

# Miyelodisplastik Sendromda Darbepoetin Alfa Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

## Darbepoietin Alfa Treatment in Myelodysplastic Syndrome: Single Center Data

Ferda CAN<sup>1</sup> , İmdat DİLEK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Düşük riskli miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında eritropoezi uyarıcı ilaçların özellikle eritropoetin düzeyi 500 U/L altındaki hastalarda transfüzyon bağımsızlığını sağlamada yararı gösterilmiştir. Çalışmada merkezimizde MDS ile takip edilen, darbepoetin alfa verilen hastalarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümünde takip edilen, 16 tane darbepoetin tedavisi verilmiş olan MDS hastası geriye yönelik incelendi.

**Bulgular:** Ortanca yaş 73 (57-85) olan dokuz kadın ve yedi erkek hasta incelendi. On üç hastanın eşlik eden hastalığı vardı. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, koroner arter ve kalp kapak hastalıklarıydı. On iki hastanın MDS alt tipi çoklu seride displazili MDS, üç hastanın tek seride displazili MDS ve bir hastanın ise halka sideblastlı MDS idi. Hastaların tanıdaki ortanca hemogloblin düzeyleri 7.85 g/dL ortanca eritrosit hacmi 90 fL; ortalama lökosit sayısı  $6.3 \times 10^9/L$ ; nötrofil sayısı  $3.5 \times 10^9/L$ ; serum eritropoetin (EPO) düzeyi 65 U/L; serum ferritin düzeyleri 189  $\mu g/L$ ; vitamin B12 düzeyi 639 pg/mL; folat düzeyi 9 ng/mL idi. Hastaların tedavisiz izlenme süresi ortalama altı ay (0-24) idi. Hastalar tedavisi öncesi toplam ortalama 12 ünite (0-72) eritrosit süspanasyonu almıştı. Tedavi olarak tüm hastalar darbepoetin alfa almıştı. Darbepoetin başlama dozu 30-150 mcg/hafta arasında değişmekte idi. Altı hastanın takipte doz artışı yapılmıştı. Tedavi süresi ortanca 12 ay (1-120) iken tedavi yanıtının görüldüğü ay ortanca iki ay (1-4) idi. Sekiz hastada darbepoetin tedavisine yanıt görülürken sekiz hastada yanıt alınamamıştı. Eritrosit transfüzyon miktarı tedavi sonrası dördüncü ayda ortanca bir ünite (0-16) idi. Toplam sağkalım süresi ortanca 31 ay (5-123) idi. Takip süresi sonunda dört hasta hayattayken altı hastanın öldüğü, altı hastanın ise son durumunun ne olduğu bilinmiyordu. Hastaların tedavi yanıtının ölüm üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü ( $p=0.44$ ).

**Sonuç:** Darbepoetin alfa tedavisinin MDS hastalarında EPO düzeyi düşükse transfüzyon bağımsızlığı üzerine katkı sağlamakla birlikte ölüm oranı üzerine olan etkisi net değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyelodisplastik sendrom; Darbepoetin; Eritropoetin; Düşük risk MDS; Eritropoez uyarıcı ilaçlar

### ABSTRACT

**Objective:** In low-risk myelodysplastic syndrome (MDS) patients, erythropoietin stimulating agents have been shown to be beneficial for transfusion independency, especially in patients with erythropoietin levels below 500 U/L. We aimed to evaluate our patients who were followed up with MDS and given darbepoetin alfa in our center.

**Patients and Methods:** Sixteen MDS patients followed in Ankara City Hospital Hematology Department and treated with darbepoietin were retrospectively analyzed.

**Makale atfı:** Can F, Dilek İ. Miyelodisplastik sendromda darbepoetin alfa tedavisi: tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2023;7(1):35-39.

