



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MDS TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin KARAATA AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MDS TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin KARAATA AYDIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen ve her konuda yol gösterici olan tez danışmanım Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI'ya,

Asistanlığım boyunca dert ortağım olan çok sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Sevcan KAN KOCA ve Dr. Buket DEMİR'e

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlığı gösteren ve beni bu günlere getiren canım aileme,

Asistanlığımın ilk günlerinden son ana kadar her anımda sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim can yoldaşım, biricik eşim Dr. Mehmet AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

‘ ‘MDS tanılı hastalarda prognostik faktörler ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi’ ’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka hiçbir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Dr. Pelin KARAATA AYDIN

SAMSUN, 2023

ÖZET

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), periferik kanda sitopeniler, anormal hücreyel olgunlaşma ve yer değıştirme, etkisiz hematopoez, genetik anormallikler ve artmış akut miyeloid lösemi (AML) gelişme ihtimali olan çeşitli hematolojik bozukluklar grubudur.

Prognozun değlendirilmesi, MDS yönetiminin önemli bir unsurudur. Prognostik skora göre hastalık seyrinin kötü olacağı düşünölen hastalarda yoğun ve komplike tedaviler tercih edilebilmektedir. Prognostik skoru düşük olan grupta yaşam kalitesini artıracak destek tedavileri verilebilir. Çalışmalar Eritropoetin (EPO) tedavisinin düşük riskli MDS’de anemi için etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli hastalığı olanlarda hipometile edici ajan kullanımı yaygındır.

Çalışmamızda Mayıs 2012-Ocak 2022 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Faköltesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen MDS tanıli hastalarda sitogenetik ve FISH sonuçları, demografik veriler, prognostik faktörler, laboratuvar özellikleri, tedavi seçeneklerinin geriye dönük incelenmesi ve tedaviye yanıt değlendirilmesi hedeflendi.

81 vaka geriye yönelik analiz edildi. Tanı anından sonra takipsiz olan altı hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tanı anındaki hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit değeri, ferritin, folik asit ve vitamin B12 değeri, tedavi tipleri, Flow sitometride kemik iliğı blast yüzdeleri, sitogenetik ve FISH sonuçları, r-IPSS skoru kaydedildi. Modifiye IWG’ye göre hematolojik iyileşme için cevap kriterleri baz alınarak tedaviye yanıt durumları belirlendi. Bu bağlamda hastalar tedaviye yanıt alınanlar ve yanıt alınamayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında prognostik faktörler kıyaslandı.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastadan 15’inin genetik verilerine ulaşamadı. Bu nedenle r-IPSS skoru ve WHO sınıflaması yapılamadı. 51 (%85) hastada anomali saptanmadı. Dokuz (%15) hastada genetik anomali mevcuttu. Saptadığımız genetik anomaliler MDS’de sık görölen anomaliler ile uyumluydu.

Tedaviye yanıt veren 46 hasta, tedaviye yanıt vermeyen 29 hasta vardı. Tedaviye yanıtli ve yanıtız grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tedaviye yanıtlı grupta beyaz küre ve nötrofil sayıları daha yüksek, blast sayıları daha düşük bulundu. 49 (%65,3) hasta EPO, 26 (%34,7) hasta hipometilasyon ajanları ile tedavi edildi. EPO alan hastaların 35'inin (%71,4) tedaviye yanıtı vardı, 14'ünün (%28,6) yoktu. EPO tedavisine yanıt veren hastaların %97'si çok düşük ve düşük risk grubunda idi. Çalışmamızda EPO tedavisine yanıt oranı %71,4 idi. Yapılan çalışmalarda EPO tedavisine yanıt oranının çok çeşitli olduğu görüldü. Hipometilasyon ajanı alan hastaların 11'inin (%42,3) tedaviye yanıtı vardı, 15'inin (%57,7) tedaviye yanıtı yoktu.

Sonuç olarak MDS klinik olarak karmaşık, hem tedavi seçiminde hem de prognozda genetik çalışmanın yapılması gereken bir hastalıktır. Hemen tüm prognostik skorlamalar sitogenetik verilere dayanmaktadır. Hastaların yaş dolayısıyla komorbid durumları da göz önüne alınarak tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Ancak tedaviye yanıt oranları literatürde çok çeşitlidir. Bu nedenle tedavi yanıt değerlendirilmesinde daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a diverse group of hematological disorders with peripheral blood cytopenias, abnormal cellular maturation and migration, ineffective hematopoiesis, genetic abnormalities, and an increased likelihood of developing acute myeloid leukemia (AML).

Evaluation of prognosis is an important element of MDS management. Intensive and complicated treatments can be preferred in patients who are thought to have a poor prognosis according to the prognostic score. In the group with a low prognostic score, supportive treatments can be given to increase the quality of life. Studies show that EPO therapy is an effective treatment for anemia in low-risk MDS. The use of hypomethylating agents is common in patients with high-risk disease.

In our study, we aimed to evaluate cytogenetic and FISH results, demographic data, prognostic factors, laboratory characteristics, treatment options, and response to treatment in patients with MDS who were followed up by Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Hematology between May 2012 and January 2022.

81 cases were analyzed retrospectively. Six patients who were not followed up after diagnosis were excluded from the study. Patients' age at diagnosis, gender, date of diagnosis, hemoglobin, white blood cell, neutrophil, lymphocyte, monocytes, platelet values at diagnosis, ferritin, folic acid and vitamin B12 values, treatment types, bone marrow blast percentages in flow cytometry, cytogenetic and FISH results, r-IPSS score was recorded. Based on the response criteria for haematological improvement according to the modified IWG, response to treatment was determined. In this context, the patients were divided into two groups as those who responded to the treatment and those who did not. Prognostic factors were compared between the two groups.

Genetic data of 15 patients out of 75 patients included in the study could not be accessed. Therefore, the r-IPSS score and WHO classification of 15 patients could not be made. Anomaly was not detected in 51 (%85) patients. There were genetic anomalies in nine (%15) patients. The genetic anomalies we detected were consistent with the anomalies seen frequently in MDS.

There were 46 patients who responded to treatment and 29 patients who did not respond to treatment. There was no significant difference between the treatment-responsive and unresponsive groups in terms of age and gender.

The white blood cell and neutrophil counts were higher and the blast counts were lower in the treatment-responsive group. 49 (%65.3) patients were treated with EPO and 26 (%34.7) patients with hypomethylation agents. Of the patients who received EPO, 35 (%71.4) had a response to treatment, 14 (%28.6) did not. %97 of patients who responded to EPO treatment were in the very low and low risk group. In our study, the response to EPO treatment was %71.4. Studies have shown that the response rate to EPO treatment is very diverse. Of the patients who received hypomethylation agents, 11 (%42.3) had a response to treatment, and 15 (%57.7) had no response to treatment. Response rates to treatment were similar to literature data.

In conclusion, MDS is a clinically complex disease that requires genetic studies in both treatment selection and prognosis. Almost all prognostic scoring is based on cytogenetic data. The treatment approach should be determined by considering the age and comorbid conditions of the patients. However, response rates to treatment vary widely in the literature. Therefore, more prospective studies are needed in the evaluation of treatment response.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Miyelodisplastik Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Klinik ve Laboratuvar bulguları.....	2
2.2.2. MDS Sınıflaması.....	4
2.2.3. WHO Sınıflaması, 2016	5
2.3. MDS’de Tanı	8
2.4. MDS’de Ayırıcı Tanı	9
2.5. MDS’de Prognoz	11
2.5.1. IPSS ve r-IPSS	11
2.5.2. WHO prognostik skortlama sistemi	12
2.5.3. Diğer Prognostik Faktörler.....	13
2.6. Tedavi.....	13
2.6.1. Düşük Riskli MDS’de Tedavi	14
2.6.1.1. Anemi tedavisi.....	14
2.6.1.2. İmmüsupresif tedavi.....	15
2.6.1.3. Lenalidomid	16
2.6.1.4. Azasitidin (AZA) ve desitabin	16
2.6.2. Yüksek Riskli MDS’de Tedavi	17
2.6.2.1. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN)	17
2.6.2.2. Remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon kemoterapisi	17
2.6.2.3. Azasitidin (AZA) ve desitabin	17
2.6.3. Modifiye IWG’ye Göre Hematolojik Yanıt Kriterleri.....	17
2.6.3.2. Trombosit yanıtı	18
2.6.3.3. Nötrofil yanıtı.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	21

5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	30
7. KAYNAKÇA	32
8. EKLER	38
Ek 1. Etik Kurul Onayı	38
Ek 2. Orijinallik Raporu.....	39



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MDS : Miyelodisplastik Sendrom

AML : Akut Miyeloid Lösemi

Kİ : Kemik İliği

PK : Periferik Kan

FAB : French-American-British Cooperative Group

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

KMML : Kronik Myelomonositik Lösemi

IPSS : International Prognostic Scoring System

WPSS : World Health Organization classification-based Prognostic Scoring System

r-IPSS : Revised International Prognostic Scoring System

LDH : Laktat Dehidrogenaz

HIV : Human Immunodeficiency Virus

CMV : Sitomegalovirüs

ES : Eritrosit Süspansiyon

EPO : Eritropoetin

IWG : International Working Group

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. MDS’de periferik yaymada ve Kİ’de görülebilen hücresel değişiklikler

Tablo 2.2. MDS’de sık saptanan kromozomal anomaliler

Tablo 2.3. FAB sınıflaması

Tablo 2.4. MDS’de WHO sınıflaması, 2016

Tablo 2.5. MDS’de ayırıcı tanı

Tablo 2.6. IPSS

Tablo 2.7. IPSS’ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Tablo 2.8. IPSS’de yaşa göre prognoz

Tablo 2.9. r-IPSS

Tablo 2.10. r-IPSS’ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Tablo 2.11. WPSS

Tablo 2.12. WPSS’ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Tablo 2.13. Risk kategorisine göre MDS sınıflaması

Tablo 4.1. Prognostik değişkenlerin ortalama değerleri

Tablo 4.2. Saptanan genetik anomaliler

Tablo 4.3. Hastaların r-IPSS’ye göre dağılımı

Tablo 4.4. WHO sınıflandırmasına göre hasta grupları

Tablo 4.5. Tedaviye yanıtı ve yanıtız grupların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 4.6. Tedaviye yanıtı ve yanıtız hasta gruplarının yaş ortalaması

Tablo 4.7. EPO tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Hb değerleri

Tablo 4.8. Hipometilasyon ajanları ile tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt durumlarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), kemik iliği yetmezliği ve akut lösemiye ilerleme riski olan klonal, edinsel, klinik olarak karmaşık hematolojik durumlardır. Genetik, çevresel faktörler, radyasyon, alkilleyici ilaçlar gibi etkenlere ikincil ortaya çıkabilir (1, 2).

