

REFERANS NO: 450641

TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK, KLİNİK, MORFOLOJİK
ÖZELLİKLERİYLE MYELODİSPLASTİK
SENDROM VE KOMORBİDİTE
İNDEKSLERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

DR. ZEYNEP GÜLSÜM GÜÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.MEHMET ALİ ÖZCAN

İZMİR-2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO VE ŞEKİL LİSTES	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1.Myelodisplastik Sendromların Tarihçesi.....	7
2.2..Myelodisplastik Sendromların Sınıflaması	8
2.3.Etyoloji ve Patofizyoloji	14
2.4.Sitogenetik	18
2.5.Klinik ve Laboratuvar Bulguları	21
2.6.Prognoz	26
2.7.Tedavi	30
2.8.Komorbidite İndeksleri	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1.Morfolojik İnceleme.....	43
3.2.Skorlama Sistemi	43
3.3.Sitogenetik Analiz.....	44
3.4.İstatiksel Analiz.....	44
4.BULGULAR.....	46
4.1.Hematolojik Bulgular	46
4.2.Komorbidite İndeksleri.....	48
4.3.Yaşam Analizleri.....	52
4.4.AML Grubu	70

5.TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	74
6.KAYNAKLAR.....	79

ÖNSÖZ

İlgi ve anlayışıyla tecrübelerini aktararak, tüm eğitim sürecimde ve uzmanlık tezimi hazırlamamda kıymetli katkı, yardım ve görüşlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Özcan'a;

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince değerli destek ve katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlkay Şimşek başta olmak üzere bütün Saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne;

Tez projesinin hazırlanması, yapım ve yazım aşamasındaki desteklerinden dolayı Onkoloji Enstitüsü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hülya Ellidokuz, Hematoloji Bilim Dalı öğretim görevlileri Sayın Uzm. Dr. Selda Çeneli ve Sayın Uzm. Dr. Ömür Gökmen Sevindik'e ;

Hayatım boyunca beni destekleyen, deneyimleri ile hayatıma yön veren, sevgilerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, manevi varlığını sürekli yanımda hissetsem de artık aramızda olmayan canım babama, sevgili annem Engin Sevgen ve sevgili ablam Adalet Çağdır'a;

Her anımda yanımda olan, desteğini esirgemeyen, zorları kolaylaştıran, varlığı ve sevgisi ile hayatımı aydınlatan sevgili eşim Dr. Hasan Güç'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Gülsüm Güç

İzmir, Kasım 2012

KISALTMALAR

MDS: Myelodisplastik Sendrom

FAB: French-American-British

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IPSS: Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi

WPSS: Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

CMML: Kronik Myelomonositik Lösemi

RAEB: Blast Fazlası Olan Refrakter Anemi

RA: Refrakter anemi

RARS: Ring Sideroblastlı Refrakter Anemi

RAEB-t: Fazla Sayıda Blastlı ve Transformasyonda Olan Refrakter Anemi

Ph: Philadelphia

MDR: Çoklu İlaç Direnci

RCMD: Multilineage Displazi İle Görülen Refrakter Sitopeni

RCUD: Tek Dizide Displazi İle Seyreden Refrakter Sitopeniler

RN: Refrakter Nötropeni

RT: Refrakter Trombositopeni

RAEB-I: Artmış Blastlı Refrakter Anemi-I

RAEB-II: Artmış Blastlı Refrakter Anemi-II

MDS-U: Sınıflanmamış MDS

NF-1: Nörofibromatozis Tip-1

PNH: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör-Alfa

IL-1: İnterlökin-1

TGF-beta: Transforming Growth Faktör-Beta

GM-CSF: Granulosit Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör

G-CSF: Granulosit Koloni Stimüle Edici Faktör

EPO: Eritropoetin

rhEpo: Recombinant Human Eritropoetin

TPO: Trombopoetin

FISH: Fluorescence İn Situ Hibridizasyon

PCR: Polymerase Chain Reaction

HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virusu

JMML: Juvenil Myelomonositik Lösemi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

ALIP: İmmatür Prekürsörlerin Anormal Lokalizasyonu

DA: Darbopoetin

ATG: Antitimosit Globulin

CsA: Siklosporin A

MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı

Allo-HHN: Allogeneik Hematopoetik Hücre Nakli

DFO: Desferroksamin

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

NHL: NonHodgkin Lenfoma

HCT-CI: Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi

ISCN: International System for Human Cytogenetic Nomenclature

OS: Over All Survival

LFS : Leukemia-Free Survival

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

DM: Diabetes Mellitus

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo-1: FAB Sınıflandırması	
Tablo-2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1997 MDS Sınıflaması	
Tablo-3: Dünya Sağlık Örgütü (2008) MDS Sınıflaması MDS’de Çevresel Kan ve Kemik İliği Bulguları	
Tablo-4: Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi	
Tablo-5: IPSS’e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı	
Tablo-6: Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)	
Tablo-7: WPSS’e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı	
Tablo-8: Azasitidin doz düzenlenmesi.....	
Tablo-10: Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi	
Tablo-9: Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)	
Tablo-11: Tanıya göre yaş ve cinsiyet dağılımı	
Tablo-12: Tanı gruplarına göre laboratuvar verileri	
Tablo-13: Sitogenetik analiz.....	
Tablo-14: Hastaların tedavi dağılımları	
Tablo-15: CCI göre hasta dağılımı.....	
Tablo-16: HCT-CI göre hasta dağılımı.....	
Tablo-17: Komorbidite dağılımı	
Tablo-18: IPSS ile ölüm oranları ilişkisi	
Tablo-19: WPSS ile ölüm oranları ilişkisi.....	
Tablo-20: Yeni WPSS ile ölüm oranları ilişkisi.....	
Tablo-21: IPSS’ ye göre hasta dağılımı ve median sağkalım.....	
Tablo-22: WPSS’ ye göre hasta dağılımı ve median sağkalım	

Tablo-23: Yeni WPSS' ye göre hasta dağılımı ve median sağkalım	
Tablo-24: CCI' a göre hasta dağılımı ve median sağkalım	
Tablo-25: HCT-CI' a göre hasta dağılımı ve median sağkalım	
Tablo-26: IPSS' ye göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım	
Tablo-27: WPSS' ye göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım	
Tablo-28: Yeni WPSS' ye göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım	
Tablo-29: CCI' a göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım	
Tablo-30: HCT-CI' a göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım.....	
Tablo-31: AML hasta grubunun tanı dağılımı.....	
Tablo-32: AML hasta grubunun laboratuvar özellikleri	
Tablo-33: AML tanısı alan hastaların IPSS sınıflaması	
Tablo-34: AML tanısı alan hastaların WPSS sınıflaması	
Tablo-35: AML tanısı alan hastaların WPSS Yeni sınıflaması.....	
Tablo-36: AML grubu komorbidite dağılımı	
Şekil-1: IPSS –genel sağkalım eğrisi.....	
Şekil-2: WPSS-genel sağkalım eğrisi.....	
Şekil-3: Yeni WPSS-genel sağkalım eğrisi.....	
Şekil-4: Charlson-CI-genel sağkalım eğrisi	
Şekil-5: HCT-CI-genel sağkalım eğrisi.....	
Şekil-6: Diyabet-genel sağkalım eğrisi	
Şekil-7: Koroner Arter Hastalığı-genel sağkalım eğrisi	
Şekil-8: Pulmoner Yetmezlik-genel sağkalım eğrisi	
Şekil-9: IPSS-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi	

Şekil-10: WPSS-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi.....	
Şekil-11: Yeni WPSS-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi.....	
Şekil-12: Charlson CI-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi	
Şekil-13: HCT-CI-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi.....	

ÖZET

MDS’de sağkalım ve AML’ye dönüşümü öngördürebilecek IPSS, WPSS gibi pek çok skorlama sistemi geliştirilmiş ve bu sistemler genel olarak kemik iliği blast yüzdesi, karyotip ve sitopenilerin sayılarını temel almıştır. Hasta ilişkili kronik komorbid durumlar, zayıf performans durumu ve çeşitli anormal organ fonksiyonlarının da sağkalımı etkilemesi muhtemeldir. Bu yönde yapılan çeşitli çalışmalarda değişik skorlama sistemleri geliştirilmiş fakat bu sistemlerin farklı hasta topluluklarında geçerlilikleri net olarak ortaya konamamıştır. Amacımız kendi denovo MDS hasta havuzumuzda IPSS ve WPSS gibi hastalık ilişkili skorlamalar ile hastaya özgül Charlson Komorbidite İndeksleri (CCI) ve Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi (HCT-CI) skorlamalarının sağkalıma etkilerini incelemektir.

Çalışmaya merkezimiz tarafından 1990-2011 yılları arasında de novo MDS tanısı konmuş 200 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki demografik, klinik özellikleri ve komorbid hastalıkları not edildi. Mevcut verilerle hesaplanan IPSS, WPSS ve komorbidite indekslerinin (CCI ve HCT-CI) genel sağkalım (OS) ve lösemiye dönüşümsüz sağkalıma (LFS) olan etkileri analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın ortalama yaşı 70 (29-93); hastaların 80 (%40)’i kadın, 120 (%60)’si erkekti. Ortalama izlem süresi 18 ay (5-168) olan çalışmada 132 (%66) hastada ölüm gerçekleşti. Ortalama genel sağkalım 25 (18,1-31,9) ay, ortalama lösemi dönüşümsüz sağkalım ise 24 (16-31,1) aydı. Hastaların 33 (%16)’ünde ortalama 8 (1-88) ayda akut myeloid lösemiye dönüşüm gözlemlendi. Hastaların 78 (%39,2)’i düşük, 77 (%38,7)’si orta-1, 37 (%18,6)’si orta-2 ve 7 (%3,5)’i yüksek IPSS grubunda idi, yine hastaların 72 (%44,4)’si düşük, 37 (%22,8)’si orta ve 53 (%32,7)’ü yüksek WPSS grubunda idi. Hastaların 16 (%8)’sında CCI skoru 0, 66 (%33)’sında 1-2, 67 (%33,5)’sinde 3-4 ve 51 (%25,5)’inde 5 ve 5’in üzerindeydi. HCT-CI skorları açısından değerlendirildiğinde hastaların 70 (%35)’i düşük, 89 (%44,5)’u orta ve 41 (%20,5)’i yüksek risk grubunda idi. IPSS ve WPSS risk skorları arttıkça medyan genel sağkalım ve lösemi dönüşümsüz sağkalım istatistiksel olarak anlamlı azalmakta idi. Komorbidite indeksleri açısından da benzer durum söz konusu idi ve CCI ve HCT-CI risk gruplarındaki ilerleme istatistiksel anlamlı olarak kısa sağkalım süreleri ile

ilişkiliydi. Cox regresyon modellemelerinde komorbidite indekslerinin sağkalımı anlamlı öngördürücülüğü standart risk skorlamalarından (IPSS-WPSS) bağımsız olarak sürmekteydi.

Çalışmamızın da ortaya koymuş olduğu veriler ışığında MDS hastalarının tanı anındaki komorbid durumları sağkalımı öngördürebilmektedir. Bu öngördürücü nitelik genel kabul görmüş risk skorlarından bağımsız olarak da sürmektedir. Tanı anındaki komorbidite indekslerinin belirlenmesi tedavi kararlarının ve seçeneklerinin daha uygun bir şekilde gözden geçirilmesini sağlayabilir.

ABSTRACT

Many scoring methods such as International Prognostic Scoring System(IPSS) and WHO classification-based Prognostic Scoring System(WPSS) were developed as predictors of survival in Myelodysplastic syndromes(MDS) and transformation to acute myeloid leukemia(AML) and these scoring systems are based on multiple prognostically important parameters, including bone marrow blasts, karyotype, and number of cytopenias. Patient-related factors like chronic comorbid conditions, poor performance status, and abnormal organ function may also influence the outcome, especially the survival in patients with MDS. This seems to be of particular importance as MDS is found primarily in elderly patients. Different scoring methods were developed in various studies made in this direction but the validity of these methods in different patient groups has not been put forward clearly. Our aim was to examine the effects of disease-related scorings such as IPSS and WPSS, patient-specific Charlson Comorbidity Indexes (CCI) and Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index (HCT-CI) scorings on survival with our own de novo MDS patient pool.

200 patients who were diagnosed with de novo MDS between the years 1990 and 2011 by our centre were included in the study. Demographic, clinic features and comorbid diseases of patients at the time of the diagnosis were noted down. The effects of IPSS, WPSS and comorbidity indexes (CCI and HCT-CI) that were calculated with available data on overall survival (OS) and Leukemia Free Survival (LFS) were analyzed.

The median age of the 200 patients who were included in the study was 70 (29-93); 80 of the patients were women (40%) and 120 of them were men (60%). Mean follow-up period of the study was 18 months (5-168) and 132 (66%) patients died during the course of the study. Median overall survival was 25 (18,1-31,9) months and median leukemia-free survival was 24 (16-31,1) months. In 33 (16%) of the patients, transformation to acute myeloid leukemia was observed in median 8 (1-88) months. 78 (39,2%) of the patients were in low, 77 (38,7%) in intermediate-1, 37 (18,6%) in intermediate-2 and 7 (3,5%) in high IPSS group. And 72 (44,4%) of the patients were in low, 37 (22,8%) in intermediate and 53 (2,7%) in high WPSS group. In 16 (8%) patients CCI score was 0; in 66 (33%) patients 1-2; in 67 (33,5%)

patients 3-4; and in 51 (25,5%) patients 5 and above. When evaluated in terms of HCT-CI scores, 70 (35%) of the patients were in low, 89 (44,5%) of them in intermediate and 41 (20,5%) of them in high risk group. As IPSS and WPSS risk scores increased, the occurring survival and leukemia-free survival decreased with statistical significance. A similar situation was seen in terms of comorbidity indexes and the progress in CCI and HCT-CI risk groups was related to short survival times with statistical significance. In Cox regression modeling, significant prediction of survival by comorbidity indexes was independent from standard risk scorings (IPSS-WPSS).

In the light of the data also put forward by our study, comorbid states of MDS patients at the moment of diagnosis might predict survival. This predicting quality also runs independently from generally-accepted risk scores. Determination of comorbidity indexes at the moment of diagnosis may enable better review of treatment decisions and options.

1.GİRİŞ

Myelodisplastik sendrom (MDS), progresif sitopeni ile beraber, bir veya daha fazla kemik iliği serisinde displastik değişiklikler sonucu gelişen, ineffectif hematopoesis ile karakterize bir grup klonal hematopoetik hastalıktır. MDS primer bir hastalık olarak görülebilmekle birlikte toksik maruziyet veya tedavi sonrası (t-MDS) da izlenebilir. Primer ve t-MDS arasında klinik ve laboratuvar bazı farklılıklar mevcuttur.

MDS' nin insidansı yaşla beraber artar. Bu konu ile ilgili bir çalışmada; yıllık insidansı 50 yaş altında 100.000' de 0.5, 50-59 yaş arasında 5.3, 60-69 yaş arasında 15 olarak bildirilmiştir. Görülme yaşı ise ortalama 65 yaş olup, vakaların çoğu erkektir.

Hastalığın etyolojisi kesin olarak açıklanamamakla birlikte, hastalığa yol açan etmenler heterojendir. MDS, kemik iliği multipotent kök hücresinin normal proliferasyon ve farklılaşma yeteneğinin kaybı ve genetik olarak stabil olmayan olgunlaşmamış hücrelerin oluşmasına neden olan klonal bir bozukluktur.

Klinik bulgu ve semptomlar tanı anında varolan sitopenilerle ilişkili olup hastalığa spesifik özellik yoktur. Çoğu hasta asemptomatik olabilir ve tanı rutin laboratuvar tarama testleri sırasında rastlantısal olarak konulur. Semptomatik olan hastalar, anemiye bağlı semptom ve bulgular, nötropeniye bağlı enfeksiyon bulguları veya trombositopeniye bağlı kanama bulguları gösterebilirler.

MDS tanısı koymak için klinik ve laboratuvar bulguların yanı sıra, periferik kan ve kemik iliği aspiratının da morfolojik değerlendirilmesini gerektirmektedir.

MDS, 1982 yılında French-American-British (FAB) sistemine göre 5 major kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflandırma temel olarak, periferik kan ve kemik iliğindeki blast hücrelerinin yüzdesi, kemik iliğinde ringed sideroblastların varlığı, periferik kanda monositlerin mutlak sayısı kriter alınarak yapılmıştır. FAB sınıflamasının yetersiz kaldığı durumları göz önünde bulundurularak 2001 yılında yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur. 2008 yılında ise bu sınıflama sistemi yeniden düzenlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2008 yılında yaptığı MDS sınıflamasında çevresel kan ve kemik iliği bulgularına göre MDS alt tiplere ayrılmaktadır.

MDS heterojen bozukluklar içerdüğinden tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Uygun tedavi seçenekleri hasta ilişkili faktörler (hasta tercihi, hastanın performans durumu, yaş ve eşlik eden morbiditeler) ve hastalık ile ilişkili faktörlerden (sitogenetik durum, sitopenilerin sayısı, kemik iliği blast sayısı ve transfüzyon gereksinimi) etkilenir.

Yeni tanı almış MDS hastalarının prognozunu belirlemek için Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi (IPSS=International Prognostic scoring system) kullanılmaktadır. IPSS en geniş kabul gören ve kullanım alanı bulan skorlama sistemidir. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)'nin sınıflaması ve hastaların transfüzyon gereksinimini göz önüne alan yeni bir risk sınıflama sistemi oluşturulmuştur.

MDS' de yaşam süresini ve lösemiye transformasyonu ön görmek için birçok prognostik skorlama sistemi kullanılmıştır. Skorlama sistemlerinde kemik iliği blast sayısı, karyotip analizi ve sitopeni sayısı gibi hastalık ilişkili faktörler ön planda bulunmaktadır. Ancak eşlik eden kronik komorbid hastalıklar, düşük performans durumu, karaciğer-böbrek yetmezliği gibi organ fonksiyon bozuklukları kısacası hasta ilişkili faktörler de prognozun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Özellikle MDS'nin ileri yaş grubunda görülmesi komorbid hastalık ve performans durumunun önemini daha çok arttırmaktadır.

Destek tedaviyle izlemiden lösemiye transformasyona kadar geniş bir spektrumda hasta popülasyonu içeren MDS'de prognoz ve lösemik transformasyon riskinin ön görülmesi tedavide temel belirleyici öğelerden biridir. Bu çalışmada MDS hastalarının farklı komorbidite indeksleri ile değerlendirilmesi ve bu indekslerin prognozla ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MYELODİSPLASTİK SENDROMLARIN TARİHÇESİ

Myelodisplastik Sendromların sınıflaması yeni olmakla birlikte hastalıkla ilgili ilk tanımlamalar 1900'lü yıllarda yapılmıştır. İlk olarak 1907 yılında Luzatto kemik iliğinde eritroid hiperplazi ve kronik anemi gözlediği olguda psödo-aplastik anemi terimini kullanmıştır(1).1938'de Rhoades ve Barker tarafından refrakter anemili hastalar bildirilmiştir(2). Hamilton-Paterson ve Mallarme akut myeloid löseminin(AML) subakut bir formunu 1949' da tanımlamışlardır(3, 4).1953' te Block ve ark. yaklaşık 27 ay süren bir prelösemik faz sonrası AML gelişen ve ilikte en az bir hücre serisine özgü yetersizlik saptanan 12 hasta bildirmiştir(5). Bjorkman lösemik progresyonun nadir olduğu ring sideroblastlı refrakter anemili olgulara dikkat çekmiştir(6).

İzleyen yıllarda, sıklıkla AML ile sonlanan proliferatif hematopoetik yetersizlik sendromlarını tanımlamak için pek çok terim kullanılmıştır. Bunlar refrakter anemi, prelösemi, oligoblastik lösemi, smoldering akut lösemi, refrakter dismyelopoetik anemi, hematopoetik displazi, subakut myeloid lösemi gibi terimlerdir(7, 8, 9, 10). 1974'de Miescher ve Farquet tarafından bir prelösemik sendrom olarak kronik myelomonositer löseminin tanımlanmasından sonra, 1976' da Fransız-Amerikan-İngiliz(FAB) grubu aşırı blastlı refrakter anemi (RAEB) ve kronik myelomonositik löseminin (CMML) tanı kriterlerini belirlemiştir(11, 12). 1982' de ise myelodisplastik sendrom terimini ifade eden kategoriler belirlenerek, günümüze dek kullanılan şema oluşturulmuştur(13).

2.2 SINIFLAMA

MDS' nin sınıflaması ilk olarak akut lösemilerin morfolojik sınıflamasını da yapan Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) grubu tarafından yapılmıştır(14). FAB grubu ilk olarak MDS' yi iki farklı gruba ayırmıştır. Blast Fazlası Olan Refrakter Anemi (RAEB) ve Kronik Myelomonositik Lösemi (CMML). Bunu takip eden yıllarda izlenen hastaların bazılarının akut lösemiye dönüştüğü ve kemik iliğindeki blast oranının %30 ve üzerine kadar çıktığı görülmüştür. 1976 ve 1982 yılında çok sayıda olgu gözden geçirilerek ortaya çıkan yeni morfolojik farklılıklar tanımlanmış ve bu bilgiler ışığında kemik iliğindeki blast ve halkasal sideroblast oranına, periferik kanda monosit oranı ve dishematopoezin ağırlığına göre beş farklı gruba ayrılmıştır(13). FAB sınıflaması Tablo-1' de özetlenmiştir.

Tablo-1: FAB Sınıflandırması

FAB sınıfı	Blast hücreleri (%)		Ring sideroblast(%)	Monosit (1000/mm ³)
	Kemik iliği	Periferik		
RA	<5	<1	<15	—
RARS	<5	<1	>15	—
RAEB	5-20	<5	Değişken	—
RAEB-t	21-30	>5, Auer rod	Değişken	±
CMML	<20	<5	Değişken	+

1-) Refrakter anemi (RA): Olguların %21'ini oluşturmaktadır(15). Hastalarda düşük retikülosit sayılı anemi saptanması önemlidir. Hemoglobın 11 gr/dl' den düşüktür.

2-) Ring sideroblastlı refrakter anemi (RARS): İlk olarak 1956 yılında Bjorkman, sideroblastlı kronik refrakter anemi terimini kullanmıştır. Karakteristik özelliği, hücrede beşten fazla demir granülü içeren ve demir granüllerinin hücre çekirdeğinin 1/3' ünden fazlasını kapladığı, patolojik, halkasal sideroblastlardır(15). Periferik kanda %1'den ve kemik iliğinde %5'ten az blast bulunması ile birlikte, kemik iliği ring sideroblast oranı %15' in üzerindedir. Hemoglobın F miktarı artmıştır. Hem sentezinin bozulması, demir

moleküllerinin eritrositlerin mitokondriler içinde birikmesine ve ortaya defektif eritrosit prekürsörlerinin çıkmasına neden olur(16). Bu grupta sideroblastik klon stabil olduğu için lösemik transformasyon nadirdir.

3-) Fazla sayıda blastlı refrakter anemi (RAEB): Periferik kanda % 5' ten az blast olmakla birlikte, kemik iliğinde blast oranı %5-20 arasındadır. En önemli özelliği disgranülopoezin daha belirgin olmasıdır, hipogranülasyon ve hiposegmentasyon ise en belirgin disgranülopoez bulgularıdır. Hastaların çoğu 50 yaş üzerinde olmakla birlikte kadın erkek oranı eşittir. RA ve RARS ile kıyaslandığında AML' ye dönüşme riski fazladır(17).

4-) Fazla sayıda blastlı ve transformasyonda olan refrakter anemi (RAEB-t): Hastaların periferik kanında %5' ten fazla blast veya kemik iliğinde %20-30 arasında blast bulunur. Blast oranı kriterlerinden bağımsız olarak, sadece dolaşımdaki ya da kemik iliği granülosit öncüllerinde Auer çomaklarının görülmesi RAEB-t tanısı koydurmaktadır. RAEB-t akut lösemiye geçiş basamağı olarak kabul edilmekte ve hastaların %75' inde AML' ye dönüşüm gözlenmektedir. Ortalama yaşam süresi yaklaşık 6 ay kadardır(17, 18).

5-) Kronik myelomonositik lösemi (CMML): Periferik kanda blast %5' ten az, kemik iliğinde %20'den az olmalı ve en önemli kriter olarak da periferik kanda monositoz ($>1000/\text{mm}^3$) olmalıdır. Kemik iliğinde myelosit ve monosit arası özellik gösteren ve paramyeloid hücre olarak adlandırılan mononükleer hücreler bulunur. Her üç seriyi etkileyen dishematopoez görülür. Displazi derecesi değişkendir. Kanda nötrofil ve monosit sayısı azaldıkça displazi derecesi artar(16). Açıklanmamış monositozlu ve Ph (philadelphia) kromozomu açısından negatif sitopenik olgularda CMML akla gelmelidir.

FAB sınıflaması MDS' yi tanımlama bakımından önemli bir aşama teşkil etmiş ve olgu karşılaştırılması, kullanışlı olması yönüyle tüm dünyada kabul görmüş bir sınıflama sistemidir(15). FAB sınıflaması sıklıkla kullanılmasına karşın, eksik yönü olmasından dolayı hekimler arasında çeşitli tartışmalara neden olmaktadır. Refrakter anemi teriminin yanlış olduğu varsayılmıştır, çünkü MDS' li bazı hastalarda esasen üç hücre dizisini içeren displazi ve pansitopeni bulunmaktadır. Orjinal FAB sınıflaması, birçok MDS olgusunda daha çok eritroid seriyi içeren, diğer hücre dizilerinde daha az etkili anormal özellikleri tanımlamaktadır(13). Bilgiler ışığında, üç myeloid seride de (eritroid, granülositik

ve megakaryositik) belirgin bir displazi bulunan hastaların, eritroid serilerle (RARS) sınırlı anomaliye sahip olanlardan daha kötü bir prognaza sahip olduğu görülmektedir(19).

FAB sınıflaması ile ilgili bir başka sorun bazı MDS olgularının sınıflama kriterlerine uymamasıdır. Ağır kemik iliği fibrozisli MDS (hiperfibrotik MDS), hiposelüler MDS, trombositopeni ve/veya anemi bulunmayan nötropeni ile karakterize olmuş MDS, çocukluk çağında görülen MDS ve tedaviye bağlı MDS sınıflama içinde yer bulamamaktadır(19).

Bu sınıflamada tartışılan diğer önemli bir sorun hem CMML' nin tanımı hem de sınıflamaya dahil olup olmamasıdır. CMML'ye sahip bir çok hasta hepatosplenomegali, ağır kemik iliği fibrozisi ve artan periferik kan sayımı da dahil olmak üzere MDS' dan daha çok myeloproliferatif bozukluklara benzeyen özelliklere sahiptir. CMML' nin FAB tanımı, ilik bulgularını çok fazla dikkate almayan periferik kan monosit sayımına dayanmaktadır.

