

노인에서 골수이형성 증후군의 치료

영남대학교 의과대학 내과학교실

현 명 수

Treatment of myelodysplastic syndrome in the elderly

Myung-Soo Hyun, M.D.

Department of Internal Medicine Yeungnam University College of Medicine

서 론

골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome : MDS)은 비교적 흔한 질환으로 평균나이 60~75세¹⁾로 노인에게 많은 질환이며 항암요법 혹은 방사선 치료 후 발생하는 2차성 MDS도 점차 증가하는 추세이다. 아직까지 완치를 기대할 수 있는 치료는 골수이식이지만 이는 젊은 나이의 제한된 MDS환자에 국한된다. 현재 새로운 많은 치료법이 제시되고 있으나 아직까지 만족할 만한 치료법은 없는 실정이다. MDS는 FAB분류로 5개의 질환으로 분류하게 된다. (1) RA(refractory anemia)(2) RARS(refractory anemia with ringed sideroblast) (3)

CMML(chronic myelomonocytic leukemia) (4) RAEB(refractory anemia with excess blast) (5) RAEB-T(refractory anemia with excess blast in transformation). MDS환자의 예후와 임상경과는 다양하며 대개 FAB 분류 범주 내에서 하게 되는데 International Prognostic Scoring System²⁾(Table 1)같이 골수의 아세포의 %, 염색체의 이상, 말초혈구감소의 정도와 수치 등을 고려한 점수제를 적용하여 예후에 대한 위험도를 좀 더 세분화할 필요가 있으며 나이와 위험도를 고려하여 치료에 적용하는 것이 필요하다.

Differentiating Agents

1. 5-azacytidine (5-Aza)

Table 1. International prognostic scoring system for MDS

overall score*	median survival(yr)
Low (0)	5.7
Intermediate	
1. (0.5 or 1.0)	3.5
2. (1.5 or 2.0)	1.2
High (≥2.5)	0.4

1) Percentage of bone marrow blast

① 0: <5%, ② 0.5: 5~10%, ③ 1.5: 11~20%, ④ 2.0: 21~30%

2) Cytogenetics

① 0: Normal, Y, 5q, 20q

② 1.0: abnormal chromosome 7, 3 or more abnormality

③ 0.5: all other chromosome abnormality

3) Cytopenia

① 0: no cytopenia or only one type

② 0.5: 2 or 3 type of cytopenia

* cytopenia: Hgb <10 gm/dL, platelet <100,000/mm³, ANC <1500/mm³

* Sum of scores for bone marrow blasts, karyotype and cytopenia

저용량의 5-Aza는 DNA에 결합되어 DNA methyl-transferase의 활성을 억제하여 cytosine residue의 hypomethylation을 초래한다. DNA methylation과 유전자 표현의 strict relationship 때문에 5-Aza는 silent gene을 활성화시키고 백혈세포의 분화를 유도 할 수 있다³⁾. 백혈병과 MDS에 대한 5-Aza의 많은 임상결과들이 나와있다. 몇 개의 다기관 임상연구에서 MDS에서 완전관해가 10-37%, 혈액학적 반응율이 17~25%이었고 10명의 RAEB/ RAEB-T에서 완전관해가 4명, 6명의 CMML에서 2명이 완전관해가 되었다고 보고하였다⁴⁾. 최근의 CALGB 2상 시험에서 5-Aza 사용군과 지지요법군과의 비교가 있었다.

5 Aza 75mg/m²/day를 1달 간격으로 7일간 피하주사하였다. 지지요법과의 비교에서 혈액학적반응은(66% : 7%)이었고 급성백혈병으로 전환도 감소되었다. 또한 백혈병으로 전환 또는 사망까지의 기간이 연장(22개월 : 12개월)되었고 삶의 질도 향상되었다⁵⁾. 5-Aza가 실험실에서처럼 생체에서도 분화를 유도하는지는 아직도 확실하지는 않다. MDS에서 5-Aza로 치료 시 일시적으로 골수억제와 수혈 요구량이 증가되지만 clonal suppression에 의해 혈액학적인 호전이 나타나는 것으로 추정된다⁶⁾. 이 치료는 고위험군의 MDS에서 다른 치료가 어려운 경우 고려해 볼만한 치료로 사료된다.