Prognozun değerlendirilmesi, MDS yönetiminin önemli bir unsurudur. Hastalık prognozu hakkında skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Hepsinin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Ancak bu skorlama sistemlerinin hemen hepsinde orta yüksek ve yüksek riskli grupta bulunan hastaların prognozu kötü bulunmuştur. Prognostik skora göre hastalık seyrinin kötü olacağı düşünülen hastalarda yoğun ve komplike tedaviler tercih edilebilmektedir. Prognostik skoru düşük olan grupta yaşam kalitesini artıracak destek tedavileri verilebilir (1-3).

Yeni tanı almış tüm MDS hastalarının sitogenetiği, risk sınıflandırılmasında bir bileşen olduğu için büyük önem taşır. FISH, çok daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve MDS 'de, özellikle del (5q) saptanmasında daha duyarlıdır (1, 2, 4).

MDS için birçok tedavi önerilmiş ve değerlendirilmiş olmasına rağmen şu anda sadece hematopoetik kök hücre nakli tedavi için gerçek bir umut sunmaktadır (3, 5, 6). Anemi düşük riskli MDS hastalarının çoğunda baskın olan sitopenidir. Bu nedenle aneminin düzeltilmesi MDS tedavisinde önemli bir basamaktır. Çalışmalar eritropoetin (EPO) tedavisinin düşük riskli MDS'de anemi için etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir (7-9). Birçok MDS hastasının yoğun tedavi veya nakile uygun olamayacağı göz önüne alındığında yüksek riskli hastalığı olanlarda hipometilasyon ajanı kullanımı yaygındır. Hem azasitidin hem de desitabin tek başına destekleyici bakıma kıyasla lösemik dönüşüme karşı iyi yanıt sağlamaktadır. Bu ajanlar şu anda yüksek riskli MDS vakalarının çoğunda birinci basamak tedavidir (10, 11).

Çalışmamızda Mayıs 2012 – Ocak 2022 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen MDS tanılı hastalarda sitogenetik ve FISH sonuçları, demografik veriler, prognostik faktörler, laboratuvar özellikleri, tedavi seçeneklerinin geriye dönük incelenmesi ve tedaviye yanıt değerlendirilmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyelodisplastik Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi

MDS eritrosit, granülosit ve megakaryosit gibi bir ya da daha fazla miyeloid seride hematopoezin bozulması, efektif olmaması sonucu oluşan heterojen hematolojik hastalık grubunun genel adıdır (6, 12). Kemik iliğinde artmış ya da normal hematopoetik hücre sayılarına rağmen, hatalı olgunlaşma periyodunun tetiklediği apoptoza sekonder, periferdeki serilerin bir ya da daha fazlasında sitopeni vardır (13-15).

Benzen gibi organik kimyasal maruziyeti, radyasyon ve kemoterapiye ikincil olarak gelişmesi halinde sekonder MDS; herhangi bir risk faktörü olmadan gelişmesi halinde primer MDS olarak adlandırılır. Primer MDS insidansı yüz binde beştir. Primer MDS daha çok 6-8. dekadlarda görülür. Sekonder MDS'nin her yaşta görülebileceği mevcut olup, yaş ile ilişkisizdir. Toksik ajanlara maruziyetten sonraki on yılda gelişme olasılığı % 15'dir. Sıklığı beyaz ırkta biraz daha fazladır (14-16).

2.2. Klinik ve Laboratuvar bulguları

Hastaların çoğunluğunda rastlantısal sitopeni saptanır. En sık karşılaşılan bulgu anemidir. Trombositopeni ve lökopeni bulguları ile nispeten daha az karşılaşılır. Lökopeniye bağlı enfeksiyonlar, trombositopeniye bağlı kanama bozuklukları ve morluklar, anemiye bağlı yorgunluk, halsizlik başvuru nedenlerindendir (13, 14). Bu hastalarda çoğunlukla fizik muayene normal olmasına rağmen, en sık rastlanan bulgu splenomegalidir. MDS tanılı hastalarda otoimmün hastalıkların görülme sıklığı %25 olup bunun %7'sini romatizmal kalp hastalıkları oluşturur. Dermatolojik bulgular seyrek. Ancak ateşin eşlik ettiği cilt lezyonları Sweet sendromunu akla getirmeli ve akut lösemiye dönüşüm açısından uyarıcı olmalıdır (12, 14, 16).

Başvuru sırasında tek başına nötropeni ya da trombositopeni oldukça seyrek görülür. Çok sıklıkla anizositik anemi saptanır. Bunun da büyük kısmı normositik ya da makrositik şeklindedir. İlk tanı sırasında pansitopeni varlığı %50'dir (12, 13, 16).

Kemik iliğinde hücre sayıları çoğunlukla korunmuş ya da artmıştır. Bir veya daha fazla seride ve serideki hücrelerde %10'dan fazla displazi saptanması önemlidir. Bu değer in megakaryositler için %30-40 olması özgüllüğü artırır. Akut miyeloid lösemiden

(AML) ayrımında miyeloblastik hücre oranının %20'nin altında olması önemlidir (5, 14, 15). MDS'de periferik yaymada ve kemik iliğinde (Kİ) görülebilen hücrel değişiklikler tablo 2.1'de verilmiştir (17).

Tablo 2.1. MDS'de periferik yaymada ve Kİ'de görülebilen hücrel değişiklikler

Hücre serisi	Periferik kan	Kemik iliği
Megakaryosit	Hipogranüler ya da agranüler trombositler Dev trombositler	Multinükleasyon Nükleer hipolobülasyon Mikromegakaryositler Hipogranülasyon Multipl ayrıık nükleus Mononükleer formlar
Eritroid	Çekirdekli eritrositler Akantositler Howell-Jolly cisimcikleri Tear drop hücreleri Ovalomakrositler Bazofilik noktalanma Stomatositler Eliptositler	Multinükleasyon Megaloblastositler Sitoplazmik vakuolizasyon Karyoreksis Nükleer tomurcuklanma Ring sideroblastlar Nükleuslar arası köprüleşme
Miyeloid	Hipersegmentasyon Döhle cisimcikleri Agranülarite Hipogranülarite Psödo Chediak Higashi granülleri Psödo Pelger Huet Hipersegmentasyon Nükleer çubuklar	Auer rod Nükleositoplazmik uyumsuzluk Anormal boyut Prekürsör hücrelerin duraklaması, anormal yerleşimi Döhle cisimcikleri Anormal nükleus Monositoid seri artışı

MDS olgularının yarısında Kİ'de kromozomal anomaliler görülebilmektedir (18-23). Belirli anomaliler MDS/AML ayrımında, prognoz, tedavi ve sınıflandırma açısından yol göstericidir. Söz gelimi inv (16), t (8;21), t (15;17) anomalileri hariç tutulduğunda; displazi negatif olmasına karşın, nedeni bilinmeyen refrakter sitopeni vakalarında kromozomal anomali varlığı tanı koydurucudur. MDS'de nispeten fazla saptanan kromozomal anomaliler tablo 2.2'de verilmiştir (17-20).

Tablo 2.2. MDS’de sık saptanan kromozomal anomaliler

Dengeli kromozomal anomaliler	t (3;21) t (11;16) t (6;9) t (2;11) t (1;3) inv (3)
Dengeli olmayan kromozomal anomaliler	del (7q) veya kaybı del (5q) veya t (5q) -Y +8 del (20q) del (11q) del (12p) veya t (12p) izokromozom 17p veya t(17p) del (9q)
AML’ye özgü olup MDS ekartasyonu sağlayan kromozomal anomaliler	t (15;17) inv (16) t (8;21)

AML: Akut Miyeloid Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom; Gen mutasyonlarından Tp53 mutasyonu sıklığı % 5-15 olup, sekonder MDS’de yaygın görülür. Tedaviye direnç ve kötü prognoz göstergesidir. EZH2, RUNX1 kötü prognoz göstergesidir. ASXL1, sağ kalımda azalma ve hızla AML’ye progresyon ilişkili bulunmuştur. SF3B1 daha çok MDS-RARS subtipinde rastlanmakta olup, iyi prognoz ile ilişkilidir. TET2 mutasyonu da iyi prognoz lehinedir(19, 20, 24, 25).

2.2.2. MDS Sınıflaması

İlk olarak bir grup Fransız, Amerikan ve İngiliz hematolog tarafından ortak bir dil oluşturabilmek amacıyla 1982’de French American British (FAB) sınıflaması tanımlanmıştır (26-28). MDS/lösemi ayrımı için Kİ blast yüzde değeri temel alınarak hazırlanan sınıflamaya göre eşik değer %30 belirlenmiştir. Bu değer üzerinde akut lösemi, altında ise MDS olarak belirlenmiş ve MDS’deki blast artışının AML’ye dönüşüm riskini artırdığı belirtilmiştir (26, 28). Tablo 2.3’de FAB sınıflaması verilmiştir (26, 28).

Tablo 2.3. FAB sınıflaması

	RA	RARS	RAEB	RAEB-t	KMML
Görülme sıklığı	15-30	10-15	25-30	20-29	10-20
Kİ blast %	<5	<5	5-20	21-30	<20
Ring sideroblast %	<15	>15	Değişken	Değişken	Değişken
Monositoz (>1000/mm ³)	Nadir	Nadir	Nadir	Değişken	Artmış
AML’ye dönüşüm %	10	5	45	60	15

RA: Refrakter anemi, RARS: Ring sideroblastlı refrakter anemi, RAEB: Blast artışı refrakter anemi, RAEB-t: transformasyonda blast artışı refrakter anemi, KMML: Kronik miyelomonositer lösemi

FAB sınıflamasının genetik bulgulardan bahsetmemesi, KMML için miyelodisplazik/miyeloproliferatif ayrımının olmaması, RA-RARS kliniklerinin karmaşıklığı, RAEB-t ve AML tablolarının ayrımındaki yetersizlik gibi sıkıntılı durumlar nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması yapılmış ve 2016 yılında güncellenmiştir (29, 30).

