

Myelodisplastik Sendromda Tedavi

TREATMENT OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

Cengiz BEYAN*, Kürşad KAPTAN**

* Doç.Dr., GATA Hematoloji BD,

** Uz.Dr., GATA Hematoloji BD, ANKARA

Özet

Myelodisplastik sendromda günümüze kadar kemik iliği transplantasyonu dışında doğal seyri değiştiren bir tedavi tanımlanmamıştır. Bu nedenle yaklaşım büyük ölçüde transfüzyon desteği ile sınırlı kalmaktadır. Hiposellüler varyantlarda aplastik anemidekine benzer şekilde immünosupressif tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Differansiye edici ajanlar isotretinoin'in juvenil KML'deki etkinliği dışında değerli değildir. DNA metilasyonunu inhibe eden 5-azasitine elde edilen ilk sonuçlar yüz güldürücüdür. Antiapoptotik ajan olan amifostin de bazı hastalarda sitopenilerin düzelmesini sağlamıştır. Eritropoetin refrakter anemili ve serum eritropoetin düzeyleri düşük olanlarda transfüzyon ihtiyacını azaltmada, myeloid büyüme faktörleri ise tekrarlayan enfeksiyonu olan olgularda nötrofil sayılarını yükseltmede etkili olabilir. Tek ajanla gerçekleştirilen kemoterapiler çelişkili sonuçlara sahiptir. AML'de kullanılan benzer şekilde yoğun kemoterapi rejimleri ile tedavi ise yüksek tedavi mortalitesi ile birlikte %40-70 oranında tam remisyona sağlar. Yüksek riskli seçilmiş vakalarda bu yaklaşım önemli olabilir. Allojeneik kemik iliği transplantasyonu yüksek tedavi mortalitesi ile birlikte MDS'li hastaların tek küratif tedavisi olarak gözükmektedir. Ototolog periferik kan kök hücre transplantasyonu ise sitotoksik remisyona indüksiyon kemoterapisini takiben remisyona sağlanan hastalarda klinik araştırma halindedir. Sonuç olarak, MDS'li hastaların tedavisinin hastanın klinik ve hematolojik özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik sendrom, Tedavi, Büyüme faktörleri, Kemoterapi, Kemik iliği transplantasyonu

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:124-130

Summary

In myelodysplastic syndrome, it hasn't been described an effective treatment except bone marrow transplantation to date. Therefore, the treatment consists of transfusion support in most cases. However, it was reported that immunosuppressive treatment was successful in hypocellular myelodysplasia as in aplastic anemia. Differentiating agents are not usually effective in the treatment, but isotretinoin was effective in juvenile CML. The results of with 5-azacytidine that inhibits DNA methylation is promising. Amifostine that is a antiapoptotic agent has improved cytopenia in some patients. Erythropoietin may be effective to reduce the requirement of transfusion in patients with refractory anemia or patients with low level of serum erythropoietin. Myeloid growth factors may also be effective to increase neutrophil count in patients who have recurrent infections. There is a conflict on the results of treatment with one chemotherapeutic agent. Treatment with intensive chemotherapy regimens that are administered in AML have high mortality rate with 40-70 percent complete remission (CR). These regimens may be successful in high risk patients. Allogeneic bone marrow transplantation with high mortality rate seems to be the only curative treatment modality. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients in CR following remission induction chemotherapy has been researched. In fact, treatment of patients with MDS had to be tailored for every individual patients regarding patients characteristics.

Key Words: Myelodysplastic syndrome, Treatment, Growth factors, Chemotherapy, Bone marrow transplantation