2. Hexamethylene bisacetamide(HMBA)

실험실에서 HMBA는 STAT 5(phosphorylation of signal transducer and activator of transcription)를 계속 활성화시키고, 세포주기 G₁에서 중지시키며 백혈 세포주에서 적혈구계의 분화를 유도한다⁷⁻⁹⁾. 임상실험에서는 골수억제가 주로 초래되었는데 비선택적으로 조혈전구세포의 성장을 억제하기 때문인 것으로 사료된다¹⁰⁾.

3. Others

retinoic acid, vit D₃, interferon- α , interferon- γ 등 여러 연구가 있었지만 결과는 실망적이었다.

Immunosuppressive Therapy

재생불량성 빈혈과 유사한 골수저형성 MDS에서 조혈전구세포의 성장을 억제하는 면역기능이 관여하여 무효조혈(ineffective erythropoiesis)이 일어난다는 것이

알려진 후 면역억제요법을 시작한 근거가 되었다. 골수저형성 MDS에서 CyA 혹은 ATG를 사용하여 40~60%의 혈액학적 반응율을 보고하기도 하였다^{11, 12)}.

1. Antithymocyte globulin (ATG)

최근의 연구에서 수혈의존성이고 골수의 세포충실도는 정상 혹은 증가한 RA와 RAEB 25명에서 ATG를 40 mg/kg/day로 5일간 투여하여 11명(44%)이 수혈이 필요 없게 되었고 이중 3명은 완전반응, 8명은 의미있는 혈액학적 호전소견을 보였다. 평균 반응기간은 10개월이었고 38개월간 관찰시 생존율은 84%이었다¹³⁾.

2. Cyclosporin A (CyA)

세포충실도가 저형성, 정상 또는 과형성인 RA환자 17명에 CyA를 5-30개월간 투여하여 14명(82%)에서 빈혈이 호전되어 수혈이 필요없게 되었고 이중 4명(23%)은 완전반응을 보였다¹⁴⁾.

이러한 결과는 ATG나 CyA가 무효조혈에 관여하는 cytotoxic T-cell을 제거하기 때문인 것으로 추정하고 어떤 환자를 대상으로 할 것인가에 대한 뚜렷한 적응증은 없지만 심한 혈구 감소증이 동반된 경우 적용해 볼만한 치료방법이다.

Trophic Agents(anti-apoptotic agents)

1. Amifostine (Ethyole[®])

Amifostine은 membrane alkaline phosphatase에 의해 탈인산화 되어 세포내 aminothiol (WR 1065)로 되는 전구 약제이다. WR 1065는 항암제나 방사선치료시 골수의 정상 전구 세포와 정상조직을 손상으로부터 보호해주는 세포 보호제이며 antioxidant도 이러한 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾.

동물실험에서 amifostine을 1회 정맥주사 후 백혈구, 혈소판, 망상적혈구가 증가하며 조혈 작용이 촉진되는 결과를 보여주었고¹⁶⁾ 실험실 검사에서는 MDS환자의 단핵세포 배양시 배양 전에 amifostine에 잠시 노출 후 배양할 경우 primitive hematopoietic progenitors (원시 조혈 전구세포)의 성장을 촉진시켰다¹⁷⁾.