2.2.3. WHO Sınıflaması, 2016

Bu sınıflama prognoz ve tedavi açısından kılavuz niteliğindedir. Periferik kandaki örneklemede monosit değerinin <1000 (hücre/ μ L) olma zorunluluğu tüm gruplar içindir. Anemi, sitopeni gibi terimlerin yerine displazi kullanılmaktadır. Eritroid hücreler de dahil olmak üzere, bütün çekirdekli Kİ hücre sayısının eklenerek blast yüzdesinin hesaplanması tavsiye edilmektedir. Böylece eskiden akut eritroid lösemi olarak tanı konulan hastaların çoğu, artmış blast MDS sınıflamasına dahil edilmiştir. WHO sınıflaması tablo 2.4’de verilmiştir (29-31).

Tablo 2.4. MDS’de WHO sınıflaması, 2016

Alt grup	Displastik seri sayısı	Sitopeniler	Kemik iliğinde eritroid ring sideroblast oranı (%)	Kİ ve PK blast oranı(%)	Konvensiyonel karyotipleme ile sitogenetik analiz
Tek seride displazi (MDS-SLD)	1	1-2	<%15 <%5	Kİ’de <%5 PK’de <%1 ve auer rod (-)	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangi bir bulgu
Çoklu seride displazi (MDS-MLD)	2 veya 3	1-3	<%15 <%5	Kİ’de <%5 PK’de <%1 ve auer rod (-)	İzole del (5q) MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangi bir bulgu
Ring sideroblast ile birlikte tek seride displazi (MDS-RS-SLD)	1	1-2	≥ %15 ≥ %5	Kİ’de <%5 PK’de <%1 ve auer rod (-)	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangi bir bulgu
Ring sideroblast ile birlikte çoklu seride displazi (MDS-RS-MLD)	2 veya 3	1-3	≥ %15 ≥ %5	Kİ’de <%5 PK’de <%1 ve auer rod (-)	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangi bir bulgu
İzole del (5q) MDS	1-3	1-2	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ’de <%5 PK’de <%1 ve auer rod (-)	del (5q) tek veya -7/del (7q) dışında ek bir anomali olması

Tablo 2.4.'ün devamı

Artmış blast oranı (MDS-EB-1)	0-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de %5-9 PK'de %2-4 ve auer rod (-)	Herhangi bir bulgu
Artmış blast oranı (MDS-EB-2)	0-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de %10-19 PK'de %5-19 veya auer rod (+)	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U) %1 PK blast	1-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de <%5 PK'de = %1 ve auer rod (-)	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U) Tek seride displazi ve pansitopeni	1	3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de <%5 PK'de = %1 ve auer rod (-)	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U), sitogenetik anomaliler nedeniyle	0	1-3	<%15	Kİ'de <%5 PK'de = %1 ve auer rod (-)	MDS için belirleyici anomaliler
Çocukluk çağı refrakter sitopenileri	1-3	1-3	Yok	Kİ'de <%5 PK'de <%2	Herhangi bir bulgu

Kİ: Kemik iliği, PK: Periferik kan, MDS: Miyelodisplastik sendrom

2.3. MDS'de Tanı

Sitopeni bulguları (WHO'ya göre sitopeni parametreleri; hemoglobin (Hb) değeri <10 g/dl, mutlak nötrofil sayısı (Neu) <1800 (hücre/ μ L), trombosit (Plt) değeri <100.000 (hücre/ μ L) olarak belirlenmiştir.) araştırılmalıdır. Kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi, toksik ajanlar, HIV, alkol, beslenme ve benzeri risk faktörler sorgulanmalıdır. Herediter Kİ yetmezliği açısından genç olgularda aile öyküsü araştırılmalıdır. Splenomegali açısından değerlendirilmelidir. Displazi ve sitopeni oluşturabilecek diğer faktörler dışlanmalıdır (5, 12, 32).

Tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayımı, demir parametreleri, folik asit ve vitamin b12 düzeyleri, bilirubin, sedimentasyon, CRP, çinko, seruloplazmin, LDH değerleri, Hb elektroforezi ve Coombs testi yapılmalıdır. Ayrıca β 2 mikroglobülin değeri, HIV, CMV, hepatit B-C, parvovirüs B19 parametreleri araştırılmalıdır. Serum flow sitometri, Fankoni anemisi/herediter kemik iliği yetmezlik sendrom şüphesi varlığında diepoksibutan testi, eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu öncesi serum EPO düzeyi bakılmalıdır (12, 13, 16).

Kemik iliği aspirasyonunda yaşa bağlı selülarite, miyeloid/eritroid oranı, >10 displazi varlığı, blastik hücrelerin oranı tespit edilmelidir. Blast oranı hesaplanırken en az 500 hücre sayımı ve morfolojik değerlendirmenin esas alınması önerilmektedir. Akım sitometrik değerlendirme yerine morfolojik değerlendirme daha çok tavsiye edilmektedir. Ring sideroblastların değerlendirilebilmesi için yayma örnekleri demir boyası ile boyanmalıdır (12, 13, 16).

Kromozomal anomalilerin tespiti prognoz ve tanı açısından çok değerlidir. Sitogenetik analiz için 1 ml heparin 4 ml kemik iliği içeren örnek +4 derecede tutularak en geç 24-48 saat içerisinde ilgili merkeze ulaştırılmalıdır. Değerlendirmenin öncelikle geleneksel karyotipleme ile yapılması, bunun yetersizliği halinde FISH yöntemi kullanılması önerilmektedir (32-34).

MDS ile ilişkili gen mutasyonlarının varlığı, klinik ve diyagnostik kriterlerin karşılanmaması halinde tanı değeri taşımamaktadır. Kİ biyopsisi en düşük yedi trabekülasyon içerecek şekilde ve 2 cm çaptan büyük olmalı; hücre parametreleri ve fibrozis değerlendirilmelidir. Kök hücre nakli planlanan hastalarda HLA tipi analizi planlanmalıdır (4, 35).

International Consensus Working Group (IWG) MDS tanı kılavuzuna göre en az bir majör ve iki minör kriter tanı için gereklidir (32-34, 36-38).

- Minör kriterler
 - Altı aydan fazla devam eden sitopeniler (spesifik karyotip ya da displazi varlığında ise bu süre iki ay)
 - Displazi ya da sitopeni ile seyreden diğer tüm tabloların ekartasyonu
- Majör kriterler
 - En az bir seride KI'de $\geq$ %10 displazi varlığı
 - %5-19 blast varlığı
 - Spesifik anomalilerden (del (20q), del (5q), del (7q), +8) birisinin varlığı

2.4. MDS'de Ayırıcı Tanı

Sitopeni ya da displaziye neden olan, bu yüzden MDS ayırıcı tanısında göz önünde bulunması gereken durumlar tablo 2.5'de verilmiştir (5, 12, 14-16, 32, 33, 36).

Tablo 2.5. MDS’de ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı	Ekartasyon için destekleyici bulgular
Enfeksiyonlar	HIV, Parvovirüs B19
İlaçlar ve biyolojik ajanlar	Kemoterapötikler, RT
Beslenme yetersizliği	Vit B12, folik asit, bakırda azalma; çinkoda artış
Toksik maddeler	Ağır metaller ve alkol
Sideroblastik anemi	Genç hastalar, XLSA mutasyonu varlığı
Otoimmün	RA, SLE, Felty sendromu
Aplastik anemi	Hipoplastik MDS, ring sideroblast varlığı, spesifik displazi ya da sitogenetik anomaliler
Miyelofibrozis	PMF için karakteristik mutasyonların (JAK2, MPL, CALR) ve splenomegalinin olmaması Fibrotik MDS, displazi ve karakteristik anomaliler
AML	>20 blast varlığı, miyeloid sarkom, AML için karakteristik anomaliler olan t (8;21), inv (16), t (15,17) varlığı
KMML	Displazi ve proliferasyon birlikteliği, periferik kanda monosit >1000/μL, splenomegali, lökositoz varlığı
Atipik kronik miyeloid lösemi	BCR-ABL1 (-), disgranülopoez ve nötrofili varlığı
Önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni (ICUS)	Bir ya da daha çok seride sitopeniye eşlik eden nedeni bulunamayan < %10 displazi varlığına ek, MDS için spesifik anomalilerin negatifliği
Önemi belirlenmemiş klonal sitopeni (CCUS)	Klinik bulguların eşlik ettiği, sebebi bulunamayan sitopeni ve klonal mutasyon varlığında, hematolojik tablolardaki WHO kriterlerinin tamamlanmaması
Potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez (CHIP)	WHO kriterlerinin karşılanmadığı, fakat hematolojik spesifik mutasyonların varlığı. Sitopeni ve <%10 displazi seyrek görülür.

HIV: Human Immunodeficiency Virus, RT: Radyoterapi, RA: SLE: Sistemik lupus eritematozus, Romatoid artrit, ICUS: Önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni, CHIP: Potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez, CCUS: Önemi belirlenmemiş klonal sitopeni, MDS: Myelodisplastik sendrom, PMF: Primer myelofibrozis, ET: Esansiyel trombositemi, KMPN: Kronik myeloproliferatif neoplaziler

2.5. MDS’de Prognoz

İki ana prognostik skorum sistemi kullanılmaktadır. Uluslararası prognostik skorum sistemi (IPSS). Dünya sağık örgütü prognostik skorum sistemi (WPSS). IPSS daha sonra revize edilmiştir (r-IPSS) (24).

2.5.1. IPSS ve r-IPSS

Yer yer yetersizlikleri olsa da MDS’de prognozda ve tedavi belirlenmesinde en faydalı skorum sistemidir. IPSS ve r-IPSS tablo 2.6-2.10’da verilmiştir (2, 25, 32, 39-44).