T Klin J Med Sci 2001, 21:124-130

Geliş Tarihi: 17.04.2000

Yazışma Adresi: Dr.Cengiz BEYAN
GATA Hematoloji BD
06018, Etilik, ANKARA

Günümüze kadar, kemik iliği transplantasyonu dışında myelodisplastik sendromun (MDS) doğal seyrini değiştiren bir tedavi tanımlanmamıştır. Bu sebeple, yaklaşım büyük ölçüde destekleyici

kalmakta, semptomatik anemili hastalar için eritrosit süspansiyonu transfüzyonları, kanama için trombosit transfüzyonları ve hematopoetik sitokinlerin gereğinde kullanılması gibi yaklaşımlarla sınırlı kalmaktadır (1,2). Sık transfüzyon uygulanan olgularda demir yüklenmesi oluşabileceğine özel dikkat sarf edilmeli ve gereğinde demir bağlayıcı desferrioksamin ve vitamin C tatbiki yapılmalıdır (1,3). Desferrioksamin bazı hastalarda granülosit ve trombosit sayılarını düzeltebilir ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacını azaltabilir (4). Folat gibi hematoiniklerle ampirik tedavi vitamin eksikliği yok ise genellikle yararlı değildir. Nadiren bazı RARS'lı hastalarda piri-doksin tatbiki ile hematolojik düzelleme rapor edilmiştir. Androjenler ve kortikosteroidler nadiren yarar sağlayabilirler. İki büyük çalışmada, androjen tedavisinin hematolojik hedefler ve yaşam süresi yönünden değer taşımadığı gösterilmiştir (5,6).

Tedavi seçiminde hastalığın hematolojik manifestasyonlarına ve klinik ve patolojik özelliklerine göre davranmak gereklidir. Hiposellüler varyantlarda hematopoezde bozulmaya yol açan progenitorlerin çoğalmasının immünolojik yolla suprese edilebildiğinin anlaşılması immünosupressif tedavi kullanılarak yapılan yeni araştırmaları başlatmıştır. Kortikosteroid kullanılarak gerçekleştirilen erken bir çalışma kabul edilemeyecek düzeyde yüksek enfeksiyon riski ile komplike olmuştur (7). Hiposellüler MDS'li hastalarda siklosporin tedavisini değerlendiren yeni bir klinik çalışma için transfüzyon bağımsız yapacak düzeyde sekiz hastanın dördünde hemoglobinde sebat eden bir artışa yol açmıştır (8). Hematolojik cevap klonojenik ölçümlerde yarar gösterilebilen hastalarla sınırlıdır. Benzer cevap oranı antitimosit globulin kullanımında da rapor edilmiştir (9,10). İnterferon-alfa'nın MDS'li hastaların %30-50'sinde trombositopenide geçici bir düzelleme sağlayabildiği bildirilmiştir. Ancak, geçici myelosupresyon da meydana gelebilmektedir (11).

Başka bir tip immünoterapi blast hücreleri tarafından eksprese edilen proteinlere karşı monoklonal antikorların kullanımınıdır. Örneğin, erken myeloid progenitorler ile lösemik blastlar tarafından sık eksprese edilen bir protein olan CD 33'e karşı geliştirilen antikor blast sayısı %10'dan az olan hastalarda etkili olmuştur. Bu ajan yakında MDS tedavisinde bir rol oynayabilir (12,13).

Lösemi hücre dizilerinin differansiasyonunu indükleyen bir seri ajan MDS'de de denenmiştir. Başlangıç çalışmalarında 13-cis retinoik asit (isotretinoin) ile yüz güldürücü sonuçlar elde edildiği halde, destekleyici tedavi ile bu ajanla tedaviyi mukayese eden iki randomize çalışmada isotretinoin fark edilebilir bir yarar sağlamamıştır (14,15). All-trans retinoik asitin (ATRA) akut promyelositik lösemideki başarısına rağmen, erişkin MDS'de bu retinoidi veya vitamin D₃ analoglarını test eden çalışmalar tatmin edici değildir (16-21). Sadece pediatrik bir sendrom olan juvenil KML hariç tutulmalıdır. İstretinoin bu hastalığın karakteristiği olan myeloid progenitorlerin spontan proliferasyonunu azaltır (22). Bir çalışmada, isotretinoinle tedavi edilen 10 juvenil KML hastasının altısında, beyaz küre değerinin normalleşmesi ve organomegalinin çözülmesi ile karakterize bir şekilde tam veya kısmi remisyona sağlanmıştır (22). Tedavi iyi tolere edildiği ve cevaplar sebat ettiği halde, hastalar normal karyotipe ve iyi prognostik özelliklere sahiptirler. Görülmektedir ki yüksek riskli hastalarda isotretinoinin aktiviteyi önleyip önleyemeyeceği açık değildir. Bir çok diğer ajan küçük hasta gruplarında denenmiş olup bir yarar gözlenmemiştir. Serilerden birinde, zayıflatılmış sentetik androjen danazolün hastaların üçte bir kadarında trombositopeniyi düzelttiği gözlenmiştir (23). Mamafih, cevaplar yalnız antiplatelet antikorları olan ve orta derecede trombositopenisi (>20.000/mL) bulunan hastalarda gözlenmiş olup, ağır trombositopenili hastalarda fazla yarar beklenmemelidir (24).

