

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Leczenie zespołów mielodysplastycznych wysokiego ryzyka u dorosłych wg rekomendacji European LeukemiaNet

Treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in adults according to European LeukemiaNet recommendations

Agnieszka Wierzbowska*, Agnieszka Pluta

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 14.08.2014

Zaakceptowano: 12.11.2014

Dostępne online: 20.11.2014

Słowa kluczowe:

- zespół mielodysplastyczny
- leczenie
- allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych
- leki hipometylujące

Keywords:

- Myelodysplastic syndrome
- Treatment
- Allogeneic stem cell transplantation
- Hypomethylating agents

ABSTRACT

High-risk myelodysplastic syndromes (MDS) are defined by patients who fall into Intermediate-2 or High-risk group categories in the International Prognostic Scoring System or High/Very high in the revised IPSS (R-IPSS). High-risk MDS carry a major risk of progression to acute myeloid leukemia and short survival. Standard therapies include allogeneic stem cell transplantation, induction therapy (AML-like) and hypomethylating agents. This article presents recent European LeukemiaNet recommendations for treatment of high-risk MDS.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Do zespołów mielodysplastycznych (MDS; *myelodysplastic syndromes*) wysokiego ryzyka zalicza się MDS w stopniu

pośrednim-2 i wysokim wg klasyfikacji IPSS (*International Prognostic Scoring System*) lub wysokim i bardzo wysokim wg poprawionej klasyfikacji IPSS (R-IPSS). Mediana całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*) u nieleczonych chorych z tej grupy wynosi około 12 m-cy, a u 33% w przebiegu choroby

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 91-315 Łódź, Polska. Tel.: +48 42 6895191; fax: +48 42 6895192.

Adres email: agawierzbowska@wp.pl (A. Wierzbowska).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.11.002>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML; *acute myeloid leukemia*) [1, 2].

W 2014 roku panel ekspertów *European LeukemiaNet*, w oparciu o wyniki dotychczas opublikowanych badań, opracował rekomendacje dotyczące standardów diagnostyki i leczenia MDS [3]. Do określenia siły rekomendacji wykorzystano kryteria opracowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group* (Tab. I) [4].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych wytycznych leczenia MDS wysokiego ryzyka wg rekomendacji *European LeukemiaNet*.

Leczenie zespołów mielodysplastycznych wysokiego ryzyka

Celem leczenia MDS wysokiego ryzyka jest zmiana naturalnego przebiegu choroby i wydłużenie OS. Obecnie jedyną opcją terapeutyczną stwarzającą szansę na wyleczenie jest allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (alloHSCT; *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Głównym ograniczeniem tej metody jest zaawansowany wiek chorych w chwili rozpoznania (mediana 70 lat) [5]. Ponadto, choroby współistniejące dodatkowo często uniemożliwiają kwalifikację chorego do alloHSCT. Przed podjęciem decyzji o wyborze optymalnej opcji terapeutycznej należy uwzględnić zarówno czynniki ryzyka związane z chorobą (grupa ryzyka IPSS i ryzyko cytogenetyczne), jak i czynniki ryzyka związane z pacjentem (wiek, stan ogólny

wg WHO i indeks chorób dodatkowych) [3]. Decyzje terapeutyczne zależą od faktu, czy chory jest kandydatem do alloHSCT, czy nie. U chorych poniżej 65.–70. rż., w dobrym stanie ogólnym, (WHO 0–2), bez niekorzystnych aberracji cytogenetycznych i z niskim indeksem chorób współistniejących (np. HCT-CI <3) należy rozważyć możliwość wykonania allo-HSCT. Leczenie chorych, którzy nie kwalifikują się do tej procedury, szczegółowo zostanie omówione poniżej. Algorytm strategii leczenia MDS wysokiego ryzyka wg rekomendacji panelu ekspertów *European LeukemiaNet* przedstawiono na rycinie 1 [3].

Leczenie chorych kwalifikujących się do alloHSCT

Wyniki retrospektywnej analizy obejmującej 387 chorych z MDS wskazują, że wykonanie transplantacji od dawcy rodzinnego (MRD; *matched related donor*) umożliwia przeżycie 5 lat bez objawów choroby u 36–44% chorych z pośrednim-2 ryzykiem wg IPSS oraz u 28–30% chorych z wysokim ryzykiem wg IPSS [6]. W badaniu grupy IBMTR w oparciu o modelu Markova wykazano, że u chorych z MDS wysokiego ryzyka jak najwcześniejsze wykonanie alloHSCT wiąże się z największą szansą dłuższego przeżycia [7].

Uważa się, że wiek powyżej 60 lat w momencie transplantacji jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu przeżycia wolnego od objawów choroby (DFS; *disease free survival*). Jednakże, analizy wielowariantowe dwóch retrospektywnych badań nie potwierdziły wpływu wieku pacjenta na OS, DFS, śmiertelność niezwiązaną z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) i ryzyko nawrotu po transplantacji u chorych na MDS [8, 9]. Dlatego też obecnie uważa się, że alloHSCT można rozważać jako opcję terapeutyczną zarówno u chorych młodszych (<60. rż.), jak i w wyselekcjonowanej populacji chorych starszych (60–70 lat).

