

*Dariusz Kata, Sławomira Kyrzcz-Krzemień

Zespoły mielodysplastyczne – współczesna diagnostyka, klasyfikacja i leczenie

Część II: Opcje terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych

Myelodysplastic syndromes – current diagnostic approach, classification and treatment

Part II: Therapeutic options in myelodysplastic syndromes

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

Streszczenie

W ostatniej dekadzie dokonał się istotny postęp w zakresie leczenia zespołów mielodysplastycznych. Aktualnie strategie leczenia dostosowane są do zakładanych celów terapeutycznych w obrębie każdej z grup klasyfikacyjnych i uwzględniają kategorie prognostyczne ryzyka wg IPSS lub WPSS. Chorzy z grupy niskiego i pośredniego ryzyka wg IPSS (z wyjątkiem zespołu 5q-), wymagający przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, powinni być leczeni czynnikami stymulującymi erytropoezę. U chorych z aberracją chromosomalną del(5q), wykazującymi zależność od przetoczeń z powodzeniem stosuje się lenalidomid. U wybranych chorych z grupy ryzyka pośredniego wskazane jest rozważenie leczenia immunosupresyjnego. Chorzy z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego mają wskazania do allotransplantacji komórek krwiotwórczych (*hematopoietic stem cell transplantation* – alloHSCT). Chorzy z tych grup ryzyka nie zakwalifikowani do alloHSCT powinni otrzymywać leki demetylujące, w szczególności azacytydynę, która wydłuża przeżycie chorych na MDS wyższego ryzyka. Wszyscy pacjenci, w zależności od potrzeb powinni otrzymywać leczenie wspomagające: przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych, antybiotykoterapię +/- G-CSF, chelatory żelaza. Aktualnie trwają również badania nad leczeniem kombinowanym oraz nowymi lekami ingerującymi w istotne szlaki wewnątrzkomórkowe u chorych z MDS. Wstępne wyniki są obiecujące.

Słowa kluczowe: zespoły mielodysplastyczne, klasyfikacja WHO, IPSS, WPSS, allotransplantacja komórek krwiotwórczych, cząsteczki stymulujące erytropoezę, lenalidomid, leki demetylujące, leczenie wspomagające

Summary

Over the last decade significant advances in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) have been made. Current treatment strategies are tailored based on the therapeutic goals within each classification and prognostic risk groups according to IPSS or WPSS. Patients at low or moderate risk, as per IPSS (except 5q- syndrome), requiring erythrocyte concentrate transfusions should be treated with erythropoietic stimulating agents. Lenalidomide has been successfully used for patients with the del(5q) chromosomal abnormality who are also transfusion dependent. In selected moderate-risk patients immunosuppressive treatment should be considered. Patients at moderate 2 and high risk should be considered for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Patients from these risk groups, not qualified for alloHSCT, should receive demethylating agents, particularly azacitidine which demonstrates a survival advantage in patients with higher-risk MDS. In all patients, supportive treatment should be instituted as needed: erythrocyte concentrate transfusion, platelet concentrate, antibiotic therapy +/- G-CSF, iron chelators. Combination therapies and newer single agents targeting the important cellular pathways are currently being explored for treatment of MDS with promising results.

Key words: myelodysplastic syndromes, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, erythropoietic stimulating agents, lenalidomide, demethylating agents, supportive care

WSTĘP

Wyniki leczenia zespołów mielodysplastycznych w większości przypadków nadal pozostają niesatysfakcjonujące, jakkolwiek w ostatniej dekadzie doko-

nał się istotny postęp w tym zakresie. W wyborze metod terapeutycznych decydującą rolę odgrywa kategoria ryzyka według IPSS. Ponadto wiek i stan biologiczny pacjenta są istotnymi determinantami,

ponieważ wpływają na możliwość tolerowania określonych sposobów leczenia, a zwłaszcza intensywniejszej terapii cytostatycznej.

KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Skuteczność leczenia MDS ocenia się wg kryteriów zaproponowanych przez Chesona i wsp. w 2000 r. z późniejszą ich modyfikacją z 2006 r. (tab. 1) (1, 2). Kryteria te służą do oceny całkowitej (*complete remission* – CR) lub częściowej remisji (*partial remission* – PR) oraz do oceny odpowiedzi hematologicznej w zakresie poszczególnych linii komórkowych u osób, które nie uzyskały CR lub PR. Obecnie, nie ma wymogu uzyskania prawidłowej komórkowości szpiku, jak również całkowitego ustąpienia zmian dysplastycznych, aby rozpoznać remisję, gdyż nawet u zdrowych osób w niewielkiej puli komórek można obserwować cechy morfologiczne odpowiadające dysplazji.

OPCJE TERAPEUTYCZNE U CHORYCH NA MDS

Leczenie pacjentów z grupy ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg IPSS

Chorzy w tych grupach ryzyka charakteryzują się relatywnie długim przeżyciem i w niewielkim odsetku przypadków dochodzi do progresji do OBSz. U części pacjentów z cytopenią (cytopeniami) niewielkiego stopnia można nie stosować żadnego leczenia, w przypadku znacznego obniżenia parametrów hematologicznych rekomenduje się stosowanie leczenia wspomagającego. W wybranych przypadkach stosuje się terapię immunosupresyjną lub z użyciem leków immunomodulujących (lenalidomid).