İn vitro ortamda düşük konsantrasyonlarda lösemi differansiasyonunu indükleyen çeşitli sitotoksik ajanlar da MDS'li hastalarda test edilmişlerdir. Düşük doz ara-C en iyi araştırılanı olup, Faz II çalışmalarda %10-25 cevap oranları sağlamakla birlikte NCI çalışmasında destek tedavisine bir üstünlük sağlamamıştır (25). Küçük çalışmalarda düşük dozlarda oral melfelan ile düşük doz ara-C'ye benzer cevaplar rapor edilmiş olmakla birlikte uzun vadeli etkileri bilinmemektedir ve muhtemelen de zararlıdır (26). Heksamitilen bisasetamid (HMBA), klinik çalışmalarda test edildiği zaman malign hematopoetik progenitorlere spesifite eksikliğini yansıtan ağır bir myelosupresyona sebep olmuştur (27,28). DNA metilasyonunu inhibe eden pirimidin analogu 5-azasitidinle yapılan bir çalış-

mada yüz güldürücü sonuçlar rapor edilmiştir. CALGB çalışmasında 7 gün devamlı infüzyonla uygulandığı değerlendirilebilir 44 hasta arasından 21'inde (%47) hematolojik cevap temin edilmiştir (29). Bu sonuçlara ve diğerlerine (30) dayanılarak, en iyi destek tedavisine karşı 5-azasitidinle subkutan tedavinin randomize edildiği bir araştırma yürütülmektedir. Başka bir küçük klinik çalışmada normal hücreleri kemoterapi ve radyoterapinin etkisinden koruyan bir organik tiofosfonat olan amifostinle tedavi 18 hastanın 15'inde sitopenilerin düzelmesini sağlamıştır. Amifostin gibi antiapoptotik ajanlar bazı MDS'li hastalarda kan değerlerini düzeltebilir, ancak bu tedavinin değeri henüz tam olarak bilinmemektedir (31).

Rekombinant büyüme faktörlerinin hematopoezi arttırmadaki rolü yaygın olarak araştırılmıştır. Eritropoetin (EPO) bir çok çalışmada değişik tatbik ve şemalar halinde kullanılmış; ancak hastaların yalnızca %16'sında hemoglobinde artma veya transfüzyon ihtiyacında azalma rapor edilmiştir (32,33). Cevap verenlerin büyük çoğunluğu transfüzyon bağımlı olmayıp tedavi öncesi EPO düzeyleri nispeten düşük olan hastalardır ve RARS dışı FAB subtiplerine sahiptirler (34). Etkin tedavi için, diğer endikasyonlara göre eritropoetinin daha yüksek dozlarına ihtiyaç vardır (150-300 µg/kg/gün). Mamafih, refrakter anemili ve endojen serum EPO düzeyi 200 u/L'den az olan seçilmiş hastalarda yapılacak bir eritropoetin çalışması değerli olabilir. Bir çalışmada ise *in vitro* olarak endojen EPO serum düzeyi yüksek olan olgularda eritropoezin stimülasyonunda tek başına stem cell faktör kullanımının etkili olabileceği ifade edilmiştir (35).