Tablo 2.6. IPSS

Skorum	Prognostik faktörler		
	Sitopeniler	Karyotip	Kİ blast oranı (%)
0	0-1	İyi	<5
0,5	2-3	Orta	5-10
1	-	Kötü	-
1,5	-	-	11-20
2	-	-	21-30

Kİ: Kemik iliğı, AML: Akut miyeloid lösemi, Karyotip kötü: ≥ 3 anomali, kromozom 7 anomalileri; Karyotip iyi: normal, -Y, del (5q), del (20q); Karyotip orta: t (8;21), inv (16), t (15;17) haricindeki tüm diğ er anomaliler. Sitopeni: Hb <10 g/dl, mutlak nötrofil sayısı <1800 μ L, trombosit sayısı <100.000 μ L

Tablo 2.7. IPSS’ye göre genel sağıkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk	Düşük	Orta-1	Orta-2	Yüksek
Toplam puan	0	0,5-1	1,5-2	$\geq 2,5$
Tedavisiz %25 oranında AML’ye progresyon (yıl)	9,4	3,3	1,1	0,2
Tedavisiz ortalama sağıkalım (yıl)	5,7	3,5	1,1	0,4

Tablo 2.8. IPSS’de yaşıa göre prognoz

IPSS risk grubu	Düşük	Orta-1	Orta-2	Yüksek
≤ 60 yaş	11,8	5,2	1,8	0,3
>60 yaş	4,8	2,7	1,1	0,5
>70 yaş	3,9	2,4	1,2	0,4

Tablo 2.9. r-IPSS

Prognostik değişkenler	Skorlama						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Hb (g/dL)	≥10	-	8-10	<8		-	-
Plt (hücre/μL)	≥100	50-100	<50			-	-
Mutlak nötrofil sayısı (hücre/μL)	≥0,8	<0,8	-			-	-
Kİ blast oranı (%)	≤2	-	2-5		5-10	>10	-
Sitogenetik	Çok iyi	-	İyi		Orta	Kötü	Çok kötü

Hb: hemoglobin; Plt: trombosit; Kİ: kemik iliği; sitogenetik: çok iyi: del (11q), -Y; iyi: normal, del (5q), del (20q), del (12p), del (5q) eşliğinde iki anomali; orta: i (17q), +8, +19, del (7q), başka tek anomaliler, del (5q) ya da -7/del (7q) haricindeki çift anomaliler ya da bağımsız klonlar; kötü: del (3q)/inv (3)/t(3q), 7/del (7q), -7; çok kötü: >3 anomali

Tablo 2.10. r-IPSS'ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk grupları	r-IPSS	Tedavisiz ortalama sağkalım (yıl)	Tedavisiz %25 oranında AML'ye dönüşüm zamanı (yıl)
Çok düşük	≤1,5	8,8	>14,5
Düşük	>1,5-3	5,3	10,8
Orta	>3-4,5	3	3,2
Yüksek	>4,5-6	1,6	1,4
Çok yüksek	>6	0,8	0,7

2.5.2. WHO prognostik skorlama sistemi

IPSS'ye göre avantajlı allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası da dahil olmak üzere MDS seyri boyunca her an uygulanabilmesidir (2, 25, 32, 39-44).

Tablo 2.11. WPSS

Prognostik faktörler	Skorlama			
	0	1	2	3
Derin anemi	Yok	Var		
Sitogenetik	İyi	Orta	Kötü	-
WHO sınıflaması	RCUD, RARS, İzole del (5q)	RCMLD	RAEB-1	RAEB-2

RA: refrakter anemi, RARS: ring sideroblastlı refrakter anemi, RCMLD: çoklu seride displazi ile birlikte refrakter sitopeniler, RCMLD-RS: ring sideroblastlı çoklu seride displazi ile birlikte refrakter sitopeniler, Karyotip: İyi: normal karyotip, del (20q), del (5q), -Y; Kötü: ≥ 3 anomali, kromozom 7 anomalileri; Orta: t (15;17), t (8;21), inv (16) dışındaki diğer anomaliler

Tablo 2.12. WPSS'ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk grupları	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
WPSS	0	1	2	3-4	5-6
Ortalama sağkalım (ay)	11,6	9,3	5,7	1,8	1,1
AML progresyonuna kadarki süre (yıl) ve oranı (%)	NR % 3	14,7 % 14	7,8 % 33	1,8 % 54	1 % 84

2.5.3. Diğer Prognostik Faktörler

Tablolardaki değişkenlere ek olarak, daha pek çok faktörün hastalığın prognozunu etkileyebileceği düşünülmekle birlikte, nasıl kullanılabileceği net değildir. MDS'ye eşlik eden hastalıkların prognostik değer taşıdığı bulunmuştur. Serum ferritin yüksekliğinin, düşük riskli olgularda prognozda etkili olduğu gösterilmiştir. Tp53 mutasyonu AML'ye progresyonda artış ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (45). Ek olarak del (5q) ile birlikte tp53 mutasyonun, lenalidomide direnç gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (46). Kİ fibrozisi (grade 2 ve 3), düşük ve yüksek riskli MDS'de prognozu kötüleştirmektedir (47). İyi prognoz ile ilişkilendirilen gen mutasyonu SF3B1 iken; kötü prognoz ile ilişkilendirilen gen mutasyonları ise ASXL1, FLT3, RUNX1, EZH2, NRAS, BCOR, IDH2, SRSF2, ETV6, DNMT3A'dır (19).

2.6. Tedavi

Semptomu olmayan ve yeni tanı alan hastalarda kan tablosundaki farklılıkların takibi, MDS'nin ilerleyişi ve hızı hakkında değerlendirme sağlar ki bu süre zarfında ayırıcı tanıya giren hastalıkların ekartasyonu yapılabilir. Ayrıca semptomsuz olguların

tedavisinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Sitopeniye bağlı semptomu olan hastalarda hemen tedaviye başlanmalıdır. Tedavi hastanın klinik durumuna ve risk kategorisine göre planlanır (5, 6, 32, 36, 48).

MDS olguları tedaviye yaklaşımda yol gösterici olarak prognostik skarlama sistemlerine göre yüksek riskli ve düşük riskli olarak iki kategoriye ayrılır. r-IPSS’de orta risk grubundaki vakalar ferritin, LDH, yaş gibi diğer prognostik unsurlar göz önünde bulundurularak düşük ya da yüksek risk kategorisinde tedavi planlanabilir. Ayrıca düşük riskli gruba dahil edilerek tedavi uygulanan r-IPSS orta riskli olgularda, tedaviye yanıt alınamaması durumunda, yüksek riskli kabul edilerek tedavi uygulanması önerilir. Riske göre MDS sınıflaması tablo 2.13’te verilmiştir (5, 6, 32, 36, 48).

Tablo 2.13. Risk kategorisine göre MDS sınıflaması

Düşük risk	Yüksek risk
➤ WPSS’de çok düşük, düşük ve orta risk grupları ➤ IPSS’de düşük risk ve orta-1 risk grubu ➤ r-IPSS’de çok düşük, düşük ve orta (skoru $\leq 3,5$) risk grupları	➤ WPSS’de yüksek ve çok yüksek risk grupları ➤ r-IPSS’de orta (skoru $>3,5$), yüksek ve çok yüksek risk grupları ➤ IPSS’de orta-2 ve yüksek risk grupları ➤ IPSS’de orta-1 risk olup, ağır sitopeni, kompleks sitogenetik anomali saptanan olgular

2.6.1. Düşük Riskli MDS’de Tedavi

Bu grupta belirtileri kontrol altına almak, yaşam kalitesini yükseltmek, transfüzyona duyulan ihtiyacı en aza indirmek, ve tedavinin oluşturabileceği toksisiteyi sıfırlamak amaçlanır (5, 6).

2.6.1.1. Anemi tedavisi

Rekombinant eritropoetin, darbepoetin del (5q) bulunmayan düşük riskli vakalarda önceliklidir (8, 9, 49-52). Bu ajanlarla tedaviye verilen cevabın daha kullanılmadan öngörülebilmesi amacıyla skarlama sistemi kullanılmaktadır. Buna göre hastalar ES ihtiyacı iki ayın altında sıfır puan, iki ay ve üzerinde ise bir puan almakta; serum EPO düzeyleri 500 U/L altında sıfır puan, 500 U/L ve üzerinde ise bir puan almaktadır.

Beklenen yanıt; skor sıfırda %74, skor birse %23, skor ikiyse %7 olarak öngörülmektedir (5, 6, 48).

Kan transfüzyonu uygulandıktan yedi gün sonra serum EPO düzeyi azalırken, on dört gün sonra normal düzeyine gelir. Bu nedenle serum EPO ölçümü on dördüncü günden sonra yapılmalıdır. Serum EPO değeri <500 U/L ölçülen vakalarda tedaviye granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) eklenmesi akla getirilmelidir. EPO'nun en uygun doz ve kullanım şekli hakkında görüş birliği olmadığından, hekimin tecrübesi ve hasta istemine göre değişiklik gösterir. Bu ilaçlar uygulanmadan önce tromboz riski belirlenmelidir (5, 6, 48).

Sağlık uygulama tebliğine (SUT) göre blast oranı <%5, Hb değeri <12 g/dL olan vakalarda tedavi başlanıp, Hb değeri >12 g/dL olması halinde sonlandırılır. Darbepoetin en yüksek dozu 150 µg/hafta, EPO en yüksek dozu 900 IU/kg olup, bu değerler aşılmamalıdır. Altı aydan uzun kullanılmamalıdır (7-9, 48).

EPO ve darbepoetin ile birlikte G-CSF kullanımının eritroid cevabına etkisi için ortak görüş olmamasına rağmen, tek başına EPO ve darbepoetin kullanımına yetersiz cevap veren serum EPO düzeyi ≤500 U/L hastalarda veya ≥%15 ring sideroblast mevcudiyetinde uygulanabilir bir tercih olabilir (7-9).

G-CSF haftalık 300 µg veya 1-2 µg/kg dozda olacak şekilde bir ila üç sefere bölünerek subkutan enjekte edilir. Neu >6000 mm³ iken doz yarı yarıya azaltılmalı, >9000 mm³ iken tedavi sonlandırılmalıdır. G-CSF'nin uzun etkili formları önerilmemektedir. 16 haftanın sonunda cevap oluşmamışsa tedavi sonlandırılır (48).