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Leczenie wspomagające/objawowe, któremu powinni być poddawani wszyscy chorzy na MDS, niezależnie od stratyfikacji prognostycznej, obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych KKCz w przypadku klinicznie istotnej niedokrwistości lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku nasilonej trombocytopenii, względnie krwawień spowodowanych małopłytkowością, jak również stosowanie antybiotykoterapii, podawanie granulopoetyn (G-CSF) u chorych z granulocytopenią i współistniejącymi zakażeniami (3) oraz czynników pobudzających erytropoezę. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do transplantacji komórek krwiotwórczych, zaleca się zastosowanie preparatów napromienianych. Częstość przetoczeń KKCz waha się od 2 j. co kilka miesięcy do 2 j./na tydzień. W przypadku pacjentów uzależnionych od przetoczeń i nadmiernie akumulujących żelazo zalecana jest jego stała chelatacja. Leczenie chelatujące jest wskazane u tych chorych z przeładowaniem żelaza, którzy mogą z takiej terapii odnieść korzyść. Do grupy tej zaliczają się chorzy na MDS leczeni przetoczeniami KKCz, mający dobre lub względnie dobre rokowanie, w tym osoby chore na RA, RARS i zespół 5q- wg klasyfikacji WHO oraz pacjenci w grupie ryzyka niskiego i pośredniego 1 wg IPSS. Zgodnie z opinią ekspertów polskich (4) leczenie chelatorami żelaza należy rozpoczynać, jeśli chory otrzymał > 24 j. KKCz i stężenie ferrytyny > 1000 µg/l lub jeśli przetaczanie KKCz trwa dłużej niż 1 rok i stężenie ferrytyny > 1000 µg/l. Leki chelatujące żelazo wskazane są również u chorych, będących kandydatami do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, jeśli stężenie ferrytyny przekracza 1000 µg/l, nawet gdy chory leczony jest przetoczeniami krwi krócej niż 1 rok (4).

Obecnie dostępne są trzy leki chelatujące żelazo: deferoksamina, deferypron i deferasyroks (4, 5).

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych wg International Working Group 2006 r.

Kategoria	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi ≥ 4 tygodnie)
Całkowita remisja	≤ 5% mieloblastów w szpiku, prawidłowe dojrzewanie komórek dopuszczalna przetrwała dysplazja krew obwodowa: Hb ≥ 11g/dl; neutrofile ≥ 1,0 × 10 ⁹ /L; Plt ≥ 100 × 10 ⁹ ; blasty 0%
Częściowa remisja	wszystkie CR kryteria z wyjątkiem: redukcja liczby blastów w szpiku ≥ 50%, ale > 5%
Stabilizacja przez 8 tygodni	brak CR i PR ale też bez progresji
Progresja	gdy przed leczeniem < 5% blastów: ≥ 50% wzrost liczby blastów do > 5% 5-10%: ≥ 50% wzrost liczby blastów do > 10% 10-20%: ≥ 50% wzrost liczby blastów do > 20% 20-30%: ≥ 50% wzrost liczby blastów do > 30% lub jedno z poniższych: redukcja stężenia Hgb ≥ 2 g/dl zależność od przetoczeń ≥ 50% obniżenie liczby Plt lub neutrofilii w porównaniu z PR lub CR
Poprawa hematologiczna	Kryteria odpowiedzi (czas trwania ≥ 8 tygodni)
Odpowiedź czerwonokrwinkowa	Wzrost stężenia Hgb ≥ 1,5 g/dl (przed leczeniem Hgb < 11 g/dl) redukcja liczby przetoczeń KKCZ o ≥ 4 j./8 tygodni
Odpowiedź płytkowa (przed leczeniem < 100 × 10 ⁶ /L)	wzrost liczby płytek o ≥ 30 × 10 ⁹ /L (przed leczeniem > 20 × 10 ⁹ /L) wzrost liczby płytek o ≥ 30 × 10 ⁹ /L (przed leczeniem > 20 × 10 ⁹ /L) wzrost liczby płytek o 100% (z < 20 × 10 ⁹ przed leczeniem do > 20 × 10 ⁹ po leczeniu)
Odpowiedź granulocytowa	≥ 100% wzrost liczby neutrofilii i bezwzględna liczba (neutrofile przed leczeniem < 1,0 × 10 ⁹ /L) > 0,5 × 10 ⁹ /L

Substancja chelatująca łączy się z wolnym żelazem oraz związanym w ferrytynie i hemosyderynie tworząc nietoksyczny związek, który jest usuwany z organizmu z moczem lub stolcem. Zgodnie z zaleceniami EMEA (*European Medicines Agency*) leczenie należy rozpoczynać od podania deferoksaminy w dawce 25-40 mg/kg c. c. podskórnie we wlewie 12-godzinny przez 5 dni w tygodniu. O ile nie można zastosować deferoksaminy w 12-godzinnej infuzji lub jeśli wystąpi nietolerancja leku lub brak efektów leczenia, należy podać deferasyroks. Lek ten stosuje się w dawce 20-40 mg 1 × dz. doustnie. Deferypron nie jest polecany u chorych na MDS, gdyż może nasilać granulocytopenię wyjściowo u nich obecna (4, 5).

CZĄSTECZKI STYMULUJĄCE ERYTROPOEZĘ

Niedokrwistość jest najczęstszym objawem u chorych na MDS i występuje u około 90% pacjentów z grupy niskiego lub pośredniego 1 ryzyka, a 30-50% pacjentów staje się uzależnionych od przetoczeń KKCz. (6).

