

- 36 Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, Schoch G, Shulman H, Anasetti C, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:677-81.
- 37 O'Donnell MR, Nademanee AP, Snyder DS, Schmidt GM, Parker PM, Bierman PJ, et al. Bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *J Clin Oncol* 1987;5:1822-6.
- 38 Witte T de, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndromes: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990;74:151-5.
- 39 Sutton L, Leblond V, Maignan C le, Jouet JP, Kuentz M, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary leukemia: outcome of 86 patients. *Bone Marrow Transplant* 1991;7 Suppl 2:39.
- 40 Witte T de, Gratwohl A. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary leukemias. *Br J Haematol* 1993;84:361-4.
- 41 Kamp H van, Prinsze-Postema TC, Kluin PM, Ottolander GJ den, 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.
- 42 Schouten HC, Vellenga E, Rhenen DJ van, Wolf JThM de, Coppens PJW, Blijham GH. Recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1991;5:432-6.
- 43 Bowen D, Culligan D, Jacobs A. The treatment of anaemia in the myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991;77:419-23.
- 44 Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991;78:1658-63.
- 45 Jacobs A, Janowska-Wieczorek A, Caro J, Bowen DT, Lewis T. Circulating erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1989;73:36-9.
- 46 Negrin RS, Greenberg PL. Filgrastim (r-metHuG-CSF) for the treatment of myelodysplastic syndromes. In: Morstyn G, Dexter TM, editors. *Filgrastim (r-metHuG-CSF) in clinical practice*. New York: Marcel Dekker, 1994:211-29.
- 47 Ganser A, Völkers B, Greher J, Ottmann OG, Walther F, Becher R, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes - a phase I/II trial. *Blood* 1989;73:31-7.
- 48 Willemze R, Lely N van der, Zwierzina H, Suciú S, Solbu G, Gerhartz H, et al. A randomized phase I/II multicenter study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) therapy for patients with myelodysplastic syndromes and relatively low risk of acute leukemia. *Ann Hematol* 1992;64:173-80.
- 49 Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987;317:1545-52.
- 50 You A, Kitagawa S, Okabe T, Urabe A, Komatsu Y, Itoh S, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor repairs the abnormalities of neutrophils in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987;70:404-11.
- 51 Greenberg P, Taylor K, Larson R, Koeffler P, Negrin R, Saba H, et al. Phase III randomized multicenter trial of G-CSF vs. observation for MDS. *Blood* 1993;82 Suppl 1:196a.
- 52 Ganser A, Seipelt G, Lindeman A. Effects of recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1990;76:455-62.
- 53 Kurzrock R, Talpaz M, Estrov Z, Rosenblum MG, Gutterman JU. Phase I study of recombinant human interleukin-3 in patients with bone marrow failure. *J Clin Oncol* 1991;9:1241-50.
- 54 Ganser A, Ottmann OG, Seipelt G, Lindemann A, Hess U, Geissler G, et al. Effect of long term treatment with recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993;7:696-701.
- 55 Nand S, Sosman J, Godwin JE, Fisher RI. A phase I/II study of sequential interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1994;83:357-60.
- 56 Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993;82:737-43.
- 57 Hellstrom-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph* 1993;11:221-8.

Aanvaard op 13 januari 1995

Nieuwe ontwikkelingen in de therapie van het myelodysplastisch syndroom

T.DE WITTE, J.HERMANS, A.VAN BIEZEN, V.RUNDE EN A.GRATWOHL

In 1991 verscheen in dit tijdschrift een overzichtsartikel waarin uitvoerig werd ingegaan op de pathogenese en de klinische aspecten van het myelodysplastisch syndroom (MDS).¹ Sedertdien hebben zich een aantal nieuwe therapeutische ontwikkelingen voorgedaan, waarop wij in dit overzichtsartikel in zullen gaan.

Academisch Ziekenhuis, afd. Hematologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Prof.dr.T.de Witte, internist.

