



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARI, TEDAVİ
YANITLARI İLE SAĞKALIM DURUMLARI**

DR. MURAT TOZMAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2023

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**MİYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR BULGULARI, TEDAVİ
YANITLARI İLE SAĞKALIM DURUMLARI**

DR. MURAT TOZMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

İZMİR

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış, sabrından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Şerife Solmaz hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Servet Akar ve diğer tüm hocalarıma,

Hayatımın her anında bugünlere başarıyla gelmemi sağlayan, maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Araştırmanın gerekçesi/ amacı: Hastanemizde son 14 yılda (Ocak 2008-Mart 2022) başvurarak Myelodisplastik Sendrom tanısı almış hastaların; klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi yanıtları ile sağkalım durumlarını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MateryelMetod: Son 14 yılda hastanemiz hematoloji kliniğine başvurmuş ayaktan ve yatarak tedavi almış, tedavi ve takip süreci hastanemizde devam etmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Hastaların tedavi ve takip sürecindeki klinik, laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları ile sağkalım durumlarını etkileyen faktörler arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

Bulgular: MDS tanısı alan 142 hastanın median yaş 70 olup (min 36 - max 91), 77'si (%54) erkek, 65'i (%46) kadındı. 65 yaş altı 68 hasta (%48) olup, 65 yaş üstü 74 hasta (%52) olduğu görüldü. 11 (%8) hastanın 50 yaş altı olduğu bulundu.

WHO 2016 MDS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 46 hastanın MDS Tek sıra displaziye sahip (%32.4), 19 hasta Ring sideroblastik MDS (%13.4), 11 hasta MDS çok sıra displazili (%7.7), 24 hasta MDS EB-1 (%17), 24 hasta MDS-EB2 (%17), "11 hasta CMML-1 (%7.7) ve 7 hasta MDS 5q (%4.8) di. Bu veriler ışığında, 83 hastanın (%58.5) düşük riskli MDS ve 59 hastanın (%41.5) ise yüksek riskli MDS grubunda olduğu görüldü. Düşük ve yüksek risk gruplarına göre sağkalım analizi yapıldığında, düşük riskli MDS alt grupta istatistiksel anlamlı şekilde ($p=0.002$) sağkalım daha uzundu.

65 yaş altı , sitogenetik iyi risk grubu , blast yüzdesi düşük , tanı anı hb 10gr/dl üstünde , lökosit sayısı normal olanlar, trombosit sayısı 50. 000/ mm³ üstünde olan hastalar; 65 yaş üstü , sitogenetik kötü risk grubu, blast yüzdesi yüksek, hb değeri 10 gr/dl'nin altında olanlar, lökopeni veya lökositozu olanlar, trombosit sayısı 50. 000/ mm³ altında olan hastalara göre istatistiki anlamlı şekilde ortalama genel sağkalımı daha uzun bulundu.

Literatür verileri göz önüne alınarak yeniden gruplandırma yapıldığında yani RLD'ye göre 3 grup oluşturulduğunda; RLD 2 ve 3 bir gruba alındığında ise, RLD 2-3 olan grubun sağkalımı 48±7 ay (34-63 ay) olup RLD 0 ve 1 hasta grubundan belirgin daha kısaydı.

Hastalarımızın aldığı tedavilere bakıldığında; 73 hastanın eritroid stimulan ajan tedavisi aldığı görüldü. EPO tedavileri incelendiğinde; 33 hastanın (%23.2) darbopoetin, 14 hastanın (%9.9) EPO-β, 12 hastanın (%8.5) EPO-α ve 14 hastada (%9.9) en az iki EPO tedavi seçeneği kullanılmıştı. 7 hastada (%5) destek kan ürünü (ERT, Trombosit) ve G-CSF tedavisi kullanılmıştı. Yüksek riske sahip 45 hastada (%31.6) hipometilize edici ajan ile tedavi uygulanmıştı. 22 hasta (%15.5) Azasitidin, 9 hasta (%6.3) Desitabin tedavisi almış ve 14 hastada (%9.8) AZA-Desitabin sıra ile kullanmıştı. 5Q pozitif 3 hasta (%2.1) lenalidomid tedavisi almış, 1 hastada (%0.7) eltrombopag tedavisi kullanılmıştı. 13 hasta (%9.1) ise tedavisiz izlemdeydi.