2.6.1.2. İmmüsupresif tedavi

- Antitimosit globülin (ATG)

Bu ajan ile birlikte siklosporin A veya prednizolon kullanılabilmesine karşın prognozu etkilememektedir. ATG'nin serum hastalığına yol açabilme olasılığı bulunduğundan dolayı prednizolon ile birlikte uygulanması tercih edilebilir. Tedaviye cevap ortalama üç ile altı aya kadar başlamakta olup, en geç dokuz aya kadar uzayabilmektedir. Bu ajanlar kullanıldığında olumlu yanıtla karşılaşılan durumlar; altmışın altında yaş, hiposelüler kemik iliği, MDS-RA ve MDS-MLT tipleri, IPSS kategorisinin düşük veya

orta-1 olması, Kİ blast yüzdesinin beşten düşük olması, trizomi 8, normal sitogenetiğe sahip vakalardır (5, 48).

- Prednizolon

ATG ile birlikte kullanılmalıdır. İlk 10 günde 1 mg/kg/gün, sonraki 14 günde azaltılarak kesilir (5).

- Siklosporin A

Tek başına veya ATG ile kombine uygulanabilir. Serumdaki miktarı 200-400 ng/mL olarak düzenlenmelidir (5).

2.6.1.3. Lenalidomid

Düşük riskli ve del (5q) hastalarında kullanılır (5, 53-55). İmmünmodülatördür. Hastaların transfüzyon ihtiyacını del (5q) pozitif olanlarda %60-70 oranında, del (5q) negatif olanlarda %25 azaltır. Hematolojik ve sitogenetik düzelme sağlamasına rağmen AML progresyonunu etkilememektedir. Nüksün önüne geçebilmek için uzun süreli tedavi yaklaşımı uygulanır. Dört haftada bir tekrarlamak şartıyla, üç hafta boyunca günde 10 mg uygulanır. Tedaviye cevap en erken dört ay sonra değerlendirilmelidir. Hb değeri 11,5 g/dL ve üzerinde ise tam yanıt olarak değerlendirilmeli ve tedaviye cevap kesilene veya hastalık progrese olana kadar devam edilmelidir. Hb değerinde 1,5 g/dL ve üzerinde artış veya transfüzyon gerekmesizin asemptomatik anemi olması halinde kısmi yanıt olarak değerlendirilmeli ve hastalık progrese olana veya tolere edilebilen en yüksek doza cevap alınamayana kadar tedaviye devam edilmelidir. Böbrek yetmezliği vakalarında doz ayarlaması yapılır (5, 53-55).

Lenalidomidin en yaygın görülen yan etkisi nötropeni ve trombositopenidir. Tanı anında Neu değeri <500 (hücre/ μ L), Plt değeri <25.000 (hücre/ μ L) saptanırsa tedaviye başlanması önerilmemekte, şayet nötrofil ve trombosit sayıları tedavi sırasında bu değerlerin altına düşerse tedaviye ara verilmesi önerilmektedir (5, 53-55).

2.6.1.4. Azasitidin (AZA) ve desitabin

Hipometile edici ajan sınıfında olup, prognoz üzerine etkili değildir, ancak lösemik dönüşümü azaltıcı ve hematolojik cevabı destekleyici etkileri vardır (10, 11, 56, 57). Serum EPO düzeyi 500 U/L üzerinde olup başka tedavi protokolleri için kriterleri

karşılayamayan veya uygulanmasına rağmen cevap alınamayan klinik olarak anlamlı anemik bulgulara sahip düşük riskli MDS hastaları; serum EPO düzeyi 500 U/L altında olup EPO'ya yanıt alınamayan ve anemik bulgulara sahip vakalar ile derin nötropenik ve trombositopenik vakalar endikasyon dahilindedir (3, 10, 11, 56, 57).

2.6.2.Yüksek Riskli MDS'de Tedavi

Bu grupta amaç düşük tedavi olasılığıyla birlikte hayat kalitesini iyileştirmek, sağkalımı artırmaktır.

2.6.2.1.Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN)

Yüksek riskli grupta kür olasılığı ve sağkalım açısından en yararlı tedavi yöntemidir. Beraberinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve graft versus host reaksiyonu ile etki gösterir. Sitopeni, enfeksiyon, graft versus host hastalığı oluşturabilir. Blast artışı bulunmayan hastalarda en kısa sürede yapılması önerilir. IPSS'de orta-1 kategorisinde olup, genç yaştaki hastalarda semptom varlığında ve tedaviye yanıtız durumlarda da uygulanabilir (5, 48, 58).

2.6.2.2.Remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon kemoterapisi

Allo-HKHN için uygun olmayan hastalarda kullanılabilir. Blast oranı %10'dan fazla olan hasta gruplarında blast yüzdesini düşürmek için Allo-HKHN öncesinde verilebilir. Sitogenetik yüksek riskli hastalarda yalnız kullanımı etkisizdir. Enfeksiyon ve ciddi toksisite oluşturabilir (5, 48, 58).

2.6.2.3.Azasitidin (AZA) ve desitabin

Yaşam süresi üç aydan fazla beklenen yüksek riskli MDS hastalarında, Allo-HKHN planlanan grupta hazırlık amacıyla, orta risk IPSS grubunda bulunup, ileri düzey sitopeni varlığında veya standart tedavilere cevap vermeyen vakalarda, kötü sitogenetik taşımayan vakalarda tercihen kullanılabilir (3, 10, 11, 56, 57).

2.6.3. Modifiye IWG'ye Göre Hematolojik Yanıt Kriterleri

2.6.3.1.Eritroid yanıt

Tedaviye başlamadan önceki hemoglobin değerinin 11 g/dl'den düşük olması şartıyla; hemoglobin artışının 1,5 g/dl'den fazla olması veya tedaviden önceki ve sonraki sekiz hafta kıyaslandığında, tedaviden sonraki dönemde dört sefer daha az transfüzyon

gereksiniminin olması (yalnızca hemoglobin değerinin dokuzun altında iken yapılan transfüzyonlar) anlamlı kabul edilir (50, 59, 60).

2.6.3.2. Trombosit yanıtı

Tedaviye başlamadan önceki trombosit değerin 100.000'den düşük olması şartıyla; başlangıç değeri 20.000/mm³'den fazla olanlarda trombosit değerinde 30.000/mm³ ve üzerinde artış olması veya başlangıç değeri 20.000/mm³ altında olanlarda en azından iki katına çıkması ve 20.000/mm³'ün üstünde olması anlamlı kabul edilir (50, 59, 60).

2.6.3.3. Nötrofil yanıtı

Tedaviye başlamadan önceki nötrofil değerin 1000/mm³'den düşük olması şartıyla; en azından iki katına çıkması ve artışın 500/mm³'den fazla olması anlamlı kabul edilir (50, 59, 60).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2012–Ocak 2022 aralığındaki Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından MDS tanısı alan 81 vaka geriye yönelik analiz edildi. Başka bir merkezde tanı alıp tedaviye başlanan, sonrasında tarafımızca takibe giren hastalar çalışmaya alınmadı. Tanı anından sonra takipsiz olan altı hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tanı tarihi, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, Hb, Wbc, Neu, lenfosit, monosit, Plt değerleri, ferritin, folik asit ve vitamin b12 değerleri, tedavi tipleri, flow sitometride kemik iliği blast yüzdeleri, sitogenetik ve FISH sonuçları, r-IPSS skoru kaydedildi. Sitogenetik ve FISH analizlerine Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı kayıtlarından ulaşıldı. Genetik verilerine ulaşamayan hastaların r-IPSS skoru hesaplanamadı ve WHO sınıflaması yapılamadı.

EPO alan hastalarda 6. ay sonunda hipometilasyon ajanları ile tedavi edilen hastalarda dört kür sonrası hemogram değerleri ile tedavi yanıtı değerlendirildi. Hastaların Modifiye IWG'ye göre hematolojik iyileşme için cevap kriterleri baz alınarak tedaviye yanıt durumları belirlendi. Eritroid, trombosit ve nötrofil cevabının olması anlamlı artış kabul edildi. Başlangıçta yalnızca anemisi olan hastalarda eritroid cevap alınması tam yanıt, eritroid cevabı olmaması yanıtsızlık kabul edildi. Bisitopenisi olan hastalarda sitopenik serilerin her ikisinde de anlamlı artış olması tam yanıt, birinin anlamlı artışı kısmi yanıt, sitopenik serilerden hiçbirinde anlamlı artış olmaması yanıtsızlık kabul edildi. Pansitopenik hastalarda sitopenik serilerin hepsinde anlamlı artış olması tam yanıt, bir veya ikisinde anlamlı artış olması kısmi yanıt, sitopenik serilerden hiçbirinde anlamlı artış olmaması yanıtsızlık kabul edildi. Bu bağlamda hastalar tedaviye yanıt alınanlar ve yanıt alınamayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında prognostik faktörler kıyaslandı.

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı kullanarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı analizlerden sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler sayı, yüzde (%) ile ifade edildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan verilerde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Wilcoxon testi

kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Hastaların ortalama Wbc değeri $4970,33 \pm 2483,88$ (hücre/ μ L), Neu değeri $2941,87 \pm 2028,80$ (hücre/ μ L), lenfosit değeri $1322,96 \pm 653,82$ (hücre/ μ L), monosit değeri $469,53 \pm 399,62$ (hücre/ μ L), Hb değeri $8,755 \pm 1,285$ (g/dL), MCV değeri $94,551 \pm 98,448$ (fL), Plt değeri $198.133,33 \pm 149.823,07$ (hücre/ μ L), LDH değeri $230,80 \pm 87,16$ (U/L), folik asit değeri $7,49 \pm 4,78$ (ng/mL), Vit b12 değeri $674,03 \pm 550,39$ (pg/mL), ferritin değeri $626,33 \pm 686,05$ (ng/mL) bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Prognostik değişkenlerin ortalama değerleri

	Ortalama ($\pm$ standart sapma)
Wbc (hücre/ μ L)	$4970,33 \pm 2483,88$
Neu (hücre/ μ L)	$2941,87 \pm 2028,80$
Lenfosit (hücre/ μ L)	$1322,96 \pm 653,82$
Monosit (hücre/ μ L)	$469,53 \pm 399,62$
Hb (g/dL)	$8,755 \pm 1,285$
MCV (fL)	$94,551 \pm 98,448$
Plt (hücre/ μ L)	$198.133,33 \pm 149.823,07$
LDH (U/L)	$230,80 \pm 87,16$
Folik asit (ng/mL)	$7,49 \pm 4,78$
Vit b12 (pg/mL)	$674,03 \pm 550,39$
Ferritin (ng/mL)	$626,33 \pm 686,05$

Wbc White blood cell, Hb: hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volüme, Plt: platelet, Neu: nötrofil, LDH: Laktat dehidrogenaz

Çalışmaya 30'u kadın (%40), 45'i erkek (%60) toplam 75 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaş değeri $71,2 \pm 9,768$ idi. Kadın/erkek oranı 0,66 bulundu.