Zastosowanie cząsteczek pobudzających erytropoezę (*erythropoiesis stimulating agents* – ESA), do których należą ludzkie rekombinowane erytropoetyny (epoetyna α i β) oraz forma długodziałająca – darbepoetyna, wskazane jest w przypadku niedokrwistości objawowej, gdy oczekiwany czas przeżycia jest długi i leczenie ma na celu zmniejszenie liczby transfuzji KKCz. Zastosowanie ESA jest zalecane szczególnie u pacjentów, u których zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) wynosi < 2 j./miesiąc a stężenie endogennej erytropoetyny nie przekracza 500 IU/l. W każdym przypadku należy również ocenić stężenia żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ i skorygować ich niedobór.

Opublikowana w 2008 r. przez Moyo i wsp. metaanaliza obejmująca 30 badań u 1314 chorych na MDS, z zastosowaniem epoetyny alfa lub darbepoetyny, wykazała, że całkowita odpowiedź wynosiła odpowiednio 57,6 i 59%. Jako czynniki predykcyjne dla odpowiedzi wskazano: stężenie endogennej EPO < 500 IU/l, podtyp FAB (RA lub RARS) (7). W pracy tej wykazano również korzyść ze stałego dawkowania epoetyny niezależne od wagi chorego, nie stwierdzono również zwiększenia ryzyka powikłań hematologicznych i incydentów sercowo-naczyniowych lub transformacji do OBSz. W metaanalizie 15 badań obejmujących 741 chorych wykazano ponadto przewagę stosowania epoetyna alfa w monoterapii w dawce 60 000-80 000 j. (65% odpowiedzi) w stosunku do dawkowania standardowego 30 000-40 000 j. (49%) (8). U pacjentów leczonych z użyciem ESA odpowiedź w zakresie układu czerwono-krwinkowego występuje zwykle w ciągu 6-8 tygodni leczenia (9-12). Jeśli nie uzyskuje się odpowiedzi po zastosowaniu ESA, należy rozważyć dodanie G-CSF. Istnieją dane z piśmiennictwa, że granulopoetyna ta wykazuje synergistyczne działanie erytropoetyczne w skojarzeniu z ESA (9-11, 13). W pracach, w których oceniano długoterminowe stosowanie ESA z lub bez

G-CSF u pacjentów z MDS, nie wykazano negatywnego wpływu tej metody leczenia na czas przeżycia chorych lub progresję do OBSz (14-16).

Zgodnie z przedstawionymi w 2010 r. wytycznymi grupy włoskiej (17) u chorych na MDS z niskim i pośrednim 1 ryzykiem wg IPSS, u których stężenie hemoglobiny jest < 10 g/dl i stężenie endogennej EPO < 500 IU/l należy rozważyć podanie epoetyny α , β lub darbepoetyny. Zaleca się stosowanie epoetyny w stałej dawce wynoszącej 60 000-80 000 j. 1 x/tydz. s.c., natomiast dawkowanie darbepoetyny powinno wynosić 300 μ g 1 x/tydz. bądź 500 μ g 1 x na 2-3 tyg. Leczenie powinno trwać przez 12 tygodni z możliwością wydłużenia do 20 tygodni. Podczas terapii epoetyną wskazane jest uzupełnienie żelaza, najlepiej w formie preparatów dożylnych, gdy wysycenie transferyny jest < 20%. W sytuacji korzystnej odpowiedzi na leczenie epoetyną należy zmniejszać dawkę preparatu tak, aby utrzymywać stężenie Hb od 10 do 12 g/dl. Dodanie G-CSF w formie iniekcji 3 x w tygodniu 5 μ g/kg c. c., należy rozważyć u chorych, u których zapotrzebowanie na KKCz jest < 2 j./miesiąc, stężenie endogennej EPO < 500 IU/l i nie odpowiada na samą epoetynę.

LECZENIE MODYFIKUJĄCE ODPOWIEDŹ BIOLOGICZNĄ I TERAPIA IMMUNOSUPRESYJNA

Dostępne obecnie leki modyfikujące odpowiedź biologiczną obejmują: globulinę antytymocytową (*antithymocyte globulin* – ATG), antylimfocytową (*antilymphocyte globulin* – ALG), cyklosporynę, talidomid, lenalidomid.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

W wybranych przypadkach zespołów mielodysplastycznych skutecznym postępowaniem może być zastosowanie terapii immunosupresyjnej (TIS) z użyciem ATG lub ALG z lub bez cyklosporyny A (CsA). W analizie Sloanda i wsp. spośród 129 pacjentów leczonych ATG, 39 osób (30%) odpowiedziało na terapię, a 9% uzyskało CR (18). Poważne skutki uboczne związane z toksycznością wystąpiły u 9% pacjentów. Korzystną odpowiedź na leczenie obserwowano u 18 z 74 pacjentów (24%) leczonych tylko ATG; u 20 z 42 osób (48%) leczonych ATG i CsA oraz u 1 z 13 osób (8%) leczonych CsA. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 3 lata (zakres od 3 miesięcy do 10 lat), a mediana czasu całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) – 10,5 lat. Wśród czynników predykcyjnych wpływające na odpowiedź wskazano: młodszy wiek (poniżej 60. r.ż.), obecności allelu HLA-DR15 i zastosowanie kombinacji leków ATG + CsA. Nie wykazano związku odpowiedzi z komórkowością szpiku przed terapią, obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii czy też z ANC (18).