### Yazışma Adresi

Ferda CAN

Ankara Şehir Hastanesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

**Geliş:** 20.12.2022 - **Kabul:** 03.03.2023

**E-posta:** dr.ferda.can@hotmail.com

**Results:** Nine female and seven male patients with a median age of 73 (57-85) were analyzed. Thirteen patients had concomitant disease. The most common comorbidities were hypertension, coronary artery and heart valve diseases. The MDS subtype of 12 patients was MDS with multilineage dysplasia, MDS with single lineage dysplasia in three patients and MDS with ring sideroblast in one patient. The median hemoglobin level of the patients at diagnosis was 7.85 g/dL; median erythrocyte volume 90 fL; mean leukocyte count  $6.3 \times 10^9/L$ ; neutrophil count  $3.5 \times 10^9/L$ ; serum erythropoietin (EPO) level 65 U/L; serum ferritin levels 189  $\mu g/L$ ; vitamin B12 level 639 pg/mL; folate level was 9 ng/mL. The mean treatment free follow-up period of the patients was six months (0-24). The patients received an average of 12 units (0-72) erythrocyte transfusion before the EPO treatment. All the patients received darbepoetin. The starting dose of darbepoetin was 30-150 mcg/week. The dose was increased in the follow-up of six patients. The median duration of EPO treatment was 12<sup>th</sup> month (1-120), the median response time of EPO treatment was two months (1-4). Response to EPO treatment was observed in eight patients and no response in eight patients. The median erythrocyte transfusion was one unit (0-16) at the fourth month of the EPO treatment. The median overall survival time was 31 months (5-123). At the end of the follow-up period, four patients were alive, six patients died, and the final status of six patients was unknown. EPO response of the patients did not have a statistically significant effect on mortality. ( $p=0.44$ ).

**Conclusion:** Darbepoetin treatment contributes to transfusion independence if the EPO level is low in MDS patients, but its effect on mortality rate is not clear.

**Key Words:** Myelodysplastic syndrome; Darbepoetin; Erythropoietin; Low risk MDS; Erythropoietin stimulating agents

## GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS) yaşla birlikte sıklığı artan klonal bir miyeloid hematopoetik hastalıktır. Kemik iliğindeki displazi ve inefektif eritropoez nedeniyle bir veya birden fazla seride sitopeni(ler) ile klinikte ilişkili serinin azalması veya fonksiyon bozulmasına bağlı anemi, lökopeni, trombositopenin klinik yansımalarıyla seyir gösterir. MDS tanısı ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak son yıllarda birçok klinik araştırma, yeni ilaçlar gündeme gelmektedir (1-3). Ancak hala hastalığın tek ve kesin kür sağlayıcı tedavisi allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (AKHN) (4). AKHN, her ne kadar kür sağlayıcı tedavi yöntemi olsa da sürecin zorluğu, uygun verici bulma sıkıntısı, yüksek ölüm oranı, nakil sonrası komplikasyonların yönetim zorluğu nedeniyle halihazırda MDS hastalarının sınırlı bir kısmına uygulanabilmektedir. MDS'de tedavi kararı hastanın yaşı, performans durumu, eşlik eden diğer hastalıkları, hastalığın risk skorlaması gibi birçok faktör göz önüne alınarak bireysel olarak alınmalıdır. MDS'de erken tedavinin, klonal gelişimi önleme ve genel sağkalıma etkisi gösterilemediğinden semptomu olmayan düşük riskli MDS hastalarında sitopeniler derinleşmeden veya semptom gelişmeden tedaviye gerek olmadığı bilinmektedir ancak transfüzyon bağımlılığı durumunda tedavi gereksinimi doğmaktadır (2,5). Düşük riskli MDS'li hastalarda anemi tedavisinde eritropoezi uyarıcı ilaçlar (EUI) kullanılabilir. Epoetin alfa, eritropoetin beta ve darbepoetin ülkemizde bu endikasyonda kullanılabilecek EUI'lerdir. EUI ile yanıt oranları %15-70 arasında değişmekte olup, yanıtın devam süresi 8-24 ay arasında bulunmuştur (3,4,6,7).

