60 歳以下かつ IPSS INT-1 の患者、または NIH の以前の基準（例えば、年齢、輸血数、場合により HLA-DR15 の状態）により高い奏効の可能性が予測された患者において、著明な奏効割合の改善が認められた¹⁰³。

AA の治療ではウマ ATGの方がウサギ ATG より有効性が高いことが明らかにされているが²⁷⁶、MDS 患者において 2 つの ATG 製剤の有効性を比較したデータは限られている。MDS 患者（35 例、原発性 RA）を対象とした比較的小規模の第 II 相試験では、ウマ ATG とウサギ ATG のどちらも、実施可能かつ有効であることが示された²⁷⁷。一部の施設では、AA 患児において、有効性が同等であり有害事象の発生率が低いことを示した限定的なデータに基づき、シクロスポリン A の代わりにタクロリムスを用いている^{278,279}。

最近の研究で、STAT3 変異をもつ細胞傷害性 T リンパ球クローンが少数の MDS 患者（LGL がない例を含む）（5%）で認められ、HLA-DR15 陽性、骨髄低形成、好中球減少に関連することが示された¹⁰²。この小規模なコホートにおける、免疫抑制療法を受けた STAT3 変異を伴う MDS 患者と伴わない患者の比較では、生存期間に差はないが、これらの所見からは、STAT3 変異をもつ細胞傷害性 T リンパ球クローンが、免疫抑制療法に対する反応性が高い他の MDS 患者でみられるものに近い、持続する自己免疫活性化異常を助長している可能性が示唆される¹⁰²。

レナリドミド（サリドマイドアナログ）は、比較的低リスクの MDS 患者で有効な免疫調節薬である^{28,280}。del(5q)を有する患者では、有益性を示した結果が特に明白であった^{28,280,281}。del(5q)を有する（他の細胞遺伝学的異常の有無は問わない）赤血球輸血依存性の貧血 MDS 患者（148 例）を対象としたレナリドミド（10mg/日の 21 日間投与を 4 週毎、または 10mg を連日投与）の多施設共同第 II 相試験では、レナリ

ドミドによる血液学的奏効が速やかで（奏効までの期間の中央値 4.6 週；範囲：1～49 週）、長期間持続することが実証された²⁸。赤血球輸血依存性の解消（24 週時に判定）が 67%の患者でみられ、IPSS Low/INT-1 リスク患者（120 例）では 69%であった²⁸。細胞遺伝学的奏効は評価可能症例 85 例のうち 62 例（73%）で認められ、45%で細胞遺伝学的完全奏効が得られた。最も多くみられた grade 3 または 4 の有害事象は、骨髄抑制（好中球減少 55%、血小板減少 44%）などであり、治療中断や減量をしばしば必要とした。したがって、特に腎機能障害（排泄経路が腎臓のため）患者では、レナリドミドを用いる場合、投与期間中に血球数を慎重にモニタリングする必要がある。レナリドミドは、del(5q)を有する（他の細胞遺伝学的異常の有無は問わない）IPSS Low/INT-1 リスクの MDS 患者における輸血依存性貧血に対する治療を適応として、FDA により承認されている。

第 III 相ランダム化比較試験で、del(5q)を有する赤血球輸血依存性かつ比較的低リスク（IPSS Low および INT-1 リスク）の MDS 患者（205 例）を対象として、プラセボとレナリドミド（5mg/日を 28 日間または 10mg/日を 21 日間、28 日毎）の有効性が比較された²⁸²。主要エンドポイントは 26 週以上にわたる赤血球輸血依存性の解消（RBC-transfusion independence : RBC-TI）とされ、RBC-TI を達成した患者の割合はプラセボと比べてレナリドミド（5mg または 10mg）の投与を受けた患者で有意に高かった（37% [5mg] vs 57% [10mg] vs 2%；プラセボ群との比較でレナリドミド両群で $P \leq 0.0001$ ）。レナリドミドにより RBC-TI を達成した患者では、赤血球産生が速やかに認められ、達成までの期間の中央値はレナリドミド 5mg 群と 10mg 群でそれぞれ 4.2 週と 4.3 週であった²⁸²。細胞遺伝学的奏効割合は、プラセボ群（0%）と比べてレナリドミド 5mg 群（23%； $P=0.0299$ ）および 10mg 群（57%； $P < 0.0001$ ）で有意に高かった。CR 割合はレナ

リドミド 5mg 群で 12%、10mg 群で 35%であった。2 年時点までの AML 転化の推定累積リスクは、レナリドミド 5mg 群、10mg 群、プラセボ群でそれぞれ 17%（95%CI、8.7～33.3）、12.6%（95%CI、5.4～27.7）、16.7%（95%CI、8.3～32.0）であった。4 年時点での推定値では、それぞれ 35%（95%CI、21.4～54.6）、31%（95%CI、18.1～48.8）、43.3%（95%CI、27.6～63.1）まで上昇した。レナリドミド 5mg 群、10mg 群、プラセボ群の間では OS の中央値に統計学的有意差はみられなかったが（それぞれ 3.5 年、4.0 年、2.9 年）、RBC-TI を達成した患者の生存期間の中央値（5.7 年；95%CI、3.2～未達）は、非奏効例（2.7 年；95%CI、2.0～4.7）と比べて有意に延長した。最も多くみられた grade 3 または 4 の有害事象は骨髄抑制と深部静脈血栓症（DVT）であった。Grade 3 または 4 の好中球減少は、レナリドミド 5mg 群、10mg 群、プラセボ群で、それぞれ 77%、75%、16%の患者に発生し、血小板減少はそれぞれ 37%、38%、2%に発生した。Grade 3 または 4 の DVT は、レナリドミド 10mg 群で 3 例、プラセボ群で 1 例に発生した²⁸²。

最近の比較解析では、赤血球輸血依存性かつ IPSS Low/INT-1 リスクの del(5q)を伴う MDS 患者を対象として、レナリドミド（上記 2 つの試験データに基づく 295 例）と無治療（多施設の登録から収集した未治療患者のデータに基づく 125 例）の転帰が比較された²⁸³。症例登録内の未治療患者には、赤血球輸血や鉄キレート療法、ESA などによる BSC が行われていた。2 年時点での AML への転化の累積割合はレナリドミドコホートで 7%、無治療コホートで 12%であり、5 年時点での AML への累積割合はそれぞれ 23%と 20%であり、いずれの群でも AML への転化までの期間の中央値は発表時点で未達であった。レナリドミドは、単変量解析と多変量解析のいずれにおいても、AML への転化の有意な因子ではなかった。2 年 OS 割合は、レナリドミドで 90%、

