

Myelodisplastik sendrom olgularımızın genel ve morfolojik özellikleri ile eritropoetin tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi

Erdal Kurtoglu¹, Mustafa Maden²

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ¹Hematoloji Bilim Dalı ve ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Kliniğimize başvuran ve MDS tanısı konulan hastaların klinik özelliklerini, periferik kan ve kemik iliği bulgularını ve uygulanan tedavilere verdikleri yanıtları değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** MDS tanısı konulan 45 olgu (29 kadın, 26 erkek) çalışmaya alındı. Morfolojik olarak; diseritropoez, disgranülopoez ve dismegakaryopoez bulguları değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmamıza alınan 45 olgunun 29'u (% 64.4) kadın, 16'sı (% 35.6) erkek idi. 6 (% 13) olguda hepatomegali, 2 (% 4.5) olguda lenfadenopati ve 6 (% 13) olguda splenomegali bulundu. 38 (% 84.5) olguda anemi, 7 (% 15.5) olguda lökopeni, 13 (% 29) olguda trombositopeni ve 22 (% 49) olguda pansitopeni vardı. Periferik yayma değerlendirmesinde karşılaşılan en önemli diseritropoez bulgusu 37 (% 82) olguda karşılaşılan anizositoz, en önemli disgranülopoez bulgusu 17 (% 38) olguda karşılaşılan hipogranülasyon ve en önemli distrombopoez bulgusu ise; 21 (% 46.5) olguda karşılaşılan dev trombositlerin varlığı idi. Kemik iliği incelemesinde saptanan en önemli diseritropoez bulgusu 29 (% 64.4) olguda saptanan megaloblastik değişim, en önemli disgranülopoez bulgusu 13 (% 28.8) olguda saptanan hipogranülasyon ve en önemli dismegakaryopoez bulgusu 14 (% 31) olguda karşılaşılan mikromegakaryositler idi. Eritropoetin uygulanan 38 olgunun 18'inde (% 47) tedaviye yanıt alınırken 20 olguda (% 53) yanıt alınmadı. **Sonuç:** Eritropoetin, anemisi olan MDS olgularında transfüzyon ihtiyacını azaltan veya tümünden ortadan kaldıracı bir ilaçtır. Anemi ile prezente olan MDS olgularında ilk tercih olarak dikkate alınması önerilir.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik sendrom, anemi, eritropoetin

Evaluation of general and morphological features of myelodysplastic syndrome patients and their response to erythropoetin administration

Objective: We evaluated clinical features of patients, and morphological features of peripheral blood and bone marrow, and response to treatment. **Methods:** Forty-five patients (29 female, 26 male), diagnosed MDS were included in this study. Dyserythropoiesis, dysgranulopoiesis, and dysthrombopoiesis finding were evaluated morphologically. **Results:** Forty-five patients included in this study were consisted of 29 females (64.4%) and 16 males (35.6%). In physical examination we detected hepatomegaly in 6 patients (13%), lymphadenopathy in 2 patients (4.5%), splenomegaly in 6 patients (13%). In laboratory examination anemia, leukopenia, thrombocytopenia, and pancytopenia were found in 38 (84.5%), 7 (15.5%), 13 (29%), and 22 (49%) patients, respectively. The most important dyserythropoiesis, dysgranulopoiesis, and dysthrombopoiesis findings of patients were anisocytosis in 37 patients (82%), hypogranulation in 17 patients (38%), and giant thrombocytes in 21 patients (46.5%). The most important dyserythropoiesis, dysgranulopoiesis, and dysthrombopoiesis findings of bone marrow of patients were megaloblastic changes in 29 patients (64.4%), hypogranulation in 13 patients (28.8%), and micromegakaryocytes in 14 patients (31%). While we got a good response in 18 patients (47%) using erythropoietin out of 38, we could not get a response in 20 patients (53%). **Conclusion:** Erythropoetin is a drug which can decrease transfusion needs or totally prevent transfusion. Its use is recommended as a first line treatment in MDS patients presented with anemia.