Rijksuniversiteit, Faculteit der Geneeskunde, Leiden.

Afd. Medische Statistiek: dr.J.Hermans, statisticus.

Afd. Medische Documentatie: mw.A.van Biezen, datamanager Chronic Leukemia Working Party European Bone Marrow Transplant Registry. Heinrich Heine Universität, Abt. Hämatologie und Onkologie, Düsseldorf, Duitsland.

Dr.V.Runde, internist.

Kantonsspital, Abt. Hämatologie, Basel, Zwitserland.

Prof.Dr.A.Gratwohl, internist.

Correspondentie-adres: prof.dr.T.de Witte.

Zie ook het artikel op bl. 2130.

Het MDS wordt gekenmerkt door één of meer cytopenieën als gevolg van de ineffectieve hemopoëse door de maligne getransformeerde hemopoëtische stamcel en verdringing van de normale hemopoëse.²⁻⁵ Bij deze cytopenieën staat meestal de anemie op de voorgrond. Morfologisch worden de myelodysplasieën ingedeeld volgens criteria die zijn opgesteld door een aantal Franse, Amerikaanse en Britse specialisten (de FAB-classificatie).⁶ Men onderscheidt 5 vormen op basis van het aantal blasten in het beenmerg en het bloed, het percentage ringsideroblasten (ijzerpigmentbevattende normoblasten) in het beenmerg en het aantal monocytten in het bloed. Bij refractaire anemie (RA) is er sprake van een bloedarmoede met subtiele rijpingsafwijkingen in het

beenmerg, eventueel met ringsideroblasten (RARS). Chronische myelomonocytaire leukemie (CMMOL) wordt gekenmerkt door grote aantallen normale en onrijpe monocytten in het bloed. RA met overmaat aan blasten (RAEB) wordt gediagnostiseerd indien 5-20% blasten in het beenmerg worden geteld. De rijpingsstoornissen in het beenmerg zijn bij RAEB uitgesprokener. Bij RA met overmaat aan blasten in transformatie (RAEBt) is het percentage blasten in het beenmerg 20-30. Bij 40-80% van de patiënten met een myelodysplasie zijn specifieke chromosomale afwijkingen te vinden, zoals deletie van een deel van de korte arm van chromosoom 5 (5q⁻), het ontbreken van één chromosoom 7 (monosomie 7) of juist een extra chromosoom 8 (trisomie 8).⁷

Myelodysplasie wordt in toenemende mate herkend. Uit een recent Duits onderzoek is gebleken dat de incidentie van myelodysplasie 4,9 per 100.000 per jaar bedraagt bij personen boven de 50 jaar. In dezelfde leeftijdsgroep was de incidentie van acute myeloïde leukemie 1,8 per 100.000 per jaar.⁸ Deze toename van MDS kan grotendeels verklaard worden door een betere bekendheid met het ziektebeeld en een grotere bereidheid om gericht diagnostisch onderzoek te doen bij oudere patiënten met onbegrepen anemie. Men heeft echter ook redenen om aan te nemen dat de frequentie inderdaad toeneemt, aangezien MDS vaker lijkt voor te komen bij bepaalde beroepen (agrariërs, garagemonteurs) en na contact met bepaalde chemicaliën (oplosmiddelen, verfstoffen). Daarnaast vormen de zogenaamde secundaire myelodysplasieën, optredend na cytostatische behandeling van een maligniteit of na langdurige immunosuppressie, bijvoorbeeld wegens een orgaantransplantatie, een groeiend probleem.⁹⁻¹³

Het ziektebeloop van MDS is sterk wisselend. De mediane overleving voor alle patiënten met MDS is minder dan 12 maanden. Meestal overlijdt de patiënt aan de gevolgen van trombopenie of neutropenie, maar bij 30% van de patiënten ontstaat een acute myeloïde leukemie, soms al enige maanden na het vaststellen van de myelodysplasie. Reeds eerder is in dit tijdschrift uitvoerig besproken dat de prognose bepaald wordt door een aantal factoren, zoals de mate van cytopenie, het percentage blasten in beenmerg en de aanwezigheid van chromosomale afwijkingen.¹⁻⁷ Daarnaast bleek ook een normaal groeipatroon van de beenmergkweek met een normale uitrijping van de hemopoëse in vitro gepaard te gaan met een betere prognose.¹⁴ Secundaire myelodysplasie heeft een slechtere prognose dan de primaire vormen.