Zgodnie z wytycznymi panelu ekspertów polskich wskazania (wszystkie muszą być spełnione) do zastosowania TIS w leczeniu MDS obejmują: MDS pośredniego ryzyka 1, bez klonalnych zaburzeń kariotypowych

i bez obecności sideroblastów pierścieniowatych, wiek chorego < 60. r.ż. i fenotyp HLA-DR15, okres substytucji KKCz < 6 miesięcy. Nie ma przekonujących danych, aby zalecać TIS w MDS o niskim ryzyku wg IPSS (4).

W terapii zaleca się stosowanie połączenia ATG z CsA zamiast monoterapii, gdyż wykazano że odsetek odpowiedzi klinicznych jest statystycznie znamienne wyższy dla leczenia skojarzonego w porównaniu z samą ATG (54% vs 29%, $p = 0,004$; w analizie wielowariantowej $p = 0,048$) (18, 19). Z uwagi na lepiej udokumentowaną skuteczność wskazane jest stosowanie w TIS ATG zamiast ALG (20-22). ATG powinno podawać się w dawce 40 mg/kg/dobę w infuzji dożylniej 4-8 godzinnej, od 1 do 4 dnia w połączeniu z CsA w dawce 12 mg/kg/dobę doustnie, w dwóch dawkach podzielonych od 1 do 180 dnia. W trakcie stosowania CsA obowiązuje monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz stężenia CsA w surowicy krwi; zaleca się utrzymywanie go w granicach 200-400 ng/ml w teście RIA. Skuteczność TIS należy ocenić w oparciu o badanie morfologii krwi, trepanobiopsję szpiku i analizę cytogenetyczną komórek szpiku po 6 i 12 miesiącach od podania ostatniej dawki ATG. W przypadku nieskuteczności jednego kursu TIS można zastosować drugi cykl; brak odpowiedzi klinicznej po 2 cyklach stanowi przesłankę do zmiany leczenia.

LEKI IMMUNOMODULUJĄCE – LENALIDOMID

Lenalidomid jest lekiem immunomodulującym drugiej generacji, pochodną talidomidu, charakteryzującym się dwójakim mechanizmem działania u chorych z MDS. W postaciach z del(5q) selektywna supresja złośliwego klonu powodowana przez lenalidomid wynika w głównej mierze z pośredniego lub bezpośredniego hamowania dwóch istotnych dla regulacji cyklu komórkowego fosfataz: Cdc25 i PP2A; pod względem ich ekspresji patologiczne komórki charakteryzuje haplotypowa niewydolność (haploinsuficjencja), będąca skutkiem tej delecji (23). Ważną rolę w oddziaływaniu lenalidomidu na komórki dysplastycznego klonu odgrywa również zahamowanie ekspresji szeregu białek uczestniczących w ich podziale (cytokinezie) (24). W przypadkach MDS bez del(5q) lenalidomid promuje natomiast erytropoezę, najprawdopodobniej w wyniku odblokowania unieczynnionej w tym schorzeniu drogi aktywacji białek przekazniczych STAT5 przez zależne od ligandu (EPO) kinazy Lyn i Jak-2, jak również stymulację syntezy hemoglobiny płodowej w puli komórek CD34+ (25, 26).

W 2005 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zatwierdziła lenalidomid na podstawie wyników międzynarodowego badania II fazy (MDS-003) do leczenia chorych zależnych od przetoczeń KKCz, zaliczonych do grupy niskiego i pośredniego 1 ryzyka wg IPSS, z del(5q) jako izolowaną aberracją cytogenetyczną lub współistniejącą z innymi zaburzeniami (27). W badaniu rejestracyjnym uczestniczyło 148 pacjentów. Spośród nich 64% miało postać RA lub RARS MDS,

zaś 81% charakteryzowało się niskim lub pośrednim 1 ryzykiem wg IPSS. 2/3 pacjentów wykazywało izolowaną del(5q), ale tylko 26% spełniało kryteria zespołu 5q-. 73% pacjentów przeszło wcześniej nieskuteczne leczenie erytropoetyną, 58% otrzymywało terapię cytotoksyczną.

Pierwszych 46 chorych pobierało lenalidomid w dawce 10 mg/d. przez 21 dni w cyklach 28-dniowych przez okres 24 tygodni. Po modyfikacji protokołu badawczego pozostali pacjenci otrzymywali lenalidomid w dawce 10 mg/dz. podawany codziennie. W wyniku leczenia 99 (67%) pacjentów uniezależniło się od przetoczeń KKCz, a u dalszych 13 (9%) chorych doszło do zmniejszenia co najmniej o 50% konieczności transfuzji. Mediana czasu do ustąpienia konieczności przetoczeń wynosiła ok. 1 miesiąca (4,6 tygodnia), przy medianie wzrostu stężenia Hgb o 5,4 g/l. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi klinicznej wyniosła 2 lata (27, 28). Spośród pacjentów z izolowaną del(5q), 49 (77%) uzyskało odpowiedź cytogenetyczną, w tym 45% – całkowitą. U chorych z del(5q) i jedną dodatkową aberracją chromosomalną odsetek uzyskanych odpowiedzi był niższy i wyniósł 67%, przy 40% odpowiedzi całkowitych. Wśród pacjentów ze złożonym kariotypem połowa osiągnęła odpowiedź cytogenetyczną (27). Zgodnie z badaniem Lista i wsp. uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla długości całkowitego przeżycia (HR, 5,295; $P < 0,001$) i ryzyka progresji do OBSz u chorych z del(5q). Estymowane 10-letnie ryzyko rozwoju OBSz wyniosło 15% u pacjentów z odpowiedzią cytogenetyczną w porównaniu z 67% w grupie chorych, u których odpowiedź ta nie wystąpiła lub była niemożliwa do oceny ($P = 0,010$) (29).