無治療コホートで74%であり、5年OS割合はそれぞれ54%と40.5%であり、OSの中央値はそれぞれ5.2年と3.8年であった ($P=0.755$)²⁸³。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析 (左側を切り捨て) によると、無治療と比べてレナリドミドに死亡リスクの有意な低下との関連が認められた (HR、0.597 ; 95% CI、0.399~0.894 ; $P=0.012$)。死亡リスク低下との関連が認められた他の独立因子は、女性、ヘモグロビン高値、血小板数高値であった。対して、死亡リスクの上昇に関連していた独立因子は、高齢と赤血球輸血総量の高値などであった²⁸³。

del(5q)のない Low または INT-1 リスク MDS の赤血球輸血依存性患者 (214 例) を対象とした第 II 相試験でレナリドミド療法が検討された²⁸⁴。その結果によると、del(5q)がみられない患者の 26% (214 例中 56 例) が中央値 4.8 週間の投与後に TI に達した。TI は中央値で 41 週間にわたり持続した。TI 達成例におけるヘモグロビン上昇度の中央値は 3.2g/dL (範囲 : 1.0~9.8g/dL) であった。50%以上の輸血必要性の低下が、さらに 37 例 (17%) の患者で認められ、全体の血液学的改善率は 43%となった。最も多くみられた grade 3 または 4 の有害事象は、好中球減少 (30%) と血小板減少 (25%) であった。

del(5q)のない IPSS Low または INT-1 リスク MDS の赤血球輸血依存性患者 239 例を対象とした第 III 相国際共同試験で、レナリドミドによる治療の役割が検討された²⁶⁹。レナリドミド投与群 (160 例) はプラセボ投与群 (79 例) と比較して RBC-TI の達成割合が高く (26.9% vs 2.5% ; $P<0.001$)、持続期間の中央値は 31 週間であった (95% CI、20.7~59.1 週間)。8 週間を超えて持続する TI は、レナリドミド群では 27%にみられたのに対し、プラセボ群では 2.5%であった ($P<0.001$)。全体として、90%の患者で 16 週以内に治療効果がみられた。4 単位以上の濃厚赤血球輸血の減少が、レナリドミド投与群の 22%で

みられたのに対し、プラセボ群では減少はみられなかった。治療に関連した死亡の発生率は両群で 2.5%であったが、骨髄抑制の発生率はレナリドミド投与群の方が高かった。レナリドミド投与群とプラセボ群を比較すると、grade 3 または 4 の好中球減少の発生率はそれぞれ 61.9%と 12.7%であり、血小板減少の割合はそれぞれ 35.6%と 3.8%であった²⁶⁹。del(5q)陰性の MDS 患者に対するレナリドミドおよび他の薬剤の有効性を明らかにするため、より長期の臨床試験で評価を行う必要があり、特にレナリドミドに対する反応が得られた MDS 患者のサブグループの特徴を明らかにすることに取り組む必要がある。当 NCCN ガイドライン委員会は、最初の治療で貧血に対する反応が得られなかった、症状を伴う貧血を呈する del(5q)陰性の MDS 患者に対しては、レナリドミドを考慮するよう推奨する。

ESA 難治性で del(5q)陰性の低リスク患者を対象とした第 III 相ランダム化試験では、レナリドミド単剤 (10mg/日を 21 日間、28 日毎) と、レナリドミドを rHu Epo (60,000 U/週) と併用した患者とが比較された²⁸⁵。4 サイクルの治療後に赤血球系の反応がみられたのは、それぞれ 23.1% (95% CI、13.5~35.2) と 39.4% (95% CI、27.6~52.2 ; $P=0.044$) であった。全体の RBC-TI については両群間に統計学的な差はみられなかった (13.8% vs 24.2% ; $P=0.13$)。しかし、重度の赤血球輸血依存性患者 (8 週間で 4 単位を超える赤血球輸血を受ける患者と定義) を除外したサブグループ解析では、rHu Epo を追加した場合に統計学的に有意な改善が認められることから (47% vs 16% ; $P=0.04$)、レナリドミドによって MDS の赤血球前駆細胞の Epo に対する感受性が回復する可能性が示唆される²⁸⁵。

強力な治療法

強力な治療法としては、治療強度の高い導入化学療法と HCT が挙げられる^{3,286}。これらのアプローチには本疾患の自然経過を変える可能性があるが、レジメンに関連した合併症と死亡のリスク増大を伴っている。当委員会は、このような治療は臨床試験下で実施されるべきであると推奨する。比較試験では、MDS において別々の強力化学療法レジメン（イダルビシン、シタラビン、フルダラビンや topotecan をベースとするレジメンなど）間で有益性は示されなかった²⁸⁷。

進行 MDS 患者の骨髄造血前駆細胞では、高度の多剤耐性が生じ²⁸⁸、多くの標準レジメンによる導入化学療法を受けた患者においては奏効割合の低下と奏効期間の短縮をもたらす。そのため、進行期の MDS 患者の治療において、「耐性型 (resistant-type)」AML の治療に使用される化学療法薬およびこの耐性を調節する薬剤の検討がなされている。多剤耐性調節薬を検討する現在進行中の臨床試験は、これまで肯定的な結果^{289,290}と否定的な結果²⁹¹の両方が報告されているため、重要である。

一部の選ばれた MDS 患者、特に高リスク患者では、HLA 適合同胞または適合非血縁ドナーからの同種 HCT が望ましい治療法である²⁹²⁻²⁹⁹。これには、標準および RIC レジメンの両方が含まれる。AzaC、decitabine または他の治療法を移植までのつなぎ治療として用いてもよい。これらの薬剤は、ドナーを確保している患者において HCT を遅らせる目的で用いてはならない。最初の移植後に長期寛解が得られ、その後再発を来した患者では、2 回目の移植またはドナーリンパ球輸注を用いた免疫ベースの治療法を考慮してもよい。重度の血球減少を伴う一部の選択された低リスク MDS 患者 (IPSS INT-1、IPSS-R お

よび WPSS Intermediate) では、同種 HCT も考慮してよい。移植前に寛解導入療法によって寛解に入れるべきか、そうでないかという点については、まだ前方視的に確立されていない³⁰⁰。このような問題に対処するため、比較臨床試験が必要である。

推奨される治療アプローチ

低リスク (IPSS Low、Intermediate-1 ; IPSS-R Very Low、Low、Intermediate ; WPSS Very Low、Low、Intermediate) の患者に対する治療法

臨床的に有意な血球減少または骨髄中の芽球増加がみられる低リスクの患者を対象とした治療選択について、当 NCCN ガイドライン委員会は、このような患者をいくつかのグループに層別化することを推奨する。del(5q)のみを有するか、それに加えて他の細胞遺伝学的異常 (7 番染色体を含むものは除く) を 1 つ有する、症状を伴う貧血の患者は、レナリドミドの投与を受けるべきである。ランダム化臨床試験において、このような患者においてレナリドミドは比較的安全であることと、QOL の転帰が改善することが示されている^{301,302}。この場合のレナリドミドの推奨用量は、10mg/日、21 日間、28 日毎または毎月 28 日間であり、投与開始から 2~4 カ月後に治療効果を評価すべきである。臨床的に有意な好中球数減少または血小板数減少がみられる患者では、注意が必要であり、レナリドミドの用量調節または中止のいずれかを選択する必要に迫られる可能性がある。先に考察した del(5q)を有する患者を対象としたレナリドミドの第 III 相試験では、好中球数低値 (<500/μL) または血小板数低値 (<25,000/μL) の患者は除外されていた²⁸²。del(5q)を有する症状を伴う貧血の患者における代替選択肢の可能性として、sEpo 値が 500mU/mL 以下の症例を対象とした ESA の初回投与などがある。レナリドミドに対する反応がみられない場合、そのような患者の治療選択肢は del(5q)のない患者に対するものを用いるべきである。

del(5q)がなく他の細胞遺伝学的異常が 1 個以内で症状を伴う貧血を有する患者は、sEpo 値に基づいて分類する。500mU/mL 以下の患者には、ESA (rHu Epo またはダルベポエチン) 単剤または ESA+G-CSF の併用による治療を行うべきである (診療アルゴリズムの「関連する貧血の評価/症状を伴う貧血の治療」を参照)。環状鉄芽球割合が 15%未満かつ sEpo 値が 500mU/mL 以下で細胞遺伝学的に正常な患者は、比較的高用量の Epo を投与することで、反応が得られる可能性がある^{197,303,304}。必要な Epo の用量は 40,000~60,000 単位の週 1~2 回の皮下投与である。ダルベポエチン α は、150~300 μ g を 2 週間に 1 回皮下投与で投与すべきである。赤血球系の反応は一般に治療開始から 6~8 週間以内にみられる^{243,305-307}。開始用量がより高用量であれば、より迅速な反応が得られる可能性がある。上述の Epo の推奨用量は、骨髄の反応性が比較的正常と考えられる腎性貧血の治療に必要な用量と比べて、はるかに高い。しかし、高用量で反応がみられた場合は、最小有効量まで減量を試みるのが推奨される。文献では連日または週 2~3 回の投与が支持されている。