THERAPIE

De veelal oudere patiënt met myelodysplasie heeft naast zijn hematologische ziekte vaak ook andere, bij de leeftijd horende, ziekten. De behandeling van MDS wordt dan ook in sterke mate bepaald door individuele factoren. De standaardbehandeling voor de meerderheid van oudere patiënten is ondersteunende therapie met transfusies en antibiotica. De rol van pyridoxine, anabole steroïden, lage doses cytarabine, corticosteroïden, interferon alfa en vitamine A-analoga is beperkt. De laatste jaren zijn hierover geen nieuwe, relevante ontwikkelin-

gen gerapporteerd; daarom verwijzen wij naar de vorige overzichten in dit tijdschrift.¹⁻⁷

Aangezien de meeste patiënten met MDS overlijden aan de gevolgen van beenmerginsufficiëntie is gepoogd het beenmerg te stimuleren met de onlangs ter beschikking gekomen recombinante hemopoëtische groeifactoren. Toediening van granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF) en granulocyt-macropaag-kolonie-stimulerende factor (GM-CSF) vergroot bij alle patiënten het aantal granulocyten en monocytten. Daarnaast verbetert hun functie. Het aantal infecties nam af tijdens toediening van G-CSF en GM-CSF.¹⁵⁻¹⁶ Langdurige toediening van G-CSF ging gepaard met een voortdurende respons van het aantal granulocyten en een verminderd aantal infecties bij patiënten in vergelijking met een historische controlegroep, maar een verbetering van de overlevingsduur kon hiermede niet aangetoond worden.¹⁷ De resultaten met interleukine-3, een hemopoëtische groeifactor die op meer ongedifferentieerde voorlopercellen aangrijpt, zijn beperkt.¹⁵ De stijging van het aantal monocytten en granulocyten was minder uitgesproken dan bij G-CSF en GM-CSF. De verwachte stijging van het aantal trombocyten werd slechts sporadisch gezien.¹⁵⁻¹⁶ Voorlopige resultaten van een prospectief fase III-onderzoek waarin 102 patiënten met RAEB of RAEBt gedurende een periode van gemiddeld 9 maanden behandeld werden met G-CSF of alleen ondersteunende therapie lieten een gelijke overleving in beide groepen zien.¹⁸

Slechts 10-20% van de anemische patiënten met MDS reageert op een behandeling met erythropoëtine (EPO). Meestal is de serumconcentratie EPO relatief laag bij de responders.¹⁹⁻²⁰ Behandeling met een combinatie van G-CSF met EPO leidt waarschijnlijk vaker tot een verhoging van de hemoglobineconcentratie.²¹

INTENSIEVE CYTOTOXISCHE CHEMOTHERAPIE

Vanwege langdurige beenmerghypoplasieën is men gewoonlijk terughoudend om patiënten met myelodysplasie te behandelen met intensieve chemotherapie, zoals deze bij primaire acute myeloïde leukemie (AML) toegepast wordt. Toch bleek al meer dan 10 jaar geleden dat intensieve chemotherapie bij 15-51% van de patiënten met MDS een complete remissie kan bewerkstelligen.²²⁻²³ Dit werd in recentere publikaties bevestigd.²⁴⁻²⁶ Over het algemeen is de kans op een complete remissie na behandeling met intensieve chemotherapie bij MDS kleiner dan bij primaire AML. Van de patiënten met een myelodysplasie jonger dan 60 jaar bereikt 50% een complete remissie, terwijl 75% van de patiënten met een primaire acute myeloïde leukemie in remissie gaat na intensieve chemotherapie. Dit lagere percentage is niet zozeer het gevolg van een langer durende hypoplasie bij myelodysplasie,²⁶⁻²⁸ maar wordt vooral toegeschreven aan een frequenter vóórkomen van primaire resistentie. Bij myelodysplasie ziet men namelijk meer dan bij primaire leukemie een aantal prognostisch ongunstige factoren. Een vorm van resistentie tegen meerdere geneesmiddelen die samenhangt met P-glycoproteïne komt vaker voor bij MDS.²⁹ Ook de bij myelodysplasie gebruikelijke cytogenetische afwijkingen, zoals deleties van hele chro-