Bu çalışmada merkezimizde düşük riskli MDS ile takip edilen, darbepoetin alfa kullanılan hastalarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde 2019-2022 yılları arasında Uluslararası Çalışma Grubunun ve Dünya Sağlık Örgütünün

belirlemiş olduğu kriterlere göre MDS tanısı konmuş hastalar dahil edildi (8,9). Çalışmaya 18 yaş üstü ve darbepoetin kullanan hastalar dahil edildi. Başka eritropoetin preparatı kullanan hastalar dahil edilmedi. Kriterlere uyan 16 hastanın dosyası geriye yönelik incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, MDS alt tipleri, kemik iliği biyopsi inceleme sonuçları, tanıdaki tam kan sayımı parametreleri, eritropoetin düzeyleri, anemi test parametreleri, hastaların izlem süreleri, darbepoetin dozları ve kullanım süreleri, darbepoetin önce ve sonrasında transfüzyon gereksinimleri, tedavi yanıtları, tedavi yan etkileri, toplam sağkalım süreleri, ölen hastaların ise ölüm nedenleri kaydedildi. Hastalık risk değerlendirmesi Revised International Prognostic Scoring System'a (R-IPSS) göre kaydedildi (10). EUI'nin tedavi yanıtı 2006 Uluslararası Çalışma Grubu yanıt kriterlerine göre değerlendirildi. Hemoglobin düzeyinde  $\geq 1.5$  g/dL artışı; tedavi öncesi sekiz haftaya göre tedavi sonrası sekiz haftada transfüzyon miktarında dört ünite ve fazla azalma yanıt olarak kabul edildi (11). Sosyodemografik veriler ve hastalık ilişkili verilerin analizi için tanımlayıcı analitik metotlar kullanıldı. Veriler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için hasta sayısı az olması nedeniyle ortanca ve range olarak sunuldu. EUI ile mortalite karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada herhangi bir hipotez test edilmemiştir. İlgili hasta/tedavi grubunun merkezimizdeki gerçek yaşam verileri sunulmuştur. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Değerlendirmesi yapılan 16 hastanın ortanca yaşı 73 (57-85) idi. Dokuz kadın ve yedi erkek hasta incelendi. On altı hastanın 13'ünde (%81) hastanın eşlik eden hastalığı vardı. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, koroner arter ve kalp kapak hastalıklarıydı. On iki hastanın MDS alt tipi çoklu seride displazili MDS, üç hastanın tek seride displazili MDS ve bir hastanın ise halka sideroblastlı MDS idi. Hastaların R-IPSS skoru iki ile üç buçuk arasında değişmekte

olup ortanca R-IPSS değeri iki buçuk idi. On dört hastanın kromozom analizi değerlendirme sonucu cinsiyetiyle uyumlu iken bir hastanın hipodiploidisi, bir hastanın ise bir marker kromozom ile birlikte hiperdiploidisi mevcuttu.

Hastaların kemik iliği değerlendirmeleri sonucunda sekiz hastada hiperselüler, sekiz hastada normoselüler kemik iliği mevcuttu. Miyeloid/Eritroid seri oranı bir ile üç buçuk arasında değişmekteydi, blast yüzdesi %1-4 arası idi. On hastanın patolojisinde grade 1, üç hastada grade 2 retikülün lif artışı vardı. Sekiz hastanın iki kemik iliği hücre serisinde displazisi varken dört hastanın her üç seride, dört hastanın tek seride displazisi vardı.

Hastaların tanı laboratuvar testleri ortanca değerleri ve range Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların tedavisiz izlenme süresi ortalama altı ay (0-24) idi. Hastalar EUİ tedavisi öncesi toplam ortalama 12 ünite (0-72) eritrosit süspansiyonu almıştı. EUİ tedavisi olarak tüm hastalar darbepoetin almıştı. Darbepoetin başlama dozu 30-150 mcg/hafta arasında değişmekte idi. Altı hastanın takipte doz artışı yapılmıştı. Hastaların darbepoetin başlama dozları, doz değişimleri ve zamanları tablo 2'de sunulmuştur. EUİ tedavi süresi ortanca 12 ay (1-120) iken EUİ tedavi yanıtının görüldüğü ay ortanca iki ay (1-4) idi. Sekiz hastada EUİ tedavisine yanıt görülürken sekiz hastada yanıt alınamamıştı. Eritrosit transfüzyon miktarı EUİ tedavisi sonrası dördüncü ayda ortanca bir ünite (0-16) idi. EUİ tedavisi kullanımı sırasında iki hastada yan etki görülmüş olup bu tansiyon arteriyel değerlerinde yükselme olarak tanımlanmış ve ilaç tedavisi ile kontrol altına alınmıştı. Takip süresinde akut lösemi dönüşümü izlenmemiştir.