Epo またはダルベポエチンの投与を開始する前に、鉄過剰について確認する必要がある。これらの薬剤だけでは反応がない場合は、G-CSF の追加を考慮すべきである。G-CSF (および程度は劣るが GM-CSF) を併用すれば、赤血球前駆細胞の生存が強化されることから、相乗的な赤血球産生促進作用が得られ、赤血球反応割合が著しく上昇することを示したエビデンスがある^{243,304-306}。骨髄中の環状鉄芽球の割合が 15%以上 (かつ sEpo 値が 500mU/mL 以下) の患者群において、Epo またはダルベポエチン単剤では非常に低かった奏効割合が G-CSF 併用下では著しく上昇することから^{243,306}、このような患者では相乗作用が特に明白に現れる。

赤血球系に対する相乗作用のためには、最初好中球減少のあった患者では好中球数を正常化する程度の量、最初好中球減少のなかった患者では好中球数を 2 倍にする程度の比較的低用量の G-CSF が必要である。そのためには、平均して 1~2 μ g/kg の G-CSF を連日または週 1~2 回の頻度で皮下投与する^{243,304-306}。一般的に赤血球の反応は治療の 6~8 週以内に生じる。この期間内に反応がみられない場合、治療不成功と判断し投与を中止すべきである。治療不成功の場合、鉄貯蔵不足を否定するか、あるいは鉄欠乏がある場合は治療を行うべきである。これらの患者では、臨床試験または支持療法も選択肢である。投与前の sEpo 値および過去の赤血球輸血単位数に基づいて Epo+G-CSF への赤血球系の反応を予測する、妥当性の確認された予測モデルが開発されている^{306,308}。内因性 sEpo 値が 500mU/mL を超える患者集団では、本剤による赤血球系反応率が非常に低いことから、このサイトカイン治療は推奨されない。

3 ヶ月以内に反応が得られない患者または反応が消失した患者では、レナリドミドを ESA と併用してよい (一部は G-CSF も併用)。4 ヶ月時点で反応がみられない場合、免疫抑制療法 (ATG 単剤またはシクロスポリンとの併用) が奏効する可能性が高い場合は、免疫抑制療法を考慮する。低リスク MDS 患者のうち免疫抑制療法が最もよい適応となる患者は、1) 60 歳以下で骨髄中の芽球割合が 5%以下の患者、2) 骨髄低形成の患者、3) PNH クローン陽性の患者または 4) STAT-3 変異の細胞傷害性 T 細胞クローンを有する患者である。

反応の可能性が低いと予測された患者または免疫抑制療法で反応が得られなかった患者に対しては、AzaC、decitabine またはレナリドミドによる治療を考慮すべきである。IPSS Low または INT-1 で症状を伴う貧血を有し、Epo に対する反応が得られないと予測されたか実際に反応しなかった MDS 患者を対象とした前方視的な第 II 相試験では、

AzaC の忍容性が高いことが示された³⁰⁹。好中球減少および血小板減少が有害事象であったが（それぞれ患者の 47%と 19%）、これらの毒性は一過性であった。他の非血液毒性は軽度であった。AzaC 治療は試験における患者の 60%で有効であった。メチル化阻害薬またはレナリドミドが無効の患者には、他の関連性のある薬剤の臨床試験への参加、または同種 HCT を考慮すべきである（「高リスクの患者に対する治療法」を参照）

sEpo 値が 500mU/mL を超える貧血患者では、免疫抑制療法の良い適応となるどうかを明らかにするための評価を行うべきである。免疫抑制療法に対する non-responder には、AzaC または decitabine による治療か臨床試験への参加を考慮する。免疫抑制療法に対する反応が期待できない sEpo 値が 500mU/mL を超える患者には、AzaC、decitabine またはレナリドミドによる治療を考慮すべきである。これらの治療に対する non-responder には、臨床試験への参加または同種 HCT を考慮することができる。

症状を伴う貧血がなく、その他の臨床的に重要な血球減少（特に臨床的に重度の血小板減少）があるか骨髄中の芽球割合が高値の患者には、AzaC、decitabine、免疫抑制療法（反応が得られる確率が高い場合）もしくは臨床試験への参加を考慮すべきである。増悪を認めるか反応が得られない場合、重度の血球減少がある一部の低リスク MDS 患者（IPSS INT-1、IPSS-R および WPSS Intermediate の患者）では同種 HCT を考慮することができる。そのような患者では、TPO 作動薬も考慮してよい^{208,310}。本ガイドラインは MDS 患者の治療の枠組みを示すものであるが、治療レジメン開始の意思決定と時期については、疾患の増悪に対して綿密なモニタリングを行い、患者の希望を考慮することが重要であるという点は変わらない。

高リスク（IPSS Intermediate-2、High ; IPSS-R Intermediate、High、Very High ; WPSS High、Very High）の患者に対する治療法

高リスクの患者に対する治療法は、強力な治療法（例、同種 HCT、または強力化学療法）の適応となりうるか否かによって異なる。この決定に関連する臨床的特徴としては、患者の年齢、performance status、主要な併存症がない、心理社会的状態、患者の希望、適切なドナーおよび介護者の有無などが挙げられる。直ちに移植を行ってもよいが、移植前に許容可能な水準まで骨髄中の芽球を減少させるため、つなぎ治療（bridging therapy）を行うこともできる。治療の種類に対する患者の個人的希望も特に考慮する必要がある。それでも、すべての患者に支持療法を行うべきである。

強力な治療法

同種造血細胞移植

移植の適応がある患者では、HLA 適合同胞または HLA 適合非血縁ドナーを考慮することができる。HLA 適合非血縁ドナーでの成績も、HLA 適合同胞ドナーの場合と同程度の水準まで改善されている。臍帯血または HLA 半適合血縁ドナーでの実施が増えてきており、今や HCT は多くの患者にとって実行可能な選択肢の 1 つとなっている。比較的若年の患者には高用量での前処置が採用されるのが一般的であるが、高齢患者には RIC が一般的な戦略となっている³¹¹。

MDS 患者における HCT の時期と患者の選択に関する治療方針の決定を補助するため、ある研究で 60 歳以下の MDS 患者における HLA 適合同胞による HCT の成績が IMRAW/IPSS データベースの無治療 MDS 患者のデータと比較された³¹²。Markov の決断分析を用いた検討により、IPSS INT-2 および High リスクの 60 歳以下の患者では、診断後すぐに

(HLA 適合同胞から) 移植を受けた場合に余命が最も長かった一方、IPSS Low リスク患者では MDS の増悪まで HCT が延期された場合の転帰が最良であった。INT-1 リスク群の患者では、HCT が遅延した場合余命のわずかな延長がみられ、したがって個人別に (例えば血小板数や好中球数に応じて) 決定を行うべきである³¹²。ある後方視的研究では、WHO 分類および WPSS が同種 HCT を受けた患者の転帰に及ぼす影響が検討された¹⁴⁶。データによると、低リスクの患者 (WPSS リスクスコアによる) では同種 HCT 後に良好な結果が得られ、5 年 OS 割合は 80%であった。WPSS スコアの上昇に伴い、HCT 後の 5 年生存割合は漸次低下し、65% (Intermediate)、40% (High)、15% (Very High) となった¹⁴⁶。