Key words: Myelodysplastic syndrome, anemia, erythropoietin

Genel Tıp Derg 2004;14(3):91-95

Yazışma adresi: Dr.Erdal Kurtoglu, Feritpaşa Mah Ümit Bahadır
Türk Sk No: 21/4 Girgiç Apt 42060, Konya.
e-posta: erdalkurtoglu@yahoo.com

Myelodisplastik sendrom (MDS); inefektif eritropoez, sitopeniler ve akut myeloid lösemi (AML)'ye dönüşüm gösterebilen bir grup klonal myeloid hastalığı tanımlamak için kullanılan bir

terimdir. MDS, anemiden AML'ye uzanan bir prezentasyon yelpazesine sahiptir (1). Yapılan çalışmalarda sitopenilerden kaynaklanan ölüm oranı % 40, lösemiye dönüşüm oranı % 30 bulunmuştur (2,3). Hastalar, izole anemi, nötropeni, trombositopeni veya bi- veya pansitopeni ile başvurabilirler (4). 50 yaş öncesinde MDS görülme sıklığı çok azdır. Radyoterapi ve kemoterapi uygulananlarda erken yaşlarda tedaviye bağlı olarak MDS görülebilir (5). Erkekler, kadınlara oranla yaklaşık 2 kat daha fazla etkilenirler (6). Tedavi, hastanın yaşı, genel durumu, MDS'nin alt tipi, kemik iliğindeki blast oranı dikkate alınarak planlanmaktadır (7). Tedavide, büyüme faktörleri (8), vitaminler (9), düşük doz veya yoğun sitotoksik tedavi (10,11) ve kök hücre nakli (12) uygulanabilmektedir. Hastaların çoğunun ileri yaşlarda olması yoğun kemoterapi uygulamasını engellemektedir.

Çalışmamızda, kliniğimize başvuran ve MDS tanısı konulan hastaların klinik özelliklerini, periferik kan ve kemik iliği bulgularını ve uygulanan tedavilere verdikleri yanıtları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Mayıs 2001-Ekim 2003 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı tarafından FAB sınıflamasına göre MDS tanısı konulan 45 olgu (29 kadın, 26 erkek) çalışmaya alındı.

Tüm olguların tam kan sayımı, biyokimyasal analizi, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsi incelemeleri yapıldı. Morfolojik inceleme sonucunda diseritropoez, disgranülopoez ve dismegakaryopoez bulguları değerlendirildi. Sekonder MDS'un açısından altta yatan herhangi bir hastalığın varlığını saptayabilmek için, özellikle malignite açısından detaylı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı.

Anemik olgulara haftada 3 kez 150 U/kg eritropetin uygulandı. 4 haftada yanıt alınamayan olgularda doz 50 U/kg artırılarak 300 U/kg'a kadar ulaşıldı. Yanıt kriteri olarak hematokrit değerinin % 6'nın üzerinde bir artış göstermesi veya eritropoetinin kullanıldığı son 3 ayda transfüzyon ihtiyacında % 50'den fazla bir azalma olması kabul edildi (13). Lökopeni ve

trombositopenisi olan olgu sayılarının azlığı nedeni ile verilen tedaviler değerlendirmeye alınmadı.

Bulgular

Çalışmamıza 29'u (% 64.4) kadın, 16'sı (% 35.6) erkek olmak üzere toplam 45 hasta alındı ve hastaların ortanca yaşı 65 (18-82) bulundu.

Olguların 24'ü (% 53.4) asemptomatikti. İlk başvuruda, 13 (% 9) olguda anemi semptomları, 5 (% 11) olguda enfeksiyona ait semptomlar ve 3 (% 6.6) olguda kanama diyatezi saptandı. 6 (% 13) olguda hepatomegali, 2 (% 4.5) olguda lenfadenopati ve 6 (% 13) olguda splenomegali bulundu. 38 (% 84.5) olguda anemi, 7 (% 15.5) olguda lökopeni, 13 (% 29) olguda trombositopeni ve 22 (% 49) olguda pansitopeni vardı. Erkek ve kadın olgular arasında hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayıları ve ortalama eritrosit hacmi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

45 olgunun periferik yayma değerlendirmesinde karşılaşılan en önemli diseritropoez bulgusu 37 (% 82) olguda karşılaşılan anizositoz, en önemli disgranülopoez bulgusu 17 (% 38) olguda karşılaşılan hipogranülasyon ve en önemli distrombopoez bulgusu ise, 21 (% 46.5) olguda karşılaşılan dev trombositlerin varlığı idi (Tablo 2).