Bunlardan başka FAB sınıflamasında RAEB-t ile AML arasındaki fark, her iki bozukluğun benzer şekilde tedavi edilmesi ve her ikisinin de benzer kötü prognoz göstermesi nedeniyle, önemsiz olarak değerlendirilmektedir. MDS göreceli olarak daha az agresif seyir gösteren bir hastalık olarak tanımlanıyorsa da, ortalama yaşam süresi bir yıldan azdır ve blast sayısı hızla artan RAEB-t grubu FAB sınıflamasına uymamaktadır. Pek çok çalışmada RAEB-t ve AML arasındaki prognoz, tedaviye yanıt, sitogenetik bulgular ve yüksek risk, çoklu ilaç direnci (MDR) fenotipinin bulunması bakımından çok az fark bulunduğu düşünülmektedir(16, 19, 20). RAEB-t, AML' ye çok benzer özellikler gösterirken RAEB çok daha heterojen hasta grubuna sahip bir durum göstermektedir. Kemik iliğinde %6 myeloblast oranına sahip hastalar, genellikle %19 myeloblast oranı bulunan hastalara kıyasla farklı bulgular göstermektedirler. Bundan dolayı RAEB-t' yi elimine etmeye ve heterojen kategoriyi çoklu alt gruplara ayırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür(19).

FAB sınıflaması, rutin kemik iliği sitogenetik analizine başlanmasından önce yapılmış olduğundan sitogenetik bulguları dikkate almamaktadır. Monozomi-7 gibi kromozom anomalilerinin varlığı prognoz üzerinde diğer FAB alt türlerinden daha ciddi etkilere sahip olabilirken 5q- sendromu gibi bazı MDS alt türleri, kendine özgü bulgular göstermektedir. Sitogenetik gelişmelerin 20 yıl sürecinde bir araya getirilebilmesi ve en azından FAB sınıflamasının bu gelişmelere göre güncellenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Klasik FAB sınıflaması bu bakımlardan eleştirilirken Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1997 yılında Airie, Virginia'da 100' den fazla hekim ve patoloğ ile yaptığı toplantıda hematolojik bozukluklara yeni bir sınıflama sistemi oluşturmuş ve bu sınıflama sisteminin son hali 2001 yılında yayınlanmıştır(Tablo-2) (19, 21).

Tablo-2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1997 MDS Sınıflaması

Myelodisplastik Sendrom
Refrakter anemi - Ring sideroblast ile birlikte (sideroblastik anemi) -Ring sideroblastlar olmayan
Multilineage displazi ile görülen refrakter sitopeni (RCMD)
Aşırı blast fazlası görülen refrakter anemi -%5-10 myeloblastlı (RAEB-1) -%11-19 myeloblastlı (RAEB-2)
5q- Sendromu
Sınıflandırılmayan MDS
Myelodisplastik/myeloproliferatif sendromlar -Kronik myelomonositik lösemi -Juvenil myelomonositik lösemi -Atipik kronik myeloid lösemi
Akut myeloid lösemi ile ilgili bölümler -Multilineage displazi ile birlikte olan AML öncesinde MDS gözlenen -Multilineage displazi ile birlikte olan AML öncesinde MDS gözlenmeyen
Tedaviye bağı myelodisplastik sendromlar ve AML -Alkileyici ajanlara bağı t-MDS ve t-AML -Diğer tipler

FAB sınıflaması RA ve RARS' ı eritroid seri ile sınırlı displazi gösteren sendromlar olarak tanımlarken, 3 hücre dizisini de kapsayan (trilineage) displazilerin sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle WHO sınıflamasında FAB sınıflamasından farklı olarak, tek hücre dizisiyle sınırlı (genellikle eritroid) displazi gösteren MDS olgularının birden fazla hücre dizisini kapsayan displazili olgulardan ayrıldığı kabul edilmiş ve bu olgular RA grubu olarak sınıflandırılmıştır. Birden fazla hücre dizisini kapsayan displazili olgular da multilineage displazi ile birlikte görülen refrakter sitopeni (RCMD) olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca RCMD grubu olguların, RA ile kıyaslandığında daha kötü prognoz gösterdikleri pek çok çalışma ile ortaya konmuştur(22, 19).

Bu yeni sınıflama ile CMML, MDS için FAB sınıflamasından çıkarılıp, tüm hematolojik bozukluklar içinde myelodisplastik-myeloproliferatif hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. Kemik iliğinde %20-30 blast oranı ve blast fazlasıyla dönüşüm gösteren refrakter anemi (RAEB-t) ise AML sınıfına dahil edilmiştir(19, 23). 2008 yılında ise bu sınıflama sistemi yeniden düzenlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2008 yılında yaptığı MDS sınıflamasında çevresel kan ve kemik iliği bulgularına göre MDS alt tiplere ayrılmaktadır.(Tablo-3) (24, 25).

Tablo-3: Dünya Sağlık Örgütü (2008) MDS Sınıflaması MDS’de Çevresel Kan ve Kemik İliği Bulguları

Alt Tip	Periferik Kan	Kemik İliği
Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeniler (RCUD)	Tek veya iki dizide sitopeni ¹	Tek dizide displazi; Etkilenen dizide
Refrakter anemi (RA)	Blast nadir veya yok (<% 1)	≥% 10 displazi
Refrakter nötropeni (RN)		Blast<% 5
Refrakter trombositopeni (RT)		Halka sideroblast<% 15
Halka sideroblastlı Refrakter anemi (RARS)	Anemi var Blast yok	Sadece eritroid displazi Halka sideroblast≥% 15
Çoklu dizide displazili Refrakter sitopeni (RCMD)	Sitopeni (ler) Blast<% 1 ² Auer cisimciği yok Monosit<1000/mm ³	≥2 miyeloid dizide (nötrofil ve/veya eritroid öncül ve/veya megakaryosit) ≥% 10 displazi Blast<% 5 Auer cisimciği yok ±% 15 halka sideroblast
Artmış blastlı refrakter anemi-I (RAEB-I)	Sitopeni (ler) Blast<% 5 Auer cisimciği yok Monosit<1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi % 5-9 blast ² Auer cisimciği yok
Artmış blastlı refrakter anemi-II(RAEB-II)	Sitopeni (ler) Blast<% 5-19 Auer cisimciği±3 Monosit<1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi % 10-19 blast Auer cisimciği ±
Sınıflanmamış MDS (MDS-U)	Sitopeniler Blast≤% 12	Bir veya daha fazla miyeloid hücre dizisinde <% 10 displazi Blast<% 5 ²
İzole del 5q	Anemi Normal/artmış trombosit sayısı Blast<% 1	Çekirdeği az lobüllü normal veya artmış megakaryosit Blast<% 5 Sitogenetik olarak izole del 5q Auer cisimciği yok

2.3 ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Myelodisplastik sendrom (MDS), kemik iliğinde multipotent kök hücrenin normal proliferasyon ve farklılaşma yeteneğinin kaybindan kaynaklanan, genetik olarak stabil olmayan, olgunlaşmamış hücrelerin oluşmasına neden olan klonal bir bozukluktur. Hastalığın etyolojisi kesin olarak açıklanamamakla birlikte, hastalığın kendisi gibi hastalığa yol açan etmenler de heterojendir.

Hastalığın yaşlılarda daha sık görülmesi, tedaviye bağlı MDS gelişiminin yaşa bağlı olması ve 50 yaşından önce nadir görülmesi hastalığın patogenezinde yaşın ve hemapoetik yaşlanmanın etkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir(27, 28). Hem de-novo hem de tedaviye bağlı MDS erkeklerde daha fazla görülmektedir(26).

MDS'li hastaların %15' inden azında sitotoksik ajanlarla tedavi hikayesi olmasına karşın, genotoksik kimyasal ajanlara mesleki ya da çevresel etmenler nedeniyle maruz kalınması hastalığın patogenezinde önem kazanmıştır. Özellikle alkilleyici ajanlar hem MDS hem de AML riskini artırmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda alkilleyici ajanlarla tedavi gören kanser hastalarında tedavinin bitimini takiben riskin kontrol grubuna göre arttığı ve bu riskin beşinci yılda pik yaptığı görülmüştür.

Lökomogenetik açıdan potansiyeli en yüksek alkilleyici ajanlar nitrozüre ve prokarbazindir. Bu ajanlara maruz kalanlar, başka bir alkilleyici ajan olan antrasikline maruz kalanlarla karşılaştırıldıklarında kromozom 5 ve 7' yi içeren anomalilerin arttığı görülmüştür. Risk artışında maruz kalınan doz ve süre de direkt olarak etkilidir(27, 29).

Radyoterapinin myeloid malignite oluşumunda düşük ama ölçülebilir bir risk oluşturduğu belirlenmiştir. Tüm çalışmalarda olmasa da birçok çalışmada splenektominin de MDS için risk oluşturduğu belirtilmiştir.

Uzun süre benzene maruz kalanlarda MDS' u da içeren myeloid malignitelerin riski 5-20 kat artar. Alkilleyici ajanlar gibi, benzen için de lösemi riski ajana maruz kalış süre ve yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Solventler, petrol ürünleri ve insektisidler de MDS ve AML riskini arttırabilirler(30).

Kimyasal mutajenlerin detoksifikasyon kapasitesindeki bireysel farklılıkların MDS oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. DNA reaktif elektrofillerin glutatyon ile konjuge

olmasını sağlayan Glutatyon-s transferaz enzimini kodlayan genlerde pek çok polimorfizm tanımlanmıştır(31). Bu enzim fenol, hidrokinon ve muhtemelen flavinoidlerin de dahil olduğu birçok kimyasal mutajenin yarattığı oksidatif stresin etkilerini azaltmakla yükümlüdür.

Yetişkin hastaların büyük çoğunluğunda aile öyküsü ve belirgin genetik predispozisyon bulunmamaktadır. De novo MDS' li yetişkinlerin %7' den azı 50 yaşın altında olup bu grupta aile öyküsü pozitif olabilir(27). Çocukluk çağında MDS nadir görülmekle birlikte, olguların üçte birinde genetik predispozisyon saptanabilir(32). En önemli genetik yatkınlık trizomi 21' dir.Yapılan çalışmalarda monozomili çocuklarda malignitelerin daha fazla görülmesi tek gen etkisiyle malignite riskinin artabileceğini göstermektedir.

MDS gelişimi için yatkınlık oluşturabilen diğer kalıtsal durumlardan biri de DNA tamir mekanizmasındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan Fanconi anemisi, Ataksia telenjektazi ve Bloom sendromu gibi hastalıklardır. Nörofibromatozis tip1 (NF1), konjenital nötropeni sendromları (Kostmann agranülositozu ve Shwachman-Diamond sendromu) gibi kalıtsal hastalıklar da MDS gelişimine neden olabilir(33).

Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri (PNH) ve Aplastik anemi gibi kök hücre gelişimini etkileyen hastalıklar da MDS ve AML için predispozisyon oluşturmaktadır(34). Malign germ hücrelerinin çok yönlü farklılaşabilmesi, ekstragonadal germ hücre tümörleri ile MDS ve diğer hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiyi açıklayabilir(27).

Kanser oluşumu ve ilerlemesinde epigenetik değişimlerin rolü giderek önem kazanmaktadır. Epigenetik değişimler, kromatin yapısını etkileyen ya da doğal nükleotid dizisini değiştirmeden DNA' yı modifiye eden, DNA metilasyonu ve histon proteinlerinin asetilasyonu ya da metilasyonunu kapsar. Yüksek risk grubuna dahil MDS hastalarında, hastalık lösemiye ilerlediği zaman p15 geninde metilasyonun arttığı saptanmıştır.

MDS' de başlıca patofizyolojik mekanizma kemik iliğinde inefektif hematopoezdir.Yapılan çalışmalarda bu hastaların neoplastik kan hücrelerindeki intrinsik defekte bağlı olarak hücrel olgunlaşma kusuru bulunduğu gösterilmiştir(30, 33).

Hastaların kemik iliği hipersellüler veya normosellüler olmasına karşın periferik kanda sitopeniler görülmektedir. Bu paradoks, temelde kemik iliğinde farklı tip sitokinlerin etkisine bağlı olarak ortaya çıkan yüksek apoptotik aktiviteyle ilişkilidir.

Kemik iliği kök hücrelerinde artmış apoptozis görülmesi MDS için ayırt edici özellikler arasındadır.

TNF-alfa, IL-1(interlökin-1) ve TGF-beta(transforming growth faktör-beta) gibi inflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyde salınmasının MSD' deki hem apoptosisi direkt olarak tetiklediği hem de öncül hücreleri uyarak hipersellüleriteye yol açtığı düşünülmektedir. Bunun dışında MDS' de bcl-2, bcl-x ve c-byc gibi apoptosisle ilişkili onkoproteinlerin de ekspresyon düzeyleri değişmiştir(15, 35).

MDS, AML' ye göre daha ılımlı seyreder. Farklı alt gruplarına sahip hastalarda yapılan periferik kan ve kemik iliği araştırmalarında, in vitro myeloid progenitor hücre anormallikleri mevcuttur. Çalışma serilerinde 170 hastanın %74' ünde anormal kemik iliği myeloid progenitor büyümesi (CFU-GM) saptanmıştır. Koloni büyümesinin biçimi lösemik ya da lösemik olmayan şeklinde sınıflandırılabilen ve lösemik tip büyüme biçimi lösemik olmayana göre; anormal karyotip, daha kısa yaşam süresi ve akut lösemiye dönüşüm bakımından artmış risk ile ilişkilendirilmektedir. Bu koloni büyümesi herhangi bir FAB alt grubuyla ilişkilendirilmemiş fakat bazı çalışmalar FAB alt gruplarında kemik iliğinde sayıca artan blastlara oranla artmış büyüme anormalliklerinin varlığına dikkat çekmiştir(35,36).

MDS' da in vitro olarak GM-CSF ve IL-3' ün G-CSF' den daha fazla myeloid proliferatif etkileri vardır. Yine bu çalışmalara göre MDS' de ve lösemide hemopoietik kök hücre seviyesinde çoğalma ve farklılaşmada bir anormallik bulunmaktadır. İn vitro eritroid prekürsör hücrelerin eritropoetine (EPO) duyarlılıkları da azalmıştır. MDS'da görülen aneminin, EPO' in CFU-E oluşturma kapasitesinde bir anomali ile alakalı olmadığı, bu durumun BFU-E topluluğundaki azalma ile alakalı olduğu düşünülmektedir. G-CSF, in vitro olarak BFU-E'nin EPO cevabını artırmaktadır(15, 37).

TNF-alfa üretimi MDS ve AML' de arttığından, koloni stimüle edici faktörün üretimine ilave olarak hemopoetik prekürsör gelişiminin de baskılanabileceği düşünülmektedir. Koloni büyümesinin kısmi olarak düzeltilmesinin "recombinant human erythropoietin (rhEpo)" gibi rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş eksojen ajanların uygulanması ile başarılabilmesi düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı

MDS alt gruplarında dışarıdan rhEpo uygulanması CFU-E ve BFU-E koloni gelişmesini artırdığı görülmüştür.

MDS' li hastalarda endojen trombopoetin (TPO) düzeyini inceleyen bir çalışmada sadece refrakter anemili hastalarda, trombosit sayısında azalma ile, endojen TPO yapımı arasında ilişki bulunduğu görülmüştür(38). MDS 'li hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğu da bulunabilir. Özellikle kollagen veya epinefrin tarafından induklenen trombosit agregasyonunda azalma bildirilmiştir(15).

Myelodisplastik sendromda, terminal olarak farklılaşmış hücreler çoğunlukla fonksiyonel defektlere sahiptir. Nötrofil sayısı normal olan hastalarda dahi enfeksiyon riski artmış olabilir. Granülositlerde kemotaksis, adezyon, fagositoz ve bakteri öldürme kapasitesinde bozulma şeklinde fonksiyonel anormallikler de bildirilmiştir. MDS' li hastalarda immünolojik anormallikler de sıklıkla bulunur. Anti-trombosit ve anti-eritrosit otoantikorları birçok olguda ortaya konmuştur(15, 37).

Myelodisplastik sendrom da dahil olmak üzere tüm hematolojik kanserlerin ortak özelliği monoklonal olmalarıdır, yani genetik hasara uğrayan tek bir öncü hücrenin klonal olarak çoğalmasıdır(39, 40, 41). MDS' de klonal olarak çoğalan hücrelerin tanımlanması, hastalığın moleküler patogenezi, akut myeloid lösemiye dönüşümünde görülen mekanizmaları, tanısal ve prognostik bilgi edinilmesi bakımından yardımcı olmaktadır(39, 42).

MDS' de görülen klonal yapıyı saptamak için izoenzim analizleri, moleküler genetik ve sitogenetik yöntemler gibi çeşitli laboratuvar teknikleri bulunmaktadır. Sitogenetik yöntemlerle ortaya konan kromozom anomalileri tanı, prognoz ve tedaviye dirençle ilgili bilgi verici olmalarının yanı sıra, hastalığın klonal bir temele sahip olduğunun da kanıtı olmuşlardır.

Primer MDS' de %30-50 arasında kromozom anomalisi oranına rastlanırken, bu oran sekonder MDS' de %70-80' e kadar varmaktadır(43). MDS' li hastalarda tüm kromozom kaybı ya da kazancı (örneğin monozomi 7 ya da trizomi 8) gibi anöplodi şekilleri görülmekle birlikte, delesyon, translokasyon ya da izokromozomlar gibi yapısal anomalilere de rastlanmaktadır. AML' de kromozom anomalileri bakımından dengeli translokasyonlar tipik

bir bulgu iken, myelodisplastik sendromda daha çok kromozom delesyonlarının görülmesi dikkat çekicidir(44).

Sitogenetik analiz, hastalığın moleküler patogenezi açısından pek çok ipucu elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilkinde, bulunan klonal kromozom anomalilerinin hücrelere fazla çoğalma olanağı sağlayan, sonradan kazanılmış somatik mutasyon sonucu olduğu düşüncesini desteklemektedir. İkinci olarak, bazı MDS olgularında anormal karyotipin belirlenmesi, mutasyona uğramış genlerin klonlanması mümkün olmuştur. Üçüncüsü, sitogenetik analiz MDS hastalarında klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde prognoz açısından önemli bilgiler sağlamıştır.

2.4 SİTOGENETİK

Hematolojik kanserlerde görülen kromozom anomalileri hastalığın klonal belirteci olarak kabul edilmekte olup prognoz, tedaviye yanıt ve hastalığın direnci bakımından bilgi sağlarken, tekrarlayan kromozom anomalilerinin saptanması ve tanımlanması lökomogenezin temel moleküler mekanizmalarının açığa kavuşturulması bakımından ön şart oluşturmaktadır(45). Pek çok olguda tüm anormal karyotipe sahip metafaz hücrelerinde aynı ya da ilişkili kromozom anomalileri gözlenmektedir. Hastalığın ilerleme sürecinde ilgisi bulunmayan kromozom anomalileri nadiren bulunmaktadır ve literatürde bu oran MDS hastaları için %4.3-6.5 olarak belirtilmektedir(45).

MDS' de bugüne kadar yapılmış pek çok çalışmada 1800' den fazla hastada klonal kromozom anomalilerinin gözleendiği bildirilmiştir(46). Primer (de novo) MDS' de %30-50 oranında kromozom anomalileri gözlenirken, bu oran sekonder MDS' de %80'e kadar yükselmektedir(47).

Hastalıkta tespit edilen kromozom anomalileri, hastalığın bir neoplastik durum olduğu düşüncesini desteklemekte ve primer ile sekonder MDS arasındaki farklılıklar, MDS ve lösemide, hem etiyolojik hem de patogenik faktörlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olmaktadır(79, 78, 50). Buna ek olarak MDS' de kromozom analizlerinde klonal bulunan anomaliler, klinik açıdan tanı ve prognoz bakımından değer taşımaktadır(51).

Sık gözlenen kromozom anomalileri 5, 7, 8, 11, 12 ve 20' nci kromozomları tutar. MDS' de, AML' ye nazaran daha çok total veya kısmi kromozom kayıpları ya da kromozom artışı gözlenmesi karakteristik bulgudur(1, 31, 37, 68).

Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışmada MDS' de karakteristik olarak görülen anomalilerin varlığının, hastalığın tanısına yardımcı olmasının yanı sıra aynı zamanda tanıdan bağımsız olarak prognostik değer taşıdığı belirlenmiştir. Karyotipin karmaşılaşması, normal karyotip ya da tek kromozom anomalisi içeren hücrelerin bulunmasına kıyasla daha kısa bir yaşam süresini göstermektedir(37).

MDR-1(multi drug resistance) geninin aşırı ekspresyonu p-170 olarak adlandırılan 170 kDa' luk bir proteinin aşırı birikimine yol açmaktadır. P-170 aşırı ekspresyonu MDS' de tanı sırasında özellikle CD34+ hücrelerde bulunabilir ve bu olguların yüksek lösemi dönüşüm riski taşıdıkları bildirilmiştir. MDR-1 ekspresyonunun ras ya da p53 tarafından modüle edildiğine dair kanıtlar olmakla birlikte, çalışılan bir seride p53 mutasyonu ve p170 ekspresyonu arasında korelasyon bulunmamıştır(53). Monozomi 7 şimdiye kadar bilinen p170 ile ilişkili tek kromozom anomalisidir(59).

Sitogenetik ve moleküler bilgilerden yola çıkarak tek başına tümör baskılayıcı genlerin hastalığın etiyolojisini açıklamaya yetmediği görülmektedir. Bunun nedenlerinden ilki, kromozom anomalilerinin hastalık ilerlerken daha sonra ortaya çıkması ve bazen tanı evresinde bulunan bir anomalinin hastalık sürecinde kaybolmasıdır. İkincisi, kromozom anomalileri hastaların %40-50'sinde görülmekte iken, geri kalan %60 oranındaki kısım için henüz bir açıklama yapılamamaktadır. Üçüncü olarak, kromozom anomalileri tüm klonlarda görülmeyebilmektedir. Son olarak, 17p sendrom haricinde, çift vuruş hipotezine uyan tümör baskılayıcı gen mutasyonu bilinmemektedir(62).

MDS kemik iliğindeki tüm hücre serilerinin köken aldıkları kök hücrelerin klonal bir bzuokluğudur ve tümör baskılayıcı gen teorisi öncül hücrelere çoğalma üstünlüğü sağlayan başlangıç olayını açıklayamamaktadır. Bununla birlikte, bazen sadece moleküler düzeyde saptanabilen bir mutasyonun sitogenetik olarak görülebilen bir değişimden önce gelmesi, altta yatan muhtemel nedenlerden biri olabilir.

Tümör oluşumu başlangıcında, karsinojen maddeler ile DNA hasarı, bozuk DNA tamir mekanizması, immunolojik bozukluklar, hücre sinyal iletimi bozuklukları, detoksifikasyon

enzimlerini kodlayan genlerdeki hatalar ve spesifik DNA dizilerinin hipermetilasyonları gibi faktörler lökomogenezde rol oynayan diğer etmenlerdir(1, 37).

RAS gen mutasyonları: Protoonkogenlerin *ras* ailesi hücresel proliferasyon ve farklılaşmayı düzenleyen proteinler aracılığı ile etki eder. Mutant *ras* genleri, normal bireylerde ve bazen lenfoma tedavisinden yıllar sonra hematolojik açıdan normal olan hastalarda saptanmıştır. MDS oluşumunda rolü varsa da, olasılıkla diğer faktörlerin bulunması da gereklidir, *n-ras* onkogeninde kodon 12 mutasyonu MDS'da siktir, hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür ve akut lösemiye hızlı ilerleme ve kısa yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir(48).

p53 ve diğer tümör süpresör genlerin mutasyonları: *p53* gen mutasyonu, MDS'lu olguların %5'inde görülür. *p53* mutasyonları hemen daima RAEB, RAEB-t ve CMML'de görülür ve kromozom 17p delesyonu ile ilişkilidir. *p53* mutasyonu olan MDS'lu olguların çoğunda kompleks sitogenetik anormallikler vardır. Bu anormalliklerin *p53* mutasyonuna sekonder olup olmadığı bilinmemekte, ancak genellikle tanı sırasında da bulunmaktadır. Sonuç olarak *p53* mutasyonlarının MDS patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılmış değildir(34).

FMS mutasyonları: *Fms* geni m-CSF reseptörü ile ilişkilidir. Çoğunluğu CMML olmak üzere, MDS'lu hastaların %10'ununda bu mutasyona rastlanır(48).

Tüm çalışmalar aynı sonucu vermemekle birlikte, genel olarak *ras* mutasyonları tedaviye cevabın iyi olmaması ve kötü prognozla birliktedir. Trizomi 8 ile birlikte *n-ras* nokta mutasyonlarının bulunması, AML'ye progresyon açısından anlamlı bulunmuştur. *Ras* veya *fms* mutasyonu olan hastalarda AML'ye dönüşüm sıklığında artma saptanmıştır. *Ras*, *fms*, veya *p53* mutasyonu bulunan hastaların yaşam olasılığının, mutasyon bulunmayanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir(48).

Del 11(q23); RARS'lı hastaların %7-20'sinde görülür, kötü prognoz göstergesi değildir. Ancak, muhtemelen demir aşırı birikimiyle ilgili kromozomal bir anormalliktir(12).

5q sendromu: Anemi, dismegakaryopoez, makrositoz görülen hipolobule megakaryositler, normal ya da artmış platelet sayısı bu sendroma özgüdür. Hastalıkta MDS' daki 1.5:1 erkek:kadın oranından farklı olarak 3:1 oranında kadınlarda sık görülür ve ortalama

başlangıç yaşı 60'dır(90,147).Bu sendroma sahip hastalarda ortalama yaşam süresi uzun olmakta ve lösemik dönüşüm %20 ya da daha az oranda görülmektedir(79, 147).

Del 7q: Kromozom 7' nin uzun kolunun total(%25) ya da kısmi delesyonu, hem MDS hem de AML' de trizomi &' den sonra en sık görülen kromozom anomalisidir(3, 50). 7.kromozom delesyonu sıklıkla intersitisiyal olarak görülmektedir. Total ya da kısmi kayıplar hem myeloid hem de eritroid hücreleri etkiler. Bu durum kromozom üzerinde myeloid hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen bir ya da birkaç gen bulunduğunu düşündürmüştür. Monozomi 7 görülen MDS' da prognoz kötü ve ortalama yaşam süresi 9 aydır. Sitogenetik olarak görülen tek kromozom anomalisi ile lösemiye dönüşüm oranı %33 iken ,diğer kromozom anomalileri ile birlikte görüldüğünde bu oran %71'e çıkmaktadır(89).

Trizomi 8: Trizomi 8 MDS; myeloproliferatif hastalıklar ve AML gibi myeloid bozukluklarda en sık rastlanan kromozom anomalisidir(89, 90, 50). Doğuştan ya da sonradan kazanılmış olabildiği gibi saf ya da mozaik olarak da bulunabilirler. Olguların üçte ikisinde tek kromozom anomalisi olarak gözlenip cinsiyet bakımından erkeklerde daha sıktır(105). Trizomi 8, IPSS'de orta risk grubundaki sitogenetik anomalilere dahil edilmiştir.

17p sendromu: Kromozom 17p delesyonu tedaviye bağlı MDS' de sık görülmekle birlikte, de novo MDS' de nadirdir(90). Klinik bulguları disgranulopoez, Pseudo-Helger-Huet anomalisi ve nötrofillerde küçük vakuollenmelerdir(89, 90).

Del 20q: 20.kromozomun uzun kolunun delesyonu myeloproliferatif hastalıklarda %10, MDS' de %2-5 ve AML' de %3 oranındadır. Bu delesyona sahip hastalarda hafif şiddette anemi, düşük kemik iliği blast oranı ve iyi prognoz görülmektedir(90). Sitogenetik açıdan 20q delesyonuna sahip hastalar 5q delesyonundan sonra en iyi prognoz gösteren hastalardır ve ortalama yaşa süreleri 42 ay olarak bildirilmektedir.