Wstępne dane z badania MDS-004 wskazują, że terapia lenalidomidem nie zwiększa ryzyka progresji do OBSz w porównaniu z placebo (30).

Wśród obserwowanych objawów niepożądanych terapii lenalidomidem, pojawiających się najczęściej w pierwszych 8 tygodniach leczenia, należy wymienić istotną (3-4 stopień wg WHO) neutropenię, występującą u 55% leczonych chorych, małopłytkowość (44%), niedokrwistość (7%), wysypkę (6%) i biegunkę (3%) (27, 28). W przypadku wystąpienia agranulocytozy (ANC < 0,5 G/l) i/lub małopłytkowości < $50 \times 10^9/l$ wskazane jest przerwanie podawania lenalidomidu do czasu regeneracji parametrów krwi obwodowej. Odnowę granulopoezy można wspomagać G-CSF, jakkolwiek profilaktyczne stosowanie granulopoejiny nie jest niezbędne dla bezpiecznego stosowania lenalidomidu (31). Terapię lenalidomidem należy wznowić rozpoczynając od niższej dawki, tj. 5 mg/dz. U chorych z wywiadem zakrzepowo-zatorowym zaleca się w trakcie leczenia lenalidomidem prowadzenie profilaktyki wtórnej z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych. Nie zaleca się stosowania aspiryny z uwagi na częste występowanie małopłytkowości w trakcie terapii lenalidomidem chorych z MDS z del(5q). W trakcie leczenia lenalidomidem należy ponadto kontrolować

klirens kreatyniny; gdy obniży się poniżej 50 ml/min wskazane jest zmniejszenie dawki leku do 5 mg/dz. (32). W przypadku utrzymywania się wysokich stężeń ferrytyny zaleca się leczenie chelatujące.

Lenalidomid odznacza się skutecznością także w przypadku MDS bez del(5q), co zostało wykazane w niedawno zakończonym badaniu II fazy MDS-002, w którym uczestniczyło 214 chorych zależnych od przetoczeń KKCz z MDS w większości z grupy o niskim i pośrednim 1 ryzyku wg IPSS (79% pacjentów) (33).

Łączny odsetek poprawy hematologicznej zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (*International Working Group* – IWG) z 2000 r. wynosił 43%. 56 (26%) pacjentów uzyskało niezależność od przetoczeń po medianie długości leczenia wynoszącej 4,8 tygodni. Niezależność od transfuzji utrzymywała się przez 41 tygodni (mediana). Mediana wzrostu stężenia hemoglobiny wynosiła 3,2 g/dL (zakres 1,0 do 9,8 g/dL) dla osób, które uzyskały niezależność od przetoczeń. Ponad 50% redukcja koniecznych przetoczeń KKCz została stwierdzona u kolejnych 37 pacjentów (17%). IWG zaleca w związku z tym rozważenie leczenia lenalidomidem w przypadku objawowej niedokrwistości u pacjentów z MDS bez del(5q), u których niedokrwistość nie została skorygowana po wstępnym leczeniu.

Zgodnie z wytycznymi grupy ekspertów polskich pacjenci z del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid w dawce 10 mg/dz. doustnie przez 21 dni, z 7-dniową przerwą, w cyklach co 28 dni (4).

Leczenie zaawansowanych postaci zespołów mielodysplastycznych (ryzyko pośrednie 2 i wysokie wg IPSS)

Pacjentów z zaawansowanymi postaciami zespołów mielodysplastycznych charakteryzuje stosunkowo krótki czas przeżycia i wysokie ryzyko transformacji do OBSz. Zalicza się do tej grupy MDS: postaci RAEB wg klasyfikacji WHO oraz chorych należących do grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego wg IPSS, jak również pacjentów z ryzykiem pośrednim, wysokim i bardzo wysokim wg WPSS (score 2-6). Złym rokowaniem obarczeni są ponadto chorzy z anomalią chromosomu 7 i wobec tego postępowanie lecznicze powinno być takie jak u chorych na postacię zaawansowane MDS, niezależnie od kategorii zespołu wg klasyfikacji WHO i grupy ryzyka.