45 olgunun kemik iliği incelemesince saptanan en önemli diseritropoez bulgusu 29 (% 64.4) olguda saptanan megaloblastik değişim, en önemli disgranülopoez bulgusu 13 (% 28.8) olguda saptanan hipogranülasyon ve en önemli dismegalokaryopoez bulgusu 14 (% 31) olguda karşılaşılan mikromegalokaryositlerin varlığı idi (Tablo 3).

Eritropoetin uygulanan 38 olgunun 18'inde (% 47) tedaviye yanıt alınırken 20 olguda (% 53) yanıt alınamadı. Eritropoetin kullanılan olguların hiçbirinde yan etki saptanmadı.

Tartışma

MDS'un, ileri yaşlarda daha sık görülen klonal bir hastalık olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ortanca yaş 60 ile 70 arasında değişken bulunmuştur. Bununla birlikte 50 yaş altında ve çocukluk çağında karşılaşılan MDS olguları da bildirilmiştir (14,15).

Tablo 1. Olguların tam kan değerleri

	Kadın	Erkek	Toplam
Hemoglobin (g/dL)	9.8±1.4	10.3±1.6	10.1±1.5
Ortalama (±SD)			
Ortalama eritrosit hacmi (fl)	94.2±6.4	96.4±5.3	99.3±5.9
Ortalama (±SD)			
Lökosit sayısı (10 ³ /L)	4.5 (2.3-8.5)	4.3 (1.8-6.5)	4.3 (2.3-8.5)
Ortanca (aralık)			
Trombosit sayısı (10 ⁹ /L)	155 (15-240)	160 (10-265)	158 (10-265)
Ortanca (aralık)			

Tablo 2. Periferik kanda izlenen diseritropoez, disgranülopoez ve distrombopoez bulguları

	n	%
Anizositoz	37	82
Poikilositoz	34	75.5
Gözyaşı hücreleri	26	57.7
Çekirdekli eritrositler	8	17.7
Howell-jolly cisimcikleri	4	8.8
Bazofilik noktalanma	17	38
Hipogranülasyon	17	38
Pelger-Huet anomalisi	12	26.6
Hipersegmentasyon	9	20
İmmatür granülositler	4	8.8
Blast	3	6.6
Dev trombositler	21	46.5
Trombosit anizositozu	12	26.6

Çalışmamıza alınan olguların ortanca yaşı 65 idi. 50 yaş altında yalnızca 3 olgu saptayabildik.

MDS, erkeklerde kadınlardan yaklaşık 1.5-2 kat daha fazla görülür (1). Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.8 olarak bulundu.

Hoffmann ve ark (15), MDS olgularının yaklaşık % 50'sinin ilk tanı konulduğunda asemptomatik olduklarını bildirmişlerdir. Sanz ve ark (18) da benzer sonuç bulmuşlardır. Genel olarak MDS olgularının % 33'ünde tekrarlayan infeksiyonlara rastlanmaktadır (14). Bennet ve ark (19) nötropeni olmaksızın MDS olgularının % 10'unda tekrarlayan infeksiyonlar saptamışlardır. Hoffmann ve ark (15) MDS olgularının % 10'undan azında kanama diyatezine ait semptomlar saptamışlardır. Çalışmamıza alınan olguların % 53.4'ü asemptomatik iken % 29 olguda anemi semptomları,