18명의 MDS 환자에서 amifostine을 각각 100, 200, 400mg/m² 용량으로 1주에 3번씩 혹은 1주일에 한번씩 740mg/m²를 3주간 정맥주사 하였다¹⁸⁾. 대상환자는

Table 2. GM-CSF on MDS

Dose/Route	PtNo	Subtype	improvement in counts				AML onset
			poly	reti	plat	BM blast*	
50 μ g/m ² continuous IV	8	RA(1) RAEB(3) RAEB-T(4)	8	6	3	0	0
15-48 μ g/m ² IV	7	RA(2) RAEB(4) NR(1)	5	5	2	2	1
0.3-1.0 μ g/kg SC	16	RA(7) RAEB(8) RAEB-T(1)	10	3	1	2	1
15-150 μ g/m ² continuous IV	11	RA(3) RAEB(4) RAEB-T(2) NR(2)	8	0	0	4	5
120 μ g/m ² continuous IV	22	RA(1) RAEB(17) NR(4)	22	NR	2	4	NR
3 μ g/kg/qd SC	26	NR	26	0	0	3	3
108 μ g/kg/bid SC	33	NR	22	NR	NR	1	NR
60-250 μ g/m ² SC	18	RA(16) RARS(1) RAEB(1)	17	3	1	1	NR

NR : not reported

*BM blast : blast % in the bone marrow

Table 3. G-CSF on MDS

Dose/Route	PtNo	Subtype	improvement in counts				AML onset
			poly	reti	plat	BM blast*	
0.1-3.0 μ g/kg SC	12	RA(2) RAEB(7) RAEB-T(3)	10	5	3	0	0
60-1600 μ g/m ² IV	7	RA(3) RAEB(3) AML(1)	5	0	0	0	NR
50-200 μ g/m ² IV	4	RA(3) RAEB(1)	4	0	0	0	0
0.3-10.0 μ g/kg SC	11	RA(1) RAEB(6) RAEB-T(4)	10	4	1	3	3
2.0-10.0 μ g/kg IV	41	RA(14) RARS(2) RAEB(17) RAEB-T(8)	37	0	2	4	1

NR : not reported

* BM blast : blast % in the bone marrow

RA(7), RARS(5), RAEB(4), RAEB-T(2)이었다. 혈액학적 호전으로 혈소판 증가(43%), 호중구 증가(78%), 의미 있는 적혈구 수혈의 감소가 33%에서 있었고 반응이 있는 대부분 환자에서 GFU-GEMM, BFU-E, CFU-GM 등 골수의 전구세포가 증가되었고 이러한 반응은 FAB 형태와는 관계가 없었다. 대부분의 환자에서 투여 시 특별한 부작용은 없었으나 용량이 증가할수록 오심과 구토가 심해졌다. 치료기간 중 6명의 RAEB와 RAEB-T

중 3명에서 아세포의 수가 증가하거나 급성백혈병으로 전환되었는데 아세포의 수가 많을 시 백혈병으로의 전환에 amifostine이 어떤 역할을 하는지는 확실하지 않다. 현재 amifostine의 적정용량과 투여기간에 대한 다기관 2상 임상시험이 진행 중이다.

amifostine은 골수 전구세포의 생존에 필요한 골수 내의 나쁜 micro environment를 좋은 쪽으로 변경시킬 수 있으므로 앞으로 다른 항암제나 조혈 성장인자 등 다른

약제와의 병합요법도 고려해 볼 수 있는 약제이다.

2. Hematopoietic growth factors

조혈성장인자는 MDS환자의 지지요법중 중요한 부분이다. 그러나 이는 ① 조혈세포 계열에 제한된 효과를 보이고 ② 투여중지 시에는 효과가 없어지고 ③ 과도한 비용이 들고 ④ 백혈병으로의 전환을 촉진시킬 수 있다는 점등을 고려해 볼 때 일반적으로 상용하기에는 문제점이 있다.

1) GM-CSF, G-CSF

여러 가지 용량의 많은 연구가 시도되었다(Table 3, Table 4). 이들의 연구결론은 다음과 같다³¹⁾.

- ① 심한 호중구의 감소가 있는 경우 약 60%에서 호중구가 1000/ μ l 이상으로 되었다.
- ② 감염의 빈도는 감소하였다.
- ③ 평균 생존기간을 연장시키지는 못하였다.
- ④ 급성 백혈병으로 전환에는 영향이 없었다.