AlloHSCT a wybór dawcy

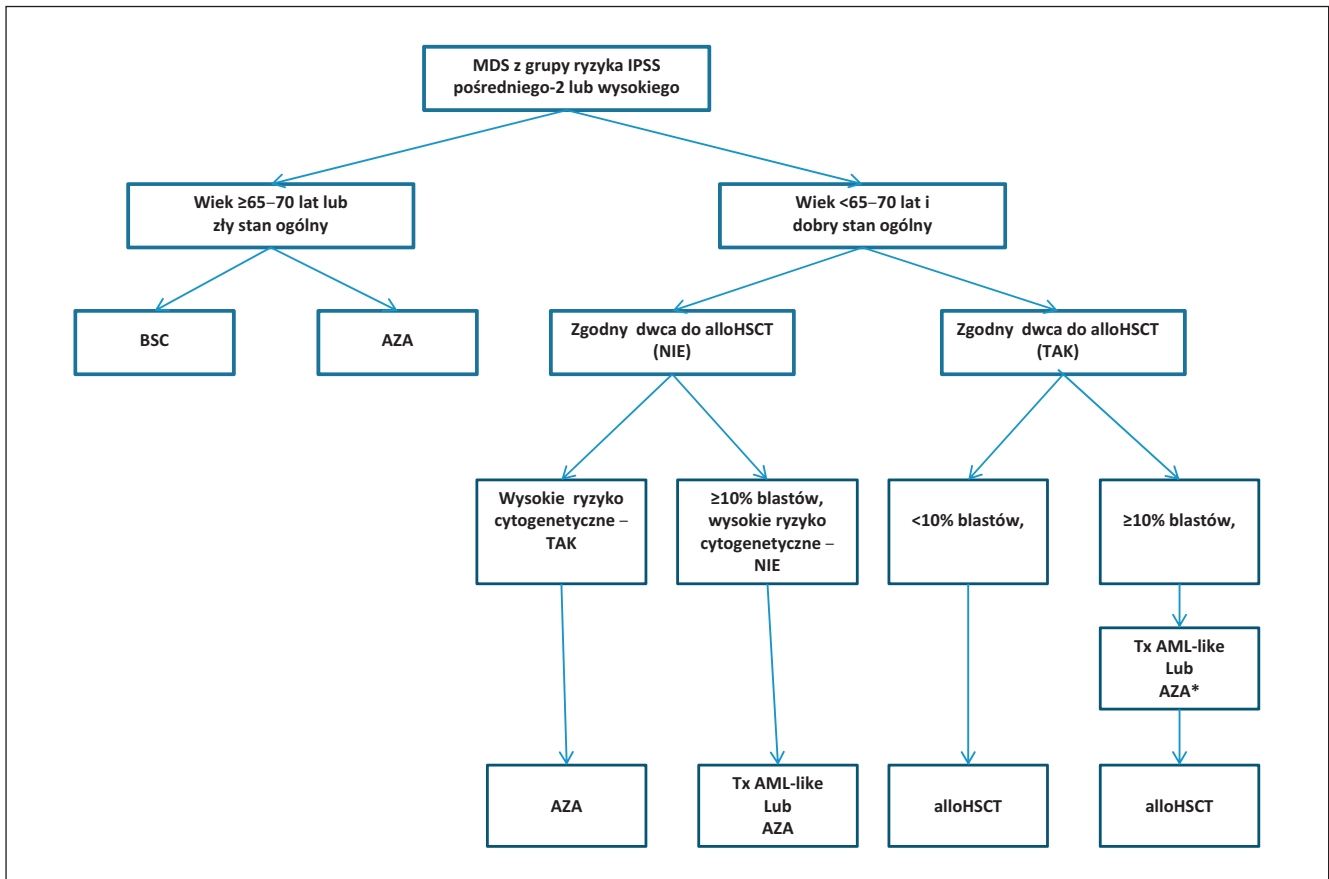
Wczesne badania retrospektywne wskazują, że alloHSCT od dawcy niespokrewnionego (MUD; *matched unrelated donor*) wiąże się z istotnie wyższą śmiertelnością okołotransplantacyjną (TRM; *transplant-related mortality*). Wprowadzenie do procedury doboru dawcy technik molekularnych wysokiej rozdzielczości istotnie poprawiło wyniki MUD-alloHSCT. W prospektywnym badaniu grupy francuskiej i w dwóch badaniach retrospektywnych nie stwierdzono istotnych różnic w odległych wynikach transplantacji od dawców rodzinnych i niespokrewnionych [8, 10, 11]. Dlatego, przy braku zgodnego dawcy rodzinnego, rekomenduje się poszukiwania dawcy niespokrewnionego, a w przypadku znalezienia optymalnego dawcy – MUD alloHSCT.