Tablo 3. Kemik iliğinde izlenen diseritropoez, disgranülopoez ve dismegakaryopoez bulguları

	n	%
Megaloblastik değişim	29	64.4
Bazofilik noktalanma	14	31
Eritroid hiperplazi	12	26.6
Çekirdekli anomalileri	8	17.7
Eritroid hipoplazi	7	15.5
Sitoplazma-çekirdek uyumsuzluğu	6	13.3
Bazofilik noktalanma	6	13.3
Ringed sideroblastlar	3	6.6
Hipogranülasyon	13	38
Pelger-Huet anomalisi	11	26.6
Çekirdekli anomalileri	7	15.5
Hipersegmentasyon	6	20
Hipergranülasyon	6	13.3
Hiperplazi	5	11
Eozinofili	3	6.6
Hipoplazi	2	4.4
Mikromegakaryositler	14	31
Çok çekirdekli megakaryositler	6	13.3
Megakaryositer hiperplazi	5	11
Megakaryositer hipoplazi	3	6.6

% 11 olguda infeksiyona ait semptomlar ve % 6.6 olguda kanama diyatezi saptandı.

Hoffmann ve ark (15) olgularının % 5-15'inde hepatomegali, lenfadenopati ve % 10-20 olguda splenomegali saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise; 6 (% 13) olguda hepatomegali, 2 (% 4.5) olguda lenfadenopati ve 6 (% 13) olguda splenomegali vardı.

MDS olguları, izole anemi, nötropeni, trombositopeni veya bi- veya pansitopeni ile başvurabilirler. MDS olgularının % 80'den fazlasında anemiye rastlanır (Hb<10 g/dl) (13). Bendix-Hansen ve ark (20) tüm olgularda anemi saptamışlardır. MDS'de izlenen lökopeni ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Hoffmann ve ark (15) % 25-30 olguda nötropeni bildirirken, Bendix-Hansen ve ark (20) serilerindeki olguların % 70'inde lökopeni saptamışlardır. Hoffmann ve ark (15) MDS olgularının % 40-65'inde trombositopeni varlığını bildirmişlerdir. Bendix-Hansen ve ark (20) %46 olguda pansitopeni saptamışlardır. Çalışmamıza alınan olguların % 84.5'inde anemi, % 15.5'inde

lökopeni, % 45 olguda trombositopeni ve % 49 olguda pansitopeni saptandı.

Hoffmann ve ark (15) MDS olgularının eritrositlerinin genellikle normositer veya makrositer olduğunu bildirmişlerdir. Ancak sideroblastik değişikliklerin izlendiği olgularda mikrositer eritrositlere de rastlanabilmektedir. Çalışmamıza alınan olguların % 85'inde normokrom normositer anemi saptanırken yalnızca 1 olguda mikrositer anemi vardı.

MDS olgularının periferik yaymalarında izlenen en önemli diseritropoez bulgusu eritrositlerin çekirdek ve şekil yapısına ait değişikliklerdir. Myeloid seride ise; hiposegmentasyon, hipersegmentasyon, hipogranülasyon ve blastların varlığı en önemli myelodisplazi bulgularıdır. Dev trombositler ve trombosit anizositozu ise, periferik kanda izlenen en önemli distrombopoez bulgularıdır (13). Bizim serimizde saptanan en önemli diseritropoez, myelopoez ve distrombopoez bulguları sırası ile; anizositoz (% 82) ve poikilositoz (% 75.5); hipogranülasyon (% 38) ve hipersegmentasyon (% 26.6); dev trombositlerin (% 46.5) varlığı idi.

MDS olgularının kemik iliğinde izlenen en önemli diseritropoez bulguları megaloblastik değişiklikler ve ringed sideroblastlardır. Myeloid seride ise; hipersegmentasyon ve hipogranülasyon varlığı en önemli myelodisplazi bulgularıdır. Megakaryosit kümeleri, mikromegakaryositler ve çok çekirdekli megakaryositler ise en önemli dismegakaryopoez bulgularıdır (13). Bizim serimizde saptanan en önemli diseritropoez, myelopoez ve distrombopoez bulguları sırası ile; megaloblastik değişim (% 64.4); hipogranülasyon (% 38) ve hipergranülasyon (% 26.6); mikromegakaryositler (% 31) ve çok çekirdekli megakaryositlerin (% 13.3) varlığı idi.