Toplam sağkalım süresi ortanca 31 ay (5-123) idi. Takip süresi sonunda dört hasta hayatta iken, altı hasta kaybedilmişti. Ölen altı hastadan birinin kardiyak nedenli, üçünün enfeksiyon nedenli öldüğü tespit edilmişti. Altı hastanın takipten çıkmış olması nedeniyle son durumu bilinmemekteydi.

**Tablo 1. Hastaların tanıdaki laboratuvar test sonuçları**

Değer	Ortanca	Range
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	7.85	6.5
Eritrosit hacmi (MCV)	90	40.5
Lökosit sayısı (10 <sup>9</sup> /L)	6.3	9.96
Nötrofil sayısı (10 <sup>9</sup> /L)	3.5	7.8
Eritropoetin düzeyi (U/L)	65	439
Ferritin düzeyi (µg/L)	189	1350
Vitamin B12 düzeyi (pg/mL)	639	1670
Folat düzeyi (ng/mL)	9	16
LDH (U/L)	200	182
CRP (mg/L)	3	4.5

LDH: Laktat dehidrojenaz, CRP: C reaktif protein.

**Tablo 2. Hastaların darbepoetin başlama dozları, doz değişimleri ve zamanları**

Hasta	Darbepoetin başlangıç dozu (mcg/hafta)	Verilen en yüksek doz (mcg/hafta)- Doz artış zamanı (Darbepoetin başlangıcından itibaren)
1	60	60
2	100	100
3	60	150-4. hafta
4	30	30
5	80	100-4. hafta 150-8. hafta
6	150	150
7	100	150-4. hafta
8	80	100-2. hafta 150-4. hafta
9	150	150
10	100	100
11	80	100-4. hafta 150-8. hafta
12	100	100
13	100	100
14	60	100-4. hafta 150-8. hafta
15	150	150
16	60	60

Mcg: Mikrogram.

Hasta sayısı az olmakla birlikte, EUİ yanıtının mortalite üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü (p= 0.44).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

EUİ'ler, anemisi olan ve serum eritropoetin düzeyi <500 U/L saptanan düşük riskli MDS hastalarında tercih edilmektedir (2,3,12). Eritrosit transfüzyonu bağımlılığını azaltmak için verilebilecek tedaviler arasında sıklıkla tercih edilen değişik EUİ ile yapılmış çalışmalarda transfüzyon bağımlılığından kurtulma oranları eritropoetin düzeyi 100 U/L altında olan hastalarda %70'lere kadar çıkmaktadır (13). Araştırmalarda toplam yanıt oranları değişmekle birlikte EUİ ile %15-70 aralığında yanıt oranları bildirilmiştir (6,7). Darbepoetin ile yapılan en randomize plasebo kontrollü faz III klinik araştırmada düşük, intermediate riskli MDS hastalarında darbepoetin ile transfüzyon sıklığında plaseboya göre anlamlı azalma gösterilmiştir (14). Ülkemizden yayımlanan bir gerçek yaşam verisine göre ise düşük-orta 1 riskli MDS hastalarında darbepoetin yanıt oranı %41.9 olarak bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda darbepoetin tedavisi ile düşük riskli MDS hastalarımızda yanıt oranı %50 (16 hastanın sekizi) olarak bulunmuş olup bu oran literatürle uyumludur. EUİ ile tedavisine yanıt için 8-12 haftalık bir uygulama süresi önerilmekte (3) olup ben-