2 つの研究^{313,314} と本分野の包括的レビュー^{2 報}^{315,316} から得られた移植に対する RIC に関するデータに基づくと、前処置の種類は一般的に患者の年齢と疾患の状態によって決定される。55~65 歳以上の患者、なかでも骨髄中の骨髄芽球が 10%未満の場合には、一般的に RIC を受けていた。芽球数が高い場合は、HCT 前の腫瘍減量 (debulking) 療法を行うのが一般的であった。比較的若年の患者には、骨髄の芽球割合にかかわらず、大量療法で前処置を行うことが最も多かった。患者の特徴と各施設で使用する特定のレジメンに基づいて、個々の移植専門医が上記アプローチへの変更を考慮することになる。ある文献レビューでいくつかの一般的推奨が提示された³¹⁷。

MDS の高齢患者で同種 HCT を用いることに関するデータは限られているが、年齢だけで適格性を否定してはならないことが研究から示唆されている。骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植の前方視的研究において、造血器腫瘍 (AML、MDS、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫) を有する 60~75 歳の患者 372 例において年齢と非再

発死亡率、OS および PFS との間に関連性が認められないことが示された³¹⁸。この研究で得られた結果は、患者の同種 HCT の適格性を判定する基準として、年齢のみではなく、併存症および疾患の状態を用いることを支持している。

他の後方視的研究でも、同種移植のために RIC を受ける高齢の MDS 患者における移植関連死亡率が評価された^{319,320}。いずれの研究でも死亡率の上昇は認められなかった。De novo MDS 患者 514 例 (60~70 歳) を対象とした後方視的な解析では、RIC 同種移植は、他の移植以外の治療法と比較して、IPSS Low または INT-1 の MDS 患者における余命延長との関連が認められなかった。しかし、IPSS INT-2 または High リスクの MDS 患者では、余命延長の可能性が認められた³²¹。75 歳以上の患者に関しては、利用可能なデータがさらに少ないことが認識されている。

強力化学療法

強力な治療法に適格であるが造血細胞のドナーソースがない患者と骨髄中の芽球数を減らす必要がある患者では、強力な導入化学療法の使用について考慮すべきである³²²。奏効割合と効果持続は標準的な AML と比べると低い、この治療 (特に新規薬剤の臨床試験に参加する場合) は一部の患者に有益と考えられる。腫瘍の減量 (すなわち、骨髄中の芽球割合の低下) を要する、造血細胞ドナーの候補がいる患者では、部分寛解であっても達成できれば HCT の実施に十分である。

強力でない治療

適切な移植ドナーがない患者と強力な治療法の適応がない高リスクの患者では、AzaC、decitabine または関連する臨床試験への参加を考慮すべきである。AzaC の第 III 相ランダム化試験で得られたデータによると、AzaC と従来の治療法との比較で血小板数の大幅な改善が有意

に多く認められたが（33% vs 14% ; $P=0.0003$ ）、好中球数の大幅な改善が得られた割合は AzaC 群と対照群で同程度（19% vs 18%）であった²⁵¹。AzaC または decitabine は、薬剤に対する反応を評価するために、最低でも AzaC で 6 サイクル以上、decitabine で 4 サイクル以上は継続すべきである。臨床的ベネフィットがみられた患者では、メチル化阻害薬による治療を維持療法として継続すべきである。強力な化学療法に不適格な高リスクの患者を対象として BSC と decitabine を比較した第 III 相試験の結果から、PFS と AML への転化について統計学的に有意な改善が示され、さらに、統計学的に有意な差ではなかったものの、OS および無 AML 生存期間にも改善が認められた²⁵³。

第 III 相国際多施設共同ランダム化試験である AZA-001 試験に関する 2 つの報告において、高リスク MDS 患者を対象として AzaC が従来の治療レジメン（conventional care regimen : CCR）と比較された。CCR 群に割り付けられた患者には、プロトコルで規定された CCR の 3 つの選択肢（低用量シタラビン、強力な化学療法、BSC）のうち最も適切なものが用いられた^{323,324}。AzaC による治療では CCR と比較して OS が改善し（HR、0.58 ; 95% CI、0.43~0.77 ; $P<0.001$ ）、血液学的改善を達成した患者の数が多かった（49% vs 29% ; $P<0.0001$ ）³²³。同じ試験の早期の報告では、performance status が良好な高齢患者（75 歳以上と定義）における OS および忍容性の改善が示されている³²⁴。ただし、AzaC と decitabine を直接比較した試験は実施されていないことに留意すべきである。したがって、AzaC が BSC より生存期間の中央値で優れていることを示した第 III 相試験のデータに基づき、当委員会では decitabine よりも AzaC（カテゴリー1）を優先して推奨している。

支持療法単独

予後不良な臨床的特徴を有する患者、または治療にもかかわらず増悪した患者、妥当な特定の抗腫瘍療法のない患者では、十分な支持療法を継続すべきである。

要約

本 NCCN ガイドラインは、レビュー対象としたリスクに基づくデータの広範な評価結果に基づき、MDS 患者の管理に関する最新のアプローチを示したものである。特定の亜型の MDS に対する治療について FDA から承認された 5 つの薬剤は、del(5q)を有する患者に対するレナリドミド、高リスクまたは前治療が無効となった患者に対する AzaC および decitabine、ならびに鉄過剰症の治療における鉄キレート療法としてのデフェラシロクスおよびデフェロキサミンである。しかしながら、MDS 患者集団の大部分には血球減少や自然経過の改善に有効な治療が存在しないことから、支持療法とともに、上記の薬剤および他の新規治療薬の臨床試験への参加が、現在も最も信頼性の高い MDS の管理となっている。MDS における血小板減少の管理に対する血小板産生サイトカインの役割を評価し、治療介入が患者の QOL に及ぼす影響を明らかにすることは重要な課題である^{305,307,308,325,326}。MDS の管理にはこの数年間で改善がみられており、本ガイドラインによって比較臨床試験間での協調を図るための枠組みが提示されることで、更なる進歩につながると予測される。

参考文献

1. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2013: Myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myeloproliferative disorders (CMD), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2016. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=30&pageSEL=sect_30_intro.01.html. Accessed October 12, 2016.
2. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109:1536-1542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17345612>.
3. Greenberg P. The myelodysplastic syndromes. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000;1106-1129.
4. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed January 5, 2018.
5. Kaloutsi V, Kohlmeyer U, Maschek H, et al. Comparison of bone marrow and hematologic findings in patients with human immunodeficiency virus infection and those with myelodysplastic syndromes and infectious diseases. *Am J Clin Pathol* 1994;101:123-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116565>.
6. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257673>.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069254>.
8. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2016;128:2096-2097. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535995>.
9. Brunning R, Bennett J, Flandrin G, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Jaffe E, Harris N, Stein H, et al, eds. *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press 2001;61-73.
10. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
11. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239137>.
12. Brunning R, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008;87-104.
13. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357394>.
14. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088. Erratum. *Blood* 1998;2091:1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058730>.

15. Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331955>.

16. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia* 2012;26:1286-1292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22289990>.

17. Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia* 2011;25:110-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882045>.

18. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. In Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008:124-126.