Przeszczepianie komórek hematopoetycznych w zespołach mielodysplastycznych

Allogeniczne przeszczepianie komórek hematopoetycznych (*Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation* – AlloHSCT) pozostaje nadal jedyną opcją terapeutyczną potencjalnie prowadzącą do wyleczenia u chorych z zaawansowanymi postacia-

mi MDS. Autologiczne przeszczepienie nie ma większego zastosowania u chorych z rozpoznaniem MDS ze względu na biologię tych chorób i można je rozważać jedynie – najlepiej w ramach badań klinicznych – u pacjentów poddanych intensywnej chemioterapii, która doprowadziła do uzyskania przez nich całkowitej remisji hematologicznej. Ze względu na dużą heterogenność poszczególnych postaci MDS zagadnieniem szczególnie istotnym jest właściwa kwalifikacja chorych do procedury transplantacyjnej. Uważa się, że do AlloHSCT wcześniej kwalifikowani winni być chorzy z wysokim i pośrednim 2 ryzykiem choroby wg IPSS, natomiast u osób z grupy niskiego ryzyka korzystne może być opóźnienie transplantacji do czasu istotnej progresji choroby (34). W kwalifikacji do transplantacji powinno się również uwzględniać występujące aberracje cytogenetyczne, a zwłaszcza obecność złożonych zaburzeń kariotypu (≥ 3) lub też anomalii chromosomu 7, gdyż niekorzystna cytogenetyka jest silnym negatywnym predyktorem dla czasu całkowitego przeżycia i ryzyka nawrotu po AlloHSCT (35). Przyjętą ogólnie górną granicą wieku kwalifikującego do alloHSCT jest 60. r.ż., przy uwzględnieniu stanu ogólnego oraz współistniejących chorób, jakkolwiek w cytowanej wyżej retrospektywnej analizie Lima i wsp., obejmującej 1333 pacjentów z MDS poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu (38% pacjentów) lub o zredukowanej intensywności (62% chorych) 4-letnie przeżycie całkowite nie różniło się istotnie w grupach osób < 60. r.ż. i > 60. r.ż. U starszych pacjentów występowało jednakże zwiększone ryzyko nawrotu choroby po AlloHSCT (32% vs 41%, HR 1,32, $p = 0,02$). W przygotowaniu do transplantacji preferowane ze względu na wiek i stan biologiczny pacjentów jest leczenie kondycjonujące o zredukowanej intensywności (*reduced intensity conditioning* – RIC) lub niemieloablacyjne, jednakże przy blastozie w szpiku powyżej 10% wskazane jest zastosowanie terapii w pełni ablacyjnej (36), bądź też wstępne leczenie cytoredukcyjne z użyciem leków demetylujących przed wdrożeniem RIC.

U chorych z cechami nadmiernego gromadzenia żelaza wskazane jest przy stężeniu ferrytyny powyżej >1000 $\mu\text{g/l}$ zastosowanie leczenia chelatującego. Zalecenie to podyktowane jest obserwacjami, że przeładowanie żelazem pogarsza w znaczący sposób wyniki transplantacji komórek krwiotwórczych. Wysokie stężenie ferrytyny (> 1000 $\mu\text{g/l}$) przed allotransplantacją istotnie zwiększa śmiertelność związaną z leczeniem, skraca całkowite przeżycie, zwiększa częstość rozwoju zespołu niedrożności zatokowej wątroby (*sinusoidal obstruction syndrome* – SOS) i ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (*acute Growth versus Host Disease* – a GVHD) (37, 38, 39).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zastosowanie alloHSCT jako metody terapeutycznej w MDS wymaga dużego doświadczenia zespołu leczącego i dobrego przygotowania chorych do tej procedury, pomimo to 3-4-letnie przeżycie wolne od choroby udaje się uzyskać jedynie u 30-40% chorych poddanych tym zabiegom (40).

LEKI DEMETYLUJĄCE

Metylacja DNA odgrywa ważną rolę w regulacji ekspresji genów, szczególnie genów supresorowych, zarówno w guzach litych jak i nowotworach układu krwiotwórczego, w tym w MDS. Za proces ten odpowiadają metyltransferazy DNA (*DNA methyltransferase* – DNMT), które uczestniczą we wbudowywaniu grupy metylowej w pozycji 5 cytozyny, powodując powstanie 5-metyl-cytozyny w obrębie tzw. wysp CpG (cytozyna – fosfodiester guaniny), często występujących w promotorowych regionach genów (41, 42).

Hipermetylacja DNA powoduje obniżenie ekspresji genów supresorowych w komórkach nowotworowych. W przypadku MDS istotną rolę patogenetyczną odgrywa hipermetylacja regionu promotora genu CDKN2B, kodującego białko inhibitorowe kinazy zależnej od cyklin p15^{INK4b} (43).

Leki demetylujące (hipometylujące) wiążąc się z DNMT obniżają ich aktywność, w kolejnych cyklach leczenia coraz bardziej zmniejszając stan hipermetylacji DNA, co prowadzi do ponownego uaktywnienia się kluczowych genów supresorowych. W leczeniu MDS stosuje się 5-azacytidynę (azacytydynę) i 5-aza-2'-deoxycytidynę (decytabinę). Leki te poza działaniem demetylującym wykazują również aktywność cytotoksyczną, która w przypadku np. 5-azacytydyny polega na wbudowywaniu się do RNA i w formie zredukowanej do difosforanu 5-azadeoksytydyny do DNA jądra komórkowego, co skutkuje rozbięciem poliribosomów i zaburzeniem funkcji akceptorowej tRNA, wiodącym do upośledzenia syntezy białek, jak również zahamowaniem syntezy DNA (44).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy Aza-001, przeprowadzone u 358 chorych z MDS z pośrednim 2 lub wysokim wskaźnikiem ryzyka wykazało uzyskanie lepszych wyników leczenia azacytydyną w porównaniu ze stosowaniem konwencjonalnej intensywnej chemioterapii, niskich dawek arabinozydu cytozyny lub leczenia wspomagającego. W grupie leczonej azacytydyną osiągnięto wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS, mediana 24 miesiące) w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię konwencjonalną (mediana 15 miesięcy, $p < 0,0001$). Po dwóch latach żyło 51% pacjentów (95% CI, 42,1-58,8) leczonych azacytydyną i 26% osób (18,7-34,3), u których stosowano leczenie konwencjonalne. Wskaźnik CR w grupie chorych otrzymujących azacytydynę wynosił 17% a odsetek całkowitych odpowiedzi 49%. (45). Znamienne wyższy odsetek pacjentów leczonych azacytydyną uzyskał również niezależność od przetoczeń w porównaniu z innymi formami terapii (45% vs 11%; $p < 0,0001$). Ważną obserwacją jest również istotne wydłużenie czasu przeżycia u chorych ze zmianami cytogenetycznymi -7/del(7q) w grupie leczonej azacytydyną (mediana OS 13,1 miesiąca) w porównaniu do chorych leczonych konwencjonalnie (mediana OS 4,6 miesiąca; $p = 0,003$) (46). Lek ten zmniejsza