MDS olgularının yaklaşık 2/3'si anemi ile prezente olurlar. Olguların hemen hemen hepsinde ise hastalıklarının herhangi bir aşamasında anemi gelişir (19). Eritropoetin displastik progenitör hücrelerin olgunlaşmasını sağlar (20). Eritropoetin ile yapılan çalışmalarda % 0-63 arasında değişen oranlarda yanıt elde edilmiş, ortalama yanıt % 25 civarında olmuştur (21-22). Eritropoetinin uygulama dozunda da farklılıklar vardır. Laporte ve ark (23) 30 U/kg haftada 3 kez uygularken Casadevall ve ark (24) 100.000 U dozunda haftada 2 kez uygulamışlardır.

Ancak her iki doz uygulaması arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Günümüzde kabul görmüş olan eritropoetin uygulaması, 150 U/kg haftada 3 gün dozu ile başlayıp yanıt alınamazsa 4-8 haftalık dönemler sonunda 300 U/kg doza kadar çıkmaktır (19). Eritropoetin uyguladığımız olguların % 47'sinde (18'inde) yanıt elde ettik. Yanıt elde edemediğimiz 20 olgunun tedavisinden eritropoetini çıkarttık ve transfüzyon uyguladık.

Eritropoetinin, nötrofil sayısı üzerine bir etkisinin olmadığı, ancak trombosit sayısında bazen hafif artışa bazen de hafif azalmalara neden olduğu bilinmektedir (25-29). Rose ve ark (14), eritropoetin kullandıkları olgularında tromboz, epileptik nöbet ve hipertansiyon gibi yan etkilere rastlamamışlardır. Ateş, titreme, enjeksiyon yerinde oluşan lezyonlar en sık karşılaşılan yan etkiler arasındadır. Çalışmamıza aldığımız olgularda herhangi bir yan etkiye rastlamadık

Eritropoetin, anemisi olan MDS olgularında transfüzyon ihtiyacını azaltan veya tümünden ortadan kaldıracı bir ilaçtır. Anemi ile prezente olan MDS olgularında ilk tercih olarak dikkate alınması önerilir.

Kaynaklar

1. Lichtman MA, Brennan JK. Myelodysplastic disorders (Indolent clonal myeloid diseases and oligoblastic leukemia). In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6th ed. New York:McGraw-Hill, 2001:1029-46.
2. Kerkhofs H, Hermans J, Haak H, Leeksa C. Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes: Investigation of prognostic factors in 237 patients. Br J Haematol 1987;65:73-81.
3. Verhoef G, De Wolf-Peters C, Kerim S, Van De Broeck J, Mecucci C, Van Der Berghe H, et al. Update on the prognostic implication of morphology, histology and karyotype in primary myelodysplastic syndrome. Hematol Pathol 1991;5:163-75.
4. Linman JW, Bagby GC Jr. The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). Cancer 1978;42: 854.
5. Aul C, Gatterman N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiologic aspects of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1992; 82: 358.
6. Horwitz M, Sabath DE, Smithson WA, Radich J. A family inheriting different subtypes of acute myelogenous leukemia. Am J Hematol 1996;52: 295.
7. Miller KB. Myelodysplastic syndromes. In: Mazza JJ, eds. Manual of Clinical Hematology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002:205-13.