19. Hasserjian RP, Campigotto F, Klepeis V, et al. De novo acute myeloid leukemia with 20-29% blasts is less aggressive than acute myeloid leukemia with $\geq 30\%$ blasts in older adults: a Bone Marrow Pathology Group study. *Am J Hematol* 2014;89:E193-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042343>.

20. Albitar M, Manshouri T, Shen Y, et al. Myelodysplastic syndrome is not merely "preleukemia". *Blood* 2002;100:791-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130488>.

21. Greenberg P, Anderson J, de Witte T, et al. Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3447-3452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013289>.

22. Bains A, Luthra R, Medeiros LJ, Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential

value for predicting progression to acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 2011;135:62-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173125>.

23. Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000;24:983-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077111>.

24. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Refractory anaemia with excess of blasts (RAEB): analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Br J Haematol* 2006;132:162-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398650>.

25. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006;91:1596-1604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145595>.

26. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594-7603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186598>.

27. Muller-Berndorff H, Haas PS, Kunzmann R, et al. Comparison of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a single-center analysis. *Ann Hematol* 2006;85:502-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715299>.

28. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-1465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021321>.

29. Taskesen E, Havermans M, van Lom K, et al. Two splice-factor mutant leukemia subgroups uncovered at the boundaries of MDS and AML using combined gene expression and DNA-methylation profiling. *Blood* 2014;123:3327-3335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668493>.

30. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015;125:1367-1376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25550361>.

31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.

32. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123:2645-2651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627528>.

33. Meggendorfer M, Bacher U, Alpermann T, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. *Leukemia* 2013;27:1852-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628959>.

34. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2013;45:18-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222956>.

35. Gambacorti-Passerini CB, Donadoni C, Parmiani A, et al. Recurrent ETNK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2015;125:499-503. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25343957>.

36. Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile

myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:937-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832011>.

37. Vardiman JW, Bennett JM, Bain BJ, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008;85-86.

38. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boulton J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med* 2011;365:1384-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995386>.

39. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:6239-6246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998214>.

40. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30:3376-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869879>.

41. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie M. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121:260-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160465>.

42. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20:1472-1478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326804>.

43. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*

2014;371:2488-2498. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837>.

44. Cargo CA, Rowbotham N, Evans PA, et al. Targeted sequencing identifies patients with preclinical MDS at high risk of disease progression. *Blood* 2015;126:2362-2365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392596>.

45. Kwok B, Hall JM, Witte JS, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015;126:2355-2361. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429975>.

46. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995;9:1569-1572. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658725>.

47. Jackson GH, Carey PJ, Cant AJ, et al. Myelodysplastic syndromes in children. *Br J Haematol* 1993;84:185-186. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338777>.

48. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, et al. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003;121:758-767. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780790>.

49. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 2010;150:179-188. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507306>.

50. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, et al. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia* 1996;10:1677-1686. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892666>.

51. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:139-149. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1388043>.

52. Zipursky A, Thorner P, De Harven E, et al. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994;18:163-171. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8139285>.

53. Hasle H, Clausen N, Pedersen B, Bendix-Hansen K. Myelodysplastic syndrome in a child with constitutional trisomy 8 mosaicism and normal phenotype. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;79:79-81. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850757>.

54. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol* 1996;53:99-110. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892734>.

55. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, et al. Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;117:125-131. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704682>.

56. Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2006;43:189-195. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822461>.

57. Zeidler C, Welte K. Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:82-88. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957189>.

58. Salariu M, Miron I, Tansanu I. [Diamond-Blackfan anemia. Case report]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2010;114:420-423. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20700978>.

59. Okcu F, Roberts WM, Chan KW. Bone marrow transplantation in Shwachman-Diamond syndrome: report of two cases and review of

the literature. Bone Marrow Transplant 1998;21:849-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603415>.

60. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood 2009;113:6549-6557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282459>.

61. Maris JM, Wiersma SR, Mahgoub N, et al. Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1. Cancer 1997;79:1438-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9083167>.

62. Aktas D, Koc A, Boduroglu K, et al. Myelodysplastic syndrome associated with monosomy 7 in a child with Bloom syndrome. Cancer Genet Cytogenet 2000;116:44-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616531>.

63. Poppe B, Van Limbergen H, Van Roy N, et al. Chromosomal aberrations in Bloom syndrome patients with myeloid malignancies. Cancer Genet Cytogenet 2001;128:39-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454428>.

64. Derbent M, Oncel Y, Tokel K, et al. Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. Am J Med Genet A 2010;152A:2768-2774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954246>.

65. Tsukahara M, Opitz JM. Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 previously unreported patients. Am J Med Genet 1996;63:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723121>.

66. Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: A report from the Children's Oncology Group. Blood 2007;109:46-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985182>.

67. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. Biochim Biophys Acta 1998;1400:233-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9748598>.

68. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. Blood 2000;95:1588-1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688812>.

69. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol 2003;21:1074-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637473>.

70. Polishchuk AL, Dubois SG, Haas-Kogan D, et al. Response, survival, and toxicity after iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma in preadolescents, adolescents, and adults. Cancer 2011;117:4286-4293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387264>.

71. Weiss B, Vora A, Huberty J, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia following 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for relapsed neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:543-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847321>.

72. Gohring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. Blood 2010;116:3766-3769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802024>.

73. Daghistani D, Toledano SR, Curless R. Monosomy 7 syndrome. Clinical heterogeneity in children and adolescents. Cancer Genet Cytogenet 1990;44:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297685>.

74. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003;102:1997-2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12763938>.
75. Paulsson K, Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathol Biol (Paris)* 2007;55:37-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697122>.
76. Saumell S, Florensa L, Luno E, et al. Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2012;159:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958186>.
77. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Clinical and prognostic significance of trisomy 21 in adult patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1995;9:115-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845005>.
78. Pitman SD, Victorio A, Rowsell E, et al. 5q- syndrome in a child with slowly progressive pancytopenia: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:115-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16679931>.
79. Al-Rahawan MM, Alter BP, Bryant BJ, Elghetany MT. Bone marrow cell cycle markers in inherited bone marrow failure syndromes. *Leuk Res* 2008;32:1793-1799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606449>.
80. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879540>.
81. Carpenter SL, Zimmerman SA, Ware RE. Acute parvovirus B19 infection mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:133-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767207>.
82. Yetgin S, Cetin M, Yenicesu I, et al. Acute parvovirus B19 infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2000;65:276-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073169>.
83. Liu Y, Tang SQ, Liu LZ, et al. [Characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection-associated hematological disorders in children]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;16:574-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549632>.
84. Angotti LB, Post GR, Robinson NS, et al. Pancytopenia with myelodysplasia due to copper deficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:693-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18623212>.
85. Steensma DP. Dysplasia has A differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:310-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015360>.
86. Tandonnet J, Clavel J, Baruchel A, et al. Myeloid leukaemia in children with Down syndrome: report of the registry-based French experience between 1990 and 2003. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:927-933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405513>.
87. Zubizarreta P, Felice MS, Alfaro E, et al. Acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy. *Leuk Res* 1998;22:465-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9652734>.