142 hastadan 92' si ölmüş (%65) ve 50 hasta (%35) sağdı. 5 yıllık OS %40 olup, median sağkalım mean 63±5 ay (min 53, max 73 ay) olarak bulundu

Sonuç:Düşük riskli MDS hastaları destek transfüzyonlar, demir şelasyon tedavileri ve eritroidstimulan ajanlar (epoetinalfa,beta veya darbopoetin) ile hastaların transfüzyon ihtiyacı azalmakta, hayat kalitesi iyileşmekte ve sağkalım süreleri uzamaktadır. Yine literatür ve bizim verilerimizde de, EPO tedavilerinin birbirine üstünlüğü olmayıp tedavi yanıtları benzerdir. Yüksek riskli hastalarımızda tedavi hedeflerimiz sağkalımı uzatmak, lösemik dönüşümü azaltmak ve hayat kalitesini arttırmaktır. Bu amaçla kullanılan temel tedavi hipometilize edici ajanlar olan azasitidin ve desitabin tedavileridir. Bizim yüksek riskli MDS hastalarımızın da temel tedavi seçeneği HMA’ lar olup hastalarımızda literatür verilerini destekler sağkalım avantajı sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik Sendrom , Sağkalım , Tedavi

ABSTRACT

Objectives: Patients diagnosed with Myelodysplastic Syndrome in the last 14 years (January 2008-March 2022) in our hospital; The aim of this study was to evaluate the factors affecting the clinical and laboratory findings and treatment responses and survival.

Material and Method: Patients who have applied to the hematology clinic of our hospital in the last 14 years, have received outpatient and inpatient treatment, and whose treatment and follow-up process has continued in our hospital will be included in the study. The relationship between the clinical, laboratory findings, treatment responses of the patients in the treatment and follow-up process, and the factors affecting their survival will be evaluated.

Results: Median age of 142 patients diagnosed with MDS was 70 (min 36 - max 91), 77 (54%) were male and 65 (46%) were female. There were 68 patients (48%) under the age of 65, and 74 patients (52%) over the age of 65. It was found that 11 (8%) patients were under 50 years of age.

When evaluated according to WHO 2016 MDS classification, 46 patients had MDS single-row dysplasia (32.4%), 19 patients had Ring sideroblastic MDS (13.4%), 11 patients had MDS multilineage dysplasia (7.7%), 24 patients had MDS EB-1 (17%), 24 patients were MDS-EB2 (17%), “11 patients were CMML-1 (7.7%) and 7 patients were MDS 5q (4.8%). were found in the high-risk MDS group. When survival analysis was performed according to low and high risk groups, survival was statistically significantly ($p=0.002$) longer in the low risk MDS subgroup.

Patients under 65 years of age, in the good cytogenetic risk group, low blast percentage, hb above 10gr/dl at the time of diagnosis, normal leukocyte count, and platelet count above 50,000/mm³; The mean overall survival was found to be statistically significantly longer than the patients over 65 years of age, in the cytogenetic poor risk group, with high blast percentage, with an HB value below 10 g/dl, with leukopenia or leukocytosis, and with a platelet count below 50,000/mm³.

When regrouping is done considering the literature data, that is, when 3 groups are created according to RLD; When RLD 2 and 3 were included in a group, the survival of the RLD 2-3 group was 48±7 months (34-63 months), which was significantly shorter than the RLD 0 and 1 patient group.

Considering the treatments received by our patients; It was observed that 73 patients received erythroid stimulating agent treatment. When EPO treatments are examined; Darbopoetin was used in 33 patients (23.2%), EPO-β in 14 patients (9.9%), EPO-α in 12 patients (8.5%), and at least two EPO treatment options in 14 patients (9.9%). Supplementary blood product (ERT, Platelet) and G-CSF treatment were used in 7 patients (5%). Forty-five (31.6%) high-risk patients were treated with a hypomethylating agent. 22 patients (15.5%) received Azacitidine, 9 patients (6.3%) decitabine, and 14 patients (9.8%) used AZA-Decitabine, respectively. 5Q positive 3 patients (2.1%) were treated with lenalidomide, and 1 patient (0.7%) was treated with eltrombopag. 13 patients (9.1%) were followed up without treatment.