Çalışmaya dahil edilen 75 hastadan 15'inin genetik verilerine ulaşamadı. 51 (%85) hastada anomali saptanmadı. Dokuz (%15) hastada genetik anomali mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Saptanan genetik anomaliler

Anomaliler	Hasta sayısı (9)	% (100)
del (13q)	1	11,1
del (20q)	1	11,1
+8	2	22,2
Kompleks anomali	1	11,1
-Y	2	22,2
del (5q)	1	11,1
Trizomi 21	1	11,1

15 hastanın genetik verilerine ulaşamadığından dolayı r-IPSS skoru yapılamadı. Skorlaması yapılan 60 hastadan dördü çok düşük risk (%6,7), 40'ı düşük risk (%66,6), sekizi orta risk (%13,3), dördü yüksek risk (%6,7), dördü çok yüksek risk (%6,7) olarak bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların r-IPSS'ye göre dağılımı

r-IPSS	Sayı (60)	% (100)
Çok düşük risk	4	6,7
Düşük risk	40	66,6
Orta risk	8	13,3
Yüksek risk	4	6,7
Çok yüksek risk	4	6,7

15 hastanın genetik verilerine ulaşamadığından 60 hastanın WHO sınıflaması yapıldı. 35 hasta MDS-SLD, üç hasta MDS-MLD, 16 hasta MDS-EB-1, dört hasta MDS-EB-2, bir hasta izole del (5q) MDS, bir hasta MDS-U olacak şekilde sınıflandırıldı. Halka sideroblastlar bakılamadığından dolayı MDS-RS değerlendirilemedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. WHO sınıflandırmasına göre hasta grupları

	Hasta sayısı (60)	% (100)
MDS-SLD	35	58,3
MDS-MLD	3	5
MDS-EB-1	16	26,7
MDS-EB-2	4	6,6
MDS-U	1	1,7
İzole del (5q) MDS	1	1,7

MDS-EB: Artmış blast oranıyla birlikte MDS, MDS-SLD: Tekli seride displazi ile birlikte MDS, MDS-MLD: çoklu seride displazi ile birlikte MDS, MDS-U: Sınıflandırılmayan MDS

29 hasta (%38,7) tedaviye yanıtızsız, beş hasta (%6,7) kısmi yanıt, 41 hasta (%54,7) tam yanıt bulundu. Kısmi ve tam yanıt hastalar bir grup, tedaviye yanıtızsız hastalar diğer grup olacak şekilde iki grup oluşturuldu. Tedaviye yanıt veren 46 hasta, tedaviye yanıt vermeyen 29 hasta vardı. Tedaviye yanıt hastaların 26'sı erkek (%56,5), 20'si kadın (%43,5) idi. Tedaviye yanıtızsız hastaların 19'u erkek (%65,5), 10'u kadın (%34,5) idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0,439). (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Tedaviye yanıtı ve yanıtız grupların cinsiyete göre dağılımı

	Yanıtız grup	Yanıtı grup
Erkek	19 (%65,5)	26 (%56,5)
Kadın	10 (%34,5)	20 (%43,5)
Total	29 (%100)	46 (%100)

Tedaviye yanıtı hastaların ortalama yaşı $70,37 \pm 8,562$ idi. Tedaviye yanıtız hastaların ortalama yaşı $72,52 \pm 11,463$ olup, yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,390$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedaviye yanıtı ve yanıtız hasta gruplarının yaş ortalaması

	Yanıtı grup	Yanıtız grup
Ortalama yaş (yıl)	$70,37 \pm 8,562$	$72,52 \pm 11,463$

İki grubun blast sayıları, Neu, Wbc, Hb, monosit değerleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p:0,002$ $p:0,31$ $p:0,28$ $p:0,22$ $p:0,36$). Tedaviye yanıtı grupta Wbc, Neu ve monosit sayıları daha yüksekti. Tedaviye yanıtız grupta blast sayıları daha yüksekti. İki grup arasında MCV, Plt, lenfosit, Vitamin b12, folik asit, ferritin, LDH değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

49 (%65,3) hasta EPO, 26 (%34,7) hasta hipometilasyon ajanları ile tedavi edildi. EPO alan hastaların 35'inde (%71,4) tedaviye yanıt vardı, 14'ünde (%28,6) yoktu. EPO tedavisine yanıt veren hastaların tedavi öncesi ortalama Hb değeri $8,6 \pm 1,174$ (g/dL), tedavi sonrası Hb değeri $11,15 \pm 1,284$ (g/dL) idi. EPO tedavisine yanıt vermeyen hastaların tedavi öncesi Hb değeri $9,2 \pm 1,052$ (g/dL), tedavi sonrası Hb değeri $8,76 \pm 1,424$ (g/dL) olarak bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. EPO tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Hb değerleri

	EPO yanıtı olan	EPO yanıtı olmayan
Tedavi öncesi Hb (g/dL)	8,6±1,174	9,2±1,052
Tedavi sonrası Hb (g/dL)	11,15±1,284	8,76±1,424

EPO tedavisine yanıt veren 35 hastadan 34'ünün r-IPSS skoru yapılabildi. Üç (%8,8) hasta çok düşük risk, 30 (%88,2) hasta düşük risk, bir (%2,9) hasta orta risk grubundaydı. EPO tedavisine yanıt alınamayan 14 hastadan 12'sinin r-IPSS skoru yapılabildi. Bir (%8,3) hasta çok düşük risk, 10 (%83,4) hasta düşük risk, bir (%8,3) hasta orta risk grubundaydı.

Hipometilasyon ajanları alan hastaların 11'inde (%42,3) tedaviye yanıt vardı, 15'inde (%57,7) yoktu. Hipometilasyon ajanlarına yanıt veren hastaların tedavi öncesi Wbc değeri 3516±2186 (hücre/ μ L), Neu değeri 1283±996 (hücre/ μ L), Hb değeri 8,18±1,51 (g/dL), Plt değeri 72.454±48.656 (hücre/ μ L) ; tedavi sonrası Wbc değeri 6888±4169 (hücre/ μ L), Neu değeri 4423±4110 (hücre/ μ L), Hb değeri 10,59±1,43 (g/dL), Plt değeri 154.636±149.966 (hücre/ μ L) olarak bulundu. Hipometilasyon ajanlarına yanıt vermeyen hastaların tedavi öncesi Wbc değeri 3190±2045 (hücre/ μ L), Neu değeri 1426±1341 (hücre/ μ L), Hb değeri 9,02±1,45 (g/dL), Plt değeri 157.666±167.646 (hücre/ μ L); tedavi sonrası Wbc değeri 2590±2114 (hücre/ μ L), Neu değeri 1076±1086 (hücre/ μ L), Hb değeri 8,76±0,78 (g/dL), Plt değeri 113.230±136.528 (hücre/ μ L) olarak bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hipometilasyon ajanları ile tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt durumlarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

		Hipometilasyon yanıtı olan	Hipometilasyon yanıtı olmayan
Tedavi öncesi	Wbc (hücre/ μ L)	3516 $\pm$ 2186	3190 $\pm$ 2045
	Neu (hücre/ μ L)	1283 $\pm$ 996	1426 $\pm$ 1341
	Hb (g/dL)	8,18 $\pm$ 1,51	9,02 $\pm$ 1,45
	Plt (hücre/ μ L)	72.454 $\pm$ 48.656	157.666 $\pm$ 167.646
Tedavi sonrası	Wbc (hücre/ μ L)	6888 $\pm$ 4169	2590 $\pm$ 2114
	Neu (hücre/ μ L)	4423 $\pm$ 4110	1076 $\pm$ 1086
	Hb (g/dL)	10,59 $\pm$ 1,43	8,76 $\pm$ 0,78
	Plt (hücre/ μ L)	154.636 $\pm$ 149.966	113.230 $\pm$ 136.528

Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama Wbc, Neu ve Hb değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (sırasıyla p değerleri 0,009 - 0,005 - 0,006). Plt değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,130). Tedaviye yanıtlu grupta Wbc ve Neu değerleri daha fazlaydı. Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt alınamayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Wbc, Neu, Hb ve Plt değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt alınan 11 hastadan yedisinin r-IPSS skoru yapılabildi. Üç (%42,9) hasta orta risk, üç (%42,9) hasta yüksek risk, bir (%14,2) hasta çok yüksek risk grubundaydı. Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt alınamayan 15 hastadan yedisinin r-IPSS skoru yapılabildi. Üç (%42,9) hasta orta risk, bir (%14,2) hasta yüksek risk, üç (%42,9) hasta çok yüksek risk grubundaydı.

5. TARTIŞMA

Miyelodisplastik sendromlar, ağırlıklı olarak yaşlı insanlarda ortaya çıkan klonal kök hücre bozukluklarıdır. Patofizyoloji sitogenetik değişiklikleri, gen mutasyonlarını içeren çok adımlı bir süreçtir. Tanı anında yaş 65-70 olup %10'dan azı 50 yaşın altındadır (12). Scott, Bart L ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada ise yaş 70-75, kadın/erkek oranı 0,6 bulunmuştur (61). Çalışmamıza 30'u kadın (%40), 45'i erkek (%60) toplam 75 hasta dahil edildi. Ortalama yaş değeri 71,2 ±9,768, kadın/erkek oranı 0,66 idi. Literatür ile uyumlu bulundu.

Hastalık prognozuna etkisi ve direkt tedavi seçeneklerini etkilemesi nedeniyle genetik verileri MDS için çok önemlidir (62, 63). Çalışmamıza dahil edilen 75 hastadan 15'inin (%20) genetik verilerine ulaşamadı. 60'ının (%80) genetik verilerine ulaşıldı. Diğer çalışmalarda bu oran %70'lerdedir (64, 65). 51 (%85) hastada anomali saptanmadı. Dokuz (%15) hastada genetik anomali mevcuttu. ABD ve İspanya'da büyük popülasyon ile (sırasıyla 1029, 968) yapılan çalışmalarda %45 oranında kromozom anomalisi saptandı (35, 66). Çalışmamızda bir hastada (%11,1) del (13q), bir hastada (%11,1) del (20q), iki hastada (%22,2) +8, bir hastada (%11,1) kompleks anomali, iki hastada (%22,2) -Y, bir hastada (%11,1) del (5q), bir hastada (%11,1) trizomi 21 saptandı. Saptadığımız anomaliler literatür verileri ile benzer çeşitliliktedir (4, 35, 66).