2) Erythropoietrin

여러 가지 용량의 erythropoietrin 투여에 대한 연구가 있다¹⁸⁾(Table 4). 평균 약 25%에서 Hct의 증가가 있었고 적혈구 수혈 빈도를 감소시켜 주었다^{19, 20)}. 적혈구 수혈의 요구량이 많고 혈청의 erythropoietrin 수치가 높을 경우에도 반응을 보이지만 적혈구 수혈 요구량이 적

고 혈청의 erythropoietrin 수치가 낮을 경우 반응율이 더 높은 것으로 보인다^{20, 21)}.

3) Interleukin-3

IL-3은 여러 계통의 혈액세포를 자극하여 호중구, 적혈구 그리고 혈소판의 증가를 유도할 수 있다는 근거로 연구가 진행되었다. 몇몇 연구에서의 결과는^{22, 27)} 골수의 세포 충실도가 증가되고 호중구, 호산구, 호염기구, 단구와 임파구 등의 백혈구가 증가되었고 더욱 중요한 것은 혈소판과 망상적혈구 수도 증가되었다는 것이다. 59%에서 호중구의 증가, 혈소판의 증가는 34% 그리고 25%에서 망상적혈구의 증가를 보여주었다. IL-3은 G-CSF나 GM-CSF에 비해 혈소판 조혈작용에는 훨씬 우수한 효과를 보여주었다.

4) G-CSF and Erythropoietrin

최근 연구에서 G-CSF와 erythropoietrin의 병합요법^{28, 30)}으로 MDS환자 38-40%에서 적혈구 증가와 대부분의 환자에서 호중구의 증가를 보여주었다. 이는 다른 조혈 성장인자들과의 조합이 상승작용을 보여 주는 것을 예측해 주는 것이다.

Low Intensity Cytooreduction

MDS clone을 계속해서 효과적으로 억제시킬 수 있다면 병의 자연경과를 바꿀 수 있는 효과적인 전략이 될 것이고 특히 백혈세포가 많은 RAEB-T나 CMML 치료에

Table 4. Erythropoietin on MDS

Dose/Route	PtNo	Subtype	improvement in counts				
			Hgb/Hct	reti	plat	↑ RBC	↑ WBC
150 μ g/kg, 3 \times wk SC	6	NR	5	5	NR	NR	NR
50-250 μ g/kg, 3 \times wk IV or SC	2	RA(1) RARS(1)	0	1	0	NR	0
50-250 μ g/kg, 3 \times wk IV	12	RA(5) RARS(6)	0	1	0	0	0
		NR(1)					
1200-1600 μ g/kg, 2 \times wk IV	17	RA(10) RARS(17)	4	0	0	NR	0
560-3000 μ g/kg, 1 \times wk IV or SC	12	RA(4) RARS(3)	5	0	0	0	0
		RAEB(5)					
150 μ g/kg qd	9	RA(2) RARS(2)	6	0	0	0	0
		RAEB(5)					
150 μ g/kg, 3 \times wk SC	29	RA(4) RARS(2)	0	0	NR	0	3
		RAEB(5) NR(18)					

NR : not reported

매력적인 치료가 될 것이다. 또한 MDS 환자가 고령이 많기 때문에 여러 종류의 저강도 화학요법이 연구되었다.

1. low-dose cytarabine

저용량 ara-c는 실험실 연구에서 백혈세포의 분화를 일으킨다는 것이 알려졌고³¹⁾ 이후 많은 임상연구가 실시되었다. 그러나 모든 결과에서 반응율이 15%를 넘지 못하였고 생존율의 향상은 보여 주지 못하였다³²⁾. 최근 ECOG와 SWOG 연구에서³²⁾ 저용량 ara-c와 지지요법과의 비교에서 ara-c 군에서 완전관해율은 8% 였지만 생존율의 향상을 보여주시는 못하였다. 대부분의 결과에서 보면 이들은 세포의 분화를 촉진시키는 것보다는 세포독작용(cytotoxic)에 의한 효과로 사료된다.