Leczenie kondycjonujące przed alloHSCT

Wybór rodzaju leczenia kondycjonującego w alloHSCT w MDS jest nadal przedmiotem intensywnych badań. Liczne retrospektywne analizy porównujące kondycjonowanie mieloablacyjne (MA) i kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC) wskazują, że RIC-alloHSCT może stanowić alternatywę dla MA-alloHSCT, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku

Tabela I – Klasyfikacja rekomendacji w zależności od jakości dowodu wg Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group [4]
Table I – The level of recommendations according to criteria of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group [4]

Jakość dowodu	Poziom rekomendacji
Co najmniej jedna metaanaliza, praca przeglądowa lub randomizowane badanie kliniczne (RCT; <i>randomized clinical trial</i>) bezpośrednio dotyczące analizowanej populacji, przedstawiające całkowicie zgodne wyniki	A
Systematyczne prace przeglądowe badań z dopasowaną grupą kontrolną (<i>case-control study</i>) lub badań kohortowych, lub badania z dopasowaną grupą kontrolną (<i>case-control study</i>) lub badania kohortowe, bezpośrednio odnoszące się do analizowanej populacji i przedstawiające zgodne wyniki lub wyniki ekstrapolowane z metaanaliz	B
Dowody ekstrapolowane z badań ocenianych jako systematyczne prace przeglądowe lub badania z dopasowaną grupą kontrolną (<i>case-control study</i>) lub badania kohortowe	C
Opisy przypadków i opinie ekspertów	D



Ryc. 1 – Algorytm leczenia chorych z MDS wysokiego ryzyka wg rekomendacji European LeukemiaNet [3]

* Leczenie w ramach badań klinicznych lub prospektywnych rejestrów obserwacyjnych; BSC – leczenie wspomagające; AZA – azacytydina; Tx – chemioterapia, alloHSCT – allogeniczny przeszczep szpiku

Fig. 1 – Therapeutic algorithm for high-risk MDS patients recommended by European LeukemiaNet [3]

*within clinical trial or prospective registry; BSC – best supportive care; AZA – azacitidine; Tx – chemotherapy, alloHSCT – allogeneic stem cell transplantation

lub obarczonych wyższym ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej z powodu chorób współistniejących. Jednakże, u chorych leczonych RIC-alloHSCT, potencjalna korzyść wynikająca z niższej śmiertelności wczesnej równoważona jest przez wyższy odsetek nawrotów, co w rezultacie przekłada się na brak istotnej różnicy OS pomiędzy RIC- i MA-alloHSCT [8, 12].

U chorych z MDS w leczeniu kondycjonującym przed transplantacją najczęściej wykorzystują się protokoły białaczkowe oparte na busulfanie i cyklofosfamidzie lub cyklofosfamidzie skojarzonym z napromienianiem całego ciała (TBI; total body irradiation). W dotychczas opublikowanych, prospektywnych i retrospektywnych badaniach nie wykazano przewagi jednej formy kondycjonowania nad drugą [6, 13].

Zródło macierzystych komórek krwiotwórczych do przeszczepu

Przez szereg lat głównym źródłem macierzystych komórek krwiotwórczych do alloHSCT był szpik kostny (BM; bone marrow). Obecnie coraz częściej do przeszczepu wykorzystywane

są macierzyste komórki krwiotwórcze krwi obwodowej (PBSC; peripheral blood stem cells). W randomizowanym badaniu Couban i wsp. [14] porównali wyniki MRD-alloHSCT u 228 chorych z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym 36 chorych z MDS) w zależności od źródła komórek krwiotwórczych (BM vs PB). Autorzy nie wykazali istotnej różnicy odsetka nawrotów po alloHSCT pomiędzy obydwoimi grupami. Natomiast prawdopodobieństwo przeżycia 30 m-cy po transplantacji było wyższe u chorych, którym przeszczepiono PBSC, niż u chorych, którym przeszczepiono BM (68% vs 60%, $p = 0,04$). Wykazano również, że szczególną korzyść z przeszczepienia PBSC odnosili chorzy z MDS wyższego ryzyka [14, 15]. Na podstawie wyników dotychczas publikowanych badań rekomenduje się PBSC jako preferowane źródło komórek macierzystych do alloHSCT [3].

Znaczenie leczenia indukującego remisję przed alloHSCT

Istnieją dowody, że wysoka masa guza nowotworowego przed allo-HSCT koreluje z gorszym przebiegiem po przeszczepie

i wyższym odsetkiem nawrotów [8, 6, 15]. Wydaje się więc uzasadnione, aby u chorych z bogatokomórkowym szpikiem i odsetkiem blastów >10% podjąć działania zmierzające do zmniejszenia masy guza nowotworowego. Zazwyczaj stosuje się intensywną chemioterapię indukującą remisję (AML-like). Jej celem jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) cytogenetycznej i redukcja liczby blastów do wartości <5%. Dodatkową korzyścią wynikającą z zastosowania leczenia indukującego przed przeszczepem jest możliwość wyselekcjonowania chorych opornych na chemioterapię. Wyniki alloHSCT w tej grupie są wybitnie złe, dlatego chorzy z lekoopornym MDS powinni być kandydatami do nowych terapii eksperymentalnych lub leczenia wspomagającego (BSC; *best supportive care*). Nowe, sekwencjonowane protokoły transplantacyjne (np.: FLAMSA-RIC) wydają się być obiecującą opcją w tej grupie chorych [16].