88. Bierings M, Nachman JB, Zwaan CM. Stem cell transplantation in pediatric leukemia and myelodysplasia: state of the art and current challenges. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007;2:53-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240454>.
89. Shaw PJ, Kan F, Woo Ahn K, et al. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood* 2010;116:4007-4015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671124>.
90. Strahm B, Nollke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011;25:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212791>.
91. Yin CC, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE. Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms--comments on the 2008 WHO classification. *Int J Lab Hematol* 2010;32:461-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626469>.
92. Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;152:677-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623760>.
93. Trobaugh-Lotrario AD, Kletzel M, Quinones RR, et al. Monosomy 7 associated with pediatric acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS): successful management by allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558042>.
94. Jafarzadeh A, Poorgholami M, Izadi N, et al. Immunological and hematological changes in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Clin Invest Med* 2010;33:E271-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926033>.
95. Morita K, Arai S, Kogure Y, et al. Serum LDH is useful to predict prognosis for intermediate-risk myelodysplastic syndrome [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 5255. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/5255>.
96. Gregg XT, Reddy V, Prchal JT. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1493-1495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149237>.
97. Haddad AS, Subbiah V, Lichtin AE, et al. Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica* 2008;93:e1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166767>.
98. Koca E, Buyukasik Y, Cetiner D, et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk Res* 2008;32:495-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706281>.
99. Fong T, Vij R, Vijayan A, et al. Copper deficiency: an important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2007;92:1429-1430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024379>.
100. Prodan CI, Bottomley SS, Vincent AS, et al. Hypocupremia associated with prior vitamin B12 deficiency. *Am J Hematol* 2007;82:288-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16986134>.
101. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 1999;131:401-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498555>.
102. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2013;122:2453-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926297>.

103. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2505-2511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413642>.

104. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533382>.

105. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8500164>.

106. Ware RE, Rosse WF, Howard TA. Mutations within the Piga gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1994;83:2418-2422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8167330>.

107. Battiwalla M, Hepgur M, Pan D, et al. Multiparameter flow cytometry for the diagnosis and monitoring of small GPI-deficient cellular populations. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533383>.

108. Sauntharajah Y, Molldrem JL, Rivera M, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. *Br J Haematol* 2001;112:195-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167802>.

109. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med* 2002;137:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160363>.

110. Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wieder ED, et al. Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic syndrome responsive to immunosuppression. *Blood* 2002;100:3639-3645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393644>.

111. Dhodapkar MV, Li CY, Lust JA, et al. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance? *Blood* 1994;84:1620-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8068951>.

112. Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1979;43:185-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/508627>.

113. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, et al. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 1991;78:161-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1712222>.

114. Maschek H, Georgii A, Kaloutsi V, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 352 patients. *Eur J Haematol* 1992;48:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592101>.

115. Pagliuca A, Layton DM, Manoharan A, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a clinico-morphological study of 10 cases. *Br J Haematol* 1989;71:499-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2640542>.

116. Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, Tefferi A. Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity? *Leuk Res* 2001;25:829-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532514>.

117. Kussick SJ, Fromm JR, Rossini A, et al. Four-color flow cytometry shows strong concordance with bone marrow morphology and cytogenetics in the evaluation for myelodysplasia. *Am J Clin*

- Pathol 2005;124:170-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040286>.
118. van de Loosdrecht AA, Alhan C, Bene MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2009;94:1124-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546437>.
119. Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730-1741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307178>.
120. Wood BL. Myeloid malignancies: myelodysplastic syndromes, myeloproliferative disorders, and acute myeloid leukemia. *Clin Lab Med* 2007;27:551-575, vii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658407>.
121. Wood BL, Arroz M, Barnett D, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72 Suppl 1:S14-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803189>.
122. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica* 2012;97:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315489>.
123. Chan WC, Foucar K, Morice WG, Catovsky D. T-cell large granular lymphocytic leukaemia. In: Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008;272-273.
124. Morgan EA, Lee MN, DeAngelo DJ, et al. Systematic STAT3 sequencing in patients with unexplained cytopenias identifies unsuspected large granular lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2017;1:1786-1789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296824>.
125. Du HY, Pumbo E, Ivanovich J, et al. TERC and TERT gene mutations in patients with bone marrow failure and the significance of telomere length measurements. *Blood* 2009;113:309-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931339>.
126. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood* 2006;107:2680-2685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332973>.
127. Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood* 2007;110:1439-1447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468339>.
128. Michaud J, Wu F, Osato M, et al. In vitro analyses of known and novel RUNX1/AML1 mutations in dominant familial platelet disorder with predisposition to acute myelogenous leukemia: implications for mechanisms of pathogenesis. *Blood* 2002;99:1364-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830488>.
129. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet* 1999;23:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508512>.
130. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011;96:1536-1542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606161>.
131. Quentin S, Cuccuini W, Ceccaldi R, et al. Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of

genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. Blood 2011;117:e161-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325596>.

132. Fadilah SA, Cheong SK, Roslan H, et al. GATA-1 and GATA-2 gene expression is related to the severity of dysplasia in myelodysplastic syndrome. Leukemia 2002;16:1563-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145700>.

133. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Nat Genet 2011;43:1012-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892162>.

134. Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. Br J Haematol 2003;120:251-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542482>.

135. Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor Beta. Acta Haematol 2002;107:113-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919393>.

136. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med 2002;347:481-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181402>.

137. David M, Cross NC, Burgstaller S, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. Blood 2007;109:61-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960151>.

138. Magnusson MK, Meade KE, Nakamura R, et al. Activity of STI571 in chronic myelomonocytic leukemia with a platelet-derived

growth factor beta receptor fusion oncogene. Blood 2002;100:1088-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130532>.

139. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature 2011;478:64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909114>.

140. Jacobs A, Janowska-Wieczorek A, Caro J, et al. Circulating erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1989;73:36-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803975>.

141. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes. Haematologica 1998;83:358-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592987>.

142. Padron E, Garcia-Manero G, Patnaik MM, et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. Blood Cancer J 2015;5:e333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26230957>.

143. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. Br J Haematol 1994;87:746-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986717>.

144. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2007;25:3503-3510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687155>.

145. Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias

on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol 2008;83:765-770. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645988>.

146. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Blood 2008;112:895-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18497321>.

147. Cermak J, Kacirkova P, Mikulenkova D, Michalova K. Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts. Leuk Res 2009;33:1469-1474. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19646756>.

148. Park MJ, Kim HJ, Kim SH, et al. Is International Prognostic Scoring System (IPSS) still standard in predicting prognosis in patients with myelodysplastic syndrome? External validation of the WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) and comparison with IPSS. Eur J Haematol 2008;81:364-373. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637029>.

149. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica 2011;96:1433-1440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659359>.

150. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-2465. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740453>.

151. Zeidan AM, Sekeres MA, Garcia-Manero G, et al. Comparison of risk stratification tools in predicting outcomes of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azanucleosides.

Leukemia 2016;30:649-657. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464171>.

152. Sohn SK, Ahn JS, Kim Y-K, et al. Role of hypomethylating agents for patients with lower-risk myelodysplastic syndrome defined by IPSS and IPSS-R. Blood 2013;122:2782-2782. Available at:
<http://www.bloodjournal.org/content/122/21/2782>.

153. de Swart L, Smith A, Johnston TW, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. British Journal of Haematology 2015;170:372-383. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13450>.

154. Mishra A, Corrales-Yepez M, Ali NA, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. Am J Hematol 2013;88:566-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605934>.

155. Valcarcel D, Sanz G, Ortega M, et al. Use of newer prognostic indices for patients with myelodysplastic syndromes in the low and intermediate-1 risk categories: a population-based study. Lancet Haematol 2015;2:e260-266. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688236>.

156. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. Leuk Res 2014;38:57-64. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238640>.

157. Messa E, Gioia D, Evangelista A, et al. High predictive value of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R): An external analysis of 646 patients from a multiregional Italian MDS registry [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 1702. Available at:
<http://www.bloodjournal.org/content/120/21/1702>.