2.5 KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Hastalığın prezantasyonu genellikle başka bir sebeple yapılan kan sayımı sırasında rastlantı sonucu bulunan hafif refrakter anemi, trombositopeni veya nötropeni olup, bu üçlünün herhangi bir şekilde kombinasyonu semptomları ve hastalığın şiddetini belirler.

Hastalık büyük oranda orta yaş ve yaşlı insanları etkiler. Ortalama başlangıç yaşı 65' tir ve Amerika Birleşik Devletleri' nde tüm yaş gruplarında sıklığı 100000'de 3-5' tir. Yetmiş yaş üstünde sıklığı 100000' de 22-45' e çıkmakta ve yaşla artmaktadır(1). Ülkemizde henüz sıklığı belirleyecek geniş epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Hastalık çocukluk çağında nadir olarak görülmekle birlikte ortalama başlangıç yaşı altıdır(1, 10). MDS' de erkek kadın oranı 1,5:1 olup hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir.

Hastalarda bulunan anemi kendini uzun zaman sürecinde gelişen efor dispnesi, kronik halsizlik ve yorgunluk şeklinde ortaya çıkarabilir. Bu klinik tablo genellikle ileri yaşta olan hastalarda yanlılıkla kalp yetmezliği ya da pulmoner hastalıkla karıştırılabilir(54). Diğer semptomlar ekimozlar, epistaksis, peteşi ve enfeksiyonlar şeklinde görülebilir.(79, 78). Bakteriyel enfeksiyonlar siktir, antibiyotik yanıtı kötü ve iyileşme geç olabilir. Hastaların üçte birinde kilo kaybının da bulunduğu bildirilmiştir(21).

Fizik muayene bulguları çoğunlukla hematolojik tablo ile ilişkilidir. Solukluk, %60 oranındadır ve en sık bulgudur. Peteşi veya ekimozlar görülebilir. Hepatomegali ya da splenomegaliye hastaların %10-40'ında rastlanmaktadır ve özellikle CMML grubunda sık görülmektedir. Splenomegalinin nedeni olarak ekstramedullar hemopoez sorumlu tutulmaktadır. Lenfadenopatiye ise ancak %5-15 hastada rastlanmaktadır.

Kemik iliği sellülaritesi çoğunlukla normal veya artmıştır. Birden fazla nükleuslu, sitoplazma olgunlaşmasında uyumsuzluk bulunan megaloblastik eritroid öncül hücreler ve ring sideroblastlar, görülen morfolojik anormalliklerdendir. Ring sideroblastlar, demir yüklü mitokondriler içeren eritroid öncüllerdir. İmmatür myeloid hücreler sıklıkla artmıştır ve granülosit öncüllerinde sitoplazma ve nükleus olgunlaşmasında uyumsuzluk görülebilir. Olgun granülositler çoğunlukla hipogranüler ve hipolobüledir(pseudo Pelger-Huet anomalisi), megakaryositler de birkaç nükleer lob içerebilir ve çoğunlukla küçüktür (mikromegakaryositler). Tüm hücre serilerinde nükleer ve sitoplazmik çıkıntılar, karyoreksis (çekirdeğin parçalanması), biçimsiz nükleuslar tarzında displastik anormallikler görülebilir. Myelodisplazinin ileri evrelerinde myeloblastların sayısı artar.

Eritrositler normositik veya makrositiktir, ancak RARS' lı hastalarda mikrositik veya hipokromik veya dimorfik olabilir. Makroovalositoz sıklıkla gözlenen bir bulgudur.

Bazofilik noktalanma, Howell-Jolly cisimcikleri, megaloblastoid çekirdekli eritrositler periferik yaymada görülebilir.

Lökopeni, tanı sırasında hastaların yaklaşık % 50' sinde vardır, bazen mutlak nütropeni de olabilir. Granülositlerin segmentasyonunda azalma - Pseudo-pelger-Hüet anomalisi ve granüllerin azalması veya kaybolması sıklıkla gözlenen bulgulardır, bazen segmentasyonun olmadığı görülebilir. Özellikle tedaviyle ilişkili MDS' de ring nükleus görünümü olabilir. Myeloid hücrelerde myeloperoksidaz ve özellikle RARS' da alkalen fosfataz aktivitesi azalabilir. Monositlere spesifik olan alfa naftil asetat esteraz granüositlerde artabilir. Normal yüzey antijenleri azalabilir veya anormal antijenler bulunabilir. Kemik iliğinde myeloid olgunlaşmada bozukluk, granüosit öncüllerinde artış, sitoplazma ve çekirdek olgunlaşmasında uyumsuzluk sıklıkla görülür.

MDS' li hastalarda lenfopeni, CD4 + ve natural killer hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir. CD8 hücreler normal veya biraz artmış bulunabilir. CD4/CD8 oranı uygulanan transfüzyon sayısı ile ters orantılıdır.

Trombositopeni; bazen hafif, bazen ciddi kanamalara yol açacak şiddettedir ve hastaların % 25-37' sinde saptanır. Nadiren izole olarak görülür (33,60,93). Trombositoz daha seyrek görülür ve çoğunlukla kromozom 5q- sendromuyla birlikte (94). Dev trombositler dikkati çekebilir. Hipogranüler, küçük megakaryositler veya büyük mononükleer, multinükleer şekiller bulunabilir. Trombosit sayısı yeterli olanlarda bile, fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kanama zamanında uzama görülebilir. İlik içinde immatür hücre yıkımıyla ilişkili olarak indirekt bilirubinemi ve laktat dehidrogenaz yüksekliği görülebilir.

Kemik iliği biyopsisi sellülarite konusunda bilgi verdiği gibi tanıya da ışık tutabilir. Granülopoiezis normalde olması gereken paratrabeküler alanda değil, ilik boşluğunun merkezine yer değiştirmiş olabilir. Bu durum immatür öncüllerin anormal yerleşimi (ALIP) olarak adlandırılır ve çoğunlukla ileri FAB alt gruplarında görülür(66).

Ring sideroblastlar demir boyasıyla, myeloid blastlar peroksidaz veya Sudan Black B ile, diseritropoiezisi ortaya koymak üzere eritroblastlar PAS ile değerlendirilebilir. Eritroid öncüller glikoforin-A-reaktif antikor ile ayırt edilebilirken, myeloid progenitorler

CD13, CD14 ve CD 33 ile saptanabilir. Displastik veya immatür megakaryositler, faktör VIII, CD41 veya HPI-ID monoklonal antikorla belirlenebilir.

Kemik iliğinin sitogenetik anormallikleri açısından incelenmesi, myelodisplazinin tanısında ve değerlendirilmesinde kritik önem taşır.

Tanısal testler arasında bulunan fluorescence in situ hibridizasyonda(FISH) her kromozomu belirlemek üzere özgün DNA problemleri kullanılır. FISH ile sitogenetik analiz, hücre bölünmesine bağlı değildir. En büyük dezavantajı iyi bilinen sitogenetik anormalliklerin saptanmasıyla sınırlı olmasıdır(55). *Polymerase chain reaction* (PCR) analizinde klonal genetik anormalliklerin saptanmasında önemli bir yöntemdir. Kemik iliği veya kan örneklerindeki kromozomal translokasyonları saptamak üzere DNA primerlerinin kullanılmasıyla duyarlı ve hızlı bir şekilde tanı elde edilebilir(29). PCR'ın myelodisplazinin tanısındaki dezavantajı, bu yöntemde bilinen sitogenetik anormalliklerle sınırlı olması ve kromozom kayıp ve fazlalıklarının saptanamamasıdır. Ayrıca PCR analizinin 10000 hücrede 1'den daha az translokasyonu belirleyecek kadar duyarlı olmasına bağlı olarak bazen klinik olarak önemsiz mutasyonlar da saptanabilir(29).

MDS' li hastaların %60'ı nötropenik olup enflamasyona uygun yanıtı oluşturamazlar. Bu durum, kötü myeloid kemik iliği yanıtına ve büyüme faktörlerinin üretimindeki azlığa bağlıdır. Yaklaşık olarak hastaların %10'nunda enfeksiyon vardır. Enfeksiyon %21 oranında ölüm sebebidir(1,68).

Kemik iliğindeki displastik değişiklikler tek başına myelodisplastik sendrom tanısı koydurmaz. Vitamin B12 ve folat eksikliği, insan immün yetmezlik virusu (HIV) gibi viral enfeksiyonlar, antibiyotik, kemoterapötik ajan ve alkol kullanımı, benzen ve diğer kimyasal maddelere maruz kalma, yukarıda tanımlanan displastik değişikliklerin tümüne ya da bir kısmına yol açabilir. Sitopeni ve displazinin diğer olası nedenleri iyi bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile dışlanmalıdır(29). Aplastik anemi, hemolitik anemi gibi diğer anemi sebepleri, idiopatik trombositopenik purpura, kollogen doku hastalıkları, portal hipertansiyon, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Toksik ya da gıdasal eksikliklere bağlı myelosupresyon ve displazi, genellikle geçicidir ve altta yatan hastalığın tedavisi ile düzelir, primer myelodisplaziye bağlı olanlar ise kalıcıdır(29).

Romatizmal ve immunolojik olayların MDS ile birlikteliği gözlenebilir(1,37). Özellikle B hücreli lenfoid malignitelerle MDS' un birlikteliği tanımlanmıştır. Kronik lenfositik lösemi, multipl myeloma, büyük T hücreli lenfoma ile eş zamanlı MDS görülen olgular bildirilmiştir. Bu birlikteliğin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hematolenfoid ana hücrede oluşan bir bozukluğu düşündürmektedir (1, 68).

Bir çok MDS hastasının kemik iliği hipersellüler ya da normosellüler olmasına karşın bir kısmında (%15) tanı sırasında kemik iliği hipoplazisi bulunmaktadır. Bu formun aplastik anemi veya hipoplastik anemiden ayrılması güçtür. Hiposellüler MDS' yi tanımlamanın en kolay yolu sitogenetik analizdir(1,29,68).

Myelofibrozis, kemik iliği biyopsi örneğinde gümüş boyası ile gösterilen retikülin fiberlerinin sayısı ve kalınlığında artışa verilen addır. Hafif-orta dereceli myelofibroze vakaların %50'sinde rastlanırken belirgin myelofibrozis %15'den az vakada gözlenir. Tüm alt gruplarda görülebilir fakat özellikle tedaviye bağlı MDS' de daha sıktır(1,29,68).

İyonize radyasyona veya bazı myelotoksik ilaçlara maruz kalma, MDS ve AML riskinde belirgin artışa yol açmaktadır. Sekonder MDS'da kompleks karyotipler daha sık görülür ve bu durumun daha kötü bir prognoza işaret ettiği bildirilmiştir(29).

Çocukluk çağında görülen MDS ile ilişkili tanımlanan iki sendrom monozomi 7 sendromu ve juvenil myelomonositik lösemi (JMML)'dir. Monozomi 7 sendromunda çocuklukta ortalama başlangıç yaşı 10'uncu aydır ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastalarda anemi, lökopeni ve trombositopeniden başka tekrarlayan enfeksiyonlar, deri döküntüleri, hepatosplenomegali ve lenfadenopati görülür. Sitogenetik olarak görülen tek bulgu monozomi-7' dir. JMML ile monozomi 7 sendromunun arasındaki klinik farklılıklar hemoglobin F düzeyinin artışı, alkalen fosfataz aktivitesinde azalma olur (1, 18, 39).

2.6 PROGNOZ

Myelodisplastik sendromlu olguların yaşam süresi hastalığın evresine ve neoplastik klonun biyolojisine bağlıdır. MDS'da prognostik faktörleri ortaya koymak üzere pek çok çalışma yapılmaktadır. Ölüm nedeni birincil olarak sitopenilerle ilişkili olduğundan çalışmalarda yaşam süresi esas alınmaktadır. FAB sınıflaması, kemik iliğindeki blast ve halkasal sideroblast oranı, periferik kanda monosit oranı ve dishematopoezin ciddiyetini dikkate alarak lösemiye dönüşüm riski değerlendirilmesi bakımından önemli olmuştur.

FAB sınıflamasından sonra prognostik önem ve lösemi dönüşüm riskinin tahmin edilmesinde birçok risk sınıflaması daha geliştirilmiştir(24). Bu değerlendirmelerde FAB grubunun kullandığı kemik iliği bulgularına ek olarak kemik iliği biyopsi bulguları, sitopeniler, yaş, cinsiyet, LDH düzeyi ve kemik iliği bulgularının çeşitli kombinasyonları dikkate alınmıştır(24). Bu sınıflamalardan bazıları Bournemouth, Düsseldorf, Sanz, Lille sayılabilir. Bournemouth, Sanz, Düsseldorf skorlama sistemleri sitopenilerin derecesini ve kemik iliği blast oranını kullanır. Düsseldorf skorlaması serum LDH seviyesini de kullanır. FAB alt grupları oldukça heterojendir dolayısıyla, başka faktörlerin de prognoz açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Sitogenetik anormalliklerin belirlenmesi, önemli prognostik bilgiler sağlamış ve MDS hastalarının sınıflamasında da farklı sitogenetik sınıflama yöntemleri kullanılmıştır(24,25,61,67). Tüm bu bilgiler dikkate alınarak 1997 yılında "*Uluslararası MDS Risk Analiz Çalışma Grubu*", MDS' de karmaşayı gidererek bir standart oluşturabilecek, prognoz ve tedaviyi belirlemede yol gösterici bir prognostik model oluşturmak üzere toplanmış, daha önce yayınlanmış yedi büyük çalışmanın (816 olgu) sitogenetik, morfolojik ve klinik bulgularını birleştirerek tüm dünyada ortak kullanılan daha gelişmiş bir risk temelli analiz sistemi olan "*International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome*" (IPSS) oluşturmuştur(24,25). AML' ye dönüşüm açısından hastalığın seyrini etkileyen faktörler, 816 olgu içeren bu analizlerde sitogenetik anomaliler, kemik iliği blast yüzdesi ve sitopeni sayısı olduğu gösterilmiştir. Yaşam süresi bakımından ise sitogenetik anomaliler, kemik iliği blast yüzdesi ve sitopeni sayısına ek olarak yaş ve cinsiyetin de etkili olduğu belirtilmiştir(24).

IPSS yaşam süresi ve AML' ye dönüşüm bakımından sitogenetik üç alt grup belirlemiştir. Bunlar: iyi prognoz (normal karyotip, -Y, del 5q, del 20q), orta prognoz (trizomi8 ve diğer tek veya ikili anomaliler), kötü prognoz (-7, kompleks karyotipler-üç ya da daha fazla anomali) ' dur. Bu sitogenetik alt gruplar kemik iliği blast oranı ve sitopeni sayısı ile kombine edilerek bir prognostik model oluşturulmuştur. IPSS' ye göre yaşam süresi ve AML' ye dönüşüm riski gruplandırıldığında ise dört grup (iyi (düşük risk), orta-1, orta-2, kötü (yüksek risk)) oluşturulmuştur. Bu risk gruplarında medyan yaşam süreleri ve %25 AML dönüşüm süreleri tablo 4 'te belirtilmiştir(24,25)

Tablo-4: Uluslararası Prognoz Puanlama Sistemi

Puan Değeri					
Prognostik değişken	0	0,5	1	1,5	2
Kemik iliği blast(%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip ¹	İyi	Orta	Kötü		
Sitopeniler ²	0/1	2/3			

¹ İyi: Normal, -Y, del (5q), del (20q).

Kötü: Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri.

Orta: diğer anomaliler

² hemoglobin<10 gr/dl, mutlak nötrofil sayısı<1,8x10⁹/L, trombosit<100x10⁹/L

Tablo-5: IPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk grubu	Puan	Ortanca yaşam (yıl)	% 25 AML ye dönüşüme kadar geçen süre (yıl)
Düşük risk	0	5,7	9,4
Orta – 1	0,5-1	3,5	3,3
Orta – 2	1,5-2	1,2	1,1
Yüksek risk	≥2,5	0,4	0,2

Grenberg ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma MDS hastalarında karyotip analizinin önemini ortaya koymuştur. Hastalara ait bulgular arasında kromozom anomalileri göz ardı edildiğinde, klinik sonucun tayini zorlaşmaktadır(25,26).

Ayrıca sitogenetik analiz, MDS ile AML'ye ilerleyen MDS'un ayrımında önemli bir yol gösterici yöntemdir. Bunun nedeni, AML'de sık görülen translokasyonlar (AML-M2'de görülen t(8;21)(q21q21)) MDS'da nadiren görülmektedir. MDS'da daha çok total veya kısmi kromozom kayıpları yada kromozom artışı gözlenmesi bu hastalığın karakteristiğidir(1,25,37,47). Daha çok AML'ye özgü olan dengeli translokasyonların MDS'da nadir görüldüğü bu çalışma ile doğrulanmıştır(24).

IPSS daha önceki skarlama sistemlerine göre yaşam süresi ve AML'ye dönüşüm tahmini açısından daha başarılı bir yöntem olmuştur. MDS' da genel olarak kötü prognostik faktörler arasında ileri yaş, sitopeni düzeyi, displastik hücre soylarının sayısı,ağır sitopeni, sitogenetik bozukluklardan monozomi-7, kompleks karyotipik anomali, ALIP (immatür prekürsörlerin anormal lokalizasyonu), immünofenotiplemede yüksek CD34 ekspresyonu, *ras*, *fms*, *p53* onkogen mutasyonları, myelofibrozis,

granülositik sarkoma, yüksek LDH ve primer MDS'a kıyasla tedaviye bağlı MDS' nin ortaya çıkması sayılabilir(1).

Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS): Dünya Sağlık Örgütü oluşturduğu sınıflama grubunu ve hastaların transfüzyon gereksinimini göz önüne alan yeni bir risk sınıflama sistemi oluşturmuştur(4). (tablo-6 ve 7).

Tablo-6: Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)

Değişken	0	1	2	3
DSÖ sınıflaması	RA, RARS, izole 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotip ¹	İyi	Orta	Kötü	
Transfüzyon gereksinimi²	Yok	Düzenli		

1 İyi: Normal, -Y, del (5q), del (20q).

Kötü: Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri

Orta: diğer anomaliler

2 4 aylık süre içerisinde her 8 haftada en az bir eritrosit transfüzyonu

Tablo-7: WPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

WPSS risk grubu	Puan	Ortalama yaşam İtalyan kohort (ay)	Ortalama yaşam Alman kohort (ay)
Çok düşük	0	103	141
Düşük	1	72	66
Orta	2	40	48
Yüksek	3-4	21	26
Çok yüksek	5-6	12	9

2.7 TEDAVİ

MDS heterojen bozukluklar içerdiğinden tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Uygun tedavi seçenekleri hasta ilişkili faktörler (hasta tercihi, hastanın performans durumu, yaş ve eşlik eden morbiditeler) ve hastalık ile ilişkili faktörlerden (sitogenetik durum, sitopenilerin sayısı, kemik iliği blast sayısı ve transfüzyon gereksinimi) etkilenir(74). Günlük pratikte yeni tanı MDS düşük risk ve yüksek risk olarak iki gruba ayrılmaktadır, tedavi yaklaşımı bu klasifikasyona göre belirtilecektir.

Düşük risk grubu hastalar IPSS' ye göre orta-I risk ve düşük risk grubu olarak belirlenirken IPSS'ye göre orta-I risk olarak değerlendirilen ancak kompleks sitogenetik bozukluğu, tedaviye ikincil MDS, ağır sitopenisi olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen olgular; IPSS' ye göre orta-II risk ve IPSS'ye göre yüksek risk hastalar yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir.

Düşük Riskli MDS de Tedavi

1)MDS' de Aneminin Eritropoez Uyarıcı İlaçlar (EUI) İle Tedavisi

Hastada tespit edilen hemoglobin düzeyine bağlı olmaksızın semptomatik anemi olması durumunda eritropoez uyarıcı ilaçlar kullanılır. Tedavi kararının verilmesinde serum eritropoetin (s-EPO) düzeyi ve aylık transfüzyon gereksinimi ölçüt olarak alınmaktadır(75). Eğer hemoglobin düzeyi 10 gr/dl üzerinde ise tedaviye sıklıkla gerek yoktur. Serum EPO düzeyi tayininin, tanı sırasında ve mümkünse transfüzyondan önce yapılması önerilmektedir. Serum EPO düzeyi kan transfüzyonundan 7 gün sonra düşük çıkar ve 14 günde normale döner. Bu nedenle sEPO düzeyi kan transfüzyonundan sonra bakılacak ise en erken 14 gün sonra bakılmalıdır(76). sEPO düzeyi için iki farklı birim kullanılır. Standart birim U/L iken konvansiyonel birim mU/mL dir.(düzeltme faktörü 1:1)

Tedavide hedef hemoglobin değeri 12 gr/dl' dir. Genel olarak RARS haricinde tedaviye 8 hafta boyunca EPO/darpopoetinden birisi ile başlanması önerilir. Eğer yanıt yoksa sonraki 8 hafta tedaviye G-CSF ilavesi ile devam edilir(74, 77). Düzenli transfüzyon gereksinimi olan RARS'lı olgularda EPO/DA+G-CSF birlikte başlanmalı ve 16 hafta uygulanmalı ve yanıt değerlendirmesi 16. haftada yapılmalıdır. Yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır. Eğer yanıt yoksa sonraki 8 hafta G-CSF ile devam edilir(74, 77).

Eritropoetin (EPO) tedavisi: EPO tedavisinde, tedaviye maksimum EPO dozu olan 60.000 U/hafta ile başlanır. Toplam doz haftada üçe bölünerek veya tek seferde verilebilir. Değişmeyen anemili zayıf hastalarda ve böbrek yetmezliği olan olgularda her zaman başlangıç dozu daha düşük olmalıdır(30 000 U/hafta). Sekiz haftalık tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılır. Değerlendirmede yanıt yetersizliği varsa, maksimum 900 U/kg'a kadar çıkılabilir. Kiloya bakılmaksızın 80.000 U/hafta ve üzeri total dozlar önerilmez. Yeterli yanıt vermeyenlere ikinci bir sekiz haftalık dilimde granülosit uyarıcı faktör (G-CSF) eklenerek devam edilir.

Hemoglobin değeri 12 gr/dl'nin üzerine çıkıp tam eritroid yanıt oluştu ise, 8 haftada bir olmak üzere haftalık EPO dozunun düşürülerek devam edilmesi gerekir. Önerilen azaltma şeması 60-40-30-20-15-10-5000/ haftadır. Ortalama idame dozu 30.000 U olmakla birlikte RARS'ta RA'ya göre daha yüksektir. Tedavi boyunca herhangi bir anda serum ferritin düzeyinin normalin üst sınırının altına düşmesi halinde oral veya intravenöz demir tedavisine başlanması önerilir. SUT 2010'a göre eritropoetin verilecek hastalarda hemoglobin düzeyi 11 g/dl nin altında olmalıdır. Serum eritropoetin düzeyi 500U/lit nin altında bulunmalıdır. Kemik iliğinde blast oranı % 5 geçmemelidir. Maksimum doz 900 ü/kg olmalıdır. Hedef hemoglobin düzeyi 12 g/dl olmalıdır

Darbopoetin (DA) tedavisi: Tedaviye başlama dozu 150 µg/haftadır veya 300 µg/14 gündür. Haftalık 300 µg dozu tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmemektedir(77). Kararlı anemili, zayıf hastalarda ve böbrek yetmezliği olan olgularda her zaman başlangıç dozu daha düşük tutulmalıdır (150 µg/14 gün). İstenen hemoglobin düzeyineulaşılması durumunda doz aralıkları açılarak takip edilebilir .

G-CSF tedavisi: Haftalık 300 µg dozda 1-3 doza bölünerek veya 1-2 ug/kg sc. haftada 1-3 uygulanır(74). Yüksek nötrofil sayısı oluşursa haftada 1-2 enjeksiyona inilir. G-CSF'in kesilme ölçütü, nötrofil sayısının 6.000- 10.000/mm³ olmasıdır. İdame aşamasında haftada iki defa uygulanması önerilir. 16. haftadan sonra yanıtın alınmadığı durumlarda hipometile edici ajanlara geçilmesi önerilir.

2)İmmunsupresif tedavi

Semptomatik ve transfüzyon bağımlı anemi, trombositopeni veya infeksiyon duyarlılığında artışa yol açan nötropenin eşlik ettiği refrakter anemili (RA) ve çoklu dizide displazili refrakter sitopenili (RCMD) hastalarda aşağıdaki durumlarda önerilir(77, 78):

- Yaş<70 yıl
- IPSS düşük veya orta-1 risk
- HLA-DR15 pozitifliğinde
- Kemik iliği hiposellülaritesi olan
- Normal sitogenetik ve/veya +8
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) klonu olan hastalarda

İmmunsupresif Tedavide Kullanılacak İlaçlar

Antitimosit Globulin (ATG):

- ATG (at) 40 mg/kg , 1-4 gün
- ATG (at) 15 mg/kg/gün, 1-5 gün
- ATG (tavşan) 3.75-5 mg/kg , 1-5 gün

ATG kullanımında profilaksi: Prednisolon 1-10 gün 1mg/kg/g, sonraki 14 günde azaltılarak kesilir. Sulfamethoxazol/trimethoprim profilaksisi 6 ay süreyle gereklidir. Flukonazol ve asiklovir profilaksisi de önerilir. Buradaki profilaksi hastalığa özgü olmayıp, kullanılan ilaçla ilişkilidir.

Siklosporin A (CsA):

ATG ile birlikte veya ATG'ye kontrendikasyonu varsa (200ng/ml serum CSA olacak gibi ayarlanmalı) tek başına kullanılabilir. Ancak tek başına kullanımında yeterli kanıt yoktur. Siklosporin izlemi genel siklosporin izlem kuralları içinde yapılır.

İmmunsupresif tedaviye yanıt değerlendirmesi için 3-9 ay beklemelidir(77).

3) İmmunmodülatör ilaçlar

Lenalidomide: Lenalidomide tedavisine uygun hastalar IPSS' ye göre düşük/orta I risk grubunda, semptomatik sitopenisi (tek veya çoklu dizi) olanlar, sEPO>500 U/L olan,

immunsupresif tedaviye uygun olmayan veya immunsupresif tedaviye yanıtı olmayan anemik olgular ve izole ve/veya diğer anormalliklerle birlikte 5 q delesyonu olan hastalar şeklinde özetlenebilir. Allogeneik kök hücre nakli adayı olabilecek hastalarda öncelikle nakil yapılması planlanmalıdır.

Lenalidomide 28 günde bir 10mg/gün dozda 21 gün süreyle kullanılır. İlk yanıt değerlendirmesi için tedaviye en az 4 ay devam edilmelidir. Yanıt değerlendirilmesi sonrası yanıt durumuna göre tedavi şeması belirlenir.

Tam yanıt varlığında hasta tolere ettiği sürece Lenalidomide ile tedaviye devam edilmelidir. Amaç nüks gelişmesini önlemektir. Kısmi yanıt gelişmesi durumunda lenalidomide ile tedaviye devam edilmeli, eğer hasta tolere edebiliyorsa azami 20mg/gün doza kadar doz artırımı yapılmalıdır. Yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi durumunda yeni bir tedaviye geçmeden önce 8-12 hafta beklenmelidir. Lenalidomide dozu böbrek yetmezliğinde değiştirilmelidir.