zer olarak çalışmamızda da EÜ yanıtının görüldüğü ay ortanca iki ay olarak tespit edilmiştir. Takipte literatürle uyumlu olarak en sık karşılaşılan ve kolayca tedavi edilebilen tansiyon arteriyel yüksekliği dışında başka bir yan etki ve akut lösemi dönüşümü tespit edilmemiştir. Bu açıdan güvenlik profili konusunda birçok çalışmada EÜ ile belirgin bir sorun yaşanmamıştır (7). EÜ'lerin toplam sağkalım üzerine etkileri açısından literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. EÜ yanıtı olan hastaların toplam sağkalım üzerine iyi olduğu bildiren verilerin yanı sıra toplam sağkalım farkı olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (16-19). Çalışmamızda karşılaştırma kolu olmamakla birlikte yapılan analizde EÜ yanıtının mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmada kısıtlı hasta sayısına rağmen merkezimizde takip edilen darbepoetin tedavisi almış MDS hastalarının verisi sunulmuştur. Darbepoetin tedavisinin yanıt oranları literatürle uyumlu bulunmuştur. Dozuna başlangıçta klasik önerilen dozdan daha düşük başlanan hastaların olması nedeniyle bu hastalarda ideal doz olan 150 mcg/hafta veya 300 mcg/iki hafta dozda verilmiş olması durumda yanıtların daha artacağı düşünülebilir. Bu nedenle MDS için önerilen EÜ dozlarının çeşitli çekinceler veya daha düşük doz yeterliliği düşünülerek ideal dozun altında başlanmamasını önermekteyiz. Hasta sayısı artırılarak ve başka eritropoetin tedavileriyle kıyaslama yapılarak çalışmanın literatüre katkısının artacağı düşünülmektedir.

### ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır (Karar no: E1-22-3110, Tarih: 14.12.2022).

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: FC, İD; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: FC, İD; Verilerin toplanması: FC; Makalenin yazımı: FC; Onaylama: FC, İD.

### KAYNAKLAR

1. Stehle G. Future perspectives in myelodysplastic syndrome. *Ther Umsch* 2022;78(2):115-8. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a0013362>.
2. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Bennett JM, Borate U, Brunner AM, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3. *J Natl Comp Cancer Network* 2022;20(2):106-17. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0009>

3. Volpe VO, Garcia-Manero G, Komrokji RS. Myelodysplastic syndromes: A new decade. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.07.031>
4. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: A review. *JAMA* 2022;328(9):872-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14578>
5. Steensma DP. Does early diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes make a difference? *Best Pract Res Clin Haematol* 2019;32(4):101099. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.101099>
6. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(11):1399-420. <https://doi.org/10.1002/ajh.25950>
7. Mies A, Platzbecker U. Increasing the effectiveness of hematopoiesis in myelodysplastic syndromes: Erythropoiesis-stimulating agents and transforming growth factor-β superfamily inhibitors. *Semin Hematol* 2017;54(3):141-6. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2017.06.004>
8. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31(6):727-36. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.11.009>
9. Bennett JM. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(11):607-9. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.08.005>
10. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>
11. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4149>
12. Bazinet A, Bravo GM. New approaches to myelodysplastic syndrome treatment. *Curr Treatment Options Oncol* 2022;23(5):668-87. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00965-1>
13. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8(5):47. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0085-4>
14. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, Goede JS, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017;31(9):1944-50. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.192>
15. Ak MA, Sahip B, Geduk A, Ucar MA, Kale H, Hacibekiroglu T, et al. The clinical efficacy of epoetin alfa and darbepoetin alfa in patients with low-risk or intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: Retrospective multi-center real-life study. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022;38(2):299-308. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01458-1>
16. Hattakitpanitchakul S, Kobbuklee S, Wudhikarn K, Polprasert C. Prediction of response to erythropoiesis stimulating agents in low-risk myelodysplastic syndromes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2021;22(12):4037-42. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.12.4037>

17. Emanuela M, Daniela G, Elisa M, Anna C, Manuela C, Flavia S, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: A cohort study. *Haematologica* 2019;104(1):e4-8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.183590>
18. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: The GFM experience. *Blood* 2008;111(2):574-82. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-096370>
19. Symeonidis A, Zikos P, Galanopoulos A, Kotsianidis I, Kouraklis A, Protopapa M, et al. 319 Response to treatment with erythropoietin in patients with MDS highly predicts low risk of evolution to AML and longer survival. *Leuk Res* 2011;35. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(11\)70321-6](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(11)70321-6)