mosomen of delen van chromosoom 5 en 7, gaan gepaard met therapeutische resistentie.³⁰ Patiënten met RAEB of RAEBt bereiken vaker een complete remissie dan patiënten die reeds AML hebben gekregen na een voorafgaande fase van MDS.^{22 30} Gunstige therapieresultaten zijn vooral gezien indien de cytotoxische therapie snel na het stellen van de diagnose gestart werd.^{21 29} Ook bij MDS heeft jongere leeftijd een gunstige invloed op de prognose na behandeling met chemotherapie. Complete remissies kunnen verkregen worden bij 71-86% van de patiënten onder de 45 jaar en bij slechts 25-43% in de oudere leeftijdscategorieën.^{25 26 31 32}

Vanwege de relatief langdurige hypoplasieën moet geadviseerd worden deze behandelingsvorm te laten plaatsvinden in centra met hemato-oncologische ervaring. Op het ogenblik wordt G-CSF toegediend tijdens en in aansluiting op intensieve chemotherapie in een behandelingsprotocol van de stichting Hematologie-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON) om het effect hiervan op de duur van de hypoplasie te bekijken.

Over het algemeen is de remissieduur bij myelodysplasie korter dan na vergelijkbare behandeling bij primaire AML. Slechts 5-15% van de patiënten was, als zij alleen met chemotherapie waren behandeld, 2 jaar na bereiken van de remissie nog vrij van deze ziekte.^{22 26 28 31} Vanwege deze op langere termijn teleurstellende resultaten heeft men in verscheidene centra de rol van beenmergtransplantatie geëxploreerd.

AUTOLOGE BEENMERGTRANSPLANTATIE

Men heeft bij myelodysplasie nog heel weinig ervaring met autologe beenmergtransplantatie (ABMT).^{32 33} Bij de Europese Beenmerg-Transplantatie Registratie (EBMT) zijn 28 patiënten geregistreerd die behandeld zijn met ABMT. De regeneratie van het beenmerg na autologe transplantatie was langzaam. Het duurde gemiddeld 38 dagen voordat het leukocytenaantal hersteld was tot $1 \times 10^9/l$. Toch overleden weinig patiënten aan de gevolgen van de behandeling en het langzame beenmergherstel. Enige patiënten zijn meer dan 2 jaar na de transplantatie vrij van ziekte, maar het aantal is zo klein dat geen uitspraken gedaan kunnen worden over de waarde van ABMT bij myelodysplasie.³⁴ De potentiële betekenis van ABMT bij MDS en secundaire acute myeloïde leukemie (sAML) in de eerste complete remissie wordt uitgezocht in een fase II-onderzoek van de Leukemia Cooperative Group van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in samenwerking met de EBMT.