Lenalidomide tedavisi sırasında hematolojik yan etkilerin yönetimi gerekmektedir. Tedavi sırasında hastada derece II ve IV nötropeni gelişmesi durumunda nötrofil sayısı değerlendirilir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<1000/\text{mm}^3$ ise geçici olarak lenalidomid kesilir ya da G-CSF başlanır. Mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ ise Lenalidomide kesilir, bir hafta sonra $\text{MNS} \geq 750/\text{mm}^3$ ise düşük doz ile yeniden başlanır. Bir hafta sonra $\text{MNS} < 750/\text{mm}^3$ ise tedavisiz izlem önerilir, nötrofil sayısı tekrar değerlendirilir.

Tedavi başlangıcında trombosit $<25000/\text{mm}^3$ ise trombosit desteği ile lenalidomide başlanması düşünülür ve destek açısından yakından izlenir. Tedavi esnasında trombosit $<25000/\text{mm}^3$ olması durumunda lenalidomide tedavisine trombosit sayısı $>50000/\text{mm}^3$ oluncaya kadar ara verilmelidir; trombosit sayısı $>50000/\text{mm}^3$ olunca lenalidomide düşük dozdan (5mg/gün) tekrar başlanabilir.

Talidomid: Genel olarak MDS’de endikasyonu olmamakla birlikte refrakter anemi alt grubunda yanıt gözlenmiştir(77). (Ülkemiz dışında) Yaşlılarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda talidomid tedavisi genellikle önerilmemektedir. Ülkemizde bu ilacın ”konvansiyonel tedavilere cevap vermemiş MDS ’ li hastalarda ” kullanım endikasyonu vardır.

4) Hipometilasyon yapıcı ajanlar (Azasitidin veya Desitabin)

MDS tanılı hastalarda IPSS' ye göre düşük/orta I risk grubunda, sitopenisi (tek veya çoklu dizi) veya semptomatik anemisi olan hastalar, sEPO>500 u/L olan, diğer tedavi seçeneklerine uygun olmayan veya yanıtı olmayan anemik olgular, ağır trombositopeni ve nötroopenisi olan olgular ile sEPO<500 Ü/L ve EUI'a yanıtı olmayan olgularda hipometilasyon yapıcı ajanlar tedavide kullanılabilir.

Azasitidin:Azasitidin tedavisi 75 mg/m² cilt altı 1-7 gün 28 günde bir tekrarlanır. Tedavi uygulama konusunda alternatif doz şemaları kullanılabilir. Uygulanan tedaviye hastalık ilerleme bulguları gösterene kadar tedaviye devam edilir. 1-2 kür tedavi sonrası yanıt nadirdir. Hastanın bulgularında ilerleme yoksa 4-6 kür sonra yanıt değerlendirilir. 6 kür sonrası sitopeni gelişmesi durumunda yanıtı karar verebilmek ve kan değerlerinin yükseldiğini gözlemek için tedaviye 8 hafta ara verilebilir. 6-8 kür tedavi sonrası tam yanıt gözlenen hastalarda tedavinin devam edip etmeyeceğine tartışılarak karar verilmelidir.

Sağlık uygulama talimatı 2010'a göre kemik iliğinde blast % 5'in üzerinde olan hastalarda tedavi başlanabilir. Tedavinin 4. Kürü tamamlandıktan sonra kemik iliğinde blast % 5'in altına inince ya da blast oranında azalma % 50'den az olunca tedavi kesilir. Bu sırada kemik iliğinde blast oranı % 50'den fazla azalmış, ancak hala % 5'in üzerinde bulunuyorsa bu hastalarda tedaviye 3 ay daha devam edilir. Tedavinin 4.ayında kemik iliğinde blast % 5'in altına indiği için tedavisi kesilen hastalarda nüks olursa yeniden tedavi başlanabilir.

Azasitidin tedavisi başlangıcı veya tedavi sırasında tam kan sayımına göre doz ayarlaması gerekebilir. Tam kan sayımına göre doz ayarlaması tedavi başlangıcında mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısına göre yapılır, tablo-8' de mevcut değerlere göre dozlar belirtilmiştir.

Tablo-8: Azasitidin doz düzenlenmesi

En düşük değerler		Sonraki kürde gerekli doz
Mutlak nötrofil sayısı (mm ³)	Trombosit(mm ³)	
<500	<25000	% 50
500-1000	25000-50000	% 67
>1500	>50000	% 100

Desitabin: Hipometile edici bir diğer ajan olan desitabin altı haftada bir olacak şekilde, haftada 1-3 gün uygulanır. Uygulama üç saatlik infuzyon şeklinde yapılırken sekiz saatte bir tekrarlanır. Verilen desitabin dozu 15 mg/m^2 olacak şekilde hesaplanır. Tedaviye yanıt dört kür sonrasında değerlendirilir. Hematolojik düzelme olmasa bile hastalığın ilerlemesine kadar tedaviye devam edilir. Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisitelerde doz ayarlaması gerekir.

Desitabin ile tedavi küründen sonra hematolojik toparlanma (MNS en az $1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı en az $50.000/\text{mm}^3$) süresi 6 hafta-8 hafta arasındadır. Eğer sonraki tedavi kürü iki haftadan fazla gecikirse öncelikli olarak doz azaltılır. Decitabine dozu 11mg/m^2 8 saatte bir 3 ardışık gün (tedavi kürü süresince toplam doz : 99mg/mm^2) olmalıdır.

Eğer hematolojik toparlanma 8-10. hafta arasında olursa, olası hastalık progresyonu ihtimaline karşın kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalık ilerlemesi saptanmazsa, sonraki kür 2 hafta daha geciktirilebilir. Decitabine dozu 11mg/m^2 8 saatte bir 3 ardışık gün (tedavi kürü süresince toplam doz: 99mg/mm^2) olmalıdır. Bu doz sonraki tedavi kürlerinde aynı kalabilir veya artırılabilir.

Desitabin tedavisi alan hastada serum kreatinin değerinin 2mg/dl üzerine çıkması durumunda, serum ALT veya total bilirubin değerinin normal aralığın iki katı ve üzerinde olması durumunda ya da etkin/kontrol edilemeyen enfeksiyon durumlarında tablo düzelinceye kadar desitabin tedavisi kesilir.

Yüksek Riskli MDS'de Tedavi

Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olan hastalar allogeneik hematopoetik hücre nakli yapılması açısından değerlendirilmelidir. Hastanın vericisi varsa ve hasta nakle uygunsa yüksek riskli hastalarda allogeneik kök hücre nakli yapılmalıdır. Eğer hastanın vericisi yoksa veya hasta nakle uygun değilse hipometilasyon yapıcı ilaç içeren rejimler ya da AML benzeri tedaviler uygulanabilir.

Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olmayan hastalara hipometilasyon yapıcı ilaç içeren rejimler, düşük doz kemoterapi veya destek tedavisi uygulanabilir.

Nüks eden ve/veya tedaviye yanıtsız kalan tüm hastalar klinik çalışmalar ve/veya destek tedavilerine adaydır.

1)Allogeneik hematopoetik hücre nakli (Allo-HHN)

Allogeneik hematopoetik hücre nakli IPSS göre orta-2 veya yüksek risk hastalar ile IPSS yanı sıra diğer faktörler (örn: dirençli sitopeni, ileri yaş) esas alınarak yüksek riskli olduğu tespit edilen hastalarda mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır(79, 80). Nakil kararı hasta, hastanın hekimi ve nakil merkezi ile birlikte değerlendirilmelidir.

HLA uygun akraba veya akraba dışı verici ile allo-HHN de uzun dönem şifa sağlayıcı sonuçlar gösterilmektedir. Allogeneik uygun vericisi olmayanlarda iyi riskli sitogenetik sonuçlara sahip olunması durumunda otolog HHN denenebilir(81).

Kök hücre kaynağı seçimi yapılırken düşük riskli ve HLA uygun akraba vericisi olanlarda kemik iliği ve çevre kanı kaynaklı hematopoetik hücre nakli sonuçları benzerdir. Yüksek risk ve HLA uygun akraba vericisi olanlarda çevre kanı kaynaklı hematopoetik hücre nakli daha iyi sağkalım avantajı sağlayabilir. Akraba dışı vericiden allo-HHN’de kök hücre kaynağı seçimi konusunda ise yeterli kanıt yoktur.

Hazırlık rejimi seçimi ve yoğunluğu konusunda yeterli veri yoktur. Ablatif hazırlık rejimi yaşı 55-60’ ın altında olan hastalarda, performans durumu ECOG’ a göre iki ve altında olanlarda ve hastada eşlik eden ciddi morbiditenin olmaması durumunda kullanılabilir.

İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi ise 60-70 yaş arası veya 55-60 yaşın altında olup ablatif hazırlık rejimi almasına engel olan morbiditelerin bulunması, performans durumunun ECOG’ a göre iki ve altında olması, eşlik eden ciddi morbiditenin olmaması (böbrek, kalp ve karaciğer hastalığı) ve ablatif hazırlık rejimi ile nakil yapılma kontrendikasyonu olmayan hastalarda klinik çalışma dahilinde yapılmalıdır.

Yüksek risk MDS (Kemik iliğinde > % 10 blast) ve MDS/AML olgularında nakil sonrası nüks olasılığı yüksek olduğu için, nakil öncesi indüksiyon kemoterapisi ile mümkünse hastalarda tam remisyon sağlanmalıdır (77).

Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olmayan hastalarda düşük doz kemoterapi ajanı olarak melfalan ve düşük doz sitozin arabinozid kullanılabilir.

Melfalan tedavisi semptomatik olan, normal karyotipe sahip, kemik iliği incelemesinde hipo/normoselüler iliği olan yüksek riskli MDS, MDS/AML hastalarında kullanılabilir(77). Uygulanacak doz 2mg/gün olarak belirlenir, yanıt genellikle 8.haftada değerlendirilir. Tedaviye yanıtı veya ilerlemeye kadar devam edilebilir.

Düşük doz sitozin arabinozid semptomatik sitopenileri olan hastalarda kullanılabilir (82). Düşük trombosit sayısı ve kromozom bozukluğu olan hastalarda yanıt düşüktür.10-30

mg/m² gün dozda, subcutan olarak, 2-8 hafta uygulanır. Yanıt alınması durumunda idame tedavi de yapılabilir.

2) Destek Tedavileri

Destek tedavi başlığı altında transfüzyon, demir şelasyonu, transeksamik asit kullanımı ve hastayı enfeksiyonlardan koruma yer alır.

İzlem sırasında semptomatik anemi gelişen hastalarda lökositleri azaltılmış ve ışınlanmış eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir (74,77). Trombositopenik olan, orta ve ağır kanama gözlenen hastalar için lökositleri azaltılmış ve ışınlanmış trombosit süspansiyonu tercih edilmelidir (74, 77).

Demir şelasyonu Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre RA, RARS ve 5q del olan hastalara eğer yaş çok ileri değilse veya eşlik eden ağır hastalığı olmayanlarda önerilir. Ayrıca en az bir yıl yaşam beklentisi olan transfüzyona bağımlı MDS hastalarında önerilir(83). Bakılan serum ferritin düzeyi 1000 mcg/L üzerinde olan hastalarda veya toplam 20 Ü eritrosit transfüzyonu almış hastalarda başlanmalıdır. Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli adayları demir birikiminin prognostik riski göz önüne alınarak demir yüklenmesini önleyici şelasyon tedavisinin gerekliliği açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Şelasyon tedavisinde desferroksamin, defasiroks veya deferipon kullanılabilir.

Desferroksamin (DFO) 40 mg/kg dozda, 8-12 saatlik ciltaltı infüzyon şeklinde 5-7 gün kullanılmaktadır. Serum ferritin düzeyi 2500 mcg/L üzerindeyse ve ağır kardiyak hastalık varsa 24 saatlik kesintisiz infüzyon uygulanabilir. Kısa sürede serum ferritin düzeyi 1500mcg/L altına düşerse DFO dozu azaltılmalı ve 25 mg/kg üzerine çıkmamalıdır. Demir atılımını düzenlemek için DFO tedavisinden 4 hafta sonra Vitamin C 2-3 mg/kg/gün dozda başlatılır.

Deferasiroks 10-30 mg/kg/gün dozda oral yoldan kullanılır. Kreatininin klirensinin 60ml/dk üzerinde olması önerilir. Kreatinin klirensi 40 ml/dk altında ise kullanılmamalıdır.

Deferipron 75 mg/kg 3 bölünmüş dozda oral olarak kullanılır. Henüz ülkemizde FDA ve EMEA tarafından MDS'de demir şelasyonunda kullanım endikasyonu yoktur.

Demir şelasyonu alan ve eş zamanlı transfüzyon ihtiyacı süren olguların her üç ayda bir serum ferritin düzeyi, transferin saturasyonu, kalp, karaciğer ve endokrin bezlerin fonksiyonları değerlendirilmelidir. Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında yıllık işitme ve görme muayenesi yapılmalıdır. Desferroksamin ve deferasirox tedavileri öncesinde ve sırasında böbrek fonksiyon testleri (kreatinin) ilk ay haftada bir, ardından aylık

tekrarlanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri(transaminazlar ve bilirubin) ise ilk ay 15 günde bir, sonrasında ayda bir izlenmelidir. Transfüzyon gereksiniminin devamı halinde şelasyon tedavisi sürdürülür. Transfüzyon gereksinimi ortadan kalkan hastalarda serum ferritin düzeyi<1000mcg/L ise şelasyon tedavisi kesilir.

Transeksamik asit düşük trombosit sayısı ve kanama eğilimi olanlarda 1g×3-4/gün dozda kullanılmalıdır.

3) Enfeksiyonlardan korunma

MDS' li hastalarda enfeksiyonlardan korunmada rutin antibiyotik kullanım önerilmez(74, 77).Nötropenik hastalarda enfeksiyonlardan korunmada rutin G-CSF kullanımı önerilmez.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Miyelodisplastik sendromda tedaviye yanıtı değerlendirmede hedefler arasında dört temel ilke yer almaktadır. Bunlar hastalığın doğal gidişini değiştirme, sitogenetik yanıt elde etme, hematolojik iyileşmeyi sağlama ve yaşam kalitesini arttırma olarak sayılabilir. Bu değerlendirme için Modifiye IWG yanıt ölçütleri kullanılmaktadır(77). Modifiye IWG yanıt ölçütlerine göre;

-Tam yanıt ölçütleri

- Tüm hücre dizilerinde normal maturasyonla birlikte kemik iliğinde $\leq$ % 5 miyeloblast,
- Sebat eden displazi belirtilecek
- Çevre kanında:
 - Hb $\geq$ 11 g/dl
 - Trombositler $\geq$ 100 000/mm³
 - Nötrofiller $\geq$ 1000 /mm³
 - Blastlar % 0

-Kısmi yanıt ölçütleri: Tedaviden önce anormal olanların tümünün düzelmesi dışında:

- Kemik iliği blastlarında tedavi öncesine göre $\geq$ % 50'nin üzerinde bir düşüş görülmesine karşın hala $>$ % 5 olması
- Sellülarite ve morfoloji gerekli değil

-Kemik iliği tam yanıt

- Kemik iliği $\leq$ % 5 miyeloblast ve tedavi öncesine göre $\geq$ % 50 azalma
- Çevre kanı: Eğer hematolojik düzelme olarak yanıt var ise, kemik iliği tam yanıtına eklenmelidir.

-Stabil hastalık: En az, kısmi yanıt elde edilmemiş, fakat 8 hafta sonunda ilerleme bulgusu da olmayan hasta grubudur.

-Başarısızlık: Tedavi öncesindeki MDS alt tipinde ilerleme / ya da blast yüzdesinde artış, sitopenilerin derinleşmesi ile hastalığın ilerlemesi ya da tedavi sırasında ölüm

-Tam/ kısmi yanıt sonrası nüks (En azından biri):

- Kemik iliğinde blast yüzdesinin tedavi öncesine dönmesi
- Nötrofil/Trombositlerde yanıt düzeylerinin maksimum remisyondan $\geq$ % 50 düşmesi
- Hb düzeyinde 1,5 g/dl'den fazla düşüş veya transfüzyona bağımlılık olması.

-Sitogenetik yanıt:

- Tam: Yeni anomali gelişmeksizin sitogenetik anomalinin kaybolması
- Kısmi: Kromozomal anomalinin en azından % 50 azalması

-Hastalık ilerlemesi:

- Blastlarda $\geq$ % 50 artış
- Nötrofil/Trombositlerde maksimal yanıtta en az % 50 azalma
- Hemoglobin değerinde 2 g/dl'den fazla düşme olması veya transfüzyon bağımlılığı

-Eritroid Yanıt (Tedavi öncesi Hb < 11 g/dl):

- Hb'deki artış $\geq$ 1,5 g/dl
- Tedavi öncesi 8 haftada transfüzyon mutlak sayısı ile karşılaştırıldığında en azından 4 eritrosit transfüzyonu az yapıldığı ya da 8 haftadan daha az transfüzyon yapıldığının gösterilmesi

• Eritrosit transfüzyonu değerlendirildiğinde sadece Hb < 9 g/dl iken verilenler dikkate alınmalıdır.

-Trombosit Yanıtı (Tedavi öncesi < 100.000/mm³):

- Başlangıç trombosit sayısı >20.000/mm³ olanlar için mutlak artışın $\geq$ 30000/mm³ olması
- En azından % 100 artış ve <20.000/ mm³'den >20.000/mm³'e artışlar olması

-Nötrofil Yanıtı (Tedavi öncesi < 1000/mm³):

- En azından % 100 artış ve mutlak artışın >500 mm³ olması

-Hematolojik iyileşmeden sonra Nüks/ ilerleme (En azından birinin olması):

- o Nötrofil ve ya trombositlerde maksimum yanıt düzeyinden en azından % 50 azalma
- o Hb de $\geq$ 1,5 g/dl azalma
- o Transfüzyon bağımlılığı

2.8 KOMORBİDİTE İNDEKSLERİ

Komorbidite, bir indeks hastalığı ilaveten bir ya da daha fazla hastalığın ek olarak var olmasıdır. ABD’ de genel nüfusun %45’i ve 65 yaş üstü nüfusun %88’i en az bir kronik hastalığa sahiptir(120). Yetmiş yaş üstü kanser hastalarında ortalama komorbidite sayısı üç olarak belirtilmiştir(121). MDS’de yaşam süresini ve lösemiye transformasyonu ön görmek için birçok prognostik skorlama sistemi kullanılmıştır. Skorlama sistemlerinde kemik iliği blast sayısı, karyotip analizi ve sitopeni sayısı gibi hastalık ilişkili faktörler ön planda bulunmaktadır(84). Ancak eşlik eden kronik komorbid hastalıklar, düşük performans durumu, karaciğer-böbrek yetmezliği gibi organ fonksiyon bozuklukları kısacası hasta ilişkili faktörler de prognozun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır(85).Özellikle MDS’nin ileri yaş grubunda görülmesi komorbid hastalık ve performans durumunun önemini daha çok arttırmaktadır.

1987’de Mary Charlson solid tümör hastalarında bir yıllık mortaliteyi ön görmeyi amaçlayan komorbid hastalıkları içeren bir klasifikasyon indeksi hazırlamıştır(86, 87, 88). Hasta dosyalarından retrospektif olarak kolayca elde edilen bu indekse göre komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmıştır. Komorbiditelere hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 6 şeklinde puan verilmiş ve komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır(Tablo-9). Bu derecelendirmeye göre, hastalar 0, 1-2, 3-4, 5 ve üzeri olmak üzere dört dereceye ayrılarak incelenmiştir.

Charlson Komorbidite İndeksi AML, Meme Kanseri, Kolorektal Kanser, Özefagus Kanseri , NHL gibi birçok malign hastalık grubunda kullanıldığı gibi kardiyotorasik cerrahi, KOAH, iskemik stroke, yoğun bakım hastaları gibi malignite dışı hasta gruplarında da uygulanmıştır(89, 90, 91)

Sorror ve arkadaşları ise hematolojik malign ya da malign olmayan hastalıklara ikincil yapılan kök hücre nakli için komorbiditeleri değerlendirmiş, Charlson Komorbidite İndeksi Allojenik Kök Hücre Nakli sonrası mortalite değerlendirmesi için modifiye etmiş ve Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite indeksini (HCT-CI) geliştirmiştir(92).(Tablo-10) Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi CCI’nın sensitivite ve spesifite oranlarını arttırmak amacıyla geliştirilmiş olup bu indekse transplantasyonla alakalı olan psikiatrik durum, obezite ve enfeksiyon öyküsü gibi

kriterler eklenmiştir. HCT-CI' da 17 farklı komorbid durum sorgulanarak birden üçe kadar derecelendirilen puanlar verilmiştir.

Tablo-9: Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)

Ağırlıklı Puan	Hastalıklar
1	Myokard İnfarktüsü Konjestif Kalp Yetmezliği Periferik Vasküler Hastalık Serebrovasküler Hastalık Demans Kronik Akciğer Hastalığı Konnektif Doku Hastalığı Peptik Ülser Hafif Karaciğer Hastalığı Diabetes Mellitus
2	Hemipleji Orta veya Ağır Böbrek Yetmezliği Tümör ¹ Lösemi Lenfoma
3	Orta veya Ağır Karaciğer Hastalığı
6	Metastatik Solid Tümör AIDS ²

¹ 5 yıl içinde tanı almış; BCC dışı malignite

² Sadece HIV pozitifliği değil; AIDS kliniği

Tablo-10: Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi

Komorbidite	Açıklama	HCT-CI Skoru
Aritmi	A.Fibrilasyon ya da flutter; Hasta Sinus Sendromu; Ventrikuler Aritmiler	1
Kardiak	KAH; KKY;AMI ya da EF>%50	1
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Crohn ya da Ülseratif Kolit	1
Diabetes Mellitus	OAD ya da İnsulin	1
Serebrovasküler Hastalık	GİA ya da Serebrovaskuler Olay	1
Psikiatrik Hastalık	Depresyon ya da Anksiyete	1
Orta Karaciğer Hastalığı	Kronik Hepatit; Bil<1,5xNormal ya da AST-ALT<2,5xNormal	1
Obezite	Vücut Kitle İndeksi>35kg/m ²	1
Enfeksiyon	Antibiyoterapi Kullanımı(+)	1
Romatolojik	SLE; RA; PM; Miks Bağ Doku Hastalığı ya da Polimyaljia Romatika	2
Peptik Ülser	Tedavi Alan Grup	2
Orta veya Ağır Böbrek Yetmezliği	Serum Kre>2mg/dl; Diyaliz ya da Renal Transplantasyon	2
Orta Akciğer Hastalığı	DLCO ve/veya FEV1 %66-80 ya da efor ile dispne	2
Solid Tümör	Non-melanom Deri Kanserleri dışında	3
Kalp Kapak Hastalığı	MVP dışında	3
Ağır Akciğer Hastalığı	DLCO ve/veya FEV1 <%65; Sürekli Oksijen Kullanımı ya da istirahatte dispne	3
Ağır Karaciğer Hastalığı	Karaciğer Sirozu; Bil>1,5xNormal ya da AST-ALT>2,5xNormal	3

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1994 ve Eylül 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı'nda de novo Myelodisplastik Sendrom tanısı almış, ayakta veya yatarak izlenen toplam 200 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hemogram, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonuçları, kemik iliği sitogenetik inceleme bulguları ve dosya kayıtları tekrar gözden geçirilerek değerlendirmeye alınmıştır. Tanı sırasındaki bulgulara göre WHO sınıflaması kullanıldığında, hastaların 49' u RA(%24,5), 33'ü RCMD(%16,5), 15'i RARS(%7,5), 23' ü RAEB-1(%11,5), 35' i RAEB-2(%17,5), 5' i RS-RCMD(%2,5), 5' i MDS U(%2,5) ve 35' i CMML(%17,5) tanısı almıştır.

3.1 Morfolojik İnceleme:

Hastaların periferik yaymaları 100, kemik iliği aspirasyon yaymaları 500 hücre incelenerek değerlendirilmiştir. Diseritropoez, disgranülopoez ve dismegakaryopoez FAB sınıflaması ölçütlerine göre değerlendirilmiştir(18). Eritroid seriye ait hücrelerde megaloblastoid değişiklik ve/veya nükleer tomurcuklanma, düzensizlik, birden fazla nükleus, karyoreksis görülmesi eritroid displazi olarak yorumlanmıştır. Sitoplazmada hipogranülarite, hipo veya hipersegmente nükleusların varlığı granülositik displazi göstergesi kabul edilmiştir. Megakaryositlerin % 10 veya daha fazlasının mikro veya multinükleer megakaryosit, ya da olgun sitoplazmalı olmasına karşın mononükleer olması, megakaryositik displazi olarak değerlendirilmiştir. Her olguda en az 25 megakaryosit gözden geçirilmiştir (93).

3.2 Skorlama sistemi:

Hastaların tümü, tanı esnasındaki yaşı, hemoglobin seviyesi, nötrofil, trombosit sayısı, MCV, LDH EPO, ferritin değerleri ve kemik iliği blast oranına göre değerlendirilmiştir. Hastaların sitogenetik risk skorları, transfüzyon gerekliliği (Eritrosit süspansiyonu ve trombosit), aldığı tedaviler (şelasyon, destek tedavi, kemoterapi), lösemi progresyonu ve zamanı ile eşlik eden hastalıkları (Kororbidite indeksleri doğrultusunda) taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sitogenetik inceleme sonuçları, kemik iliği morfolojik bulguları, periferik kan sitopeni durumu ve transfüzyon gereksinimi değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS) ve Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)’ne göre skor belirlenmiştir.

Hastaların komorbid özellikleri tanı tarihi göz önüne alınarak retrospektif olarak kaydedilmiştir. Komorbidite indeksleri olarak Charlson Komorbidite İndeksi ve Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi kullanılmıştır.. CCI ‘de 19 farklı komorbid hastalık değerlendirilmiştir. CCI’ a göre komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlandırılmıştır. Komorbiditelere hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 6 şeklinde puan verilmiş ve komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır. Bu derecelendirmeye göre, hastalar 0, 1-2, 3-4, 5 ve üzeri olmak üzere dört dereceye ayrılarak incelenmiştir. Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi CCI’nın sensitivite ve spesifite oranlarını arttırmak amacıyla geliştirilen bir indeks olup bu indekste transplantasyonla alakalı olan psikiatrik durum, obezite ve enfeksiyon öyküsü gibi kriterler yer almaktadır. HCT-CI’ da 17 farklı komorbid durum sorgulanarak birden üçe kadar derecelendirilen puanlar verilmiştir. İstatiksel değerlendirme sırasında hastalar toplam puanlarına göre üç gruba ayrılarak incelenmiştir.

3.3 Sitogenetik Analiz:

Toplam 192 hastaya sitogenetik analiz yapılmış, çalışma için 5 cc heparinli tüpe kemik iliği aspirasyon materyali veya periferik kan alınmıştır. Çalışmada kemik iliği aspirasyon örnekleri 24 saatlik ya da overnight kültür yöntemi uygulanarak çalışılmıştır. Periferik kan örnekleri ise Moorehead ve arkadaşları tarafından geliştirilen 72 saatlik kültür yöntemi modifiye edilerek çalışılmıştır. Hazırlanmış preparatlar GTL bant yöntemi ile boyanarak, ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) göre değerlendirilmiştir.(sitogen 41) Normal karyotip, -Y, 5q-, 20q- iyi, kompleks karyotip (üçten fazla anomali) veya kromozom 7 anomalileri kötü ve diğer kromozomal anomaliler orta düzeyde prognostik faktör olarak kabul edilmiştir.