Rekombinant myeloid büyüme faktörleri G-CSF ve GM-CSF nötrojenik hastaların %75-90'ında granülosit üretimini düzeltir (36). Bazı sitokinlerin lösemik transformasyonu hızlandırabileceği yönündeki başlangıçtaki endişeler onların kullanımının düşük lösemik kitlesi (myeloblast oranı %20'nin altında gibi) hastalar ile sınırlı olmasına yol açmıştır. Günümüze kadar tamamlanmış az sayıda randomize çalışmada, GM-CSF tedavisi nötrojenik hastaların 90 gün süreli tedavisinde hastalığın progresyonunu kötü yönde etkilemeksizin enfeksiyonların sıklığında anlamlı bir azalma sağlamıştır (36-41). Mamafih, myeloid büyüme faktörlerinin hiçbirisi eritrosit transfüzyon

ihtiyacını veya trombosit üretimini belirgin bir şekilde etkilememektedir. Bu sitokinlerin aşırı pahalı olmaları ve devamlı kullanılmalarının gerekmesi, onların kullanımını tekrarlayan enfeksiyonu olan nötrojenik hastalara yaklaşımda kısıtlamıştır.

Progenitorlerin oluşumunu indükleyen IL-3 gibi sitokinler MDS'de kısıtlı yarar sahiptir (42). Dört çalışmada nötrofil sayılarında %60 ve trombosit sayılarında %40'luk anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (43-46). Nadiren, eritrosit transfüzyon ihtiyacında da bir azalma meydana gelmiş ve ilaca bağlı toksisite olarak ateş, halsizlik ve uzun süreli tatbikte tatbik yerinde lokal tahriş gözlenmiştir. Eritropoetine cevap veren progenitorlerin sayısı MDS'de tipik olarak azaldığından, eritroid öncüllerin üretimini arttırmada sinerjistik rol oynayabilecek sitokin kombinasyonlarına yönelik yeni çalışmalar planlanmıştır. Bunlar eritropoetin ve G-CSF, GM-CSF veya IL-3 kombinasyonlarıdır. En yüz güldürücü sonuçlar G-CSF ve EPO'nun kombine kullanımında rapor edilmiştir. Düşük G-CSF dozu (2 mg/kg/gün veya daha az) kullanılan iki çalışmada, hastaların %40-50'sinde eritrosit transfüzyon ihtiyacında %50 veya daha fazla azalma gözlenmiştir (32,45). Üçüncü bir çalışmada, benzer kombinasyon 36 ay kadar süren %48 cevap oranı sağlamıştır (45). Tek başına EPO tedavisine kötü cevap veren bazı hastalarda G-CSF'nin düşük dozlarda eklenmesi ile iyi cevaplar elde edilmiştir (0.5-1.0 µg/kg/gün) (44,47,48). Bu kombinasyonun cevap oranları FAB alt grubuna göre değişkenlik gösterir. Cevap oranı RA için %20, RARS için %46 ve RAEB için ise %37'dir. Bu gözlemler seçilmiş hastalarda kombine sitokin tedavisinin yararını desteklemekle birlikte, devamlı tatbik gerektirmesi ve yüksek maliyetleri rutin tatbikini kısıtlamaktadır.

Trombosit üretimini stimüle eden sitokinlerin (IL-11 ve trombopoetin) keşfi trombositopenilerin iyileştirilebileceği düşüncesini doğurmuştur. Mamafih, IL-11'e ait sıvı retansiyonu ve diğer yan etkiler MDS tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır (49,50). Trombopoetin yüksek antijenik özelliği de trombopoetin stimülasyonu için klinik tatbikini kısıtlamaktadır (51,52).

MDS'nin yavaş seyirli tabiatı ve genellikle ileri yaştaki hastaları etkilemiş olması sitotoksik tedavi kullanımını daha ileri veya yüksek riskli hastalıklı

olgular ile sınırlar. CMML'de lökosit sayılarında semptomatik yükselmeler hidroksiüre gibi oral ajanlar ile kontrol edilebildiği halde, diziye spesifik etkinliği olmadığından anemi ve trombositopeniyi ağırlaştırabilir. Etoposid(VP-16) monositler için düşük konsantrasyonlarda daha büyük sitotoksisiyeye sahip olup, küçük serilerde yüz güldürücü sonuçlar rapor edilmiştir (53,54). Bir çalışmada CMML'li 16 hastanın 11'inde lökositozun oral etoposidle kontrolü sağlanmış ve buna anemi veya trombositopenide stabilizasyon veya düzelme eşlik etmiştir (54). Bir randomize çalışmada ise oral etoposidle intermittan tatbikin hidroksiüreye üstünlüğü gösterilememiştir (55). Topotecan, kemik iliği aplazisine yol açan dozlarda (2.0 mg/m²/gün, 5 gün süre ile, devamlı infüzyon), hastaların %28'inde tam hematolojik remisyona sağlar. Toksik etkileri önemlidir ve ortalama remisyon süresi 8 aydır. Ancak, bu tedavinin sağladığı hematolojik düzelenin, hayat kalitesinde yol açtığı kötü etkiler ile ne ölçüde kaybedildiği açık değildir (56).