ALLOGENE BEENMERGTRANSPLANTATIE

Allogene beenmergtransplantatie is momenteel de behandeling die men bij voorkeur toepast bij het merendeel van de jongere patiënten met myelodysplasie indien een weefselidentieke (HLA-compatibele) broer of zuster ter beschikking staat. Als leeftijdsgrens wordt op het ogenblik over het algemeen 50 of 55 jaar aangehouden. Door deze restricties komt minder dan 10% van de patiënten met MDS voor allogene beenmergtransplantatie in aanmerking. In 1991 zijn in Europa meer dan 100 allo-

gene beenmergtransplantaties verricht bij kinderen en volwassenen met myelodysplasie.³⁵ De resultaten zijn wisselend; ze zijn sterk afhankelijk van de toestand van de patiënt en het stadium van de ziekte op het moment van de transplantatie. Ten behoeve van dit overzicht heeft het datacentrum van de Chronic Leukaemia Working Party van de EBMT onlangs (6 juni 1994) een analyse verricht van de gegevens over de patiënten die een transplantatie hadden ondergaan vanwege myelodysplasie of sAML. De patiënten werden verdeeld in groepen met een goede kans op genezing na allogene beenmergtransplantatie (patiënten met RA met of zonder ringsideroblasten en MDS/sAML in de eerste complete remissie) en groepen met een minder goede kans op genezing na allogene beenmergtransplantatie (patiënten met RAEB, RAEBt, sAML niet in de eerste complete remissie). Het aantal patiënten per groep, de ziektevrije overleving en het aantal patiënten dat ziektevrij in leven was 3 jaar na de transplantatie staan vermeld in de tabel. De actuariële ziektevrije-overlevingscurven worden gegeven in figuur 1 en 2.

RA en RARS zijn een goede indicatie voor allogene beenmergtransplantatie. Men kan overwegen de transplantatie uit te stellen indien de cytopenie niet ernstig is, bijvoorbeeld bij een trombocytenaantal groter dan $40 \times 10^9/l$ en een granulocytenaantal groter dan $0,5 \times 10^9/l$, en indien de transfusiebehoefte gering is, bijvoorbeeld minder dan 4 eenheden erythrocyten per maand. De recidiefkans na transplantatie is kleiner dan 30% en de ziektevrije overleving 2 jaar na transplantatie is ongeveer 50%.^{36 37} In de huidige analyse van de EBMT bleek de ziektevrije overleving na 3 jaar 47% (zie figuur 1). Men kan stellen dat een groot aantal blasten ten tijde van de behandeling voor de allogene beenmergtransplantatie gepaard gaat met een grotere kans op recidief na de transplantatie.³⁸ De recidiefkans is ongeveer 50% bij RAEB en RAEBt. De ziektevrije overleving bij deze patiëntencategorieën is dan ook lager: respectievelijk 32 en