Należy podkreślić, że aplazja szpiku po chemioterapii indukującej u chorych z MDS jest dłuższa niż u chorych z AML *de novo*, a śmiertelność związana z leczeniem sięga 16% [17]. Rola leczenia indukującego przed alloSCT jest nadal przedmiotem badań, dlatego rekomenduje się stosowanie standardowej chemioterapii indukującej u chorych z odsetkiem blastów w szpiku >10%, którzy są kandydatami do alloHSCT w ramach prospektywnych rejestrów lub badań klinicznych [3].

Wyniki dwóch badań wskazują, że leczenie azacytydyną przed allo-HSCT może być alternatywnym sposobem terapii u chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej ChT i/lub z niekorzystnym kariotypem [18, 19] jednakże leczenie takie powinno być prowadzone jedynie w ramach badań klinicznych.

Rekomendacje ELN dotyczące alloHSCT u chorych z MDS wysokiego ryzyka przedstawiono w tabeli II.

Leczenie chorych niekwalifikujących się do alloHSCT

U chorych, którzy nie mają zgodnego dawcy lub z powodu wieku, stanu ogólnego czy chorób współistniejących nie kwalifikują się do alloHSCT, możliwe są trzy opcje terapeutyczne: 1) intensywna chemioterapia indukująca z leczeniem poremisyjnym, 2) leki hipometylujące (HMA; *hypomethylating agents*) oraz 3) niskodawkowana chemioterapia.

Leczenie indukujące remisję

U chorych z MDS wysokiego ryzyka, którzy nie kwalifikują się do alloHSCT, stosowano chemioterapię indukującą (AML-like) z założeniem uzyskania odpowiedzi na leczenie i poprawy OS. Uzyskanie CR wiąże się z poprawą jakości życia, a u niewielkiego odsetka chorych również z wydłużeniem DFS. W licznych badaniach oceniano skuteczność różnych protokołów chemioterapii indukującej (AML-like), konsolidującej i podtrzymującej, a także nowych leków, takich jak modulatory białek oporności wielolekowej lub cytokiny (G-CSF, interleukina-2, interleukina 11) [20-27]. Skuteczność leczenia indukującego u chorych z MDS jest mniejsza niż w AML *de novo*. CR uzyskuje około 34-80%

Tabela II – Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych w leczeniu MDS z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS – rekomendacje European LeukemiaNet [3]

Table II – Allogeneic stem cell transplantation in the treatment of MDS with intermediate-2 or high-risk IPSS – European LeukemiaNet recommendations [3]

Rekomendacje ELN	Poziom rekomendacji
U chorych do 65.-70. rż., w dobrym stanie ogólnym, z niskim indeksem HCT-CI należy rozważyć możliwości wykonania allo-HSCT	B
Standardowa chemioterapia indukująca powinna być stosowana u chorych z odsetkiem blastów w szpiku >10%, którzy są kandydatami do alloHSCT w ramach prospektywnych rejestrów lub badań klinicznych	D
Brak jest dowodów dla rekomendacji stosowania leków hipometylujących w przygotowaniu do allo-HSCT poza badaniami klinicznymi	D
Macierzyste komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej są preferowanym źródłem komórek do allogenicznego przeszczepu szpiku od dawcy zgodnego w HLA	D
U chorych z MDS, u których z powodu chorób współistniejących istnieją przeciwwskazania do standardowych protokołów kondycjonowania mieloablacyjnego, należy rozważyć allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC-alloHSCT) (najlepiej w ramach badań klinicznych)	D

chorych, czas trwania remisji jest zwykle krótszy (10-12 m-cy), natomiast częściej obserwuje się powikłania infekcyjne i krwotoczne wynikające z przedłużonej aplazji szpiku [20, 28]. Śmiertelność wczesna związana z leczeniem sięga nawet 36%. Prawdopodobieństwo przeżycia 4-5 lat u chorych leczonych za pomocą chemioterapii wynosi 8-33% [29, 30]. Młodszy wiek, dobry stan ogólny i korzystne ryzyko cytogenetyczne wg IPSS są niezależnymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia [3].

W badaniu obejmującym 160 chorych powyżej 60. rż. z MDS wysokiego ryzyka lub AML leczonych za pomocą intensywnej chemioterapii wykazano, że 42% chorych, którzy uzyskali CR nie kwalifikuje się do dalszego leczenia poremisyjnego. Niekorzystny kariotyp był istotnym czynnikiem warunkującym krótsze przeżycie [28]. Mediana OS chorych z prawidłowym kariotypem (18 m-cy) była 4,5 x dłuższa niż chorych z niekorzystną cytogenetyką (aberracje chromosomu 7 lub ≥ 3 niezależne aberracje chromosomowe) (mediana OS 4 m-ce). Obserwacje te zostały potwierdzone przez Kantarijana i wsp. [30]. Rekomendacje ELN dla intensywnej chemioterapii indukującej u chorych niekwalifikujących się do alloHSCT przedstawiono w tabeli III.