także ryzyko transformacji do OBSz w porównaniu z terapią wspomagającą (45).

Azacytydynę należy stosować w dawce 75 mg/m² podskórnie, przez kolejnych 7 dni (31). Cykle leczenia powtarza się co 28 dni. Odpowiedź na leczenie uzyskuje się zwykle po trzech lub więcej cyklach terapii. Po uzyskaniu odpowiedzi, leczenie należy kontynuować aż do progresji lub wystąpienia toksyczności (31, 47).

Azacytydyna jest lekiem preferowanym z uwagi na swą wyższą skuteczność w stosunku do drugiego środka hipometylującego – decytabiny, która zwiększa częstość odpowiedzi u chorych na zaawansowane postaci MDS (wskaźnik CR – 9% a odpowiedzi całkowitej – 30%), poprawia jakość życia i zmniejsza ilość koniecznych przetoczeń, jak również opóźnia czas do wystąpienia transformacji białaczkowej oraz wydłuża czas wolny od zdarzeń, lecz nie przedłuża całkowitego przeżycia chorych w porównaniu z terapią konwencjonalną (48, 49).

W ostatnim okresie w obliczu sukcesu leków demetylujących zainicjowano szereg badań klinicznych I i II fazy oceniających skuteczność terapii kombinowanej z wykorzystaniem inhibitorów DNMT i leków o innym mechanizmie działania, takich jak inhibitor deacetylazy histonów – vorinostat (50), lenalidomid (51), gemtuzumab ozogamycyny (52), romiplostym (53) i in. Raportowana wstępnie skuteczność tych protokołów w zakresie odsetka całkowitych odpowiedzi sięga 71-86% (50, 51). Obserwacje te wymagają potwierdzenia w szerszej zakrojonych badaniach klinicznych III fazy.

CHEMIOTERAPIA

U chorych na zaawansowane postaci MDS stosuje się również protokoły chemioterapeutyczne przewidziane dla OBSz. Najczęściej leczenie indukujące remisję obejmuje podanie daunorubicyny w dawce 45-60mg/m²w dniach 1-3 i arabinozydu cytozyny w dawce 100-200 mg/m² w dniach 1-7 dni. U chorych > 60. r.ż. z reguły ogranicza się intensywność leczenia stosując ww. cytostatyki w mniejszej dawce: daunorubicyna 45/m² przez 2 dni i arabinozyd cytozyny 100 mg/m² przez 5 dni. Wyniki leczenia są podobne jak u osób starszych, chorych na OBSz. Dłuższe przeżycie uzyskuje jedynie ok. 10-20% pacjentów. Często u chorych nie kwalifikujących się do intensywniejszego leczenia ze względu na stan biologiczny, uwarunkowany wiekiem i współistniejącymi schorzeniami, podaje się arabinozyd cytozyny w małych dawkach, np. 10-20 mg/m² 2 × dz. s.c. przez 7-10 dni. Wyniki leczenia są zwykle niezadowolające, odsetek uzyskanych CR wynosi ok. 10% (4)

Obiecującym lekiem cytostatycznym, wkraczającym ostatnio do terapii MDS, wydaje się być clofarabina, analog nukleozydu adeninowego, hamujący syntezę i procesy naprawcze DNA. W badaniu Faderla i wsp. zastosowanie tego leku u chorych z MDS z pośrednim 2 i wysokim ryzykiem wg IPSS, opornych na wcześniejsze leczenie inhibitorami DNMT, pozwoliło uzyskać 47% odpowiedzi, w tym 30% CR (54).