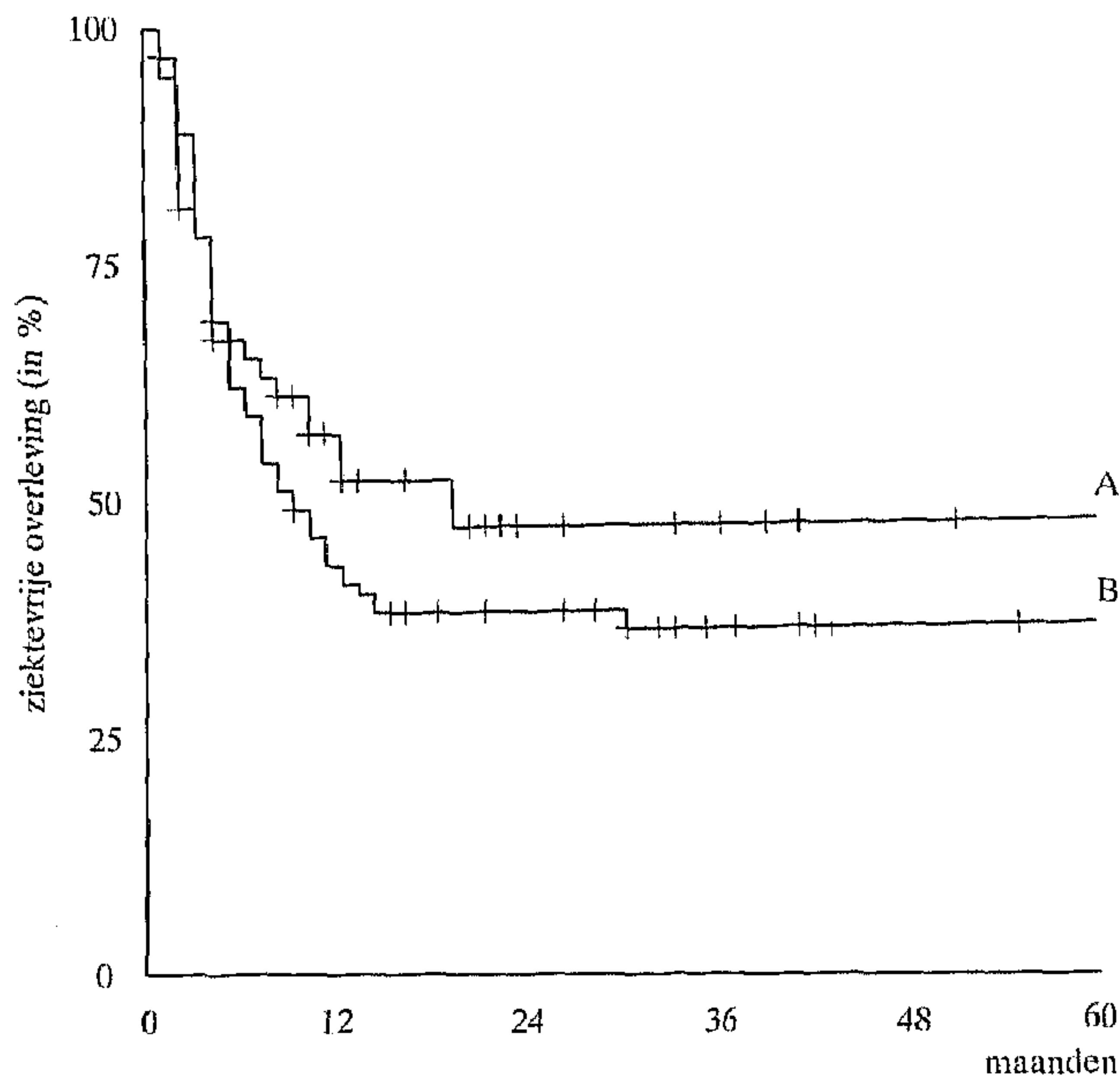
Actuariële ziektevrije overleving van patiënten bij wie een transplantatie plaatsvond met beenmerg van een HLA-identiek familielid

| | aantal patiënten | ziektevrije overleving* (in %) | aantal ziektevrije patiënten† |
|-------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| RA/RARS | 60 | 47 | 10 |
| sAML/MDS in 1e CR | 64 | 38 | 12 |
| RAEB | 58 | 31 | 12 |
| RAEBt | 44 | 28 | 8 |
| sAML | 38 | 18 | 5 |

RA = refractaire anemie; RARS = refractaire anemie met ringsideroblasten; sAML = secundaire acute myeloïde leukemie; MDS = myelodysplastisch syndroom; 1e CR = eerste complete remissie; RAEB = refractaire anemie met overmaat aan blasten; RAEBt = refractaire anemie met overmaat aan blasten in transformatie.

*Actuariële ziektevrije overleving (in %) 3 jaar na allogene beenmergtransplantatie; 'ziektevrij' wil zeggen: zonder tekenen van myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie.