Of 142 patients, 92 (65%) died and 50 (35%) survived. The 5-year OS was 40%, and the median survival was found to be 63±5 months (min 53, max 73 months)

Conclusion: Supportive transfusions, iron chelation treatments and erythroid stimulating agents (epoetin alfa, beta or darbopoetin) reduce the need for transfusions, improve quality of life and prolong survival in low-risk MDS patients. Again, in the literature and our data, EPO treatments are not superior to each other, and treatment responses are similar. Our treatment goals in our high-risk patients are to prolong survival, reduce leukemic conversion, and improve quality of life. The main treatment used for this purpose is azacitidine and decitabine treatments, which are hypomethylating agents. The main treatment option for our high-risk MDS patients is HMAs, and literature data supports our patients, providing a survival advantage.

Keywords: Myelodysplastic Syndrome , Survival , Treatment

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	III
Özet.....	IV
Abstract.....	VII
İçindekiler.....	X
Kısaltmalar.....	XII
Tablo Listesi.....	XIV
Şekil Listesi.....	XVI
Etik Kurul Onayı	XVII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Tanım.....	4
2.2 Patofizyoloji.....	5
2.3 Klinik.....	7
2.4 Epidemiyoloji.....	7
2.5 Patolojik Bulgular	8
2.5.1 Tam Kan Sayımı.....	8
2.5.2 Periferik Yayma.....	8

2.5.2Kemik İliği Aspirasyon Ve Biyopsisi.....	10
2.5.3Akım Sitometri.....	10
2.5.4 Kromozomal Anomaliler.....	10
2.5.5 Gen Mutasyonları.....	13
2.6Tanı.....	13
2.7Ayırıcı Tanı.....	15
2.8Sınıflama.....	18
2.9MDS’dePrognoz.....	20
2.9.1 Diğer Prognostik Özellikler.....	24
2.10 Tedavi.....	25
2.10.1 Düşük Riskli MDS Tedavisi.....	26
2.10.2Yüksek riskli MDS Tedavisi.....	28
2.10.3 Destek Tedavi.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	65
6.SONUÇ	74
7.KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR

MDS:	Myelodisplastik Sendromlar
IPSS:	International Prognostic Scoring System
R-IPSS:	Revised International Prognostic Scoring System
WHO:	World Health Organization
WPSS:	Classification-based Prognostic Scoring System
AML:	Akut Miyelositer Lösemi
FISH:	Floresan in Situ Hibridizasyon
RT-PCR:	Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
EÜİ:	Eritropoetin Uyarıcı İlaç
EPO:	Eritropoetin
RDW:	Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
MCHC:	Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
ALIP:	Abnormally Localized Immature Precursors
KMML:	Kronik Myelomonositer Lösemi
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
XLSA:	X'e Bağlı Sideroblastik Anemi
İCUS:	Önemi Belirsiz İdiyopatik Sitopeni

CCUS:	Önemi Belirsiz Klonal Sitopeni
PMF:	Primer Miyelofibroz
AA:	Aplastik anemi
PNH:	Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
CHIP:	Belirsiz Potansiyelin Klonal Hematopoezi
MDS-SLD:	Myelodisplastyc Syndrom-Single Lineage Dysplasia
MDSMLD:	Myelodisplastyc Syndrom-Single Multiple Dysplasia
MDS-RSSLD:	Myelodisplastyc Syndrom -ring sideroblast-lineage dysplasia
MDS-RS-MLD:	Myelodisplastyc Syndrom-ring sideroblast-multilineage dysplasia
MDS-EB-1:	Myelodisplastyc Syndrom-excess blast-1
MDS-EB-2:	Myelodisplastyc Syndrom-excess blast-2
MDS-U:	Myelodisplastyc Syndrom-unclassified
Allo-HKHN:	Allojenik Hematolojik Kök Hücre Nakli
G-CSF:	Granülosit Koloni Stimülan Faktör
ATG:	Anti-Timosit Globulin
HMA:	Hipometile Edici Ajanlar
TPO-RA:	Trombopoetin Reseptör Agonisti
OS:	Median Genel Sağkalım
FDA:	Food and Drug Administration