Tabela III – Chemioterapia indukująca w leczeniu chorych z MDS grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS niekwalifikujących się do alloHSCT – rekomendacje European LeukemiaNet [3]

Table III – Induction chemotherapy in the treatment of MDS with intermediate-2 or high-risk IPSS – European Leukemia-Net recommendations [3]

Rekomendacje ELN	Poziom rekomendacji
U chorych poniżej 65.–70. rż., w dobrym stanie ogólnym, z odsetkiem blastów w szpiku >10%, bez niekorzystnych aberracji cytogenetycznych i nie mających zgodnego dawcy należy rozważyć leczenie indukujące	B
Wszyscy chorzy, którzy po leczeniu indukującym uzyskają CR, bez ciężkich powikłań w fazie aplazji, powinni otrzymać dalszą chemioterapię poremisyjną	B

Rola autologicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych w leczeniu MDS wysokiego ryzyka

Wyniki publikowanych badań wskazują, że jedynie u 49–61% chorych z MDS kwalifikujących się do autologicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHSCT) możliwe jest przeprowadzenie procedury. Główną przyczyną uniemożliwiającą wykonanie przeszczepu jest niemożność pobrania wystarczającej liczby komórek CD34 i wczesny nawrót po leczeniu indukującym [3]. Śmiertelność wczesna związana z autoHSCT sięga 27%, a odsetek 4-letnich przeżyć pozostaje w przedziale 18–39%. W większości badań wiek <40. rż. i korzystny profil cytogenetyczny są niezależnymi czynnikami dłuższego przeżycia po autoHSCT [17, 29, 31, 32]. Wyniki randomizowanego badania grupy niemieckiej nie wykazały przewagi intensywnej terapii z autoHSCT nad leczeniem konsolidującym u chorych z MDS i AML [33]. W innym badaniu randomizowanym również nie obserwowano dłuższego przeżycia u chorych leczonych autoSCT w porównaniu z alloHSCT [29]. Na podstawie dotychczas publikowanych badań nie można sformułować rekomendacji dla stosowania autoHSCT u chorych, którzy nie mają zgodnego dawcy do alloHSCT.

Leki hipometylujące

W badaniach klinicznych wykazano, że HMA są wysoce skuteczne u chorych z MDS wysokiego ryzyka i stanowią alternatywę dla intensywnych strategii terapeutycznych [34–42]. Wprawdzie HMA nie umożliwiają wyleczenia choroby, jednakże poprzez modyfikację profilu metylacji genów modyfikują przebieg choroby i stwarzają szansę na wydłużenie OS. Tolerancja HMA jest bardzo dobra, co sprawia, że są one atrakcyjną opcją terapeutyczną, zwłaszcza u osób w starszym wieku z chorobami współistniejącymi. Dotychczas w prospektywnych badaniach randomizowanych oraz nierandomizowanych badaniach prospektywnych i retrospektywnych oceniano

skuteczność dwóch analogów nukleozydów pirymidynowych: azacytydyny (AZA) i decytabiny (DEC).

Azacytydyna

Na podstawie przeprowadzonych badań AZA została zarejestrowana do leczenia MDS (IPSS pośredni-2 lub wysoki), nieproliferacyjnych postaci CMML oraz AML z odsetkiem blastów w szpiku w przedziale 20–30%. Standardowo lek stosowany jest podskórnym (s.c) w dawce 75 mg/m² na dobę, przez 7 kolejnych dni. Cykle terapii należy powtarzać co 28 dni. Ponieważ efekt terapeutyczny obserwuje się po 2–6 cyklach, zalecane jest podanie co najmniej 6 kursów leczenia.

W randomizowanym badaniu grupy CLGB (*Cancer and Leukemia Group B*) wykazano, że AZA w standardowej dawce pozwala na uzyskanie istotnie wyższego odsetka odpowiedzi (60%, w tym 7% CR, 16% częściowych remisji [PR; *partial remission*], 37% poprawy hematologicznej [HI; *hematological improvement*]) w porównaniu z BSC; (HI 5%; $p < 0,001$) u chorych z MDS wysokiego ryzyka [34]. W grupie leczonej AZA obserwowano również istotne wydłużenie czasu do transformacji w AML lub zgonu w porównaniu z BSC (odpowiednio 21 m-cy vs 13 m-cy; $p = 0,007$). Śmiertelność związana z leczeniem była niska i nie przekraczała 1%. Ponadto, u chorych leczonych AZA stwierdzono znaczącą poprawę jakości życia w porównaniu z BSC [39]. Głównych dowodów potwierdzających skuteczność AZA w leczeniu MDS wysokiego ryzyka dostarczyło randomizowane badanie AZA-001 [36]. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu III fazy 358 chorych z MDS definiowanym na podstawie klasyfikacji FAB, z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego randomizowano 1:1 do leczenia za pomocą AZA lub ustalonej uprzednio z pacjentem standardowej opcji terapeutycznej (ST; *standard therapy*): 1) standardowej chemioterapii 3 + 7, 2) niskich dawek arabinozydu cytozyny (LDAC; *low-dose cytarabine*) lub 3) BSC. Wykazano, że leczenie AZA istotnie wydłuża OS w porównaniu ze standardowymi opcjami terapeutycznymi (mediana OS 24,5 m-cy vs 15,0 m-cy; $p = 0,0001$). Analiza w poszczególnych podgrupach ST wykazała, że leczenie AZA znacząco wydłuża OS w porównaniu z LDAC i BSC, natomiast w odniesieniu do standardowej chemioterapii 3 + 7 mediana OS jest porównywalna. Odsetek chorych, którzy uniezależnili się od przetoczeń preparatów krwi w ramieniu z AZA, był również istotnie wyższy niż w grupie leczonej standardowo (45% vs 11%; $p < 0,0001$). W dodatkowej analizie przeprowadzonej w podgrupie chorych ≥ 75 . rż. również stwierdzono istotną poprawę OS w ramieniu z AZA w porównaniu z ST (2-letnie OS 55% vs 15%; $p < 0,001$). Obserwacje te wskazują, że AZA powinna być leczeniem z wyboru u chorych z MDS wyższego ryzyka, ≥ 75 . rż. i w dobrym stanie ogólnym [43].