158. Valcarcel D, Sanz G, Ortega M, et al. Identification of poor risk patients in low and intermediate-1 (Int-1) IPSS MDS with the new Ipsr index and comparison with other prognostic indexes. A study by the Spanish Group of MDS (GESMD) [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 702. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/702>.

159. Ok CY, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Application of the international prognostic scoring system-revised in therapy-related myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia. Leukemia 2014;28:185-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787392>.

160. Komrokji R, Zeidan A, Ali NA, et al. Risk stratification of therapy-related myelodysplastic syndromes (T-MDS): A report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium [abstract]. 13th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes 2015; Washington, D.C.: April 29-May 22, 2015 [abst. MDS2015-1107]. Available at:

161. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. J Clin Oncol 2013;31:2671-2677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796988>.

162. Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. Blood 2014;123:2333-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558201>.

163. van Spronsen MF, Ossenkoppele GJ, Holman R, van de Loosdrecht AA. Improved risk stratification by the integration of the revised international prognostic scoring system with the myelodysplastic syndromes comorbidity index. Eur J Cancer

2014;50:3198-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454415>.

164. Pfeilstocker M, Tuechler H, Sanz G, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. Blood 2016;128:902-910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27335276>.

165. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008;22:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079733>.

166. Pomares H, Sánchez-Ortega I, Alonso E, et al. Validation of the Low Risk Prognostic Scoring System (LR-PSS) in Patients with VERY Low, Low and Intermediate Risk IPSS-R Myelodysplastic Syndrome. Results from a Single Center. Blood 2015;126:2902-2902. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2902>.

167. Komrokji R, Ramadan H, Al Ali N, et al. Validation of the Lower-Risk MD Anderson Prognostic Scoring System for Patients With Myelodysplastic Syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15 Suppl:S60-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297280>.

168. Sekeres MA, Elson P, Tiu RV, et al. Validating the Lower-Risk MD Anderson Prognostic Scoring System (LR-PSS) and the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for patients with myelodysplastic syndromes [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 1720. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/1720>.

169. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714648>.

170. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-3627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030381>.

171. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220272>.

172. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:2428-2436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690417>.

173. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014;28:2206-2212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695057>.

174. Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153-1158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415852>.

175. Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2012;44:53-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158538>.

176. Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3578-3584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389253>.

177. Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45:942-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832012>.

178. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015;126:233-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957392>.

179. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood* 2012;119:569-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096241>.

180. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25:1147-1152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494260>.

181. Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014;124:2705-2712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224413>.

182. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51:1086-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933333>.

183. Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:1971-1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519010>.

184. Mallo M, Del Rey M, Ibanez M, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol* 2013;162:74-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23614682>.

185. Jadersten M, Saft L, Pellagatti A, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica* 2009;94:1762-1766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797731>.

186. Mohamedali AM, Alkhatibi H, Kulasekararaj A, et al. Utility of peripheral blood for cytogenetic and mutation analysis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2013;122:567-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760614>.

187. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:602-606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407314>.

188. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011;29:2240-2246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537048>.

189. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010;21:114-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605505>.

190. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009;33:1594-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324411>.

191. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:729-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336740>.

192. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96:441-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134982>.

193. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671-3674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090046>.

194. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609072>.

195. Greenberg P, Baer M, Bennett J et al. NCCN Practice Guidelines for Myelodysplastic Syndromes, Version 1, 2001, In "The Complete Library of NCCN Guidelines [CD-ROM]," Rockledge, PA; 2001.

196. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013;122:3879-3883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24307720>.

197. Greenberg P. The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Int J Ped Hem-Onc* 1997;4:231-238. Available at:

198. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Increased peripheral platelet destruction and caspase-3-independent programmed cell death of bone marrow megakaryocytes in myelodysplastic patients. *Blood* 2005;105:3472-3479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542580>.

199. Tamura H, Ogata K, Luo S, et al. Plasma thrombopoietin (TPO) levels and expression of TPO receptor on platelets in patients with

myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998;103:778-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858230>.

200. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6952920>.

201. Zwierzina H, Rollinger-Holzinger I, Nuessler V, et al. Endogenous serum thrombopoietin concentrations in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 1998;12:59-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9436921>.

202. Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. Leuk Lymphoma 2013;54:321-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906162>.

203. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol 2010;28:437-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008626>.

204. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. Blood 2010;116:3163-3170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631375>.

205. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. Cancer 2011;117:992-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20945323>.

206. Wang ES, Lyons RM, Larson RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1

risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. J Hematol Oncol 2012;5:71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190430>.

207. Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, et al. Development and validation of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2014;167:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039607>.

208. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. Cancer 2014;120:1838-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706489>.

209. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. Br J Haematol 2017;178:906-913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28616874>.

210. 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;35:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688394>.

211. Will B, Kawahara M, Luciano JP, 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;114:3899-3908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710504>.

212. Oliva EN, Santini V, Alati C, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: Interim results on efficacy, safety and quality of life of an international, multicenter prospective, randomized,

trial. Blood 2015;126:91-91. Available at:
<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/91>.

213. Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol 2017;4:e127-e136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162984>.

214. Khan M, Kristy B, Kadia T, et al. Efficacy and safety of eltrombopag for treatment of patients with myelodysplastic syndromes after hypomethylating-agent failure: A phase 2 clinical trial. Blood 2015;126:1691-1691. Available at:
<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1691>.

215. Mittelman M, Platzbecker U, Afanasyev B, et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018;5:e34-e43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29241762>.

216. Hashimoto S, Toba K, Fuse I, et al. Thrombopoietin activates the growth of megakaryoblasts in patients with chronic myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndrome. Eur J Haematol 2000;64:225-230. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776693>.

217. Luo SS, Ogata K, Yokose N, et al. Effect of thrombopoietin on proliferation of blasts from patients with myelodysplastic syndromes. Stem Cells 2000;18:112-119. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742383>.

218. Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:91-96. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403408>.

219. Farquhar MJ, Bowen DT. Oxidative stress and the myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 2003;77:342-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774921>.

220. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. Ann N Y Acad Sci 1998;850:191-201. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9668540>.

221. Jaeger M, Aul C, Sohngen D, et al. [Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes]. Beitr Infusionsther 1992;30:464-468. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284762>.

222. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. N Engl J Med 1981;304:319-324. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6777701>.

223. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. Blood 2003;101:91-96. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393528>.

224. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2007;31 Suppl 3:S2-6. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037415>.

225. Mainous AG, 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2014;167:720-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048454>.

226. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. Blood 2003;101:15-19. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393526>.

227. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256427>.
228. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996;94:288-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759889>.
229. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101:4632-4639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576333>.
230. Food and Drug Administration. Prescribing information. Desferal® (deferoxamine mesylate) for injection USP. 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016267s050lbl.pdf. Accessed October 12, 2016.
231. Food and Drug Administration. Prescribing information. EXJADE® (deferasirox) tablets for oral suspension. 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021882s019lbl.pdf. Accessed October 12, 2016.
232. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361:1597-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12747879>.
233. Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818273>.
234. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451251>.
235. Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI, et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2010;34:1560-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615548>.
236. List AF, Baer MR, Steensma DP, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:2134-2139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547607>.
237. Food and Drug Administration. Prescribing information. FERRIPROX® (deferiprone) tablets, for oral use. 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021825s011lbl.pdf. Accessed October 12, 2016.
238. Greenberg PL, Rigsby CK, Stone RM, et al. NCCN Task Force: Transfusion and iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 9:S1-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064286>.
239. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol* 2006;133:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681638>.
240. Musto P, Lanza F, Balleari E, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic

syndromes. Br J Haematol 2005;128:204-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638854>.

241. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2006;107:2807-2816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115424>.

242. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. Ann Oncol 2005;16:1921-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16166176>.

243. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9639501>.

244. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2008;26:3607-3613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559873>.

245. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood 2008;111:574-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940203>.

246. Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, et al. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. Ann Hematol 2013;92:621-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358617>.

247. Tehranchi R, Fadeel B, Schmidt-Mende J, et al. Antiapoptotic role of growth factors in the myelodysplastic syndromes: concordance between in vitro and in vivo observations. Clin Cancer Res 2005;11:6291-6299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16144933>.

248. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. Leuk Res 2008;32:1049-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191202>.

249. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). Blood 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564636>.

250. Phurrough S, Jacques L, Ciccanti M, et al. Decision memo for erythropoiesis stimulating agents (ESAs) for non-renal disease indications (CAG-00383N). Centers for Medicare and Medicaid Services 2007. Available at: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=203&ver=12&NcaName=Erythropoiesis+Stimulating+Agents+&bc=BEAAAAAIAAAA&>.

251. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230772>.

252. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer 2006;106:1794-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532500>.

253. Lubbert M, Suci 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;29:1987-1996. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483003>.

254. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011120>.

255. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;24:3895-3903. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921040>.

256. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117:2697-2702. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656747>.

257. 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;27:1850-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255328>.

258. Martin MG, Walgren RA, Procknow E, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2009;84:560-564. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650118>.

259. Lubbert M, Wijermans P, Kunzmann R, et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001;114:349-357. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529854>.

260. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000;18:956-962. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694544>.

261. van den Bosch J, Lubbert M, Verhoef G, Wijermans PW. The effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (Decitabine) on the platelet count in patients with intermediate and high-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2004;28:785-790. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15203276>.

262. Saba HI, Lubbert M, Wijermans PW. Response Rates of Phase 2 and Phase 3 Trials of Decitabine (DAC) in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005;106:2515-. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/106/11/2515>.

263. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007;109:265-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133405>.

264. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007;109:52-57. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882708>.

265. Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et

de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol* 2012;30:4533-4540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109707>.

266. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:255-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543327>.

267. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1211-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252125>.

268. Lubbert M, Bertz H, Ruter B, et al. Non-intensive treatment with low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC) prior to allogeneic blood SCT of older MDS/AML patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:585-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363531>.

269. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol* 2016;34:2988-2996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354480>.

270. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753188>.

271. Deeg HJ, Jiang PY, Holmberg LA, et al. Hematologic responses of patients with MDS to antithymocyte globulin plus etanercept correlate with improved flow scores of marrow cells. *Leuk Res* 2004;28:1177-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380342>.

272. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99:699-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9401087>.

273. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297-1302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242494>.

274. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149672>.

275. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1570-1574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176872>.

276. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:430-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812672>.

277. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14712285>.

278. Alsultan A, Goldenberg NA, Kaiser N, et al. Tacrolimus as an alternative to cyclosporine in the maintenance phase of immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia in children.

Pediatr Blood Cancer 2009;52:626-630. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148946>.

279. Macartney C, Freilich M, Odame I, et al. Complete response to tacrolimus in a child with severe aplastic anemia resistant to cyclosporin A. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:525-527. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058202>.

280. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703420>.

281. Nimer SD. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. *J Clin Oncol* 2006;24:2576-2582. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735711>.

282. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol* 2014. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813620>.

283. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia* 2012. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257782>.

284. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893227>.

285. 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;30:897-905. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26500139>.

286. Tricot G, Boogaerts MA. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986;63:477-483. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3730285>.

287. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001;98:3575-3583. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739159>.

288. Sonneveld P, van Dongen JJ, Hagemeijer A, et al. High expression of the multidrug resistance P-glycoprotein in high-risk myelodysplasia is associated with immature phenotype. *Leukemia* 1993;7:963-969. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100604>.

289. Advani R, Saba HI, Tallman MS, et al. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia with combination chemotherapy plus the multidrug resistance modulator PSC 833 (Valspodar). *Blood* 1999;93:787-795. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920827>.

290. Wattel E, Solary E, Hecquet B, et al. Quinine improves results of intensive chemotherapy (IC) in myelodysplastic syndromes (MDS) expressing P-glycoprotein (PGP). Updated results of a randomized study. *Groupe Francais des Myelodysplasies (GFM) and Groupe GOELAMS. Adv Exp Med Biol* 1999;457:35-46. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500778>.

291. Greenberg PL, Lee SJ, Advani R, et al. Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic

syndrome: a phase III trial (E2995). J Clin Oncol 2004;22:1078-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020609>.

292. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. Blood 1993;82:677-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8329721>.

293. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). Br J Haematol 1990;74:151-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180469>.

294. Demuyneck H, Verhoef GE, Zachee P, et al. Treatment of patients with myelodysplastic syndromes with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA-identical sibling and alternative donors. Bone Marrow Transplant 1996;17:745-751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8733692>.

295. Jurado M, Deeg HJ, Storer B, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome after conditioning with busulfan and fractionated total body irradiation is associated with low relapse rate but considerable nonrelapse mortality. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8:161-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939606>.

296. Kerbauy DM, Chyou F, Gooley T, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:713-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125642>.

297. Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1998;92:1910-1917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731047>.

298. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. Leukemia 2006;20:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270037>.

299. Wallen H, Gooley TA, Deeg HJ, et al. Ablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults 60 years of age and older. J Clin Oncol 2005;23:3439-3446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824415>.

300. Fukumoto JS, Greenberg PL. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:179-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979321>.

301. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, et al. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. Leuk Res 2013;37:259-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273538>.

302. Oliva EN, Latagliata R, Lagana C, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. Leuk Lymphoma 2013;54:2458-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432724>.

303. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7833279>.

304. 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;87:4076-4081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639764>.

305. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054036>.

306. Hellstrom-Lindberg E, Negrin 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9375752>.

307. Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P, et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2005;84:167-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592833>.

308. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648074>.

309. Fili C, Malagola M, Follo MY, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2013;19:3297-3308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596104>.

310. Platzbecker U, Wong RS, Verma A, et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-

blind, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e417-426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686043>.

311. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005;105:1810-1814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459007>.

312. 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;104:579-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039286>.

313. Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:246-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215785>.

314. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28:1878-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212255>.

315. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:597-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252532>.

316. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:137-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167676>.

317. Deeg H, Sandmaier, BM Who is fit for allogeneic transplantation? Blood 2010;116:4762-4770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702782>.

318. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. JAMA 2011;306:1874-1883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045765>.

319. Kroger N. Allogeneic stem cell transplantation for elderly patients with myelodysplastic syndrome. Blood 2012;119:5632-5639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504927>.

320. Bokhari SW, Watson L, Nagra S, et al. Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hemopoietic progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47:528-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743502>.

321. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. J Clin Oncol 2013;31:2662-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797000>.

322. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. Cancer 2001;92:1999-2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596013>.

323. Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial.

Haematologica 2013;98:1067-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23585522>.

324. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (>= 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol 2010;76:218-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451404>.

325. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2002;20:2441-2452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011121>.

326. Thomas M. Health-Related Quality of Life for those with myelodysplastic syndrome: Conceptualization, measurement and implications. In: Greenberg PL, Editor, Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances: Cambridge University Press, Cambridge, England; 2006:263-295.