3.4 İstatiksel Analiz:

İstatiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Hasta karakteristikleri standart istatiksel yöntemlerle hesaplanmıştır. Genel sağkalım (Over all survival, OS) tanıdan ölene kadar geçen süre veya hasta ile iletişime geçilen son tarihe göre hesaplanmıştır. Lösemiye dönüşümsüz sağkalım(Leukemia-free survival, LFS) tanıdan akut lösemiye progresyon ya da izlemin sona erdiği tarih olarak belirlenmiştir. Hastaların IPSS, WPSS ve modifiye WPSS göre oluşan grupları yaşam beklentisi yönünden incelenmiştir. Hastaların komorbidite indeksleri gruplar doğrultusunda yaşam eğrileri ile değerlendirilmiştir. Yaşam eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve long-rank test ile karşılaştırılmıştır. Multi-variate analiz için Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 120'si(%60) erkek, 80'i(%40) kadındı. Erkek/kadın oranı 1,5 saptandı. Tanı sırasındaki medyan yaş 70(29 -73) yıl bulundu. WHO klasifikasyonuna göre 49 hasta RA(%24,5), 33 hasta RCMD(%16,5), 15 hasta RARS(%7,5), 23 hasta RAEB-1(%11,5), 35 hasta RAEB-2(%17,5), 5 hasta RS-RCMD(%2,5), 5 hasta MDS U(%2,5) ve 35 hasta CMML(%17,5) tanısıyla gruplandı. Hastaların tanı grupları, grup içi cinsiyet dağılımları ve grupların median yaşları tablo-11'de özetlenmiştir.

Tablo-11:Taniya göre yaş ve cinsiyet dağılımı

Tanı	Cinsiyet		Total	Yaş
	Kadın	Erkek		
RA	29 (%59,2)	20 (%40,8)	49	70
RCMD	12 (%36,4)	21 (%63,6)	33	72
RARS	3 (%20)	12 (%80)	15	74
RAEB-1	7 (%30,4)	16 (%69,9)	23	69
RAEB-2	13 (%37,1)	22 (%62,9)	35	69
RS RCMD	1 (%20)	4 (%80)	5	66
MDS U	5 (%100)	0	5	64
CMML	10 (%28,5)	25 (%71,1)	35	71

4.1 Hematolojik Bulgular:

Hastaların tanı sırasında bakılan hemogram ve biyokimyasal parametrelerine göre ortalama hemoglobin 8,87 g/dl (4,3-14,7), ortalama beyaz küre(WBC) $3,7 \times 10^9/l$ ($1-173,6 \times 10^9/L$), ortalama trombosit sayısı $155 \times 10^9/l$ ($4-992 \times 10^9/L$), ortalama LDH 443,6 (125-7839) ve ortalama ferritin 896,5 (8,7-20525) bulundu. Tanı sırasındaki hemogram değeri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede 143 hastanın hemoglobin düzeyi 10 gr/dl' nin altında ve 57 hastanın hemoglobin düzeyi 10 g/dl' nin üzerinde bulundu. Nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9/L$ altındaki hasta sayısı 15; trombosit sayısı $50 \times 10^9/l$ altındaki hasta sayısı 41 saptandı. Tanı gruplarına göre ortalama değerlerde en düşük hemoglobin düzeyi RS-RCMD grubunda, en düşük nötrofil sayısı RAEB-2 grubunda, en düşük trombosit sayısı CMML grubunda

gözlendi. En yüksek ferritin düzeyi RARS grubunda, en yüksek LDH düzeyi CMML grubundaydı. Tanı gruplarına göre laboratuvar verileri tablo- 12’ de gösterilmiştir.

Tablo-12: Tanı gruplarına göre laboratuvar verileri

Tanı	RA	RARS	RCMD	RS	RAEB1	RAEB2	MDS	CMML
			RCMD				U	
Hb	8,9g/dl	8 g/dl	8,6g/dl	7,3 g/dl	8,6 g/dl	8,2 g/dl	8,6g/dl	9 g/dl
MCV	95,1	100	95	104	94,5	91	97	90,9
WBC	3,51	3,6	9,7	6,4	12,5	1,4	4	8,3
PLT	165	298	105	147	115	99	155	81
Neu	2,2	2	4,2	1,2	12	0,79	2	3,3
LDH	346	290	396	328	399	396	274	538
EPO	127	180	101	228	141	92	210	80
Ferritin	756	895	340	670	858	741	230	710

Kemik iliği biopsisi sellülarite oranlarına bakıldığında 55 hastanın iliği normosellüler (%27,5), 22 hastanın iliği hiposellüler(%11) ve 123 hastanın kemik iliği hipersellüler (%61,5) olarak kaydedildi.

Sitogenetik analiz ile 200 hastadan 192’ si değerlendirildi. 144 hastada (%72,5) sitogenetik analiz normal olarak raporlandı. Diğer hastaların 10’ nda delesyon Y(%5), 8’inde (%4) kompleks karyotip, 5’inde Del 20 (%2,5), 4’ ünde Del 5q (%2), 3’ ünde trizomi 8 (%1,5) ve 2’ sinde Del 7q (%1) varlığı gözlendi.

Tablo-13: Sitogenetik analiz

Sitogenetik	Hasta Sayısı	%
Normal	144	72,4
Del 5 q	4	2
Del 7 q	2	1
Trizomi 8	3	1,5
Del y	10	5
Del 20	5	2,5
Kompleks karyotip	8	4

Tanı sırasında hastaların 30' unda hepatomegali, 25' inde splenomegali ve 11' nde palpe edilebilen lenfadenopati varlığı gözlemlendi.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)' a göre hastaların performans skalası değerlendirildiğinde 10 hasta ECOG 0, 109 hasta ECOG 1, 65 hasta ECOG 2 ve 16 hasta ECOG 3 grubunda bulundu.

Hastaların 118'i (%59) sadece destek tedavi ile izlendi. Diğer tedavi ajanları ve bu tedavileri alan hasta sayıları tablo-14'de belirtildi. Hastaların büyük çoğunluğu destek tedavi ile izlendiğinden tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi anlamlı bulunmadı. Eritrosit transfüzyon ihtiyacı olan 149 hastanın son bir yıldaki transfüzyon ihtiyacı ortalama 13,13 ünite (1-90) saptandı.

Tablo-14: Hastaların tedavi dağılımları

Tedavi	Hasta Sayısı	%
Destek	118	59
Azacitidine	22	11
Desitabine	3	1,5
ARA-C	14	7
EPO	24	12
Anabolizan	2	1
Talidomide	5	2,5
7+3	8	4

İzlem süresi boyunca 33 hastanın (%16,8) AML' ye, iki hastanın(%1) RAEB-2' ye ve bir hastanın(%0,5) RAEB-1' e transforme olduğu gözlemlendi.

4.2 Komorbidite İndeksleri:

Hastaların tümü eşlik eden komorbidite hastalıklarına göre iki farklı komorbidite indeksi uygulanarak gruplandırıldı. Charlson komorbidite indeksine göre 0 puan alan 16 hasta (%8) çok düşük, 1-2 puan alan 66 hasta (%33) düşük, 3-4 puan alan 67 hasta (%33,5) orta ve >5 puan alan 51 hasta (%25,5) yüksek riskli komorbidite grubunda yer aldı. (Tablo-15)

Tablo-15: CCI göre hasta dağılımı

Charlson Komorbidite İndeksi	Hasta Sayısı	%
0	16	8
1-2	66	33
3-4	67	33,5
>5	51	25,5

Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi doğrultusunda hastalar eşlik eden komorbidit hastalıklarına göre yapılan sınıflama sonrası sıfır ile on bir arasında değişen puanlar aldı. 0-2 puan alan 70 hasta (%35) düşük, 3-5 puan alan 89 hasta (%44,5) orta ve 6-11 puan alan 41 hasta (%20,5) yüksek komorbidite indeksine şeklinde gruplandırıldı.(Tablo-16)

Tablo-16: HCT-CI göre hasta dağılımı

HCT-CI	Hasta Sayısı	%
Düşük	70	35
Orta	89	44,5
Yüksek	41	20,5

Çalışmaya dahil edilen hasta grubu içerisinde en sık görülen komorbidite tabloları 78 hasta (%39) ile koroner arter hastalığı ve enfeksiyon bulundu. İkinci sıklıkta görülen komorbidite ciddi böbrek yetmezliği olarak saptandı, toplam 58 hasta (%29) bu grupta yer alırken değerlendirme kriteri olarak serum kreatinin değerinin 2mg/dl' nin üzerinde olması, hastanın diyaliz programında olması ya da renal transplantasyon öyküsünün bulunması kabul edildi. Ciddi böbrek yetmezliğini izleyerek üçüncü sırada yer alan komorbidite indeksi tip II diabetes mellitus oldu, 55 hastada (%27,5) gözlemlendi. Organ hasarı ile seyreden tip II diabetli hasta sayısı 14 (%7) saptandı. En az sıklıkta görülen komorbidite durumları ise bir hasta (%0,5) ile lenfoma, ciddi karaciğer yetmezliği, metastatik solid tümör varlığı ve %0 ile AIDS olarak belirlendi. Görülme sıklıklarına göre komorbidite indeksleri tablo-17' de belirtilmiştir.

Komorbidite indeksleri ile ferritin düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi, komorbidite indekslerinin artışı ve ferritin düzeyinin yükselmesi arasında bağıntı bulunmadı. (CCI için p: 0,272, HCT-CI için p: 0,991) Benzer şekilde komorbidite

indeksleri ve eritrosit transfüzyon sıklığı arasında da bağlantı bulunmadı. (CCI için p: 0,499, HCT-CI için p: 0,411)

Tablo-17: Komorbidite dağılımı

Hastalık	Hasta Sayısı	%
KAH	78	39
Enfeksiyon	78	39
Ciddi Böbrek Yetmezliği	58	29
DM	55	27,5
KKY	36	18
Peptik Ülser	35	17,5
Lösemi	33	16,5
KOAH	32	16
Orta KC Yetmezliği	32	16
BDH	18	9
SVO	17	8,5
DM(Organ Hasarı)	14	7
Kalp Kapak Hastalığı	14	7
Tümör	13	6,5
PVH	11	5,5
Psikiatrik Hastalık	11	5,5
Demans	7	3,5
Hemipleji	7	3,5
Obezite	3	1,5
Lenfoma	1	0,5
Ciddi KC Yetmezliği	1	0,5
Metastatik Solid Tm	1	0,5
AIDS	0	0

MDS' de prognozu belirlemede en sık kullanılan kriterler olan IPSS ve WPSS ile komorbidite indeksleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırıldı. IPSS ile CCI ve HCT-CI arasında bağıntı bulunmadı(CCI için p 0,127; HCT-CI için p 0,555). Benzer şekilde WPSS ile CCI ve HCT-CI arasında bağıntı bulunmadı(CCI için p 0,018; HCT-CI için p 0,036). Komorbidite indekslerinden kardiyak hastalık varlığı, tip II diabetes mellitus varlığı, ciddi böbrek yetmezliği ve orta dereceli pulmoner yetmezlik varlığı ölüm oranları açısından değerlendirildi, hastalıkların varlığı ile ölüm oranları arasında bağıntı bulunmadı.

195 hasta IPSS'ye göre gruplandırıldı, düşük risk grubunda 74 hastanın(%37,2), orta-1 risk grubunda 77 hastanın(%38,7), orta-2 risk grubunda 37 hastanın(%18,6) ve yüksek risk grubunda 7 hastanın(%7) olduğu görüldü. Grup bazında yapılan değerlendirmede ölüm oranları açısından IPSS tanı grupları arasında anlamlı fark bulundu.(Tablo-18)

Tablo-18: IPSS ile ölüm oranları ilişkisi

IPSS	Survey		Total	%
	Yaşıyor	Ex		
Düşük	35 (%47,3)	39 (%52,7)	74	37,2
Orta 1	24 (%31,2)	53 (%68,8)	77	38,7
Orta 2	8 (%21,6)	29 (%78,4)	37	18,6
Yüksek	0	7 (%100)	7	3,5
Total	67 (%34,4)	128 (%65,6)	195	

WPSS ve yeni WPSS' ye göre toplam 162 hasta gruplandırıldı. WPSS' ye göre çok düşük risk grubunda 31 hastanın (%19,1), düşük risk grubunda 41 hastanın (%25,3), orta risk grubunda 37 hastanın (%22,8), yüksek risk grubunda 46 hastanın (%28,4) ve çok yüksek risk grubunda 7 hastanın (%3,5) olduğu gözlemlendi. Ölüm oranları açısından WPSS ve yeni WPSS tanı grupları arasında anlamlı fark bulundu.(Tablo-19 ve tablo-20)

Tablo-19: WPSS ile ölüm oranları ilişkisi

WPSS	Survey		Total	%
	Yaşıyor	Ex		
Çok düşük	19 (%61,3)	12 (%38,7)	31	19,1
Düşük	22 (%53,7)	19 (%46,3)	41	25,3
Orta	10 (%27)	27 (%73)	37	22,8
Yüksek	10(%21,7)	36 (%78,3)	46	23
Çok yüksek	0	7 (%100)	7	3,5

Tablo-20: Yeni WPSS ile ölüm oranları ilişkisi

WPSS Yeni	Survey		Total	%
	Yaşıyor	Ex		
Çok düşük	22 (%64,7)	12 (%35,3)	34	21
Düşük	18 (%38,3)	29 (%61,7)	47	29
Orta	12 (%34,3)	23 (%65,7)	35	17,5
Yüksek	9 (%22)	32 (%78)	41	20,5
Çok yüksek	0	5 (%100)	5	2,5

4.3 Yaşam Analizleri:

Hastaların Kaplan-Meier' e göre median sağkalım süresi 25 ay (18 -31,9) saptandı. 200 hastanın 132'sinin(%66) izlemde exitus olduğu, 68 hastanın (%34) yaşadığı görüldü. Ölüm oranları açısından değerlendirildiğinde erkek cinsiyette ölüm oranının fazla olduğu saptandı, erkeklerde %73,3 bayanlarda %50 oranında ölüm gözlendi. ECOG değerlendirmesi açısından bakıldığında ECOG-0' da ölüm oranının %60, ECOG-3'te ölüm oranının %93,8 olduğu görüldü, performans skalası arttıkça ölüm oranının yükseldiği gözlendi.

Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak hemoglobin değerinin 10 gr/dl'nin altında olması, nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ altında olması ve trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ altında olmasının survival üzerine etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

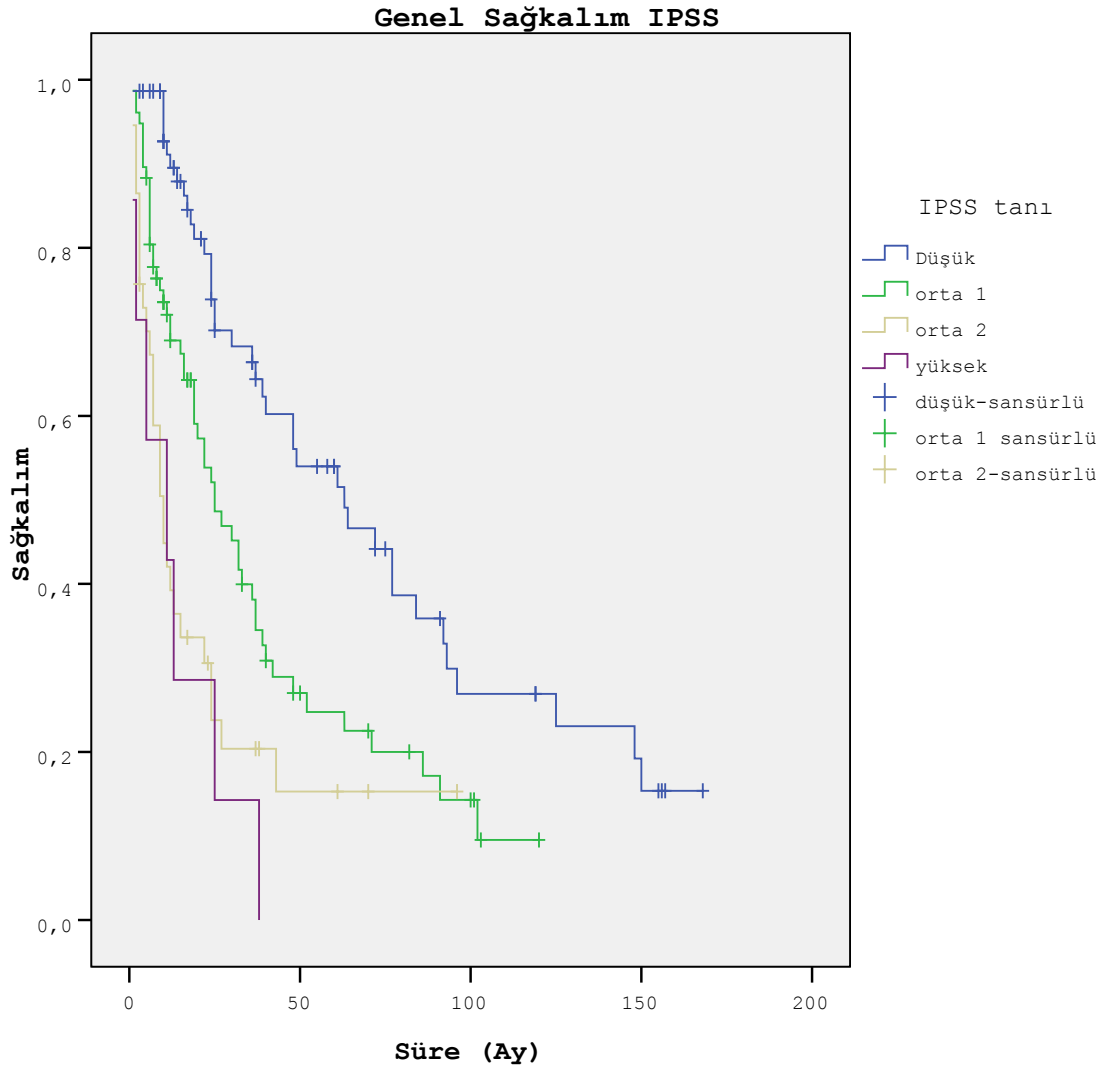
	%0.95 CI for Exp							
	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	Lower	Upper
Yaş	.018	.008	5.372	1	.020	1.018	1.003	1.033
Cinsiyet	.500	.188	7.070	1	.008	1.648	1.140	2.382
Hemoglobin	.417	.203	4.243	1	.039	1.518	1.021	2.257
Nötr500	.847	.304	7.766	1	.005	2.331	1.285	4.229
Plt50	.732	.223	10.760	1	.001	2.078	1.342	3.218

Hastalar IPSS' ye göre değerlendirildiğinde düşük risk grubundaki 74 hastanın median yaşam süresi 63 ay, orta-1 risk grubundaki 77 hastanın median yaşam süresi 25 ay, orta-2 risk grubundaki 37 hastanın median yaşam süresi 10 ay ve yüksek risk grubundaki 7 hastanın median yaşam süresi 11 ay olarak belirlendi. Yaşam sürelerinin riskle ters orantılı olarak azaldığı görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (p değeri 0.000) (Tablo-21) (Şekil-1)

Tablo-21: IPSS' ye göre hasta dağılımı ve median sağkalım

IPSS	Hasta Sayısı	Median Sağkalım (Ay)
Düşük	74	63
Orta 1	77	25
Orta 2	37	10
Yüksek	7	11
p değeri		0.000

Şekil-1: IPSS –genel sağkalım eğrisi

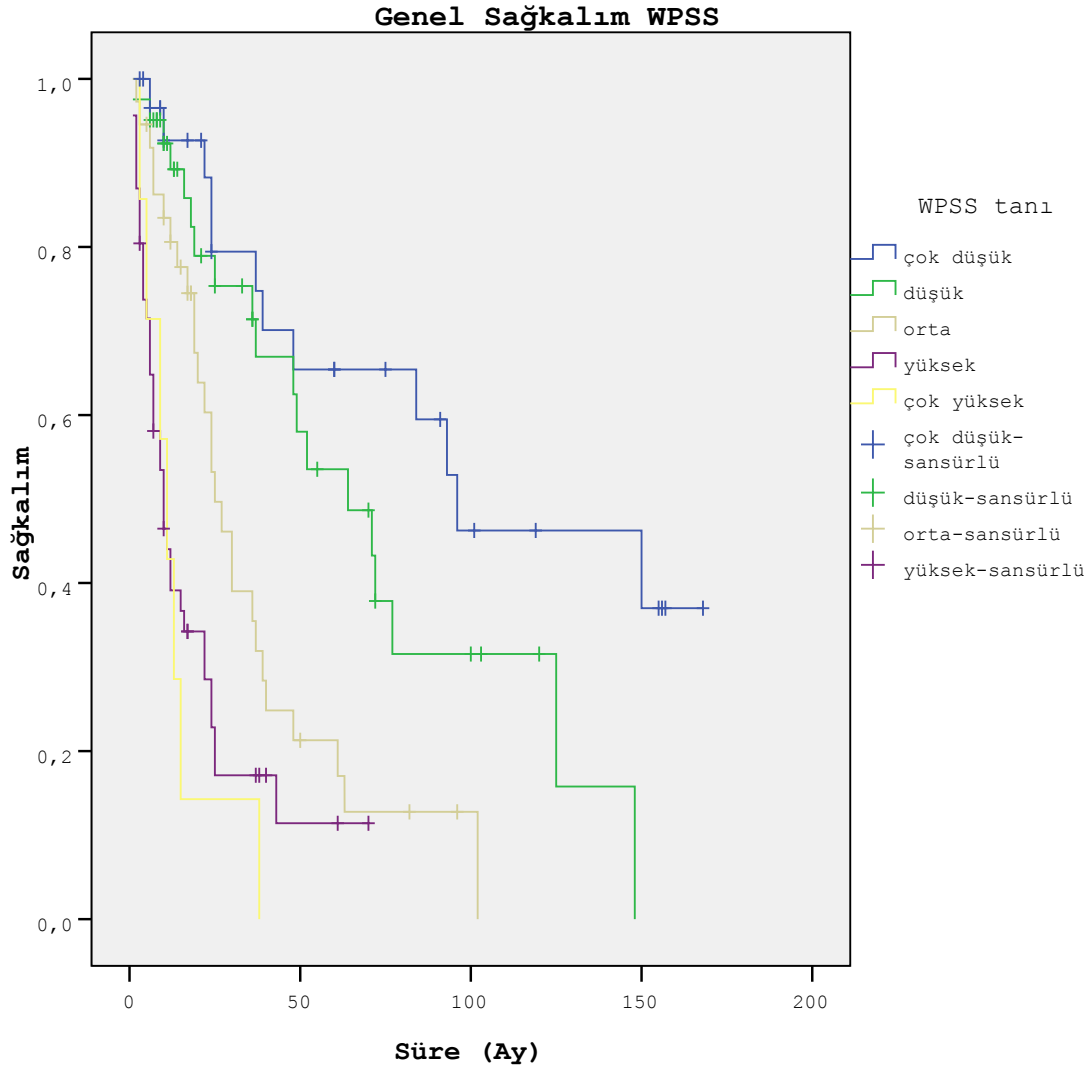


Hastalar WPSS' ye göre değerlendirildiğinde çok düşük risk grubundaki 31 hastanın median yaşam süresi 96 ay, düşük risk grubundaki 41 hastanın median yaşam süresi 64 ay, orta risk grubundaki 37 hastanın median yaşam süresi 25 ay, yüksek risk grubundaki 46 hastanın median yaşam süresi 10 ay ve çok yüksek risk grubundaki 7 hastanın median yaşam süresi 11 ay olarak belirlendi. Yaşam süreleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu.(p değeri 0.000) (Tablo-22) (Şekil-2)

Tablo-22: WPSS' ye göre hasta dağılımı ve median sağkalım

WPSS	Hasta Sayısı	Median (Ay)	Sağkalım
Çok düşük	31		96
Düşük	41		64
Orta	37		25
Yüksek	46		10
Çok yüksek	7		11
<i>p değeri</i>			0.000

Şekil-2: WPSS-genel sağkalım eğrisi

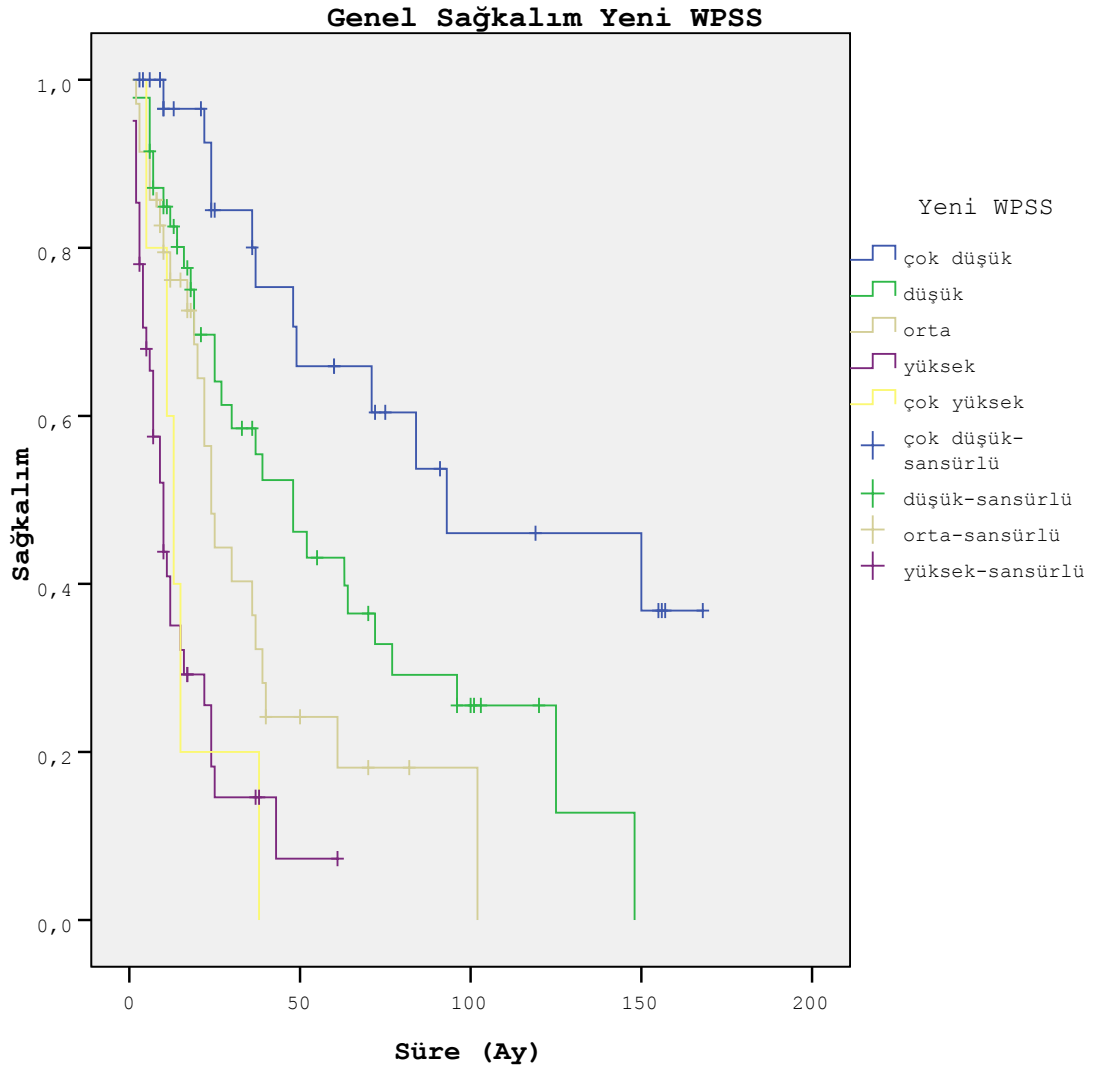


Hastalar yeni WPSS' ye göre değerlendirildiğinde çok düşük risk grubundaki 34 hastanın median yaşam süresi 93 ay, düşük risk grubundaki 47 hastanın median yaşam süresi 48 ay, orta risk grubundaki 35 hastanın median yaşam süresi 24 ay, yüksek risk grubundaki 41 hastanın median yaşam süresi 13 ay ve çok yüksek risk grubundaki 5 hastanın median yaşam süresi 10 ay olarak belirlendi. IPSS ve WPSS' ye benzer şekilde yaşam süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (*p* değeri 0.000) (Tablo-23) (Şekil-3)