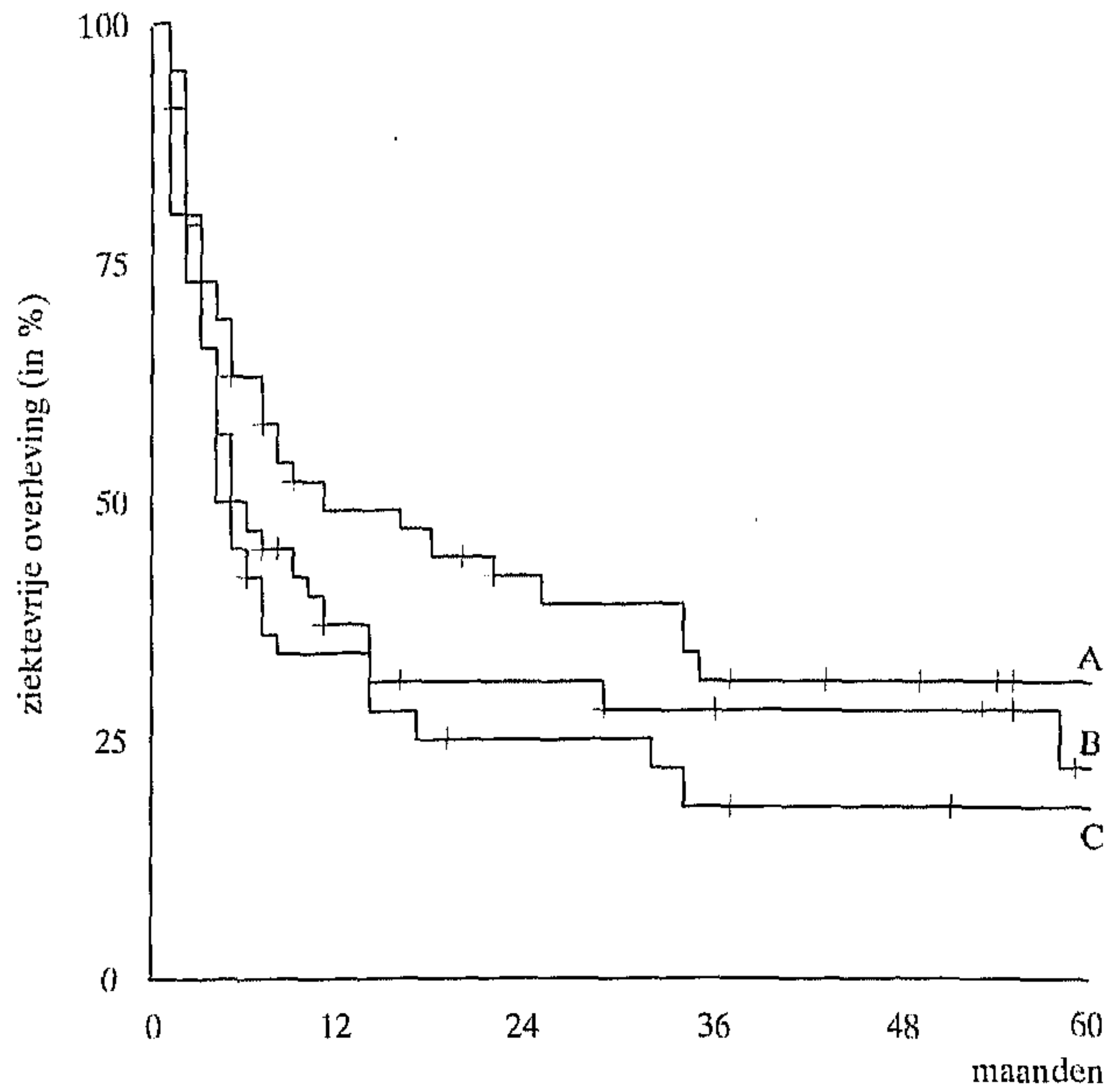
†Aantal patiënten in leven 3 jaar na allogene beenmergtransplantatie zonder tekenen van myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie.



FIGUUR 1. Actuariële ziektevrije overleving (in %) van 124 patiënten met het myelodysplastisch syndroom (MDS) of met secundaire acute myeloïde leukemie (sAML) met een relatief goede prognose na allogene beenmergtransplantatie; 60 patiënten met refractaire anemie of refractaire anemie met ringsideroblasten (A); 64 patiënten met MDS of sAML in eerste complete remissie (B) (gegevens van het datacentrum van de Chronic Leukaemia Working Party van de Europese Beenmerg-Transplantatie Registratie, juni 1994).