Istnieją dowody, że AZA jest skuteczną opcją terapeutyczną niezależnie od grupy ryzyka cytogenetycznego. U chorych z wybitnie niekorzystną rokowniczo, izolowaną monosomią 7 lub delecją 7q (-7/del7q), mediana OS w grupie leczonej AZA (13,1 m-ca) była blisko 3-krotnie większa w porównaniu z ST (4,6 m-ca) [36]. Ravandi i wsp. obserwowali wydłużenie OS u chorych z monosomią chromosomu 5 lub 7 (zarówno izolowaną, jak i wchodzącą w skład kariotypu złożonego) leczonych HMA w porównaniu z grupą

leczoną za pomocą standardowej chemioterapii indukującej [44]. Optymalny czas terapii nie jest znany, jednakże rekomenduje się kontynuację leczenia tak długo, jak długo utrzymuje się na nie odpowiedź (do progresji). U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, stwierdza się istotną poprawę jakości życia [34, 36].

Powszechnie przyjmuje się, że pierwsze badanie szpiku kostnego u chorych leczonych AZA należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia (ocena morfologii i badanie cytogenetyczne), a następne po 6 kursach terapii (ocena obecności lub braku progresji). Częstotliwość kolejnych biopsji szpiku zależy od decyzji lekarza leczącego. Powinny być one wykonywane w każdym przypadku podejrzenia progresji lub nawrotu choroby na podstawie morfologii krwi i obrazu klinicznego [45].

Decytabina

W dwóch prospektywnych randomizowanych badaniach III fazy porównano skuteczność DEC z BSC u chorych z MDS [38, 41]. Kantarijan i wsp. ocenili skuteczność DEC w dawce 15 mg/m² w 3-godzinny wlew i.v. podawanym co 8 godzin, przez 3 kolejne dni (łączna dawka DEC/cykl – 135 mg/m²) w porównaniu z BSC u 170 chorych z MDS pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS (43). W ramieniu z DEC stwierdzono istotnie wyższy odsetek odpowiedzi niż u chorych leczonych BSC (17%, w tym 9% CR vs 0%; p < 0,001). U dodatkowych 12 chorych leczonych DEC (13%) uzyskano HI. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10,3 m-ca. Odpowiedzi na leczenie towarzyszyło niezależnie się od przetoczeń preparatów krwi. U chorych leczonych DEC obserwowano trend w kierunku dłuższego czasu transformacji do AML lub zgonu w porównaniu z ramieniem BSC, jednakże nie

wykazano istotnych różnic OS w analizowanych grupach. W kolejnym badaniu, obejmującym 238 chorych powyżej 60. rż., z MDS wyższego ryzyka i niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, również nie wykazano istotnego wydłużenia OS u chorych leczonych DEC w porównaniu z BSC (mediana OS, 10,1 vs 8,5 m-ca, p = 0,38) ani czasu do transformacji w AML [38]. Czas wolny od progresji (PFS; progression free survival) w ramieniu DEC był dłuższy niż w BSC (mediana PFS, 6,6 vs 3,0 m-ca). Nie można wykluczyć, że fakt, iż znacząca liczba chorych otrzymała tylko 1 lub 2 cykle DEC, miał znaczący wpływ na wyniki przedstawionych badań. W randomizowanym badaniu porównującym trzy różne schematy podawania DEC (i. 20 mg/m² i.v./5 dni, ii. 20 mg/m² s.c/5 dni oraz iii. 10 mg/m² i.v./10 dni) u chorych z MDS wysokiego ryzyka wykazano, że najbardziej intensywny schemat 5-dniowego leczenia dożylnego zapewnia najwyższy odsetek odpowiedzi [42].

Na podstawie dotychczas publikowanych badań nie można sformułować jednoznacznych preferencji na temat wyboru leku hipometylującego, jednakże potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych wydłużenie OS przez azacytydynę czyni ją w chwili obecnej lekiem preferowanym [3]. Rekomendacje panelu ekspertów ELN przedstawiono w tabeli IV.