2. Topoisomerase I inhibitors (Topotecan)

① Topoisomerase 2mg/m²/day × 5days

47명의 CMML, RAEB, RAEB-T 환자에서 완전관해 13명(28%), 혈액학적호전이 13%에서 관찰되었다³³⁾. 관해율과 FAB형과는 관계가 없었고 관해가 온 환자는 염색체 이상이 있던 것이 정상으로 되었다. 하지만 약제에 의한 독작용은 심각하여 점막염이 64%, 감염증이 47%, 치료관련 사망률이 19%이었다.

평균 관해 기간은 7.5개월이었고 1년 생존율은 38%이었다.

② Topotecan 1.25mg/m²/day × 5days

Cytarabine 1.0gm/m²/day × 5days

RAEB, RAEB-T, CMML 35명을 대상으로 하였다³⁴⁾. 평균 나이는 63세였고 65세 이상이 46%이었다. 22명(63%)에서 완전관해가 왔고 19명은 1회 치료 후 완전관해가 왔다. RAEB와 RAEB-T의 75%, CMML의 45%에서 완전관해가 왔다. 치료 반응율과 염색체 이상과의 관계는 없었다. 독작용으로 48%에서 감염이 동반되었으나 치료관련사망은 2명(6%)에 불과했다. 이 치료는 급성 골수성 백혈병의 관해유도시 보이는 것과 거의 유사한 골수억제와 기간이 소요되지만 치료관련 사망률은 훨씬 낮았다.

Intensive Chemotherapy

급성 골수성 백혈병에 쓰이는 여러 가지 약제의 조합으로 급성 백혈병으로 전환되기 전의 MDS의 치료를 시

도하였다. 표준 용량의 daunorubicin, cytosine arabinoside, 6-thioguanine(DAT)치료³⁵⁾로 51%의 완전관해율을 보고하였지만 사망률은 보고하지 않았다. 표준 daunorubicin, cytosine arabinoside(AC) 용량³⁶⁾에서 완전관해가 15%, 치료관련사망이 25%였다.

고용량 Ara-c³⁷⁾에서는 13%의 완전관해율과 40% 이상의 치료관련 사망률을 보고하였다. 이와 같이 완전관해율(13-55%)과 치료관련사망률(12-64%)이 많이 차이는 것은 치료대상환자군의 차이로 생각되고 이는 환자의 나이와 가장 관련이 있는 것으로 사료된다.

Further Directions

암유전자인 ras mutation을 차단 시켜줄것으로 예상되는 farnesyl transferase inhibitors의 사용과⁶⁾ cytokines의 동화작용을 억제하여 CMML의 골수구계 전구세포들의 자발적인 성장을 촉진 시켜줄것으로 예상되는 interleukin-10등³⁸⁾ MDS에서 발생하는 생물학적인 성상에 따른 disease-specific therapy도 시도될 전망이다.

혈소판 생성을 촉진하는 interleukin-11과 thrombopoietin도 MDS 환자에 투여해 볼 가치가 있으며 백혈세포의 아세포에서 표현되는 CD33에 대한 monoclonal antibody³⁹⁾도 백혈병에서 아세포가 10% 이하일 때 효과적이었다는 보고도 있어 MDS의 치료에도 한 분야가 될 가능성이 있다.

결론

노령환자의 MDS의 표준요법은 아직도 증상에 대한 지지요법이라고 할수 있고 나이와 환자의 전신상태, 예후에 대한 위험도 분석을 하여 지지요법을 할 것인가 저강도의 화학요법 또는 조혈성장인자 투여를 하여야 할 것인가를 결정하여야 할 것이다. 최근에 세포보호제인 Amifostine에 대한 연구는 부작용이 거의 없으며 여러 가지 계열의 조혈기능을 촉진시켜주는 것으로 보아 다른 치료법과의 병합요법도 관심의 대상이 될 것이다. 그리고 Topotecan과 Ara-c의 병합 용법은 대상환자의 나이가 비교적 고령이었는데도 치료관련 사망률은 낮고 관해율은 높았고 또한 염색체 이상까지도 정상화되는 소견을 보여주어 치료에 중요한 부분이 될 것이다.