TABLO LİSTESİ

Tablo1: Miyelodisplastik Sendromlar Predispozan Faktörler Ve Epidemiyolojik Açıklamalar	6
Tablo 2: PeriferikKan Yaymasında İzlenen Morfolojik Anomaliler.....	9
Tablo 3: Kemik İliğinde İzlenen Morfolojik Anomaliler.....	11
Tablo 4: MDS’deSık İzlenen Kromozomal Anomaliler.....	12
Tablo 5: MDS’deNokta Mutasyonlar, Sıklıkları ve Klinik Etkileri.....	14
Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü (2016) MDS Sınıflaması.....	18
Tablo 7: UluslararasıPrognostik Puanlama Sistemi (IPSS), IPSS’yeGöre Genel Sağkalım ve LösemiyeDönüşüm Olasılığı.....	20
Tablo 8: IPSS ve Yaşa Göre Ortanca Sağkalımlar.....	21
Tablo 9: Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (R-IPSS).....	22
Tablo 10: Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS).....	23
Tablo 11: Riske Göre MDS Sınıflaması.....	25
Tablo 12: EUİ Kararı ÖncesiTransfüzyon Gereksinimi ve Serum EPO Düzeyine Göre PuanlamaSistemi.....	26
Tablo 13: Hasta Karakteristikve Laboratuvar Bulguları.....	35
Tablo 14: Tanı Hemogram Sonuçlarına Göre Sitopenive Blast Durumu.....	36
Tablo 15: WHO Sınıflamasına Göre MDS Sınıflaması.....	37

Tablo 16: Sitogenetik Sonuçları.....	38
Tablo 17: FİSHSonuçları.....	38
Tablo 18: SitogenetiğeGöre Risk Sınıflaması.....	39
Tablo 19: IPSS ‘e Göre Risk Skor Durumları.....	39
Tablo 20: WPSS’ e Göre Risk Skor Durumları.....	40
Tablo 21: Kemik İliği Sellüleriteve RLD Durumları.....	41
Tablo 22: Hastaların KomorbiteDurumları.....	42
Tablo 23: Hastaların Aldığı Tedaviler.....	43
Tablo 24: Düşük Ve Yüksek Riskli Gruptaki Hastaların Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Verileri.....	44
Tablo 25: EPO Tedavi Yanıt Zamanları.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Düşük Riskli MDS Hastalarının Toplam Sağkalım Eğrisi.....	47
Şekil 2:EPO Tedavilerine Göre Sağkalım Durumları.....	48
Şekil 3:Yüksek Riskli MDS Hastalarının Toplam Sağkalım Eğrisi.....	49
Şekil 4:Yüksek Riskli MDS Hastalarının Tedavilerine Göre Sağkalım Durumu.....	50
Şekil 5:Tüm Hastaların Toplam Sağkalım Durumu (OS).....	51
Şekil 6:Risk Gruplarına Göre Sağkalım Durumu.....	52
Şekil 7:Cinsiyete Göre Sağkalım.....	53
Şekil 8:65 Yaş Altı ve 65 Yaş Üstü Sağkalım Eğrisi.....	54
Şekil 9:Sitogenetik Riske Göre Sağkalım.....	55
Şekil 10:IPSS Skorlarına Göre Sağkalım Durumları.....	56
Şekil 11:WPSS Skoruna Göre Sağkalım Durumları.....	57
Şekil 12:Kemik İliği Sellülerite Durumuna Göre Sağkalım.....	58
Şekil 13:Kemik İliği Fibroze Göre Sağkalım.....	59
Şekil 14:ŞelasyonAlan ve Almayanda Sağkalım.....	60
Şekil 15:Kemik İliği Blast Sayısına Göre Sağkalım.....	61
Şekil 16:Tanı Hb Değerinin Sağkalıma Etkisi.....	62
Şekil 17:Tanı Lökosit Sayısına Göre Sağkalım Durumu.....	63
Şekil 18:Tanı Anı Trombosit Değerlerine Göre Sağkalım Durumları.....	64

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı (23.02.2023 tarih ve 0069 karar numaralı kurul onamı).



1.GİRİŞ

Myelodisplastik sendromlar (MDS), bir veya daha fazla seride sitopeni (yani anemi, nötropeni ve/veya trombositopeni), genetik mutasyonlar ve anormal hücresel olgunlaşma ile kendini gösteren hipermetilasyonların görüldüğü ineffektifhematopoezle giden sıklıkla ileri yaşta görülen klonal bir kök hücre hastalığıdır(1).MDS, hematopoietik kök hücrelerdeki mutasyonlardan köken alır(2-6). Mutasyonların nedeni çoğu hasta için kesin bilinmemektedir, ancak bazı hastalarda sitotoksik kemoterapiye ve/veya iyonlaştırıcı radyasyona (örn. terapi ile ilişkili MDS) veya çevresel toksinler (örn. tütün, benzen) gibi çevresel etkenlere maruz kalma ile ilişkilidir (7)