AML'de kullanılabenzer şekilde yoğun kemoterapi rejimleri ile tedavi %40-70 oranında tam remisyon sağlar (57). Daha agresif tedavinin yararlarını anlayabilmek zordur. Henüz tatbik edilmiş randomize bir çalışma bulunmamaktadır ve çalışmaların büyük çoğunluğu klinik yönden heterojenite gösteren küçük hasta gruplarında gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, hasta yaşlarının daha ileri olmasına ve ağır myelosupresyon gelişmesine bağlı olarak tedavi mortalitesi daha yüksek oranda gelişmektedir (%15-30). Mamafih, cevap oranları muhtemelen biyolojik farklılıkların bir yansıması olarak MDS'den gelişen akut lösemilerden genellikle daha yüksektir. Multidrug rezistans-1 gen ürünü olan P-glikoprotein, kemik iliğindeki mononükleer hücrelerden, primer MDS'li vakaların %25'inden daha azında aşırı üretilir iken, bu oran sekonder lösemilerdeki lösemik hücrelerde %75'lere yükselir (58). RAEB-t'li genç hastalar intensif kemoterapiden daha fazla yararlanırlar. Bu hastalık grubunda yüksek cevap oranına rağmen, hastaların %10-20'den azı 2 yıldan fazla remisyon da kalabilirler. Bu sebeple, intensif tedavi uygulanacak hastaların intensif tedaviye iyi yanıt verecek olanlar arasından seçilmesi gereklidir. Bunlar normal bir karyotip, Auer rodların varlığı ve hastanın genç yaşta olmasıdır. Bu kriterler kullanıldığında, 55 yaşın altındaki hastalarda tam

remisyon oranları %70-85 arasında değişmekte, daha yaşlı hastalarda ise remisyon oranları %25-45 arasında kalmaktadır (59-61).

Allojeneik kemik iliği transplantasyonu MDS'li hastaların tek küratif tedavisi olarak gözükmektedir (62-64). Mamafih, sekonder akut lösemilerin ekarte edilmesi gerekliliği, değişik hazırlama rejimlerinin kullanılması, HLA uygunluğunun, hastalık süresinin ve lösemi kitlesinin heterojenitesi gibi faktörler bu verilerin dikkatli analizini imkansız kılmaktadır. Bununla beraber, ABD ve Avrupa deneyimlerini içeren yeni bir derlemede, allojeneik KİT ile hastaların %40'ında hastalısız yaşam sağlandığı, ancak tedaviye bağlı mortalitenin de %30-40 arasında değiştiği belirtilmektedir (63,64). Tedavi sonrası seyir, relaps ihtimali ve transplantasyonla ilişkili komplikasyonlar bir seri faktörden etkilenmektedir. Blast yüzdesi, sitogenetik patern ve MDS'nin tedaviye bağlı veya de novo olması gibi değişkenler transplantasyon sonrası relaps ihtimalini etkiler iken, hastalık süresi ise tedaviye bağlı mortalite riskini değiştirmektedir (63,65). Bu nedenle, sitopenileri veya diğer risk faktörleri olan genç hastalarda teşhisin ilk yılı içerisinde allojeneik KİT yapılması gerekliliğinin bir prosedür olarak yerleşmesi yararlı gözükmemektedir.

Otolog kemik iliği veya periferik kan kök hücre transplantasyonu sitotoksik remisyon indüksiyon kemoterapisini takiben remisyon sağlanan hastalarda klinik araştırma halindedir. EBMT'nin 114 hastaya ait retrospektif değerlendirmesinde ilk tam remisyonunda yüksek doz tedaviyi takiben otolog KİT ile tedavi edilen hastalarda hastalısız yaşam süresi %25 olarak rapor edilmiştir (66). Bu hastaların sitogenetik sonuçları ve prognostik skorları belli değildir.