Tablo-23: Yeni WPSS' ye göre hasta dağılımı ve median sağkalım

Yeni WPSS	Hasta Sayısı	Median (Ay)	Sağkalım
Çok düşük	34		93
Düşük	47		48
Orta	35		24
Yüksek	41		13
Çok yüksek	5		10
<i>p</i> değeri			0.000

Şekil-3: Yeni WPSS-genel sağkalım eğrisi

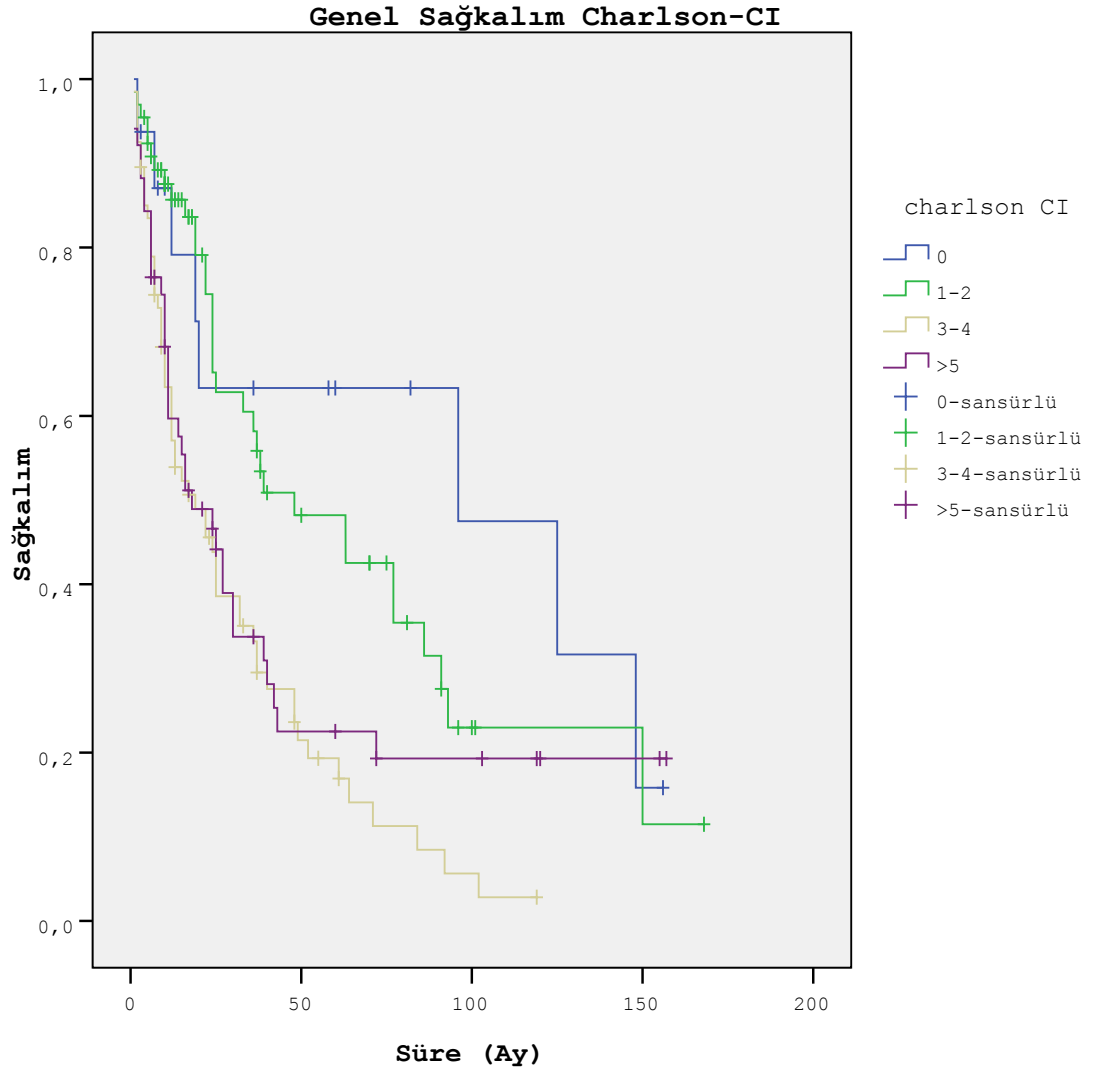


Charlson Komorbidite İndeksi'ne göre hastalar dört gruba ayrıldı. Çok düşük (CCI-0) risk grubunda 16 hasta bulunduğu ve median yaşam süresinin 96 ay olduğu, düşük (CCI 1-2) risk grubunda 66 hasta bulunduğu ve median yaşam süresinin 48 ay olduğu, orta (CCI 3-4) risk grubunda 67 hasta bulunduğu ve median yaşam süresinin 19 ay olduğu, yüksek (CCI>5) risk grubunda ise 51 hasta bulunduğu ve median yaşam süresinin 18 ay olduğu görüldü. Bu skarlama sistemindeki gruplar yaşam süreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(p 0.001). (Tablo-24) (Şekil-4)

Tablo-24: CCI' a göre hasta dağılımı ve median sağkalım

Charlson Indeksi	Komorbidite	Hasta Sayısı	Median (Ay)	Sağkalım
0		16		96
1-2		66		48
3-4		67		19
>5		51		18
<i>p değeri</i>				<i>0.001</i>

Şekil-4: Charlson-CI-genel sağkalım eğrisi



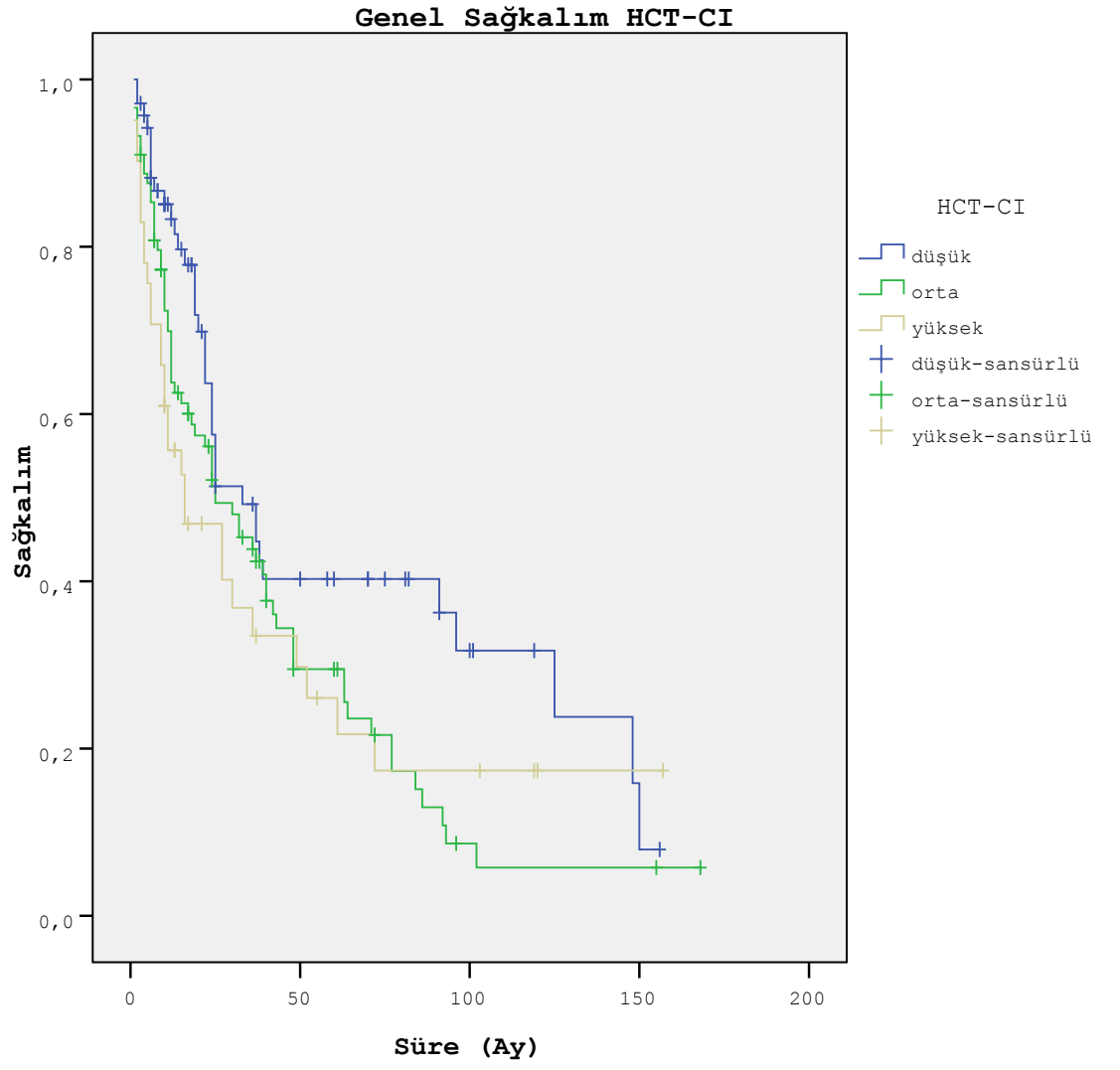
Çalışmaya dahil edilen 200 hasta Hematopoetik Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi'ne göre üç gruba ayrıldı. Düşük risk grubunda bulunan 70 hastanın median yaşam süresi 33 ay; orta risk grubunda bulunan 89 hastanın median yaşam süresi 25 ay ve yüksek risk grubundaki 41 hastanın median yaşam süresinin 16 ay saptandı. Gruplar yaşam süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görüldü.(p 0.046)

Tablo-25: HCT-CI' a göre hasta dağılımı ve median sağkalım

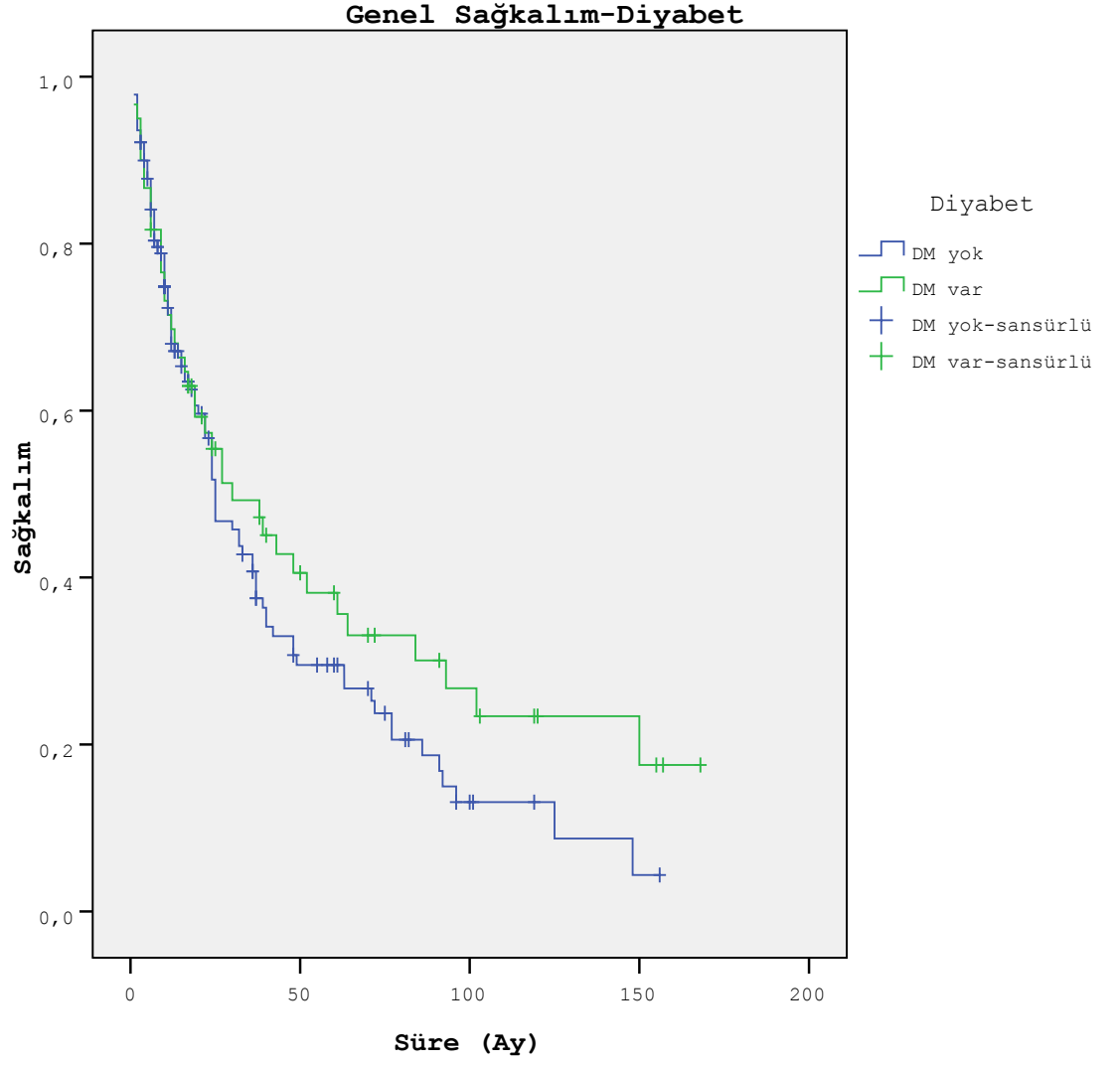
HCT-CI	Hasta Sayısı	Median (Ay)	Sağkalım
Düşük	70		33
Orta	89		25
Yüksek	41		16
p değeri			0.046

Sık görülen komorbidite durumları olan kardiyak patoloji, orta derecede pulmoner yetmezlik, orta ciddi düzeyde böbrek yetmezliği ve diyabet varlığı ile ölüm oranları arasındaki ilişki değerlendirildi. Mevcut hastalıkların varlığı ve ölüm oranları arasında bağlantı bulunmadı. Diyabet varlığı ve median yaşam süreleri arasındaki analizde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (p 0,190) Benzer şekilde kardiyak hastalık varlığı (p 0,901) ve orta derecede pulmoner hastalık varlığı (p 0,103) ile median yaşam süreleri arasında bağlantı bulunmadı.

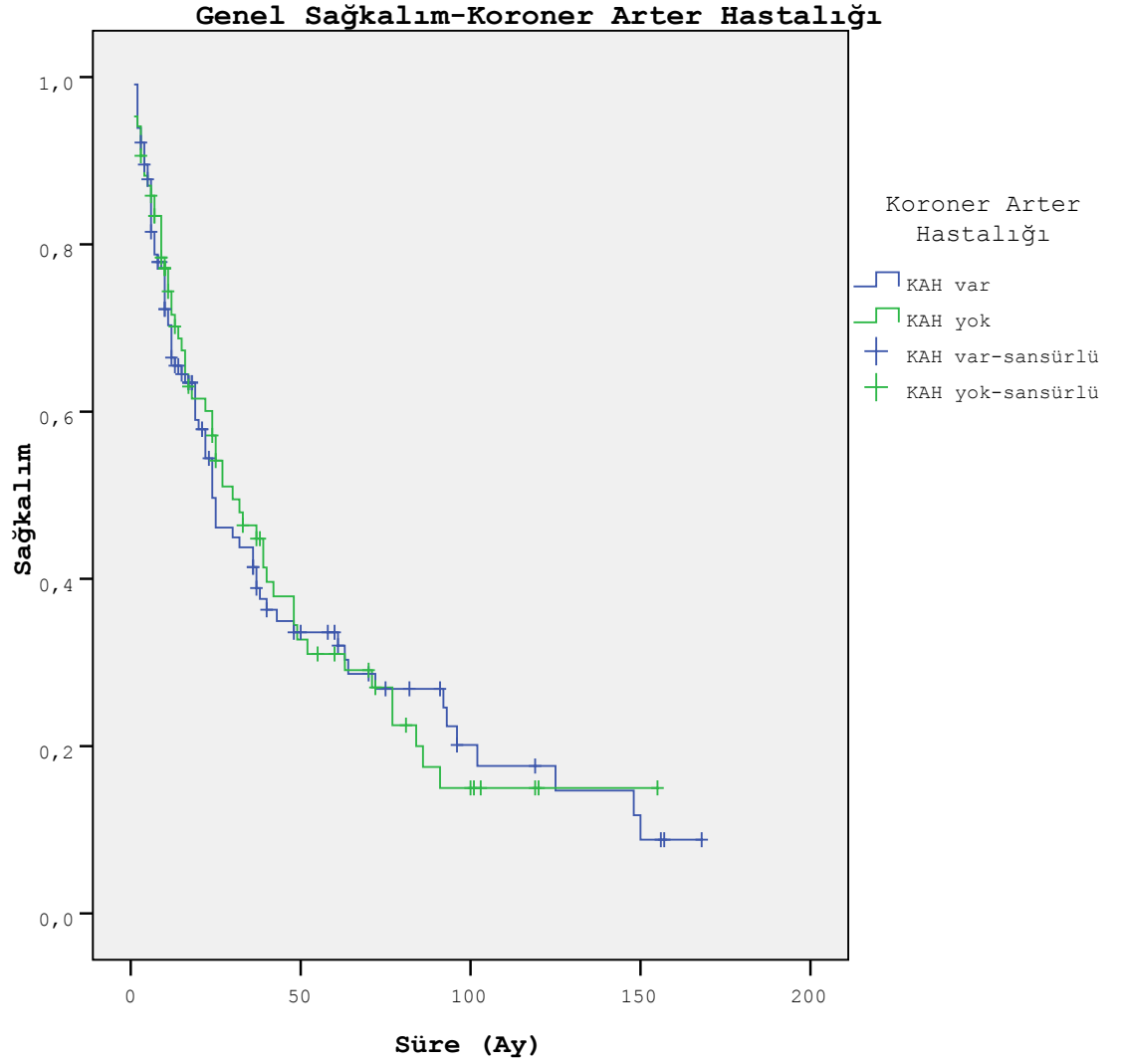
Şekil-5: HCT-CI-genel sağkalım eğrisi



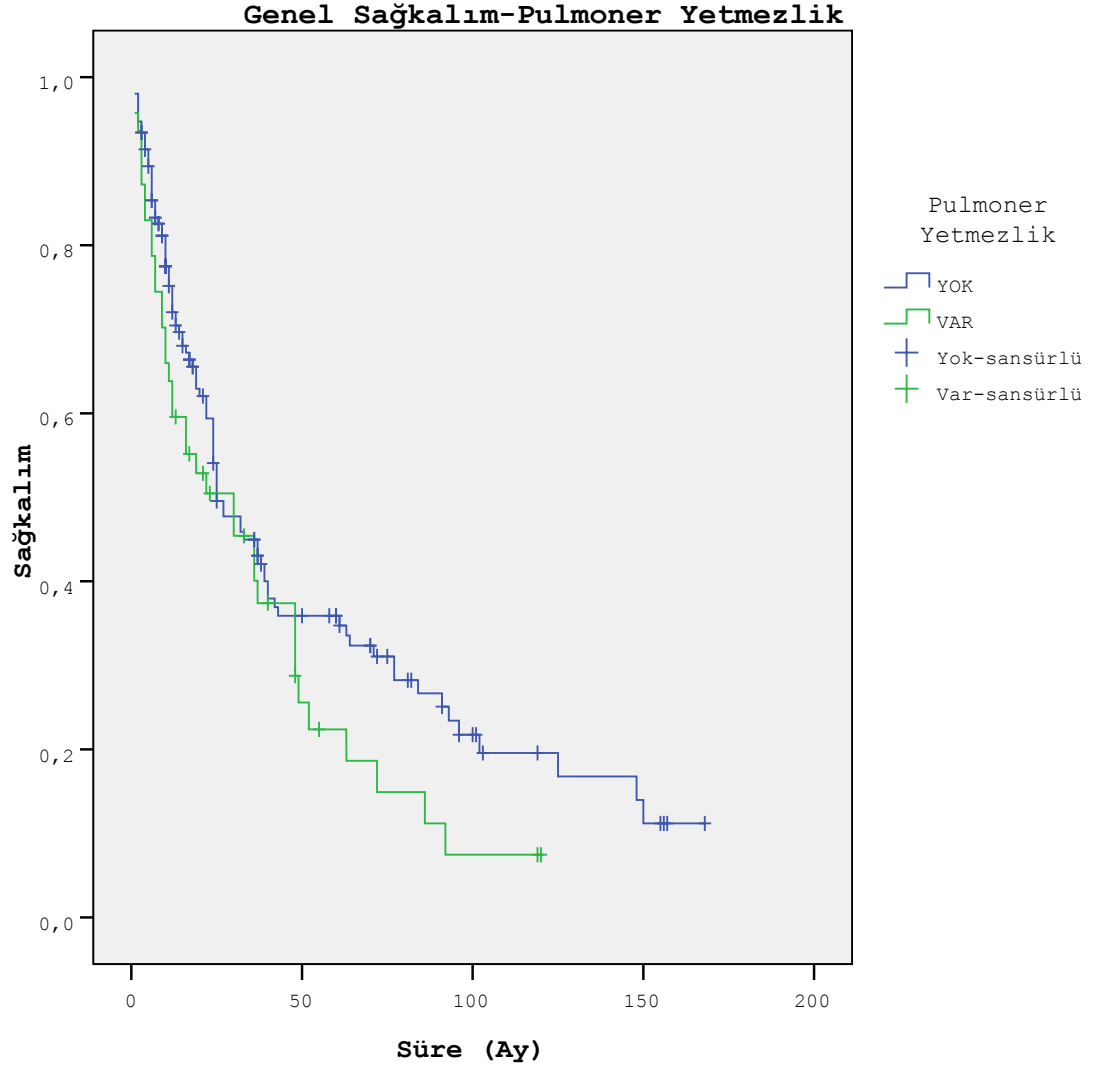
Şekil-6: Diyabet-genel sağkalım eğrisi



Şekil-7: Koroner Arter Hastalığı-genel sağkalım eğrisi



Şekil-8: Pulmoner Yetmezlik-genel sağkalım eğrisi



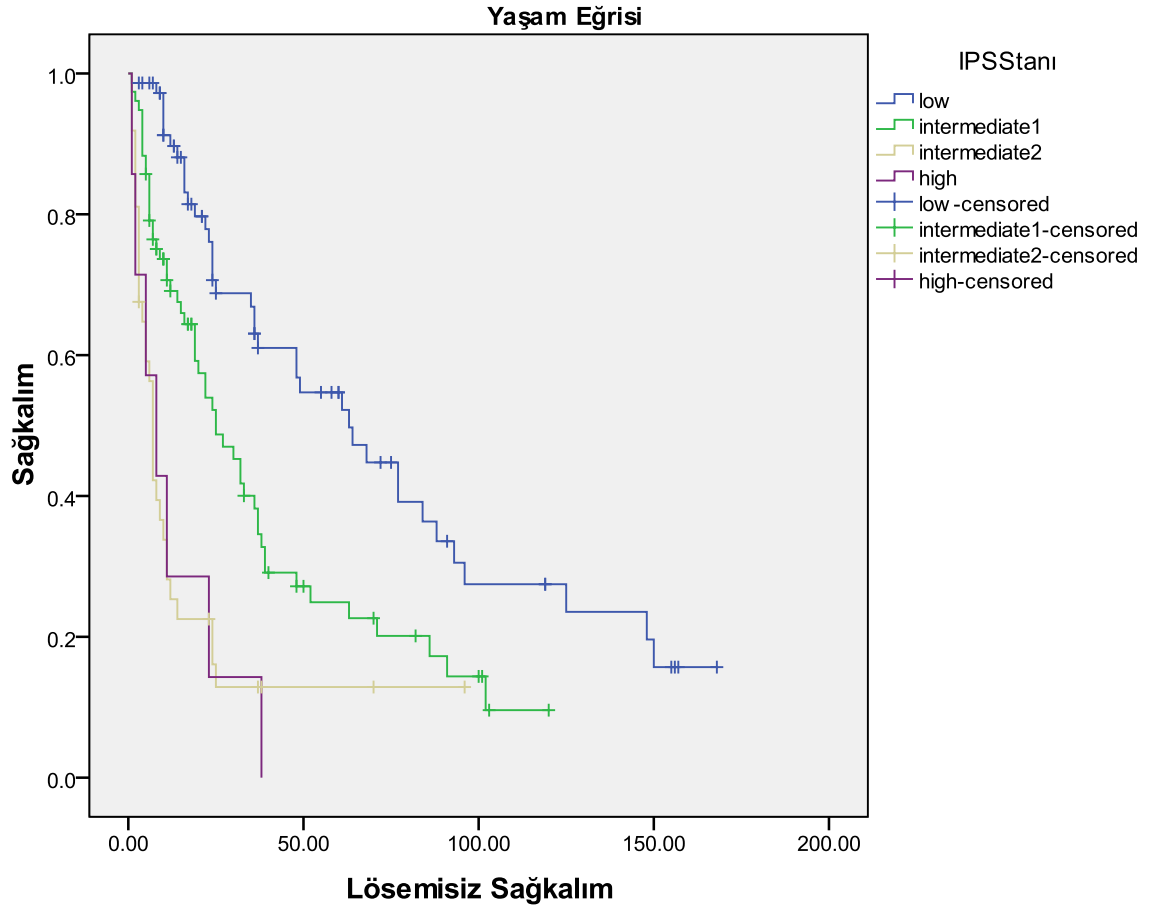
33 hastada izlem süresi içinde lösemiye dönüşüm izlendi. Lösemiye dönüşümsüz sağkalım açısından hastalar IPSS, WPSS, yeni WPSS ve komorbidite indekslerine göre değerlendirildi.