REFERENCE

- 1) Jannsen JW, Buschle M, Layton M & Drexler HG: *Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. Blood* 73(1): 248-254, 1989
- 2) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al: *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood* 89:2079-88, 1997[Erratum, blood 1998;91:1100]
- 3) Hussain I, Saba: *Myelodysplastic syndrome in the elderly: the role of growth factors in management. Leukemia Research* 20:203, 1996
- 4) Pinto A & Zagonel V: *5-Aza-2' deoxycytidine (decitabine) and 5-azacytidine in the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: past, present, and future trends. Leukemia* 7(1):51-60, 1993
- 5) Silverman LR, Demakos EP, Peterson B, Odchimar-Reissig R, Nelson D, Kornblith AB, Stone R, Holland JC, Powell BL, DeCastro C, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF: *A randomized controlled trial of subcutaneous azacitidine(aza c) in patients with the myelodysplastic syndrome(MDS): A study of the Cancer and Leukemia Group B(CALGB). Proc Amer Soc Clin Oncol* 17:14a, 1998(abstr)
- 6) Jeanne E, Anderson, D, Gary Gilliland, Alan F. List, Theo M. de Witte: *Myelodysplastic syndrome. Education Program American Society of Hematology, 1998*
- 7) Rowinsky EK, Donehower RC, Spivak JL, et al: *Effects of the differentiating agent hexamethylene bisacetamide on normal and myelodysplastic hematopoietic progenitors. J Natl Cancer Inst* 82:1926, 1990
- 8) Gore SD, Samid D, Weng LF: *Impact of the putative differentiating agents sodium phenylbutyrate and sodium phenylacetate on proliferation, differentiation, and apoptosis of primary neoplastic myeloid cells. Clin Cancer Res* 3:1755, 1994
- 9) Takayuki Y, Wakao H, Miyajima A, Asano S: *Differentiation inducers modulate cytokine signaling pathways in a murine erythroleukemia cell line. Cancer Res* 58 :556, 1998
- 10) Rowinsky EK, Conley BA, Jones RJ, et al: *Hexamethylene bisacetamide in myelodysplastic syndrome: Effect of five-day exposure to maximal therapeutic concentrations. Leuk* 6:526, 1992
- 11) List AF, Glinsmann-Gibson B, Spier C, Taetle R: *In vitro and in vivo response to cyclosporin-A in myelodysplastic syndromes: Identification of a hypodysplastic subset responsive to immune suppression. Blood* 80(Suppl 1):28a, 1992(abstr)
- 12) Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Siskova M, Mocikova K, Hochova I: *Promising cyclosporin A therapy for myelodysplastic syndrome, Leuk Res* 21(suppl):842, 1997
- 13) Molldrem JJ, Caples M, Mavaroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ: *Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol* 99:699, 1997
- 14) Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, et al: *Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. Br J Hematol* 100:304-9, 1998
- 15) Calabro-Jones PM, Aguilera JA, Ward JF, Smoluk GD, Fahey RC: *Uptake of WR-2721 derivatives by cells in culture: Identification of the transported form of the drug. Cancer Res* 48:3634, 1988
- 16) Anonymous: *Amifostine Investigator's Manual. US Bioscience, 1996(unpub)*
- 17) List AF, Heaton R, Glinsmann-Gibson B, Capizzi R: *amifostine stimulates formation of multipotent progenitors and generates macroscopic colonies in normal and myelodysplastic bone marrow. Proc Am Soc Clin Oncol* 15:449, 1996(abstr)
- 18) 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* 90:3364, 1997
- 19) Stein RS, Abels RI, Krantz SB: *Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. Blood* 78:1658-63, 1991
- 20) Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L: *The use of r-HuEpo in the treatment of anaemia related to myelodysplasia(MDS). Br J Haematol* 89:831-7, 1995
- 21) Hellstrom-Lindberg E: *Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol* 89:67-71, 1995
- 22) Ganser A, Seipelt G, Lindermann A, et al: *Effects of recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. Blood*(73):455-462
- 23) Dunbar C, E., Smith D., Kimball J., Garrison L., Nienhuis A.W. & Young N.S.: *Sequential treatment with recombinant human growth factors to compare activity of GM-CSF and IL-3 in the treatment of primary myelodysplasia. Blood*(Suppl.1):141a, 1990
- 24) Falk S., Seibelt G., Danser A., et al: *Bone marrow findings after treatment with recombinant interleukin-3.*