27%.³⁹ In de huidige analyse bleek de ziektevrije overleving 3 jaar na transplantatie respectievelijk 31 en 28% (zie de tabel en figuur 2). Indien men de transplantatie uitstelt tot het moment dat de ziekte is overgegaan in een leukemische fase, is de ziektevrije overleving nog geen 20% (zie de tabel en figuur 2).³⁶ Om deze reden behandelt men de meerderheid van de patiënten met sAML met intensieve cytotoxische chemotherapie alvorens over te gaan tot transplantatie. De ziektevrije 3-jaarsoverleving van patiënten met een secundaire leukemie bij wie in de eerste complete remissie een transplantatie plaatsvond, is 38% (zie de tabel en figuur 1). Deze resultaten zijn minder gunstig in vergelijking met die verkregen bij patiënten met primaire leukemie bij wie transplantatie in de eerste complete remissie plaatsvond.³⁶ De ziektevrije 3-jaarsoverleving is minder dan 20% indien de transplantatie wordt uitgevoerd bij een patiënt bij wie na chemotherapie geen complete respons is opgetreden of bij wie de ziekte al vóór de transplantatie heeft gerecidiveerd.³⁶ Enkele andere prognostische factoren die over het algemeen van kracht zijn bij MDS blijven ook gelden na allogene beenmergtransplantatie. Patiënten met een myelodysplasie met specifieke chromosomale afwijkingen of een myelodysplasie ontstaan na cytotoxische behandeling hebben een grotere kans op recidief na allogene beenmergtransplantatie.³⁹

Allogene beenmergtransplantatie met andere donors dan broer of zuster, bijvoorbeeld niet verwante donors,



FIGUUR 2. Actuariële ziektevrije overleving (in %) van 140 patiënten met het myelodysplastisch syndroom of met secundaire acute myeloïde leukemie (sAML) met een minder goede prognose na allogene beenmergtransplantatie; 58 patiënten met refractaire anemie met overmaat aan blasten (A); 44 patiënten met refractaire anemie met overmaat aan blasten in transformatie (B); 38 patiënten met sAML (C) (gegevens van het datacentrum van de Chronic Leukaemia Working Party van de Europese Beenmerg-Transplantatie Registratie, juni 1994).

is slechts te overwegen bij een patiënt jonger dan 40 jaar in een goede lichamelijke toestand en met een slechte prognose zonder transplantatie.

Wij danken mw.dr.P.Muus en dr.B.E.de Pauw, internisten, en mw.P.P.M.de Witte-van der Schoot, huisarts, voor het kritisch doorlezen van het manuscript en hun opbouwend commentaar.

LITERATUUR

- Langenhuisen MMAC. Het myelodysplastische syndroom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1991;135:2473-8.
- Janssen JWG, Buschle M, Layton M, Drexler HG, Lyons J, Berghe H van den, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin. *Blood* 1989;73:248-54.
- Suciu S, Zeller W, Fieldler W, Weh HJ, Hossfeld DK. Immunophenotype of abnormal metaphases demonstrating multilineage involvement in myelodysplastic syndromes. *Leukemia & Lymphoma* 1990;2:201-5.
- Kroef MJPL, Fibbe WE, Mout R, Jansen RP, Haak HL, Wessels JW, et al. Myeloid but not lymphoid cells carry the 5q deletion: polymerase chain reaction analysis of loss of heterozygosity using mini-repeat sequences on highly purified cell fractions. *Blood* 1993;81:1849-54.
- Culligan DJ, Cachia P, Whittaker J, Jacobs A, Padua RA. Clonal lymphocytes are detectable in only some cases of MDS. *Br J Haematol* 1992;81:346-52.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
- Sizoo W, Hagenbeek A, Löwenberg B, Veer MB van 't, Sintnicolaas K. Het myelodysplastische syndroom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1987;131:1658-61.