MDS'li hastaların etkin bir şekilde tedavisi sınırlı kalmaktadır, ancak hastanın tedavisi onun klinik ve hematolojik özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmelidir. Klinik araştırmalar standart tedavinin ancak düşük bir tedavi şansı tanıdığı hastalara yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tricot GJ, Lauer RC, Appelbaum FR, Jansen J, Hoffman R. Management of the myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1987; 14(4): 444-53.

2. Boogaerts MA. Progress in the therapy of myelodysplastic syndromes. *Blut* 1989; 58(6): 265-70.
3. Pippard MJ, Callender ST. The management of iron chelation therapy. *Br J Haematol* 1983; 54:503-7.
4. Jensen PD, Jensen IM, Ellegaard J. Desferrioxamine treatment reduces blood transfusion requirements in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992; 80(1): 121-4.
5. Najean Y, Pecking A. Refractory anaemia with excess of myeloblasts in the bone marrow: a clinical trial of androgens in 90 patients. *Br J Haematol* 1977; 37: 25-33.
6. Najean Y, Pecking A. Refractory anaemia with excess of blast cells: prognostic factors and effect of treatment with androgens or cytosine arabinoside. Results of a prospective trial in 58 patients. Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. *Cancer* 1979; 44:1976-82.
7. Bagby GC Jr, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome(hemopoietic dysplasia): identification of responsive patients using in-vitro techniques. *Ann Intern Med* 1980; 92:55-8.
8. List AF, Glinsmann-Gibson B, Spier C, Taetle R. In vitro and in vivo response to cyclosporin-A in myelodysplastic syndromes: Identification of a hypocellular subset responsive to immune suppression. *Blood* 1992; 80(Suppl 1):28a.
9. Sulecki M, Shaddock RK, Ziegler Z. Anti-thymocyte globulin for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Blood* 1988; 72(Suppl 1):229a.
10. Molldrem J, Stetler-Stevenson M, Mavroudis D. Antithymocyte globulin abrogates cytopenias in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1996; 88(Suppl 1):454a.
11. Elias L, Hoffman R, Boswell S, Tensen L, Bonnem EM. A trial of recombinant alpha 2 interferon in the myelodysplastic syndromes: I. clinical results. *Leukemia* 1987; 1(2):105-10.
12. Matthews DC. Immunotherapy in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1998; 12(Suppl 1):33-6.
13. Caron PC, Dumont L, Scheinberg DA. Supersaturating in-fusion humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1421-8.
14. Clark RE, Ismail SA, Jacobs A, Payne H, Smith SA. A randomized trial of 13-cis retinoic acid with or without cytosine arabinoside in patients with the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1987; 66: 77-83.
15. Koeffler HP, Heitjan D, Mertelsmann R, Kolitz JE, Schulman P, Itri L, Gunter P, Besa E. Randomized study of 13-cis retinoic acid versus placebo in the myelodysplastic disorders. *Blood* 1988; 71: 703-8.
16. Ohno R, Naoe T, Hirano M, Kobayashi M, Hirai H, Tubaki K, Oh H. Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. *Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare. Blood* 1993; 81:1152-4.
17. Aul C, Runde V, Gattermann N. All-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes: results of a pilot study. *Blood* 1993; 82:2967-74.
18. Kurzrock R, Estey E, Talpaz M. All-trans retinoic acid:tolerance and biologic effects in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 1993; 11:1489-95.
19. Koeffler HP, Hirji K, Itri L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3:in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1399-1407.
20. Motomura S, Kanamori H, Maruta A, Kodama F, Ohkubo T. The effect of 1-hydroxyvitamin D3 for prolongation of leukemic transformation-free survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1991; 38:67-8.
21. Richard C, Mazo E, Cuadrado MA, Iriando A, Bello C, Gandarillas MA, Zubizarreta A. Treatment of myelodysplastic syndrome with 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Am J Hematol* 1986; 23:175-8.
22. Castleberry RP, Emanuel PD, Zuckerman KS, Cohn S, Strauss L, Byrd RL, Homans A, Chaffee S, Nitschke R, Gualtieri RJ. A pilot study of isotretinoin in the treatment of juvenile chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331:1680-4.
23. Marini B, Bassan R, Barbui T. Therapeutic efficacy of danazol in myelodysplastic syndromes. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1988; 24(9):1481-9.
24. Cines DB, Cassileth PA, Kiss JE. Danazol therapy in myelodysplasia. *Ann Intern Med* 1985; 103:58-60.
25. Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes:a phase-III intergroup study. *Ann Hematol* 1992; 65:162-8.
26. Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Katayama Y, Sunami K, Takeuchi M, Kimura F, Harada M, Kimura I. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996; 10(4):609-14.
27. Rowinsky EK, Conley BA, Jones RJ, Spivak JL, Auerbach M, Donehower RC. Hexamethylene bisacetamide in myelodysplastic syndrome: effect of five-day exposure to maximal therapeutic concentrations. *Leukemia* 1992; 6:526-34.
28. Rowinsky EK, Donehower RC, Spivak JL, Burke PJ, Griffin CA, Jones RJ. Effects of the differentiating agent hexamethylene bisacetamide on normal and myelodysplastic hematopoietic progenitors. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1926-31.
29. Silverman LR, Holland JF, Weinberg RS, Alter BP, Davis RB, Ellison RR, Demakos EP, Cornell CJ Jr, Carey RW, Schiffer C. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993; 7(Suppl 1):21-9.
30. Silverman LR, Holland JF, Nelson D. Trilineage response of myelodysplastic syndromes to subcutaneous azacytidine. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:222a.
31. List AF, Brasfield F, Heaton R, Glinsmann-Gibson B, Crook L, Taetle R, Capizzi R. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1997; 90(9):3364-9.