- Am J Clin pathol* 95:355-362, 1991
- 25) Herrmann F., Mertelsmann R., Lindmann A., et al: *Clinical use of recombinant human hematopoietic growth factors(GM-CSF, IL-3, EPO) in patients with myelodysplastic syndrome. Biotech Therapeut* 2(304):299-311, 1991
 - 26) Kurzrock R., Talpaz M., Estazov Z., rosenblum M. G. & Gutterman J, U.: *Phase I study of recombinant interleukin-3 in patients with bone marrow failure. J Clin Oncol* 9:1241-1250, 1991
 - 27) Ganser A., Ottmann O., G., Seipelt G., et al: *Effect of long-term treatment with recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndrome. Leukemia* 7(5):696, 1993
 - 28) Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al: *Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. Blood* 87:4076-81
 - 29) Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al: *Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol* 99:344-51, 1997
 - 30) Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al: *Treatment of anaemia 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* 92:68-75, 1998
 - 31) Lotem J & Sachs L: *Potential pre screening for therapeutic agents that induce differentiation in human myeloid leukemia cells. Intl J Cancer* 25(5):561-564, 1980
 - 32) Miller KB, Kim K, Morrison FS, et al: *Evaluation of low dose Ara-C versus supportive care in the treatment of myelodysplastic syndromes: an intergroup study by the Eastern Cooperative Oncology Group and South West Oncology Group. Blood* 72(Suppl):215A, 1988
 - 33) Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, Koller C, Al-Bitar M, Arbuk 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* 88:2473, 1996
 - 34) Beran M, Kantarjian H, Keating M, O'Brien S, Pierce S, Koller C, Cortes J, Andreeff M, Komblau S, Estey E: *Results of combination chemotherapy with topotecan and high dose cytosine arabinoside(ara-C) in previously untreated patients with high-risk myelodysplastic syndrome(MDS) and chronic myelomonocytic leukemia(CMML). Blood* 90(Suppl 1):583a, 1997(abstr)
 - 35) Mertelsmann R, Tzvi TH, To L, et al: *Morphological classification, response to therapy, and survival in 263 adult patients with acute nonlymphoblastic leukemia. Blood* 56(5):773-781, 1980
 - 36) Armitage JO, Dick FR, Needleman SW & Burns CP: *Effect of chemotherapy for the dysmyelopoietic syndrome. Cancer Treat Rep.* 65(7-8):601-605, 1981
 - 37) Preisler HD, Raza A, Barcos M, et al: *High-dose cytosine arabinoside in the treatment of preleukemic disorders: a leukemia intergroup study. Am J Hematol* 23(2): 131-134, 1986
 - 38) Geissler K, Ohler L, Fodinger M, Virgolini I, Leimer M, Kabrana E, Kollars M, Skoupy S, Bohle B, Rogy M, Lechner K: *Interleukin 10 inhibits growth and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production in chronic myelogenous leukemia cells. J Exp Med* 184: 1377, 1996
 - 39) Caron PC, Dumont L, Scheinberg DA: *Supersaturating infusional humanized anti-CD33 monoclonal antibody HUN 195 in myelogenous leukemia. Clin Cancer Res* 4: 1421-1428, 1998