PIŚMIENNICTWO

- 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.
- 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: 419-25.
- Greenberg PL: The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Int J Ped Hem-Onc* 1997; 4: 231-238.
- Dwilewicz-Trojaczek J, Podolak-Dawidziak M et al.: Leczenie poprzeczeniowego przeładowania żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne. Zalecenia ekspertów polskich. *Acta Haematol Pol* 2010; 41: 95-100.
- Goldberg SL: Novel treatment options for transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007; 31 (suppl. 3): S16-S22.
- Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M: Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2006; 91: 1588-1590.
- Moyo V, Lefebvre P, Duh MS et al.: Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008; 87: 527-536.
- Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F et al.: An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009; 115: 706-715.
- 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.
- Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Begguin Y et al.: Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with G-CSF plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long term follow-up on 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68-75.
- Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al.: Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: Proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344-351.
- 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.
- Negrin RS, Stein R, Doherty K et al.: Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human G-CSF plus erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996; 87: 4076-4081.
- Miller KB, Kim HT, Greenberg P et al.: Phase III prospective randomized trial of EPO with or without G-CSF versus supportive therapy alone in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS): results of the ECOG-CLSG Trial (E1996). *Blood* 2004; 104: 24 (abstract).
- 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.
- 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.
- Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E et al.: Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GIT-MO practice guidelines. *Leuk Res* 2010; 34: 1576-88.
- Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N and Barrett J: Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2505-2511.
- Broliden PA, Dahl, I-M, Hast R et al.: Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91: 667-670.
- Saunthararajah Y, Nakamura R, Wesley R et al.: A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2003; 102: 3025-3027.
- Moldrem JJ, Leifer E, Bahceci E et al.: Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Int Med* 2002; 137: 156-163.
- Saunthararajah Y, Nakamura R, Nam Jun-Mo 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.
- Wei S, Chen X, Rocha K et al.: A critical role for phosphatase haplodeficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 12974-12979.
- Matsuoka A, Tochigi A, Kishimoto M et al.: Lenalidomide induces cell death in an MDS-derived cell line with deletion of chromosome 5q by inhibition of cytokines Leukemia 24: 748-755.
- Moutouh-De Parseval LA, Verhelle D, Glezer E et al.: Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cells. *J Clin Invest* 2008; 118 (1): 248-258.
- List AF, Estes M, Williams A et al.: Lenalidomide (CC-5013; Revlimid) promotes erythropoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS) by CD45 protein tyrosine phosphatase (PTP) inhibition (abstract). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108 (11): Abstract 1360.
- List A, Dewald G, Bennett J et al.: Hematologic and cytogenetic response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New Engl J Med* 2006; 355: 1456-1465.
- List A, Kurtin S, Roe DJ et al.: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352: 549-557.
- List A, Wride K, Dewald G et al.: Cytogenetic response to lenalidomide is associated with improved survival in patients with chromosome 5q deletion. *Leuk Res* 2007; 31 (suppl. 1): 38.
- Fenau P, Giagounidis A, Selleslag D et al.: RBC transfusion independence and safety profile of lenalidomide 5 or 10 mg in pts with low- or Int-1-risk MDS with del5q: results from a randomized phase III trial (MDS-004) (abstract 944). *Blood* 2009; 114: 22.
- Blum W: How much? How frequent? How long? A clinical guide to new therapies in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:314-21.
- Komrokji RS, Lancet JE, List AF: Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes: An Erythropoiesis-Stimulating Agent or More? *Curr Hematol Malig Rep* 2010 5:9-14.
- 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.
- 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.
- Lim Z, Brand R, Martino R et al.: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 405-411.
- Martino R, Iacobelli S, Brand R et al.: Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-846.
- Armand P, Kim HT, Cutler CS et al.: Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586-4588.
- De Witte T: Iron toxicity and chelation therapy in allogeneic SCT. *Leuk Res* 2009; 33 (suppl. 1): S23.
- Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A et al.: Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and second-

- dary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010; 95: 476-84.
40. Cutler C: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 325-9.
 41. Frommer M, McDonald LE, Millar DS et al.: A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89: 1827-31.
 42. Delgado S, Gomez M, Bird A et al.: Initiation of DNA replication at CpG islands in mammalian chromosomes. *Embo J* 1998; 17: 2426-35.
 43. Esteller M, Corn PG, Baylin SB et al.: A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3225-9.
 44. Mahesh Kumar KN: Azacitidine: A novel drug for myelodysplastic syndrome. *Indian J Pharmacol* 2005; 37: 414-415.
 45. 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.
 46. Mufti GJ, Fenaux P, Hellström-Lindberg E et al.: Treatment of high-risk MDS patients (pts) with -7/del(7q) with azacitidine (AZA) versus conventional care regimens (CCR): Effects on overall survival (OS) (Abstract 7033). *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl. 15): 380.
 47. 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; on line.
 48. 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.
 49. Wijermans P, Suci S, Baila L et al.: Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups (abstract 226). *Blood* 2009; 114 (22).
 50. Silverman LR, Verma A, Odchimar-Reissig R et al.: Phase I trial of the combination of the epigenetic modulators vorinostat and azacitidine (azaC) in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). An update from the NY Cancer Consortium (Abstract P131). *Leukemia Research* 2009; 33 (Suppl. 1), S135-S136.
 51. Sekeres MA, List AF, Cuthbertson D et al.: Final results from a phase I combination study of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) (Abstract 221). *Blood* 112: 88-89.
 52. Michaelis LC, Shafer D, Barton K et al.: Azacitidine and low-dose gemtuzumab ozogamycin for the treatment of poor-risk acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS), including relapsed, refractory disease (Abstract 1034). *Blood* 2009; 114.
 53. Kantarjian H, Giles F, Greenberg P, Paquette R et al.: Effect of romiplostim in patients (pts) with low or intermediate risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving azacitidine (Abstract 224). *Blood* 2008; 112: 89-90.
 54. Faderl S, Garcia-Manero G, Ravandi F et al.: Oral (po) and intravenous (iv) clofarabine for patients (pts) with myelodysplastic syndrome (MDS) (Abstract 222). *Blood* 2008; 112: 89.

otrzymano/received: 24.03.2011
zaakceptowano/accepted: 11.05.2011

Adres/address:

*Dariusz Kata

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice
tel.: (32) 259-12-81
e-mail: klinhem@sum.edu.pl