Niskodawkowana chemioterapia

W leczeniu MDS wyższego ryzyka podejmowano próby zastosowania LDAC i niskich dawek melfalanu.

Niskie dawki arabinozydu cytozyny (LDAC)

W randomizowanych badaniach klinicznych oceniano skuteczność LDAC w leczeniu MDS [46–51]. W historycznym badaniu przeprowadzonym przez grupy ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) i SWOG (Southwest Oncology Group) 141 chorych z MDS definiowanym w oparciu o kryteria FAB randomizowano do leczenia LDAC 10 mg/m² s.c co 12 godzin przez 21 kolejnych dni lub do BSC. W grupie leczonej LDAC obserwowano wprawdzie zmniejszone zapotrzebowanie na przetoczenia KKCZ w porównaniu z BSC, jednakże nie stwierdzono istotnej poprawy OS [49]. W kolejnym badaniu grupy EORTC Leukemia Cooperative Group wykazano, że dołączenie interleukiny-3 lub czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytarno-makrofagowych (GM-CSF) nie poprawia wyników leczenia LDAC u chorych z MDS typu RAEB [51]. Choć wyniki historycznych badań wskazują na umiarkowaną aktywność LDAC w leczeniu MDS zarówno niskiego, jak i wysokiego ryzyka, to jednak potwierdzona w randomizowanym badaniu AZA001 przewaga AZA nad LDAC sprawiła, że LDAC nie jest obecnie rekomendowaną opcją terapeutyczną.

Niskie dawki melfalanu

Skuteczność niskich dawek melfalanu oceniono w dwóch prospektywnych badaniach klinicznych [52, 53]. Wyniki tych badań wskazują, że melfalan w niskich dawkach stosowany doustnie charakteryzuje się umiarkowaną skutecznością

Tabela IV – Leki hipometylujące w leczeniu MDS z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS – rekomendacje European LeukemiaNet [3]

Table IV – Hypomethylating agents in the treatment of MDS with intermediate-2 or high-risk IPSS – European Leukemia-Net recommendations [3]

Rekomendacje ELN	Poziom rekomendacji
Chorzy, którzy nie są kandydatami do intensywnej chemioterapii (AML-like) i/lub allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, powinni być leczeni azacytydyną	A
Chorzy w dobrym stanie ogólnym i z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, którzy nie mają dawcy do allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, powinni być leczeni azacytydyną	B
Azacytydyna może być rekomendowana chorym w dobrym stanie ogólnym i bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego, którzy nie mają dawcy do allogenicznego przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych jako alternatywa dla intensywnej chemioterapii (AML-like)	B

Tabela V – Niskodawkowana chemioterapia w leczeniu MDS z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS – rekomendacje European LeukemiaNet [3]
Table V – Low-dose chemotherapy in the treatment of MDS with intermediate-2 or high-risk IPSS – European Leukemia-Net recommendations [3]

Rekomendacje ELN	Poziom rekomendacji
Brak jest wystarczających dowodów dla rekomendacji LDAC w rutynowym leczeniu MDS	C
LDAC nie są rekomendowane do leczenia chorych z MDS i niekorzystnym kariotypem	A

(ogólny odsetek odpowiedzi 38–40%) i może być opcją terapeutyczną w wyselekcjonowanych grupach chorych np. w MDS ze zwiększonym odsetkiem blastów (>5%) w hipoplastycznym w szpiku i z prawidłowym kariotypem. Rekomendacje panelu ekspertów ELN dotyczące niskodawkowanej chemioterapii w leczeniu MDS przedstawiono w tabeli V.

Podsumowanie

MDS z IPSS w stopniu pośrednim-2 i wysokim charakteryzuje istotne ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej i krótkie całkowite przeżycie. Do standardowych opcji leczniczych zalicza się allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, intensywną chemioterapię indukującą z leczeniem poremisyjnym oraz leki hipometylujące. Przed podjęciem decyzji o wyborze optymalnej terapii należy uwzględnić zarówno czynniki ryzyka związane z chorobą (grupa ryzyka IPSS i ryzyko cytogenetyczne), jak i czynniki ryzyka związane z pacjentem (wiek, stan ogólny wg WHO i indeks chorób dodatkowych). Ocena indywidualnego ryzyka umożliwia identyfikację grupy chorych, którzy są kandydatami do alloHSCT – jedynej opcji stwarzającej szansę na wyleczenie choroby. W leczeniu chorych, którzy nie mają zgodnego dawcy lub z powodu wieku, stanu ogólnego albo chorób współistniejących nie kwalifikują się do alloHSCT, rekomenduje się leki hipometylujące lub intensywną chemioterapię indukującą z leczeniem poremisyjnym. Niezbędne są dalsze randomizowane badania kliniczne w celu oceny skuteczności i tolerancji nowych leków. Zalecane jest również włączanie pacjentów do międzynarodowych lub krajowych rejestrów w celu uzyskania szczegółowych danych dotyczących przebiegu choroby i stosowania różnych opcji leczniczych w populacji chorych na MDS w codziennej praktyce klinicznej. Wyniki te będą podstawą dla przyszłych badań biologicznych i translacyjnych w MDS.