MDS'de risk değerlendirmesi, tedavi seçimi ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Yakın zamana kadar, MDS için en yaygın kullanılan risk sınıflandırma sistemi 1997 Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemiydi (IPSS). 2012'de 10'dan fazla ülkeden 7000'den fazla hastanın analizine dayanan gözden geçirilmiş versiyonu (r-IPSS) yayınlandı (1, 32, 43). Daha geniş sitogenetik anormallik aralığı içermesi, beş risk kategorisine sahip olması, blast kesme noktalarının farklı olması, sitopeni sayısının yanı sıra sitopeni derecelerini de değerlendirmesi nedeniyle çalışmamızda r-IPSS risk skorlama sistemini kullandık. Çalışmamızda r-IPSS skorlaması yapılan 60 hastadan dördü çok düşük risk (%6,7), 40'ı düşük risk (%66,6), sekizi orta risk (%13,3), dördü yüksek risk (%6,7), dördü çok yüksek risk (%6,7) olarak bulundu. Mishra ve arkadaşlarının 2013 yılında, De Swart ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmalar ile benzer bulgular saptadık (67, 68).

Yaş kötü prognozun önemli bir göstergesidir. Ancak genç hastalarda MDS'nin iyi seyirli olduğuna dair yanlış yönlendirme yapabileceği için r-IPSS'ye dahil edilmemiştir. Bununla birlikte yaşa bağlı komorbid durumlar tedavi yanıtı ve sağ kalımı etkiler. Tedavi kararlarında dikkate alınmalıdır (2, 12, 61). Çalışmamızda tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,390/p=0,439$).

Prognostik puanlama sistemlerinde yüksek blast sayıları, düşük Hb, Wbc, Neu ve Plt değerleri kötü prognozun bağımsız göstergesidir (2, 27, 39, 43, 44). Çalışmamızda tedaviye yanıtı olan grupta Wbc ve Neu sayıları daha yüksek bulundu. Yine tedaviye yanıtı olan grupta blast sayıları daha düşük olup, literatürü destekler niteliktedir.

Kikuchi ve arkadaşlarının 2012 yılında, Ades ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada tanı anında yüksek serum ferritin düzeylerinin; Germing ve arkadaşlarının 2005 yılında, Ades ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada tanı anında yüksek LDH düzeylerinin kötü prognostik faktör ile ilişkili olduğunu tespit edildi (12, 69, 70). Bizim çalışmamızda ise gruplar arası ferritin ve LDH değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Anemi düşük riskli MDS hastalarının çoğunda baskın olan sitopenidir. Uzun süren anemi, morbidite artışı ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar. Hastaların birçoğu tekrarlayan eritrosit süspansiyonuna ihtiyaç duyar. Bu da çeşitli organlarda aşırı demir birikimine neden olabilir. Bu aşamada aneminin düzeltilmesi MDS tedavisinde önemli bir basamaktır. Hem retrospektif çalışmalar, hem de daha çok yapılmasına ihtiyaç duyulan prospektif çalışmalar EPO tedavisinin düşük riskli MDS'de anemi için ilk tercih edilen ve etkili bir tedavi olduğunu göstermektedir (7, 49, 51, 52).

Çalışmamızda 49 (%65,3) hasta EPO, 26 (%34,7) hasta hipometilasyon ajanları ile tedavi edildi. EPO alan hastaların 35'inin (%71,4) tedaviye yanıtı vardı, 14'ünün (%28,6) yoktu. EPO tedavisine yanıt veren hastaların %97'si çok düşük ve düşük risk grubunda idi. Fenaux ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada EPO tedavisine yanıt %50 idi (3). Houston ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada EPO tedavisine yanıt %54, Molteni ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada %57, Moyo ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı 1314 deneye içeren 30 çalışmanın meta-

analizinde EPO tedavisine yanıt %57-72 idi (7-9). Mevcut bulgular ile düşük r-IPSS skoru olan hastalarda EPO tedavisinin etkinliğini göstermiş olduk.

Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda iyi performans durumu ve uygun donörleri olan hastalar için yoğun kombinasyon kemoterapisi ve ardından allojenik KİT önerilir. Birçok MDS hastasının yoğun tedavi veya nakil tedavisine uygun olamayacağı göz önüne alındığında yüksek riskli hastalığı olanlarda hipometile edici ajan kullanımı yaygındır. Hem azasitidin hem de desitabin tek başına destekleyici bakıma kıyasla lösemik dönüşüme karşı iyi yanıt sağlamaktadır. Bu ajanlar şu anda yüksek riskli MDS vakalarının çoğunda birinci basamak tedavidir (3, 71, 72).

Çalışmamızda hipometilasyon ajanı alan hastaların 11'inin (%42,3) tedaviye yanıtı vardı, 15'inin (%57,7) tedaviye yanıtı yoktu. Linoel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipometilasyon ajanlarına yanıt oranı %51'di (73). Fenaux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hipometilasyon ajanlarına yanıt oranı %45 idi (72). Bulgularımız literatür verileriyle uyumluydu.

Sonuç olarak MDS klinik olarak karmaşık, hem tedavi seçiminde hem de prognozda genetik çalışmanın yapılması gereken bir hastalıktır. Hemen tüm prognostik skorlamalar sitogenetik verilere dayanmaktadır. Hastaların yaş dolayısıyla komorbid durumları da göz önüne alınarak tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Ancak tedaviye yanıt oranları literatürde çok çeşitlidir. Bu nedenle tedavi yanıt değerlendirilmesinde daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 30'u kadın (%40), 45'i erkek (%60) toplam 75 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaş değeri $71,2 \pm 9,768$ idi. Kadın/erkek oranı 0,66 bulundu.
2. Çalışmaya dahil edilen 75 hastadan 60'ının genetik verilerine ulaşıldı. 51 (%85) hastada anomali saptanmadı. Dokuz (%15) hastada genetik anomali mevcuttu.
3. r-IPSS skorlaması yapılan 60 hastadan dördü çok düşük risk (%6,7), 40'ı düşük risk (%66,6), sekizi orta risk (%13,3), dördü yüksek risk (%6,7), dördü çok yüksek risk (%6,7) olarak bulundu.
4. 60 hastanın WHO sınıflaması yapıldı. 35 hasta MDS-SLD, üç hasta MDS-MLD, 16 hasta MDS-EB-1, dört hasta MDS-EB-2, bir hasta izole del (5q) MDS, bir hasta MDS-U olacak şekilde sınıflandırıldı. Halka sideroblastlar bakılamadığından dolayı MDS-RS değerlendirilemedi.
5. 29 hasta (%38,7) tedaviye yanıtızsız, beş hasta (%6,7) kısmi yanıt, 41 hasta (%54,7) tam yanıt bulundu. Kısmi ve tam yanıt hastalar bir grup, tedaviye yanıtızsız hastalar diğer grup olacak şekilde iki grup oluşturuldu. Tedaviye yanıt veren 46 hasta, tedaviye yanıt vermeyen 29 hasta vardı.
6. Tedaviye yanıt hastalarının 26'sı erkek (%56,5), 20'si kadın (%43,5) idi. Tedaviye yanıtızsız hastaların 19'u erkek (%65,5), 10'u kadın (%34,5) idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p: 0,439$).
7. Tedaviye yanıt hastalarının ortalama yaşı $70,37 \pm 8,562$ idi. Tedaviye yanıtızsız hastaların ortalama yaşı $72,52 \pm 11,463$ olup, yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,390$).
8. İki grubun blast sayıları, Neu, Wbc, Hb, monosit değerleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p: 0,002$ $p: 0,31$ $p: 0,28$ $p: 0,22$ $p: 0,36$). Tedaviye yanıt grupta Wbc, Neu ve monosit sayıları daha yüksekti. Tedaviye yanıtızsız grupta blast sayıları daha yüksekti. İki grup arasında MCV, Plt, lenfosit, Vitamin b12, folik asit, ferritin, LDH değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

9. 49 (%65,3) hasta EPO, 26 (%34,7) hasta hipometilasyon ajanları ile tedavi edildi. EPO alan hastaların 35'inde (%71,4) tedaviye yanıt vardı, 14'ünde (%28,6) yoktu.

10. EPO tedavisine yanıt veren 35 hastadan 34'ünün r-IPSS skoru yapılabildi. Üç (%8,8) hasta çok düşük risk, 30 (%88,2) hasta düşük risk, bir (%2,9) hasta orta risk grubundaydı. EPO tedavisine yanıt alınamayan 14 hastadan 12'sinin r-IPSS skoru yapılabildi. Bir (%8,3) hasta çok düşük risk, 10 (%83,4) hasta düşük risk, bir (%8,3) hasta orta risk grubundaydı.

11. Hipometilasyon ajanları alan hastaların 11'inde (%42,3) tedaviye yanıt vardı, 15'inde (%57,7) yoktu.

12. Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama Wbc, Neu ve Hb değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (sırasıyla p değerleri 0,009 - 0,005 - 0,006). Plt değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,130). Tedaviye yanıtlu grupta Wbc ve Neu değerleri daha fazlaydı. Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt alınamayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Wbc, Neu, Hb ve Plt değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

13. Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt alınan 11 hastadan yedisinin r-IPSS skoru yapılabildi. Üç (%42,9) hasta orta risk, üç (%42,9) hasta yüksek risk, bir (%14,2) hasta çok yüksek risk grubundaydı. Hipometilasyon ajanları ile tedaviye yanıt alınamayan 15 hastadan yedisinin r-IPSS skoru yapılabildi. Üç (%42,9) hasta orta risk, bir (%14,2) hasta yüksek risk, üç (%42,9) hasta çok yüksek risk grubundaydı.