Hastaların IPSS' ye göre lösemisiz sağkalım süreleri analiz edildiğinde düşük risk grubundaki 74 hastanın lösemisiz sağkalım süresi 36 ay, orta-1 risk grubundaki 77 hastanın lösemisiz sağkalım süresi 20 ay, orta-2 risk grubundaki 37 hastanın lösemisiz sağkalım süresi 11 ay ve yüksek risk grubundaki 7 hastanın lösemisiz sağkalım süresi 11 ay olarak belirlendi. IPSS risk grupları ve lösemisiz sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. (p 0.000) (Tablo-26) (Şekil-9)

Tablo-26: IPSS' ye göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım

IPSS	Hasta Sayısı	Median LFS (Ay)
Düşük	74	36
Orta 1	77	20
Orta 2	37	11
Yüksek	7	11
<i>p</i> değeri		<i>0.000</i>

Şekil-9: IPSS-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi

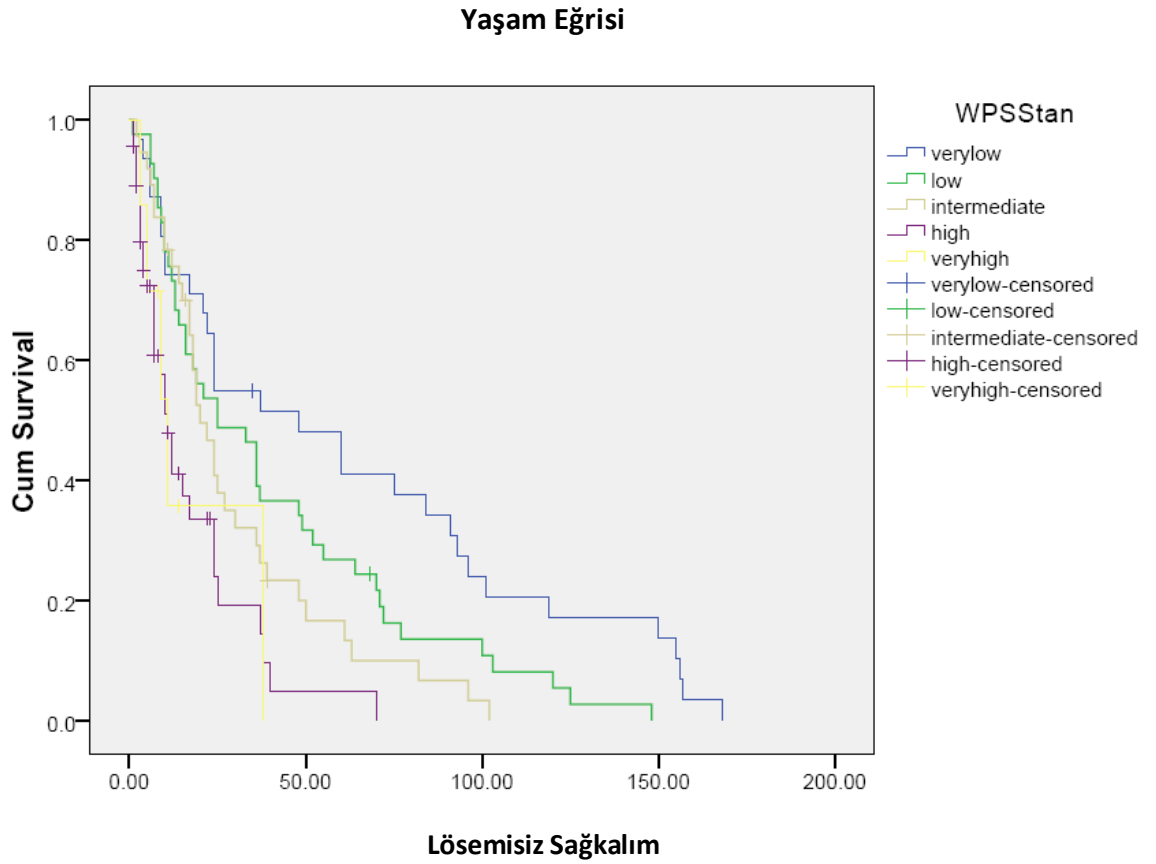


WPSS' ye göre lösemisiz sağkalım süreleri analiz edildiğinde çok düşük risk grubundaki 31 hastada lösemisiz sağkalım süresi 48 ay, düşük risk grubundaki 41 hastada lösemisiz sağkalım süresi 25 ay, orta risk grubundaki 37 hastanın lösemisiz sağkalım süresi 20 ay, yüksek risk grubundaki 46 hastada lösemisiz sağkalım süresi 11 ay ve çok yüksek risk grubundaki 7 hastada lösemisiz sağkalım süresi 11 ay olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede risk grupları ve lösemisiz sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. ($p < 0.000$) (Tablo-27) (Şekil-10)

Tablo-27: WPSS' ye göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım

WPSS	Hasta Sayısı	Median LFS (Ay)
Çok düşük	31	48
Düşük	41	25
Orta	37	20
Yüksek	46	11
Çok yüksek	7	11
<i>p değeri</i>		0.000

Şekil-10: WPSS-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi



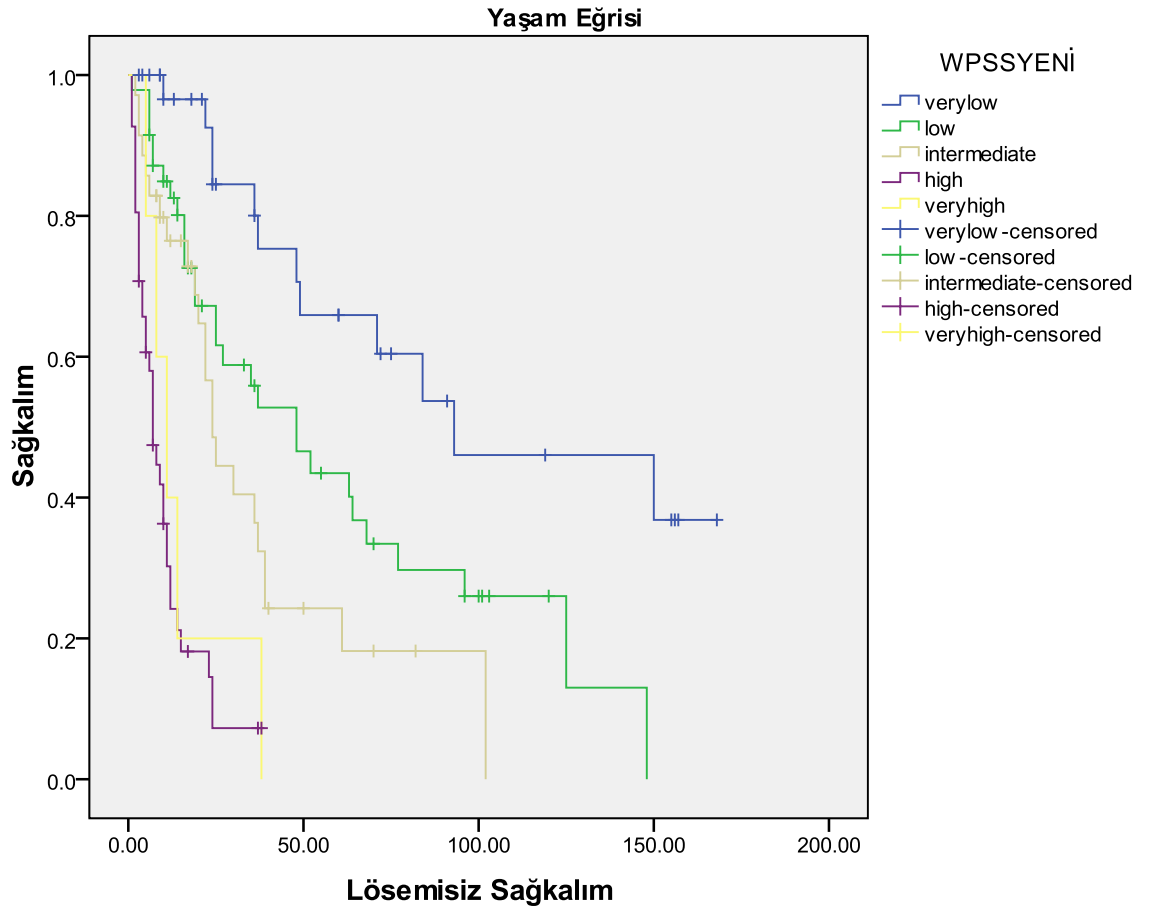
Yeni WPSS' ye göre lösemiye dönüşümsüz sağkalım süreleri analiz edildiğinde çok düşük risk grubundaki 34 hastada lösemiye dönüşümsüz sağkalım süresi 36 ay, düşük risk grubundaki 47 hastada lösemiye dönüşümsüz sağkalım süresi 25 ay, orta risk grubundaki 35 hastanın lösemiye dönüşümsüz sağkalım süresi 22 ay, yüksek risk grubundaki 41 hastada lösemiye dönüşümsüz sağkalım süresi 10 ay ve çok yüksek risk grubundaki 5 hastada

lösemiye dönüşümsüz sağkalım süresi 38 ay olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmede risk grupları ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. (p 0.000) (Tablo-28) (Şekil-11)

Tablo-28: Yeni WPSS' ye göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım

Yeni WPSS	Hasta Sayısı	Median LFS (Ay)
Çok düşük	34	36
Düşük	47	25
Orta	35	22
Yüksek	41	10
Çok yüksek	5	38
<i>p</i> değeri		0.000

Şekil-11: Yeni WPSS-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi



CCI ve HCT-CI ile lösemiye dönüşümsüz sağkalım süreleri analiz edilerek gruplar karşılaştırıldı. CCI için çok düşük risk grubunda 16 hasta yer alırken lösemiye dönüşümsüz sağkalım süresinin 20 ay olduğu görüldü. Düşük risk grubundaki 66 hastada lösemiye dönüşümsüz sağkalım 22 ay, orta risk grubundaki 67 hastada lösemiye dönüşümsüz sağkalım 19 ay ve yüksek risk grubundaki 51 hastada lösemiye dönüşümsüz sağkalım 25 ay bulundu. IPSS ve WPSS benzer şekilde lösemiye dönüşümsüz sağkalım süreleri ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.(p 0.000) (Tablo-29) (Şekil-12)

Tablo-29: CCI' a göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım

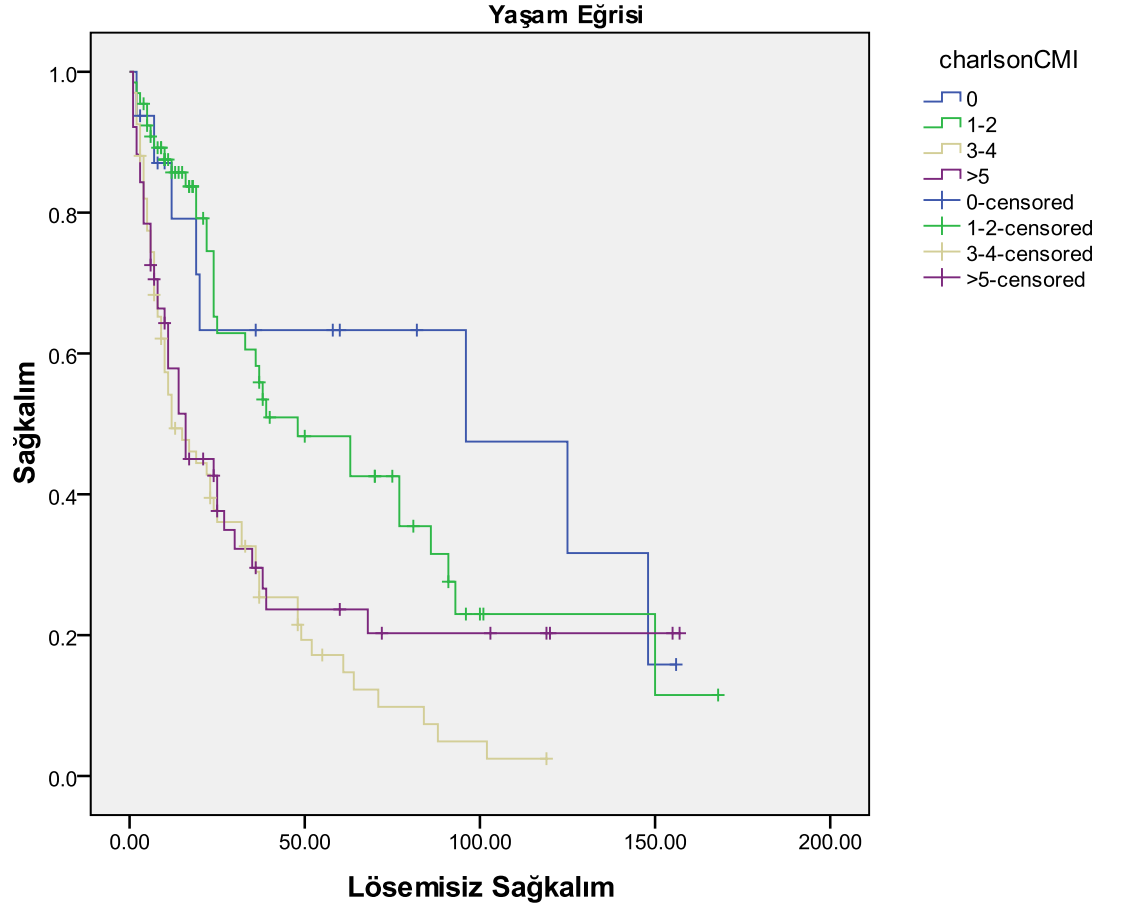
Charlson Komorbidite İndeksi	Hasta Sayısı	Median LFS (Ay)
0	16	20
1-2	66	22
3-4	67	19
>5	51	25
<i>p değeri</i>		0.000

HCT-CI göre düşük risk grubunda yer alan 70 hastada median lösemisiz sağkalım 22 ay, orta risk grubundaki 89 hastada median lösemisiz sağkalım 24 ay ve yüksek risk grubunda yer alan 41 hastada median lösemisiz sağkalım 11 ay bulundu. Grupların analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.(p 0,911) (Tablo-30) (Şekil-13)

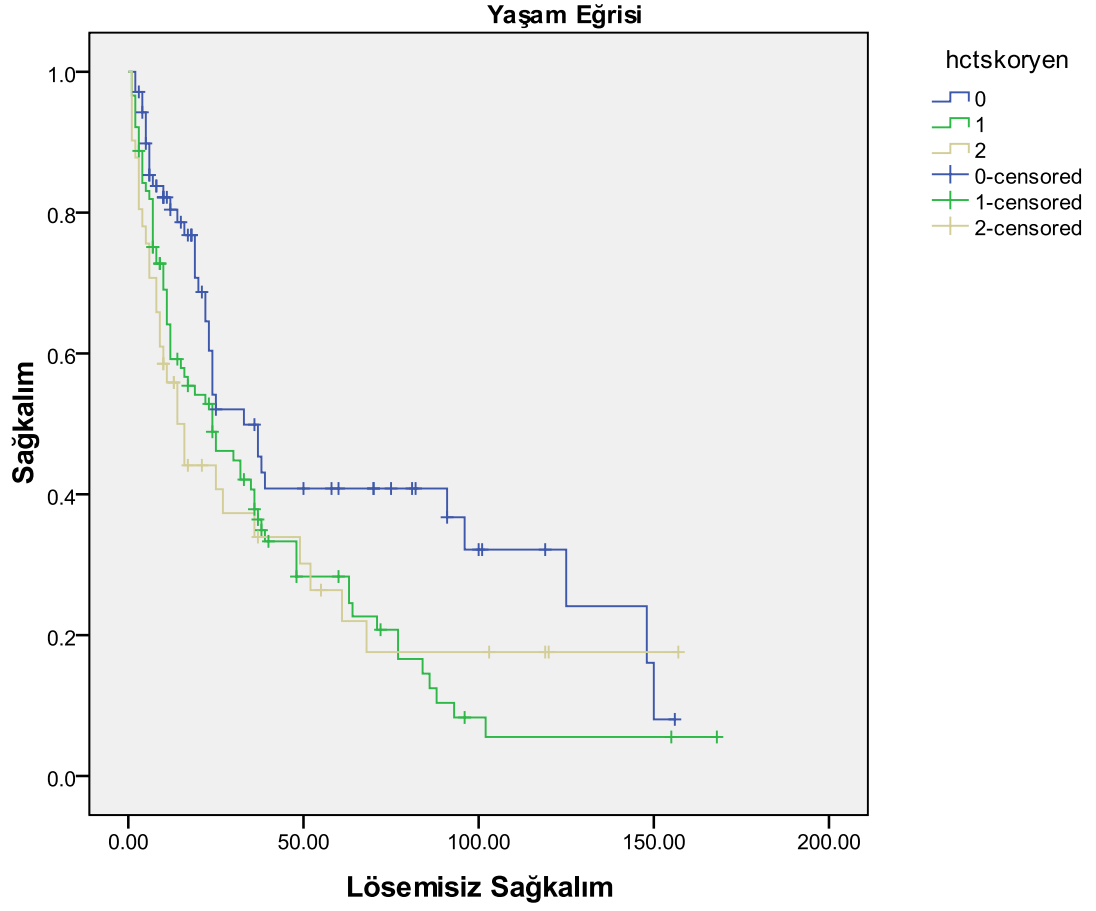
Tablo-30: HCT-CI' a göre hasta dağılımı ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım

HCT-CI	Hasta Sayısı	Median LFS (Ay)
Düşük	70	22
Orta	89	24
Yüksek	41	11
<i>p değeri</i>		0.911

Şekil-12: Charlson CI-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi



Şekil-13: HCT-CI-lösemiye dönüşümsüz sağkalım eğrisi



4.4 AML Grubu:

İzlemde AML'ye transforme olan hastalar ayrıca gruplandırılarak değerlendirildi. 200 hastanın 33'ünde (%16,5) takip sırasında akut lösemiye dönüşüm gözlemlendi. Hastaların 11'i kadın (%33,3), 22'si erkek (%66,7) ve erkek/kadın oranı 2 bulundu. Ortalama yaş 64,4 (35-85) bulundu. Tanı gruplarına dağılım açısından değerlendirildiğinde RAEB-1 tanısı olan 9 (%27,3) hasta, RAEB-2 tanılı 9 (%27,3) hasta, CMML tanılı 12 (%36,4), RCMD tanılı 1(%3) hasta ve RARS tanılı 2 (%6,1) hasta olduğu gözlemlendi.(Tablo-31)

Tablo-31: AML hasta grubunun tanı dağılımı

Tanı	Hasta Sayısı	%
RAEB-1	9	%27,3
RAEB-2	9	%27,3
CMML	12	%36,4
RCMD	1	%3
RARS	2	%6,1
Total	33	%100

AML' ye transforme olan 31 hastanın (%93,9) öldüğü; 2 hastanın (%6,1) yaşadığı görüldü.

Hastaların hematolojik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildiğinde ortalama hemoglobin değeri 8,54 g/dl, ortalama beyaz küre sayısı $8,1 \times 10^9/L$, ortalama trombosit değeri $108 \times 10^9/L$, ortalama LDH düzeyi 838,4, ortalama ferritin seviyesi 791,2 ve EPO ortalaması 133 bulundu.(Tablo-32)

Tablo-32: AML hasta grubunun laboratuvar özellikleri

Laboratuvar Parametreleri	N	
Hb	33	8,54 (6,1-12,4)
MCV	33	93,8 (74-114)
WBC	33	8172 (1,8-173600)
PLT	33	108,1 (10-388)
Neu	33	14,7 (0,2-14,9)
LDH	33	838,4 (149-7839)
EPO	24	133(0-610)
Ferritin	33	791,2 (45,9-3890)

Hastalar IPSS' ye göre gruplandırıldığında düşük risk grubunda 7 hasta (%21,2), orta-1 risk grubunda 9 hasta (%27,3), orta-2 risk grubunda 13 hasta (%39,4) ve yüksek risk grubunda 3 hasta (%9,1) olduğu görüldü.

33 hasta WPSS'ye göre gruplandırılarak değerlendirildiğinde çok düşük risk grubunda 1 (%4,8), düşük risk grubunda 1 (%4,8), orta risk grubunda 2 (%9,5) , yüksek risk grubunda 15 (%71,4) hasta ve çok yüksek risk grubunda 2 hasta (%9,5) saptandı. Yeni WPSS' ye göre klasifiye edilen hastaların 3' ünün (%14,3) düşük risk grubunda, 5' inin (%23,8) orta risk grubunda, 11' inin (%52,4) yüksek risk grubunda ve 2'sinin (%9,8) çok yüksek risk grubunda yer aldığı gözlemlendi.(Tablo-33

Tablo-33:AML tanısı alan hastaların IPSS sınıflaması

IPSS	Hasta Sayısı	%
Düşük	7	21,2
Orta 1	9	27,3
Orta 2	13	39,4
Yüksek	3	9,1

Tablo-34: AML tanısı alan hastaların WPSS sınıflaması

WPSS	Hasta Sayısı	%
Çok düşük	1	4,8
Düşük	1	4,8
Orta	2	9,5
Yüksek	15	71,4
Çok yüksek	2	9,5

Tablo-35: AML tanısı alan hastaların WPSS Yeni sınıflaması

Yeni WPSS	Hasta Sayısı	%
Çok düşük	0	0
Düşük	3	14,3
Orta	5	23,8
Yüksek	11	52,4
Çok yüksek	2	9,5

Komorbidite indekslerinin şiddeti açısından yapılan sınıflandırmada CCI için orta risk grubunda (CCI 3-4) 14 hasta (%42,4) ve yüksek risk grubunda (CCI>5) 19 hasta (%57,6)

yer aldı. Yapılan puanlama sonrasında çok düşük ya da düşük risk grubunda hasta olmadığı görüldü. HCT-CI için 6 hasta (%18,2) düşük risk, 15 hasta (%45,5) orta risk ve 12 hasta (%36,4) yüksek risk grubunda yer aldı.

AML' ye transforme olan 33 hastalık grup komorbidite sıklığı açısından analiz edildiğinde en sık görülen tablonun %69,2 oranla kardiyak hastalıklar olduğu görüldü. İkinci sırada 17 hasta ile ciddi böbrek yetmezliği (%51,5) yer alırken bunu sırasıyla karaciğer yetmezliği ve KOAH izledi. Demans, lenfoma, metastatik solid tümör, ciddi karaciğer yetmezliği ve AIDS ise en az sıklıkta görülen komorbid durumlar olarak saptandı.

Tablo-36: AML grubu komorbidite dağılımı

Hastalık	Hasta Sayısı	%
KAH	23	69,2
Ciddi Böbrek Yetmezliği	17	51,5
Orta KC Yetmezliği	11	33,3
KOAH	9	27,3
KKY	7	21,2
DM	7	21,2
BDH	5	15,2
Peptik Ülser	4	12,1
DM(Organ Hasarı)	4	12,1
Lösemi	2	6,1
SVO	2	6,1
PVH	1	3
Hemipleji	1	3
Tümör	1	3
Demans	0	0
Lenfoma	0	0
Ciddi KC Yetmezliği	0	0
Metastatik Solid Tm	0	0
AIDS	0	0

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Myelodisplastik sendrom, genellikle ileri yaş grubunun hastalığı olup, median başlama yaşı çoğunlukla altıncı yedinci dekat olarak bildirilmiştir(94).Erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. 200 hastayı içeren bu çalışmada, hastalarımızda medyan 70 olarak belirlenen tanı yaşı ve 1,5/1 olan erkek/kadın oranı literatürle uyumlu görünmektedir(95, 96, 97).

Hasta grubumuz WHO' a göre alt gruplara ayrıldığında; %24,5 RA, % 16,5 RCMD, % 7,5 RARS, % 11,5 RAEB-1, %17,5 RAEB-2, %2,5 RS-RCMD, %2,5 MDS-U ve %17,5 CMML şeklinde belirlenen dağılım, RA, RAEB-2 ve CMML hastalarımızın daha yüksek ve RS-RCMD, MDS-U olanların daha düşük oranda olduğunu göstermektedir(98, 99). Çoğu seride CMML nadir bir alt grup oluşturmuştur(100, 101, 102). Literatürde belirtilen en yüksek insidans %23 ile Nösslinger ve arkadaşlarına aittir(103). Çalışmamızdaki CMML yüksek insidansı bölgesel bir özellik olabileceği gibi önceden tanı konmuş hastaların hastanemize referans merkezi olarak başvurması nedeniyle gözlenmiş olabilir.

MDS' de prognoz büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Hastaların bir kısmı yıllarca herhangi bir semptom olmaksızın yaşarken, bir kısmı tanıdan sonra birkaç hafta veya ay içinde kaybedilmektedir. Çalışmamıza dahil olan hasta grubunda 25 ay (18 -31,9) olarak belirlenen median sağkalım süresi Sperr ve arkadaşlarının çalışmalarına göre daha uzun olup, hastaların izlem süresinin ve hasta alt gruplarının farklılığı buna yol açmış olabilir(104). Germing U. ve arkadaşlarının serisinde 22 ay, Morel P. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 28 ay, Lee JH. ve arkadaşlarının yaptıkları 227 hastayı içeren çalışmada median yaşam süresi 21 ay olarak bulunmuştur(100, 105, 106).

MDS' de prognostik önemi olan birçok parametre mevcut olup bunlar birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Kemik iliği blast oranı, serum LDH düzeyi, eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, yaş, trombosit sayısı, sitopenilerin derecesi, karyotip, MCV ve nötrofenilerin derecesi prognozu etkileyen değişkenler olarak ortaya konmuştur(95, 107, 108). Aul ve arkadaşlarının 235 hastayı içeren çalışmasında, kemik iliği blast yüzdesi, serum laktik dehidrogenaz aktivitesi, hemoglobin konsantrasyonu, yaş ve trombosit sayısı prognozu etkileyen bağımsız değişkenler olarak belirlenmiş, FAB sınıflamasının etkisi olmadığı gözlenmiştir (108). Rigolin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, multivariate analizlerin sonuçlarına göre; sitopenilerin derecesi, kemik iliği blast yüzdesi, yaş, cinsiyet ve karyotip yaşam süresinin belirleyicisi olarak bulunmuştur(109). Bu çalışmaların yapıldığı

hasta serilerinde bu değişkenler etkili görülmekle birlikte, bağımsız hasta serilerinde aynı bulgulara rastlanmamaktadır. Bizim çalışmamızda da bazı hematolojik parametreler sağkalım üzerinde prognostik açıdan anlamlı bulunmuş, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak hemoglobin değerinin 10 gr/dl'nin altında olması, nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ altında olması ve trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ altında olmasının tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde survival üzerine olumsuz prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Breccia ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde sitopenilerin derecesinin de MDS' de prognostik bir etkisi olabileceği vurgulanmıştır(110).

MDS hastalarında sitogenetik analizin prognostik değeri yıllar önce vurgulanmıştır(106,111). Karyotiplendirme, IPSS' nin 1997 yılında ortaya konulmasıyla prognoz ve tedavideki yerini almıştır. Bizim çalışmamızda sitogenetik analiz ile 200 hastadan 192' si değerlendirilmiştir. Bu olgulardan 144' nde(%72,5) analiz sonucu normal karyotip varlığı saptanmıştır. Çalışmamızda sitogenetik sonuçları yer almayan çoğu hasta çalışma dışı bırakıldığından mevcut veriler hasta popülasyonumuzun genelini yansıtmak için yeterli bulunmamış, sitogenetik verilerle yaşam analizi için değerlendirme yapılmamıştır. Sitogenetik analizi yapılan hastaların 10' nda delesyon Y(%5), 8'inde (%4) kompleks karyotip, 5'inde Del 20 (%2,5), 4' ünde Del 5q (%2), 3' ünde trizomi 8 (%1,5) ve 2' sinde Del 7q (%1) varlığı gözlenmiştir. Mevcut oranlar Demirkan F. ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur(112).

Hastalarımızın 33'ünde (%16,5) takip sırasında akut lösemiye dönüşüm izlenmiştir, tanı gruplarına dağılım açısından değerlendirildiğinde RAEB-1 tanılı 9, RAEB-2 tanılı 9 , CMML tanılı 12 , RCMD tanılı1 ve RARS tanılı 2 hasta olduğu gözlenmiştir. Demirkan F. ve arkadaşlarının çalışmasında izlemleri sırasında AML' ye dönüşüm gösteren hastaların tanı dağılımları benzer bulunmuştur, en yüksek oranda CMML ve RAEB-2 grupları lösemiye progresyon göstermiştir(112). Çalışmamızda median lösemi dönüşümsüz sağkalım süresi 24 (16-31,1) ay bulunmuştur.