32. Hellstrom-Lindberg E, Birgegard G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Merk K, Tangen JM, Winqvist I. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1993; 11:221-8.
33. Ganser A, Hoelzer D. Treatment of myelodysplastic syndromes with hematopoietic growth factors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:633-53.
34. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89(1):67-71.
35. Zwierzina H, Bammer T, Rollinger-Holzinger I, Herold M, Fenaux P, Nussler V, Hoflehner E, Geissler D. In vitro stimulation of erythropoiesis by stem cell factor alone in myelodysplastic syndrome patients with elevated endogenous erythropoietin serum levels. *Clin Cancer Res* 1996; 2(6):1031-8.
36. Greenberg PL. Treatment of myelodysplastic syndromes with hemopoietic growth factors. *Semin Oncol* 1992; 19:106-14.
37. Thompson JA, Lee DJ, Kidd P, Rubin E, Kaufmann J, Bonnem EM, Fefer A. Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome: toxicity, pharmacokinetics, and hematological effects. *J Clin Oncol* 1989; 7(5): 629-37.
38. Hoelzer D, Ganser A, Volkens B, Greher J, Walther F. In vitro and in vivo action of recombinant human GM-CSF (rhGM-CSF) in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood Cells* 1988; 14(2-3):551-9.
39. Estey EH, Kurzrock R, Talpaz M, McCredie KB, O'Brien S, Kantarjian HM, Keating MJ, Deisseroth AB, Gutterman JU. Effects of low doses of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991; 77(3):291-5.
40. Yoshida Y, Hirashima K, Asano S, Takaku F. A phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1991; 78(3):378-84.
41. Schuster MW, Larson RA, Thompson JA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for myelodysplastic syndrome(MDS): Results of a multicenter randomized controlled trial: *Blood* 1990; 76(Suppl 1):18a.
42. Sonoda Y, Yang YC, Wong GG, Clark SC, Ogawa M. Analysis in serum-free culture of the targets of recombinant human hemopoietic growth factors:interleukin 3 and granulocyte/macrophage-colony stimulating factor are specific for early developmental stages. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85:4360-4.
43. Ganser A, Seipelt G, Lindemann A, Ottmann OG, Falk S, Eder M, Herrmann F, Becher R, Hoffken K, Buchner T. Effects of recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1990; 76:455-62.
44. Dunbar CE, Smith D, Kimball J. Sequential treatment with recombinant human growth factors to compare activity of GM-CSF and IL3 in the treatment of primary myelodysplasia. *Blood* 1990; 76(Suppl 1):141a.
45. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, Greenberg PL. 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(10):4076-81.
46. List AF, Hersh EM, Taetle R. Phase I/II trial of subcutaneous recombinant interleukin-3 in patients with bone marrow failure. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1992; 33:243a.
47. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, Grimfors G, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Lofvenberg E, Nilsson-Ehle H, Samuelsson J, Tangen JM, Winqvist I, Oberg G, Osterborg A, Ost A. 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(1):68-75.
48. Hellstrom-Lindberg E, Kanter-Lewensohn L, Ost A. Morphological changes and apoptosis in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes treated with granulocyte-CSF and erythropoietin. *Leuk Res* 1997; 21(5): 415-25.
49. Tepler I, Elias L, Smith JW 2nd, Hussein M, Rosen G, Chang AY, Moore JO, Gordon MS, Kuca B, Beach KJ, Loewy JW, Garnick MB, Kaye JA. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood* 1996; 87:3607-14.
50. Gordon MS, McCaskill-Stevens WJ, Battiato LA, Loewy J, Loesch D, Breeden E, Hoffman R, Beach KJ, Kuca B, Kaye J, Sledge GW Jr. A phase I trial of recombinant human interleukin-11(neumega rhIL-11 growth factor) in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Blood* 1996; 87: 3615-24.
51. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995; 86: 419-31.
52. Fanucchi M, Glaspy J, Crawford J, Garst J, Figlin R, Sheridan W, Menchaca D, Tomita D, Ozer H, Harker L. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:404-9.
53. Oscier DG, Worsley A, Hamblin TJ, Mufti GJ. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with low dose etoposide. *Br J Haematol* 1989; 72:468-71.
54. Doll DC, Kasper LM, Sanchez-Deeter R. Low dose oral etoposide is effective treatment for chronic myelomonocytic leukemia(CMML). *Blood* 1994; 84(Suppl):518a.
55. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, Couteaux ME, Resegotti L, Voglova V, Foussard C, Pegourie B, Michaux JL, Deconinck E, Stoppa AM, Mufti G, Oscier D, Fenaux P. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML group. *Blood* 1996; 88:2480-7.

56. Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, Koller C, al-Bitar M, Arbuck S, Pierce S, Moore M, Abbruzzese JL, Andreeff M, Keating M, Estey E. Topotecan, a topoisomerase I inhibitor, is active in the treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1996; 88(7):2473-9.
57. Cheson BD. Chemotherapy and bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992; 19:85-94.
58. List AF, Spier CM, Cline A, Doll DC, Garewal H, Morgan R, Sandberg AA. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in myelodysplasia is associated with a stem cell phenotype. *Br J Haematol* 1991; 78:28-34.
59. Tricot G, Boogaerts MA. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986; 63:477-83.
60. Estey E, Kantarjian H, O'Brien S. AML-type chemotherapy in patients with myelodysplastic syndrome and favorable cytogenetics. *Blood* 1991; 78(Suppl 1):38a.
61. Michels SD, Saumur J, Arthur DC, Robison LL, Brunning RD. Refractory anemia with excess of blasts in transformation hematologic and clinical study of 52 patients. *Cancer* 1989; 64: 2340-6.
62. Cheson, BD. Chemotherapy and bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992; 19(1):85-94.
63. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Fisher LD, Schoch G, Ramberg RE, Shulman H, Anasetti C, Bearman SI, Beatty P. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia: pretreatment variables and outcome. *Ann Intern Med* 1990; 112(8):590-7.
64. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, Lonnqvist B, Beelen D, Ferrant A, Gmur J. 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(2): 151-5.
65. O'Donnell MR, Nademanee AP, Snyder DS, Schmidt GM, Parker PM, Bierman PJ, Fahey JL, Stein AS, Krance RA, Stock AD. Bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *J Clin Oncol* 1987; 5(11): 1822-6.
66. De Witte T, Van Biezen A, Hermans J, Labopin M, Runde V, Or R, Meloni G, Mauri SB, Carella A, Apperley J, Gratwohl A, Laporte JP, for the Chronic and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 1997; 90(10):3853-7.