Wkład autorów/Authors' contributions

AW – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury, pozyskanie środków. AP – interpretacja danych, przygotowanie pracy, pozyskanie środków.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Praca współfinansowana przez firmę Celgen.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–2088.
- [2] Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989;74:395–408.
- [3] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al., European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943–2964.
- [4] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–336.
- [5] Kplola Y, Gbitto E, Garcia-Manero G, Strom SS. Evaluation of epidemiological factors in survival of patients with de novo myelodysplastic syndromes. *Cancer Causes Control* 2014;25:425–435.
- [6] Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002;100:1997–2004.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576–4583.
- [11] Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, et al., IMUST Study Participating Centers. Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched

- sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:799-805.
- [12] Martino R, Caballero MD, Pérez-Simón JA, et al. AML and alloPBSCT Subcommittees of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;100:2243-2245.
- [13] Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood* 1996;87:51-58.
- [14] Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al. Canadian Bone Marrow Transplant Group. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002;100:1525-1531.
- [15] Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al., Subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Leukaemia Working Group of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;99:4370-4378.
- [16] Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5675-5687.
- [17] de Witte T, Suciú S, Verhoef G, et al. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 2001;98:2326-2331.
- [18] Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol* 2012;30:4533-4540.
- [19] 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.
- [20] Wattel E, Solary E, Hecquet B, et al. Quinine improves the results of intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes expressing P glycoprotein: results of a randomized study. *Br J Haematol* 1998;102:1015-1024.
- [21] Bernasconi C, Alessandrino EP, Bernasconi P, et al. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. *Br J Haematol* 1998;102:678-683.
- [22] Verbeek W, Wörmann B, Koch P, et al. S-HAM induction chemotherapy with or without GM-CSF in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1997;74:205-208.
- [23] Estey EH, Thall PF, Pierce S, et al. Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1999;93:2478-2484.
- [24] Ossenkoppele GJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. A randomized study of granulocyte colony-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. *Leukemia* 1999;13:1207-1213.
- [25] 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.
- [26] Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON) The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood* 2004;103:2908-2913.
- [27] Giles FJ, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Adaptive randomized study of idarubicin and cytarabine alone or with interleukin-11 as induction therapy in patients aged 50 or above with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2005;29:649-652.
- [28] Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007;110:345-352.
- [29] de Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* 2010;95:1754-1761.
- [30] Kantarjian H, Beran M, Cortes J, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006;106:1099-1109.
- [31] Oosterveld M, Wittebol SH, Lemmens WA, et al. The impact of intensive antileukaemic treatment strategies on prognosis of myelodysplastic syndrome patients aged less than 61 years according to International Prognostic Scoring System risk groups. *Br J Haematol* 2003;123:81-89.
- [32] Oosterveld M, Muus P, Suciú S, et al., EORTC, EBMT, SAKK, GIMEMA Leukemia Groups and the MD Anderson Cancer Center. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia* 2002;16:1615-1621.
- [33] Büchner T, Berdel WE, Schoch C, et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:2480-2489.
- [34] Kornblith AB, Herndon II JE, Silverman LR, et al. Impact of azacitidine 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.
- [35] Lübbert M, Suciú S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1987-1996.
- [36] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al., International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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.
- [37] Wijermans P, Lübbert 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.
- [38] Lübbert 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.
- [39] 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.
- [40] Marcucci G, Silverman L, Eller M, Lintz L, Beach CL. Bioavailability of azacitidine subcutaneous versus intravenous in patients with the myelodysplastic syndromes. *J Clin Pharmacol* 2005;45:597-602.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, et al. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009;115:5746-5751.
- [45] Killick SB, Carter C, Culligan D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014;164:503-525.
- [46] Cheson BD, Jasperse DM, Simon R, Friedman MA. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 1986;4:1857-1864.
- [47] Gerhartz HH, Visani G, Delmer A, et al., EORTC Leukemia Group. Low-dose Ara-C plus granulocyte/macrophage colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(Suppl 3):36-37.
- [48] Hellström E, Robèrt KH, Samuelsson J, et al. The Scandinavian Myelodysplasia Group (SMG) Treatment of myelodysplastic syndromes with retinoic acid and 1 alpha-hydroxy-vitamin D3 in combination with low-dose ara-C is not superior to ara-C alone. Results from a randomized study. *Eur J Haematol* 1990;45:255-261.
- [49] Miller KB, Kim K, Morrison FS, et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol* 1992;65:162-168.
- [50] Hellström-Lindberg E, Robèrt KH, Gahrton G, et al. A predictive model for the clinical response to low dose ara-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukaemia. *Br J Haematol* 1992;81:503-511.
- [51] Zwierzina H, Suci S, Loeffler-Ragg J, et al., EORTC Leukemia Cooperative Group. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19:1929-1933.
- [52] Omoto E, Deguchi S, Takaba S, et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996;10:609-614.
- [53] Denzlinger C, Bowen D, Benz D, et al. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;108:93-95.