MDS' de prognostik faktörleri inceleyen çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar nedeniyle, bazı araştırmacılar birden fazla prognostik sistemi hasta serilerine uygulayarak karşılaştırmalı çalışmalar yapmaktadır. Çalışmaların çoğunda IPSS sınıflaması esas alınmakla birlikte, herhangi bir IPSS alt grubunda bile farklı klinik seyir gözlenebildiğinden, gerçekten ek prognostik sınıflama gereksinimi ön plana çıkmaktadır. IPSS' nin kullanılmaya başlanması ile birlikte blast yüzdesi, karyotip ve sitopeni varlığı gibi daha önceki

çalışmalarda tekli ya da kombine olarak prognoz üzerinde etkisi araştırılan değişkenler toplu olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Benzer şekilde WPSS ile Dñnya Sağlık Örgñtñ' nñn MDS sınıflaması, karyotip analizi ve transfüzyon ihtiyaçı değerlendirilerek prognoz öngörñlmeye çalışılmıştır. MDS' de prognozu belirlemede en sık kullanılan kriterler olan IPSS ve WPSS hasta grubumuzda uygulanmış, IPSS'ye göre gruplandırılan 195 hastadan dñřük risk grubunda 74 hastanın, orta-1 risk grubunda 77 hastanın, orta-2 risk grubunda 37 hastanın ve yüksek risk grubunda 7 hastanın olduğu görñlmñřtür. Ölñm oranları ve yaşam analizleri açasından IPSS grupları değerlendirildiğinde ölñm oranlarının risk grubuyla paralel olarak artış gösterdiği gözlenmiştir. Benzer şekilde WPSS risk skorları arttıkça, genel sağkalım ve lösemi dönüşümsüz sağkalım süresinin istatistiksel olarak anlamlı azalmakta olduğu görñlmñřtür. Daha önceki çalışmaları doğrular şekilde IPSS ve WPSS genel sağkalım (OS) ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım (LFS) üzerinde bağımsız prognostik parametrelerdir(95). WPSS parametrelerinden biri olan transfüzyon bağımlılığı yerine hemoglobin değeri kriter alınarak WPSS tekrar hesaplanmıştır, bu hesap için erkeklerde hemoglobin değeri <9 gr/dl, kadınlarda <8 gr/dl olması dñzenli transfüzyon kriteriyle eş değer kabul edilmiştir. Bñylelikle transfüzyon sıklığına göre daha objektif ve kolay uygulanabilir bir kriter haline gelmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde hesaplanan WPSS de sağkalımı öngörmede anlamlı etki göstermiştir. Literatürde henñz bu karşılaştırmayı yapacak çalışma bulunmamaktadır.

MDS hastaları 70 yıllık bir yaş ortalaması ile yaşlı bir gruptur ve komorbid hastalıklar gibi hastaya bağlı faktörler de sağkalım üzerinde belirleyici etkiye sahiptir(101, 113, 114). Kronik hastalıkların prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır.

MDS'de sağkalım ve AML'ye dönüşümü öngördñrebilecek IPSS, WPSS gibi pek çok skorldama sistemi geliştirilmiş ve bu sistemler genel olarak kemik iliği blast yñzdesi, karyotip ve sitopenilerin sayılarını temel almıştır. Hasta ilişkili kronik komorbid durumlar, zayıf performans durumu ve çeşitli anormal organ fonksiyonlarının da sağkalımı etkilemesi muhtemeldir. Bu yñnde yapılan çeşitli çalışmalarda değişik skorldama sistemleri geliştirilmiş fakat bu sistemlerin farklı hasta topluluklarında geçerlilikleri net olarak ortaya konamamıştır. Kendi de novo MDS hasta havuzumuzda IPSS ve WPSS gibi hastalık ilişkili skorldamalar ile hastaya özgñl Charlson Komorbidite İndeksleri (CCI) ve Hematopoietik Kñk Hñcre Transplantasyonuna Özgñl Komorbidite İndeksi (HCT-CI) skorldamalarının sağkalıma etkilerini inceleme amacıyla çalışmamız gerçekteşirilmıştir.

Komorbidite, bir indeks hastalığa ilaveten bir ya da daha fazla hastalığın ek olarak var olmasıdır. ABD’ de genel nüfusun %45’i ve 65 yaş üstü nüfusun %88’i en az bir kronik hastalığa sahiptir(120). Yetmiş yaş üstü kanser hastalarında ortalama komorbidite sayısı üç olarak belirtilmiştir(121).CCI komorbid durumların prognostik risk değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılan bir puanlama sistemidir, başlangıçta farklı hastalıkları olan hastalarda bir yıllık mortalite değerlendirmek için geliştirilmiştir(115). CCI ayrıca AML, meme kanseri, kolorektal kanser, özefagus kanseri ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında uygulanmıştır(115, 116, 117). Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan hastalar için uyarlanmış HCT-CI farklı bir puanlama sistemi olup hastalarımıza hem CCI hem de HCT-CI uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubu içerisinde en sık görülen komorbidite tabloları 78 hasta (%39) ile koroner arter hastalığı ve enfeksiyon bulunmuştur. İkinci sıklıkta ciddi böbrek yetmezliği yer alırken bunu tip II diabetes mellitus izlemiştir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında sırasıyla tip II diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kronik obstruktif akciğer hastalığı sık görülen komorbid hastalıklar olarak belirtilmiştir(118). Farklı kronik hastalıkların MDS hastalarının sağkalımı üzerine farklı etkileri olabilir. Daha önceki çalışmalarda, kalp yetmezliği, karaciğer ve akciğer hastalıklarının MDS grubunda lösemi dışı ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir(113, 119). Hasta grubumuzda sağkalım üzerine komorbid durumların belirli tiplerinin etkisi değerlendirildiğinde kardiyak patoloji, kronik obstruktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve diyabet varlığı ile ölüm oranları arasında bağlantı bulunmamıştır. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında koroner arter hastalığı, KOAH ve demansın anlamlı olarak yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir(118). KAH; KOAH ve demans gözlenen hastalarda gelişen anemi ve artan enfeksiyon riski de yaşam süresinin azalmasına etki edebilir. Komorbid durumların etkisine aracılık eden çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır, hastanın performansını belirleyebileceği gibi tedavi seçiminde kısıtlamalar yapabilmektedir. Diğer taraftan MDS’ nin hastada oluşturduğu değişiklikler bağlı komorbid tablolar ağırlaşabilir(Aneminin koroner arter hastalığını şiddetlendirmesi ya da invaziv kalp prosedürlerini trombotik riskinin sınırlandırması gibi).

Charlson Komorbidite İndeksi’ne göre dört gruba ayrılan hastaların risk grubu arttıkça median yaşam süresinin azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda Charlson Komorbidite İndeksi’

nin MDS hastaları için genel sağkalım ve lösemiye dönüşümsüz sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 200 hastaya Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonuna Özgül Komorbidite İndeksi (HCT-CI) uygulanmış, sonuçlar değerlendirildiğinde genel sağkalım üzerinde anlamlı sonuçlar bulunurken lösemiye dönüşümsüz sağkalım üzerinde HCT-CI'nın belirleyici olmadığı gözlenmiştir. CCI genel hastalıklar için geliştirilen bir prognostik indeksken HCT-CI kök hücre transplantasyonuna özgül olarak geliştirilmiştir. MDS tanısı sonrasında kök hücre nakli yapılan hastalarda sağkalım değerlendirme amaçlı HCT-CI kullanımı daha iyi sonuç verebilir. Ayrıca CCI ve HCT-CI içerik olarak değerlendirildiğinde , Charlson Komorbidite İndeksi'nin parametreleri içinde lösemiye dönüşümün de yer aldığı görülmektedir. MDS hastalarında lösemi gelişimi tedaviyi ve yaşam süresini belirgin olarak etkilediğinden CCI sağkalım üzerine daha etkili bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda hastalarımızın IPSS ve WPSS risk skorları arttıkça genel sağkalım ve lösemi dönüşümsüz sağkalım istatistiksel olarak anlamlı azalmaktadır. Komorbidite indeksleri açısından da benzer durum söz konusudur ve CCI ve HCT-CI risk gruplarındaki ilerleme istatistiksel anlamlı olarak kısa sağkalım süreleri ile ilişkili bulunmuştur. Cox regresyon modellemelerinde komorbidite indekslerinin sağkalımı anlamlı öngördürücülüğü standart risk skorlamalarından (IPSS-WPSS) bağımsız olarak sürmektedir.

Değişik prognostik parametrelerin karşılaştırıldığı bu çalışmada, prognoz bakımından dikkati çeken alt gruplar olmakla birlikte; bu bulguların, ileri inceleme yöntemlerinin de kullanıldığı, geniş hasta gruplarında değerlendirilmesinin daha yararlı olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızın da ortaya koymuş olduğu veriler ışığında MDS hastalarının tanı anındaki komorbid durumları sağkalımı öngördürebilmektedir. Bu öngördürücü nitelik genel kabul görmüş risk skorlarından bağımsız olarak da sürmektedir. Tanı anındaki komorbidite indekslerinin belirlenmesi tedavi kararlarının ve seçeneklerinin daha uygun bir şekilde gözden geçirilmesini sağlayabilir.

6. KAYNAKLAR

- 1.Steensma, D.P., Tefferi, A.: The Myelodysplastic Syndrome(s): A Perspective and Review Highlighting Current Controversies. Leuk Res. 27:95-120, 2003.
- 2.Rhoades CP, Barker WH. Refractory anemia: An analysis of one hundred cases. JAMA 1938; 110:794-796.
- 3.Mallerme PJ, Les debuts hematologiques des leucoses malignes.Sang 1949;83:229-233.
- 4.Hamilton-Patterson JL, Preleukemic anaemia. Ağa Haematol 1949;2:309-316.
- 5.Block M Jacobson LO,Bethard WF. Preleukemic-acute human leukemia. JAMA 1953;152:1018-1028.
- 6.Bjorkman SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. Blood 1956; 11:250-259.
- 7.Greenberg PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. Blood 1983;61:1035-1044.
- 8.Cole P,Sateren W, Delzell E. Epidemiologic perspectives on myelodysplastic syndromes and leukemia. Leuk Res 1995;19:361-365.
- 9.Saarni MI, Linman JW. Preleukemia. The hematologic syndrome preceding acute leukemia. Am J Med 1973;55:38-48.
- 10.Cohen JR, Creger WP, Greenberg PL, Schrier SL. Subacute myeloid leukemia: a clinical review. Am J Med 1979;66:959-966.
- 11.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976;33:451-458.
- 12.Miescher PA, Farguet JJ. Chronic myelomonocytic leukemia in adults. (Review) Semin Hematol 1974;11:129-139.
- 13.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51:189-199.
- 14.Kouides PA, Bennett JM: Morphology and classification of myelodysplastic syndromes. Clin Hematol North Ame 485,1992.
- 15.Alan, F., List and Donald, C.D.: The Myelodysplastic Syndromes. Wintrobe's Clinical Haematology 10.ed. 2320-2341, 1999.
- 16.Heaney MD, Mark L, et al: Myelodysplasia (Review) The New England J. Of Med. 340(1649-1660), 1999.

- 17.Strupp, C, Gattermann, N., Giagoinidis, A., Aul, C, Hildebrandt, B., Haas, R.,Germing, U.: Refractory Anemia with Excess of Blast in Transformation: Analysis of Reclassification According to The WHO Proposals. *Leuk Res.* 27:397-404, 2003.
- 18.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-199.
- 19.Steensma, D.P., Tefferi, A.: The Myelodysplastic Syndrome(s): A Perspective and Review Highlighting Current Controversies. *Leuk Res.* 27:95-120, 2003.
- 20.Taylor, K.M., Rodvvel, R.L., Taylor, D., Seeley, G.Gv. Myelodysplasia. *Curr Opin Oncol.* 6:32-40, 1994.
- 21.Çetiner, M.: Myelodisplastik Sendrom(MDS). *Hematolojik Maligniteler ve Kemik İliği Transplantasyonunda Tanı ve Tedavi Protokolleri* 2002. 16-27, 2002.
- 22.Cermak, J., Michalova, K., Brezinova, J., Zemanova, Z.: A Prognostic Impact of Separation of Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia and 5q-Syndrome From Refractory Anemia in Primary Myelodysplastic Syndrome.*Leuk. Res.* 1583:1-9,2002.
- 23.Strupp, C, Gattermann, N., Giagoinidis, A., Aul, C, Hildebrandt, B., Haas, R.,Germing, U.: Refractory Anemia with Excess of Blast in Transformation: Analysis of Reclassification According to The WHO Proposals. *Leuk Res.*27:397-404, 2003.
- 24.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Varidman. WHO, OMS, International Agency for Research on Cancer, 4th ed. Lyon, 2008
- 25.Tefferi A&Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* (2008) 22, 14–22
- 26.Williamson, P.J., Kruger, A.R., Reynolds, P.J., et al.:Establishing The Incidence of Myelodysplastic Syndrome. *Br J Haematol.* 87:743-745, 1994.
- 27.Hofmann WK, Ottmann OG, Ganser A, Hoelzer D. Myelodysplastic Syndromes: Clinical Features. *Semin Hematol* 1996 Jul;33(3):177-85.
- 28.List AF, Doll DC. The Myelodysplastic Syndromes In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10.ed. Chapter 89, 1999, 2320-2341.
- 29.Kantarjian HM, Ketaing MJ. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *Semin*

- Oncology 1987. 14:435.
30. Lewis R. Silverman. Myelodysplastic syndromes. In: Bast, Robert C, Donald W, Raphael E.(eds). Cancer Medicine. 5.ed. Canada, 2000: section 123.
 31. Bishop J.M. Molecular themes in oncogenesis. Cell 1991, 64:235-248.
 32. Heim S, Mitelman F. Cancer Cytogenetics. 2.ed. Wiley-Liss Inc, 1995.
 33. Abruzzese E, Rao PN, Slatkoff M, Cruz J, Powell BL, Jackle B, Pettenati MJ. Monosomy X as a recurring sole cytogenetic abnormality associated with myelodysplastic diseases. Cancer Genet Cytogenet 1997 Feb;93(2):140-6.
 34. Griscelli-Bennaceur, A., Gluckman, E., Scrobohaci, M.L., et al.: Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Search for A Pathogenetic Link. Blood. 85:1354-631, 1995.
 35. Lewis, R., Silverman.: Myelodysplastic Syndromes. Cancer Medicine. 1931-1946,2000.
 36. Greenberg P, Cox C, LeBeau M.M, Fenaux P, Morel P, Sanz C, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International Prognostic Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood 89(6):2079-88, 1997.
 37. Ural, A.U.: Myelodysplastik Sendrom. Klinik hematoloji. GATA 182-93, 2001.
 38. Zwierzina, H., Rollinger-Holzinger, I., Nuessler, V., et al.: Endogenous Serum Thrombopoietin Concentrations in Patients with Myelodysplastic Syndromes. Leukemia. 12(1): 59-64, 1998.
 39. Anderson JE, Gilliland DG, List AF, De Witte TM. American Society of Hematology 1998. <http://www.hematology.org/education/andersonj.pdf>
 40. Steensma, D.P., Dewald, G.W., Hodnefield, J.M., Tefferi, A., Hanson, C.A.: Clonal Cytogenetic Abnormalities in Bone Marrow Specimens Without Clear Morphologic Evidence of Dysplasia: A Form Frustrated of Myelodysplasia. Leuk Res. 27(3):235-42, 2003.
 41. Williamson, P.J., Kruger, A.R., Reynolds, P.J., et al.: Establishing The Incidence Of Myelodysplastic Syndrome. Br J Hematology 87:743-745, 1994.
 42. Kumar V, Cotran R, Robbins S.L: Myelodysplastic Syndrome. Basic pathology. 927-942, 2000.
 43. Lai J.L, Preudhomme C, Zandecki M, et al: Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia with 17p Deletion. An Entity Characterized by Specific Dysgranulopoiesis and A High Incidence of p53 Mutations. Leukemia. 9:370-381, 1995.

- 44.Andreeff, M., Stone, R., Michaeli, J., et al.: Hexamethylene Bisacetamide in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia: A Phase II Clinical Trial with a Differentiation Inducing Agent. *Blood*. 15:2604-2609, 1992.
- 45.Jin-yeong H, Kyeong-Hee k, Hyuk-Chan K, Jae-Seok K, Hyo-Jin K, Young-Ho l. Unrelated clonal chromosome abnormalities in myelodysplastic syndromes and acute leukemias. *Cancer genet cytogenet* 2002; (132):156-158.
- 46.Heim S. Cytogenetic findings in primary and secondary MDS. *Leuk Res*.1992; 16(1): 43-6.
- 47.Oosterveld M, de Witte t. Intensive treatment strategies in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Blood Rev* 2000 Dec;14(4):182-9.
- 48.Hiddemann W, Jahns-Streubel G, Verbeek W, Wormann B, Haase D, Schoch C: Intensive Therapy for High Risc Myelodysplastic Syndromes and the Biological Significance of Karyotype Abnormalities. *Leuk Res*.(22 Suppl)1:23-6, 1998.
- 49.Preudhomme, C., Lepelley, P., Vachee, A., Soenen, V., Qusnel, B., Cosson, A.,Fenaux, P.: Relationship Between p53 Gene Mutations and Multidrug Resistance (MDRL) Gene Expression in Myelodysplastic Syndromes. *Leukemia*.7(11):1888-90, 1993.
- 50.Sonneveld, P., Van, Dongen, I.I., Hagemeijer, A., Van, Loin, K., Nooter, K., Schoester, M., Adriaansen, H.I., Tsuruo, T., De Leeuw, K., High Expression of The Multiidrug Resistance P Glycoprotein in High-Risk Myelodysplasia is Associated with Immature Phenotype. *Leukemia*. 7(7):963-9, 1993.
- 51.Jonveaux Ph. Mutation in the p53 gene in myelodysplastic syndromes. *Oncogene*; 6:2243, 1991.
- 52.Radison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodisplastic syndrome and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 112: 45-52.
- 53.Padua, P.A., Guinn, B.A., Al-Sabah, A.I., Smith, M., Taylor, C, Pettersson, T., Ridge, S., Carter, G., VWhite, D., Oscier, D., Chevret, S., West, R.: RAS, FMS and p53 Mutations and Poor Clinical Outcome in Myelodysplasias: A 10-Year Follow-up. *Leukemia*. 12(6):887-92, 1998.
- 54.Chauffaille M.L, Stefano J.T, Valerio R.M, et al: Del 11(q23) As a Prognostic Factor of Iron Overload in Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts. *Rev Paul Med*. 115:1513-15, 1997.

- 55.Mhawech P, Saleem A. Myelodysplastic syndrome: review of the cytogenetic and molecular data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001 Dec;40(3):229-38.
- 56.Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Reviews* 2011;25:17-31.
- 57.Appelbaum FR, Anderson J. Allogenic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia* 1998; 12(supp1):25-29.
- 58.Lepelley P, Poulain S, Grardel N, et al. Expression of lung resistance protein and correlation with other drug resistance proteins and outcome in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1998;29:547-551.
- 59.Mecucci C. Molecular features of primary MDS with Cytogenetic Changes. *Leuk Res* 1998;22(4):292-384.
- 60.Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2505-11. Epub 2008 Apr 14.
- 61.Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
- 62.Çabuk M. Myelodisplastik sendromlu hastaların genel ve prognostik özellikleri, Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 1999.
- 63.Souza, J.M., et al.: Survival Analysis of 60 Patients with Primary Myelodysplastic Syndromes (MDS) According to Prognostic Groups Defined.
- 64.Okamoto T-, Okado M, Mori A, et al. Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol* 1997;66:345-351.
- 65.Mathew P, Tefferi A, Dewald GW, et al. The 5q- syndrome: a single institution study of 43 consecutive patients. *Blood* 1993;81:1040-1045.
- 66.Tricot, G., De VVolf-Peeters, C, Vlietinck, R., Vervilghen, R.L.: Bone Marrow Histology in Myelodysplastic Syndromes, II Prognostic Value of Abnormal Localization of Immature Precursors in MDS. *Br J Haematol*. 58:217-225,1984.
- 67.Romeo, M., Chauffaille, L., Silva, M.R., Bahia, D.M., Kerbaux, J.: Comparison of Cytogenetics with FISH in 40 Myelodysplastic Syndrome Patients. *Leuk Res*. 26:993-6, 2002.
- 68.Kroef MJPL, Bolk MJ, Muus P, et al. Mosaicism of the 5q deletion as assessed by

- interphase FISH is a common phenomenon in MDS and restricted to myeloid cells. *Leukemia* 1997; 11:519-23.
69. Dietrich PY, Henry-Amar M, Cosset JM, et al. Second primary cancers in patients continuously disease-free from Hodgkin's disease: a protective role for the spleen? *Blood* 1994;84:1209-1215.
 70. Greenberg P: Risk Factors and Their Relationship to Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Res.*(22 Suppl) 1:3-6, 1998.
 71. Toyama, K., Ohyashiki, K., Yoshida, Y., et al.: Clinical Implications of Chromosomal Abnormalities in 401 Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Multicentric Study in Japan. *Leukemia*. 7:499-508, 1993. Greenberg P: Implications of Pathogenetic and Prognostic Features for Management of Myelodysplastic Syndromes. *The Lancet*. 7:357(9262): 1059-6, 2001.
 72. Oosterveld, M., De VVitte, T.: Intensive Treatment Strategies in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 14(4):182-9, 2000.
 73. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2010 (www.nccn.org)
 74. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al;Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* . 2003 Mar;120(6):1037-46.
 75. Schwarza KB, Dearb PRF, Gillc AB, Newellb SJ, Richardsb M. Effects of transfusion in anemia of prematurity. *Pediatric Hematology and Oncology*, 22:551–559, 2005.
 76. NMDS group. MDS Guideline Programme. (<http://www.nmds.org/ez4/index.php?/nmds/Nordic-Care-Programme>)
 77. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2505-11. Epub 2008 Apr 14.
 78. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):137-72. Review. Erratum in: *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 May;15(5):650.

- 79.Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):219-34. Epub 2009 Jul 6.
- 80.de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: a prospective randomized European intergroup trial. *Haematologica*. 2010 May 21.
- 81.Zwierzina H, Suci S, Loeffler-Ragg J, et al; EORTC Leukemia Cooperative Group. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia*. 2005 Nov;19(11):1929-33.
- 82.Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Reviews* 2011;25:17-31.
- 83.Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
- 84.Zipperer E, Pelz D, Nactkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:729-32.
- 85.Birim O, Kappetein AP, Bogers AJJC. Charlson comorbidity index as a predictor of long term outcome after surgery for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:759-62.
- 86.Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40 5: 373-83.
- 87.Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251.
- 88.Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4246–4254.

89. Ahern TP, Lash TL, Thwin SS et al. Impact of acquired comorbidities on all-cause mortality rates among older breast cancer survivors. *Med Care* 2009; 47:73–79.
90. Jacot W, Colinet B, Bertrand D et al. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2008;19: 1458–1464.
91. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)- specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 109: 2912–2919.
92. Nagai K, et al. Remission with morphological myelodysplasia in de novo acute myeloid leukemia: implications for early relapse. *Br J Haematol* 1992;81:33-39.
93. Chatterjee T, Dixit A, Mohapatra M, Tyagi S, Gupta PK, Mishra P, et al. Clinical, haematological and histomorphological profile of adult myelodysplastic syndrome. Study of 96 cases in a single institute. *Eur J Haematol* 2004;73:93 – 97 .
94. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088. [Erratum, *Blood* 1998;91:1100.]
95. Blank J, Lange B. Preleukemia in children. *J Pediatr* 1981;98:565-568.
96. Bader- Meunier B, Mielot F, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 49 patients from multicentre study. *Br J Haematol* 1996;92:344-350.
97. Miescher PA, Farguet JJ. Chronic myelomonocytic leukemia in adults. (Review) *Semin Hematol* 1974;11:129-139.
98. List AF, Doll DC. The myelodysplastic syndromes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al eds. *Wintrobe' s Clinical Hematology* 10th ed. Giza-Egypt, Mass Publishing Co, 2320-2341.
99. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000;24:983 – 992.
100. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7594 – 7603.
101. Lee JH, Lee JH, Shin YR, Lee JS, Kim WK, Chi HS, et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2003;17: 305 – 313.

- 102.Nösslinger T, Reisner R, Koller E, Grünner H, Tüchler H, Nowotny H, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 2001;98:2935 – 2940.
- 103.W. R. Sperr, F. Wimazal, M. Kundi, C. Baumgartner, T. Nosslinger, A. Makrai, R. Stauder, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Annals of Oncology* 21: 114–119, 2010.
- 104.Lee, J.H., Shin, Y.R., et al.: Application of Different Prognostic Scoring Systems and Comparison of The FAB and WHO Classifications in Korean Patients Multicenter Study. *Leuk Res.* 23:425-432, 1999. 37-Lewis, R., Silverman.: *Myelodysplastic Syndromes.* Cancer Medicine. 1931-1946,2000.
- 105.Morel, P., Hebbar, M., Lai, J.L., et al.: Cytogenetic Analysis Has Strong Independent Prognostic Value in De Novo Myelodysplastic Syndromes and Can be Incorporated in A New Scoring System: A Report on 408 Cases. *Leukemia.* 7:1315-1323, 1993.
- 106.Fenaux P, De Botton S: Prognostic Factors in Myelodysplasia Syndromes. *Pathol Biol.* 50(4):256-260, 2002.
- 107.Aul, C, Gattermann, N., Heyll, A., et al. : Primary Myelodysplastic Syndromes: Analysis of Prognostic Factors in 235 Patients and Proposals for An Improved Scoring System. *Leukemia.* 6:52-59, 1992.
- 108.Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, et al. Myelodysplastic syndromes with monocytic component: hematologic and cytogenetic characterization. *Haematologica* 1997;82:25-30.
- 109.Breccia M, Carmosino I, Biondo F, Mancini M, Russo E, Latagliata R, et al. Usefulness and prognostic impact on survival of WHO reclassification in FAB low risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2006;30:178 – 182.
- 110.Jacobs RH, Cornbleet MA, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD. Prognostic implication of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986;67:1765 – 1772.
- 111.Fatih Demirkan, Inci Alacacioglu, Ozden Piskin, G. Hayri Ozsan, Baris Akinci, M. Ali Ozcan, et al. : The clinical, haematological and morphological profile of patients with myelodysplastic syndromes: A single institution experience from Turkey. *Leukemia & Lymphoma*, July 2007; 48(7): 1372 – 1378.

- 112.Della Porta MG, Kuendgen A, Zipperer E et al. Myelodysplastic syndrome (MDS)- specific comorbidity index for predicting the impact of extra-hematological comorbidities on survival of patients with MDS. *Blood* 2008; 112: 925–926.
- 113.Stauder R, Wimazal F, Noßslinger T et al. Die individualisierte Riskoeinschätzung und Therapieplanung bei myelodysplastischen Syndromen. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 523–537.
- 114.Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251.
- 115.Sorrer ML, Sandmaier BM, Storer BE et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4246–4254.
- 116.Jacot W, Colinet B, Bertrand D et al. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 1458–1464.
- 117.Rong Wang, Cary P. Gross, Stephanie Halene, Xiaomei Ma et al. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 33 (2009) 1594–1598
- 118.Fritz A, editor. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. World Health Organization; 2000.
- 119.Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA* 1996;276:1473–9.
- 120.Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582–7.