6 aydan uzun süren açıklanamayan sitopenilerle giden özellikle ileri yaş hastalar MDS açısından değerlendirilmelidir.Hemperiferik kan yayması hem de kemik iliği iledeğerlendirmeyapılmalıdır. Periferik kan yaymasında 200 hücre ve kemik iliğinde 500 hücre değerlendirilmesi önerilir. Hesaplanan blast yüzdesi, bir veya birkaç seride %10'dan fazla displazi olması MDS tanısı için gereklidir. Hafif sitopenileri olan olgularda kemik iliğindeki displazi bulguları da hafif olacağından tanı konulması gecikebilir veya zorlaşabilir. Bu tür durumlarda kemik iliğinden çalışılan konvansiyonel sitogenetik ile kromozomal anomalilerin gösterilmesi klonal bir hastalığın olduğunu ve erken MDS'yi göstermektedir(1).Hem tanı için hem de prognostik açıdan sitogenetik analizin bu grup hastalarda yapılması önemlidir. Konvansiyonel sitogenetik ile %40-50 vakada tanı anında anormal karyotip saptanabilmektedir ve prognozun hesaplanmasında önemli yere sahiptir.. Prognozhesaplamak için birçok puanlama sistemi kullanılsa da en sık tercih edilenler International PrognosticScoringSystem (IPSS), Revised International PrognosticScoringSystem (R-IPSS) ve World HealthOrganization (WHO) Classification-basedPrognosticScoringSystem (WPSS)'dir(8).

MDS çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olup, tanı sırasında ortalama yaş sıklıkla ≥ 65 yıldır ve tedavi ilişkili MDS dışında 50 yaş öncesinde çok nadir görülür (9-11)MDS gelişme riski yaşla birlikte artar. İnsidansı genel toplumda 100.000'de 5 iken, bir

çalışmada <50, 50-59, 60-69, 70-79 ve ≥80 yaşlarındaki bireyler için sırasıyla yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0.5, 5.3, 15, 49 ve 89 olduğu tahmin edilmiştir (12)

MDS klinik olarak kendini spesifik olmayan bulgularla gösterir. Hastaların çoğunda semptom yoktur veya bilinmeyen bir sitopeninin sebep olduğu komplikasyonlar (enfeksiyon, kanam gibi) ile karşımıza gelir. MDS klinik seyir olarak geniş spektrumlu bir hastalıktır. Yavaş ilerleyebileceği gibi hızlı ilerleyip AML'ye dönüşerek yaşam beklentisini ciddi azaltabilir. Periferik kan yaymasında genellikle eritroid ve beyaz kan hücre serilerinde displazi gözlenir. Trombositler genellikle morfolojik olarak normaldir. Hücrelerin ayrıntılı olarak değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi kullanılır. Myeloid olgunlaşmada bozulma genellikle kolayca görülür. Granülositik prekürsörlerin oranı değişkendir. Genellikle artmış granülosit oranı görülür ve myelosit evresinde göreceli olgunlaşma durması görülebilir. Displazi bulgusu içeren periferik kan yayması ve kemik iliğinin morfolojik analizi, MDS tanısında önemli bir faktör olmasına karşın subjektiftir. MDS tanısı uygun kemik iliği ve periferik yaymanın değerlendirilmesine dayalı olarak yapılır. MDS sınıflamasında kromozomal anormalliklerin sitogenetik analizi (revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya floresan in situ hibridizasyon (FISH)) ile yapılır. Sitogenetik analizler MDS prognostik risk grubunu ve tedavisini belirlemede önemli bir faktördür. MDS' de prognozu gösterecek sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi, morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özelliklerin kombinasyonuna dayanarak sınıflandırılmıştır. FAB sınıflama sistemi MDS'li hastaları kısmen, kemik iliğindeki blastların yüzdesine göre alt gruplara ayırır. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS), MDS için en yaygın kullanılan prognostik sınıflandırma sistemidir. Morfoloji, sitopeni ve genetik çalışmaların kombinasyonu ile sınıflama yapılmıştır. IPSS 2012 yılında revize edilmiştir (13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırma sistemi MDS'yi sınıflandırmak için: Displastik seri sayısı, kemik iliği ve periferik kandaki blastların yüzdesi, sitogenetik bulgular, ring sideroblastların yüzdesi, sitopeni sayı ve kriterlerini (Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi [IPSS] kriterlerine göre: Hemoglobin <10 g/dL, Trombositler <100.000/microL,