8. Schouten HC, Vallenga E, Van Rhinen DJ, de Wolf JT, Coppens PJ, Blijham GH. Recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1991;5:432.
9. Nagler A, Rikilis I, Tatarsky I, Fabian I. Effect of 1,25-dihydroxyvitaminD3 and 13-cis-retinoic acid on in vitro hematopoiesis in the myelodysplastic syndromes. *J Lab Clin Med* 1987;110:237.
10. Hellström-Lindberg E, Robert KH, Gahrton G, Lindberg G, Forsblom AM, Kock Y, et al. A predictive model for the clinical response to low dose ARA-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes and acute leukemia. *Br J Haematol* 1992;81:503.
11. Ganser A, Seipelt G, Eder M, Geissler G, Ottmann OG, Hess U, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with cytokines and cytotoxic drugs. *Semin Oncol* 1992;19:95.
12. Gassmann W, Schmitz N, Löffler H, De Witte T. Intensive chemotherapy and bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:196.
13. Verhoef GEG, Boogaerts MA. rhEPO in the treatment of the myelodysplastic syndromes. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Bernhard R, Ehmer M, eds. *rherythropoietin in cancer supportive treatment*. 1st eds. New York:Marcel Dekker, inc, 1996:175-189.
14. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L. The use of r-HuEpo in the treatment of anaemia related to myelodysplasia. *Br J Haematol* 1995;89:831-7.
15. Hofmann WK, Ottmann OG, Ganser A, Hoelzer D. Myelodysplastic syndromes: Clinical features. *Semin Hematol* 1996;33:177-85.
16. Passmore SJ, Hann IM, Stiller GA, Ramani P, Swansbury GJ, Gibbons B, et al. Pediatric myelodysplasia: A study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* 1995;85:1742-50.
17. Töbü M, Çağırkan S, Dönmez A, Zarrin H, Soydan S, Omay SB, et al. Myelodisplazi olgularının değerlendirilmesi. 25. Ulsal Hematoloji Kongresi, 12-15 Kasım 1997, İstanbul, Poster No:238.
18. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torradella M, Garcia S, et al. Two regression models and 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.
19. Bennett JM, Kouides PA. Diagnosis and management of myelodysplastic syndromes. XIIIth meeting of international society of hematology, p86-98, İstanbul, Türkiye.
20. Bendix-Hansen K, Kerndrup G. Myeloperoxidase-deficient polymorphonuclear leukocytes (V). Relation to FAB-classification and neutrophil alkaline phosphatase activity in primary myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 1985;35:197-200.
21. Aoki A, Shibata A. In vitro study of erythropoiesis in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndromes: A possible tool for prospective determination of the clinical effectiveness of growth factors. *Hematol Pathol* 1992;6:143-53.
22. Van Kamp H, Prinsze-Postema TC, Kluin PM, den Ottolander GJ, Beverstock GC, Willemze R, et al. Effect of subcutaneously administered human recombinant erythropoietin on erythropoiesis in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1991;78:488-93.
23. Stone RM, Bernstein SH, Demetri G, Facklam DP, Arthur K, Andersen J, et al. Therapy with recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1994;18:769-76.
24. Laporte JPN, Isnard F, Fenaux P. Recombinant human erythropoietin at high dose is effective for the treatment of anemia of myelodysplastic syndromes. *Contrib Nephrol* 1991;88:271-2.
25. Casadevall N, Belanger C, Goy A, Naret B, Lang J, Poisson D. High dose recombinant human erythropoietin administered intravenously for the treatment of anaemia of myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1992;87(suppl 1):25-7.
26. Schouten HC, Vallenga E, van Rhenen DJ, de Wolf JM, Coppens PJW, Blyham GH. Recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1991;5:432-6.
27. Kurzrock R, Talpaz M, Estey E, O'Brien S, Estrov Z, Gutterman JU. Erythropoietin treatment in patients with myelodysplastic syndrome and anemia. *Leukemia* 1991;5:985-90.
28. Verhoef GEG, Zachee P, Ferrant A, Demuyneck H, Selleslag D, van Hove L, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: A clinical and erythrokinetic assessment. *Ann Hematol* 1992;64:16-21.
29. Razzano M, Caslini C, Cortelazzo S, Battistel V, Rambaldi A, Barbui T. Clinical and biological effects of erythropoietin treatment in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1993;10:127-34.
30. Yoshida Y, Anzai N, Kawabata H, Kohsaka Y, Okuma M. Serial changes in endogenous erythropoietin levels in patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia undergoing erythropoietin treatment. *Ann Hematol* 1993;66:175-80.