7. KAYNAKÇA

1. Cazzola M. Myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1358-74.
2. Veryaskina YA, Titov SE, Kovynev IB, Pospelova TI, Zhimulev IF. Prognostic markers of myelodysplastic syndromes. *Medicina*. 2020;56(8):376.
3. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*. 2020;189(6):1016-27.
4. Kawankar N, Rao Vundinti B. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome: an overview. *Hematology*. 2011;16(3):131-8.
5. Steensma DP, editor *Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
6. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat. *American journal of hematology*. 2016;91(1):76-89.
7. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Annals of hematology*. 2008;87:527-36.
8. Molteni A, Riva M, Greco R, Nichelatti M, Ravano E, Marbello L, et al. Verifying Hellström-Lindberg score as predictive tool for response to erythropoietin therapy according to the “International Working Group” criteria, in anemic patients affected by myelodysplastic syndrome: a monocentric experience. *International journal of hematology*. 2013;97(4):472-9.
9. Houston BL, Jayakar J, Wells RA, Lenis M, Zhang L, Zhu N, et al. A predictive model of response to erythropoietin stimulating agents in myelodysplastic syndrome: from the Canadian MDS patient registry. *Annals of hematology*. 2017;96(12):2025-9.
10. Derissen EJ, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: azacitidine and decitabine. *The oncologist*. 2013;18(5):619-24.
11. Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, Sonbol MB, Damlaj M, Wang Z, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Systematic reviews*. 2018;7(1):1-9.
12. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 2014;383(9936):2239-52.
13. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(19):1872-85.
14. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*. 2012;125(7):S2-S5.
15. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematology/Oncology Clinics*. 2010;24(2):287-94.
16. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *ASH Education Program Book*. 2002;2002(1):136-61.

17. Invernizzi R, Quaglia F, Della Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2015;7(1).
18. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2496-506.
19. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(25):2691.
20. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241-7.
21. Jung S-H, Kim Y-J, Yim S-H, Kim H-J, Kwon Y-R, Hur E-H, et al. Somatic mutations predict outcomes of hypomethylating therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Oncotarget*. 2016;7(34):55264.
22. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(9):1513-21.
23. Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(12):849-59.
24. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(27):3376.
25. Hou H-A, Tsai C-H, Lin C-C, Chou W-C, Kuo Y-Y, Liu C-Y, et al. Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. *Blood cancer journal*. 2018;8(4):1-13.
26. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1982;51(2):189-99.
27. Vardiman J. The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond. *Leukemia research*. 2012;36(12):1453-8.
28. Bennett JM, editor A comparative review of classification systems in myelodysplastic syndromes (MDS). *Seminars in oncology*; 2005: Elsevier.
29. Bennett JM. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2016;16(11):607-9.
30. Hong M, He G. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. *Journal of translational internal medicine*. 2017;5(3):139-43.

31. Zhang Y, Wu J, Qin T, Xu Z, Qu S, Pan L, et al. Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(12):2875-82.
32. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2018;93(1):129-47.
33. Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Hołowiecka BS, Wiater E, et al. Demographic, hematologic, and clinical features of myelodysplastic syndrome patients: Results from the first polish myelodysplastic syndrome registry. *Acta haematologica*. 2015;134(2):125-34.
34. Mohammad AA. Myelodysplastic syndrome from theoretical review to clinical application view. *Oncology reviews*. 2018;12(2).
35. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, Woda B, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer*. 2008;113(12):3331-40.
36. Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia research*. 2007;31(6):727-36.
37. Valent P, Orazi A, Steensma DP, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. 2017;8(43):73483.
38. Valent P, Horny HP. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *European journal of clinical investigation*. 2009;39(7):548-53.
39. Garcia-Manero G. Prognosis of myelodysplastic syndromes. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2010;2010(1):330-7.
40. Nazha A, Al-Issa K, Hamilton B, Radivoyevitch T, Gerds A, Mukherjee S, et al. Adding molecular data to prognostic models can improve predictive power in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31(12):2848-50.
41. Nazha A, Komrokji RS, Garcia-Manero G, Barnard J, Roboz GJ, Steensma DP, et al. The efficacy of current prognostic models in predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes at the time of hypomethylating agent failure. *Haematologica*. 2016;101(6):e224.
42. Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, Seastone D, Patel B, Gerds A, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2016;30(11):2214-20.
43. Nazha A, Sekeres MA. Improving prognostic modeling in myelodysplastic syndromes. *Current hematologic malignancy reports*. 2016;11(6):395-401.

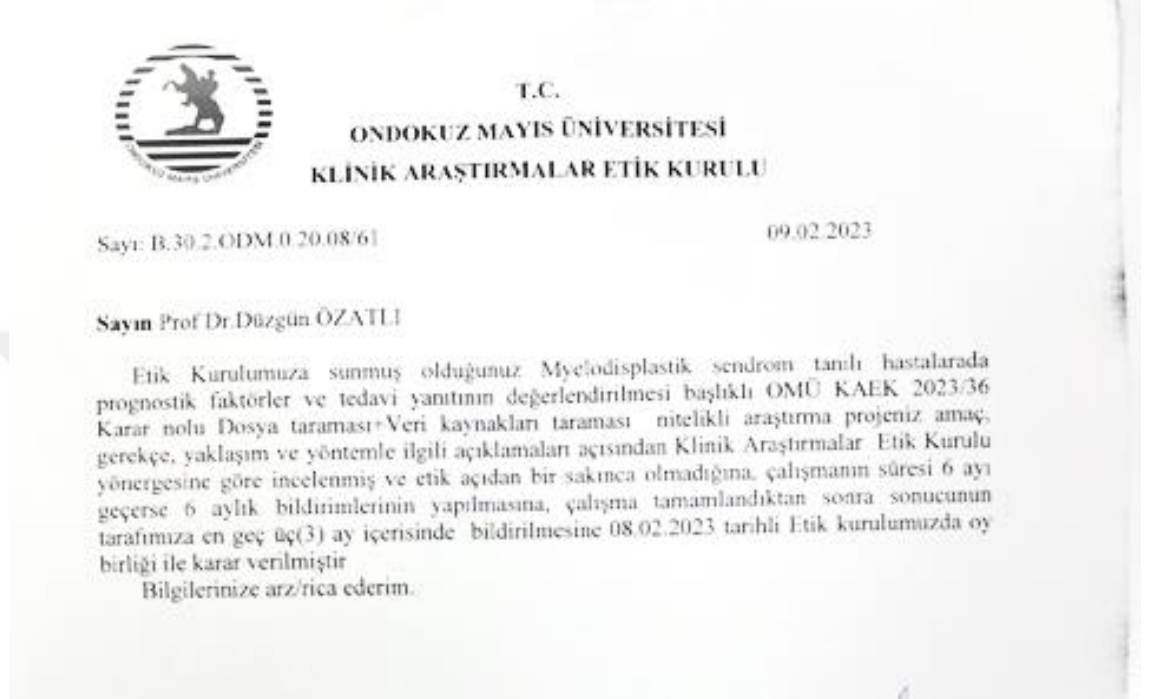
44. Zeidan AM, Smith BD, Komrokji RS, Gore SD. Prognostication in myelodysplastic syndromes: beyond the International Prognostic Scoring System (IPSS). *The American journal of medicine*. 2013;126(4):e25.
45. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(5):1405-13.
46. Weinberg OK, Hasserjian RP, editors. *The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes*☆. *Seminars in hematology*; 2019: Elsevier.
47. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(5):754-62.
48. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(5):1-7.
49. Aloe Spiriti M, Petti M, Latagliata R, Avvisati G, Gregoris Cd, Proia S, et al. Is recombinant human erythropoietin treatment in myelodysplastic syndromes worthwhile? *Leukemia & Lymphoma*. 1993;9(1-2):79-83.
50. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
51. Hellström E, Birgegård G, Lockner D, Helmers C, Öst Å, Wide L. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin. *European journal of haematology*. 1991;47(5):355-60.
52. Stein RS. The role of erythropoietin in the anemia of myelodysplastic syndrome. *Clinical Lymphoma*. 2003;4:S36-S40.
53. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2014;164(4):503-25.
54. Komrokji RS, List AF, editors. *Role of lenalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes*. *Seminars in oncology*; 2011: Elsevier.
55. Abou Zahr A, Aldin ES, Komrokji RS, Zeidan AM. Clinical utility of lenalidomide in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Journal of blood medicine*. 2015;6:1.
56. Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):516.
57. Xie M, Jiang Q, Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1392 participants. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15(1):22-8.

58. Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(25):6296-303.
59. Komrokji RS, DeZern AE, Zell K, Al Ali NH, Estling C, Zimmerman C, et al. Validation of International Working Group (IWG) response criteria in higher-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium (MDS CRC). *Blood*. 2015;126(23):909.
60. Bewersdorf JP, Grimshaw A, Platzbecker U, Fenaux P, Sekeres MA, Zeidan AM, et al. International Working Group (IWG) Response Criteria and Association with Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Hypomethylating Agents-a Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9811-2.
61. Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes. *Annual review of medicine*. 2010;61:345-58.
62. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2007;110(13):4385-95.
63. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(15):1963.
64. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011;117(24):5529-37.
65. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic syndrome in Pakistan: Clinicohematological characteristics, cytogenetic profile, and risk stratification. *Turkish Journal of Hematology*. 2018;35(2):109.
66. Sole F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *haematologica*. 2005;90(9):1168-78.
67. Mishra A, Corrales-Yopez M, Ali NA, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Zhang L, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology*. 2013;88(7):566-70.
68. de Swart L, Smith A, Johnston TW, Haase D, Droste J, Fenaux P, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *British journal of haematology*. 2015;170(3):372-83.
69. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, Sato T, Murase K, Kawano Y, et al. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *International journal of hematology*. 2012;95:527-34.

70. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*. 2005;19(12):2223-31.
71. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(5):1099-109.
72. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The lancet oncology*. 2009;10(3):223-32.
73. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011;117(12):2697-702.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



Ek 2. Orijinallik Raporu

Dr. Pelin KARAATA AYDIN[6774].docx

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet	312 words — 4%
2	www.thd.org.tr Internet	288 words — 4%
3	acikders.ankara.edu.tr Internet	51 words — 1%
4	tkb.dergisi.org Internet	40 words — 1%
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet	37 words — < 1%
6	libratez.cu.edu.tr Internet	29 words — < 1%
7	diclemedj.org Internet	27 words — < 1%
8	www.halksagligiokulu.org Internet	26 words — < 1%
9	docplayer.biz.tr Internet	23 words — < 1%
10	molecularcytogenetics.biomedcentral.com Internet	