Mutlak nötrofil sayısı <1800/microL; tüm MDS kategorileri için periferik kan monositleri <1000/microL olmalıdır.) kullanır(14)

MDS için IPSS-R, sitopeninin sayısına ve ciddiyetine, kemik iliği blastlarının yüzdesine ve sitogenetik sapmalara bağlı olarak beş risk grubu tanımlar . Çok düşük, düşük veya orta risk gruplarındaki hastalar, düşük riskli MDS hastaları olarak ve yüksek ve çok yüksek risk grupları, yüksek riskli MDS hastaları olarak kabul edilir, ancak orta risk grubunun belirtileri saptamak için dikkatle izlenmesi gerekir.[15] Düşük riskli ve yüksek riskli hastalara verilecek olan tedavi değişken olup hastalar risk sınıflamasına göre en uygun tedavi seçilerek takip edilebilmektedir. Düşük risk grubundaki MDS hastalarındaki tedavi hedefimiz, semptomları kontrol etmek, yaşam kalitesini artırmak, transfüzyon ihtiyacını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir. İleri derecede güçsüz, ileri yaşta veya eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda sadece destek tedavisi önerilebilir. EUİ (rekombinant EPO veya darbepoetin), del (5q) olmayan düşük riskli hastalarda anemi tedavisinde ilk tercih olmaya devam etmektedir (16).

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Myelodisplastik sendromlar (MDS), bir veya daha fazla seride sitopeni (yani anemi, nötropeni ve/veya trombositopeni), genetik mutasyonlar ve anormal hücrel olgunlaşma ile kendini gösteren hipermetilasyonların görüldüğü ineffektifhematopoezle giden sıklıkla ileri yaşta görülen klonal bir kök hücre hastalığıdır(1). MDS, hematopoietik kök hücrelerdeki mutasyonlardan köken alır(2-6). Mutasyonların nedeni çoğu hasta için kesin bilinmemektedir, ancak bazı hastalarda sitotoksik kemoterapiye ve/veya iyonlaştırıcı radyasyona (örn. terapi ile ilişkili MDS) veya çevresel toksinler (örn. tütün, benzen) gibi çevresel etkenlere maruz kalma ile ilişkilidir (7)

MDS çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olup, tanı sırasında ortalama yaş sıklıkla ≥ 65 yıldır ve tedavi ilişkili MDS dışında 50 yaş öncesinde çok nadir görülür [9-11]MDS gelişme riski yaşla birlikte artar. İnsidansı genel toplumda 100.000’de 5 iken, bir çalışmada <50 , 50-59, 60-69, 70-79 ve ≥ 80 yaşlarındaki bireyler için sırasıyla yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0.5, 5.3, 15, 49 ve 89 olduğu tahmin edilmiştir (12)

Bitkinlik MDS’de en yaygın semptomdur ve bazen hemogloblin düzeyi ile orantısız olarak fazladır. MDS'nin klinik belirtileri değişkendir.Bazı hastalar yorgunluk, enfeksiyon, morarma gibi semptomlarla karşımıza gelirken bazıları asemptomatiktir ve rutin bir tam kan sayımındaki anormallikler nedeniyle başvururlar. MDS’de en yaygın sitopeni anemi olup daha seyrek olarak lökopeni ve trombositopeni görülür. MDS'li hastalarda nötropeni ve granülosit disfonksiyonu ile ilişkili enfeksiyonlar gelişebilir (17)

MDS’nin morfolojik olarak karakteristik özelliği bir ya da birden fazla seride displazi görülmesidir. Bu displastik değişikliklerin MDS lehine değerlendirilebilmesi için serideki hücrelerin displazi eşik değeri olarak %10 ya da fazlasında görülmesi gereklidir. Megakaryositler için bu sınırın yaklaşık %30-40 olması spesifikliğini artırır. Displaziye

myeloblastik hücrelerde artış eşlik edebilir. AML ve MDS ayrımında %20 eşik değeri üzerindeki myeloblast oranı AML tanısı için kriterdir.(16)

Düşük riskli ve yüksek riskli hastalara verilecek olan tedavi değişken olup hastalar risk sınıflamasına göre en uygun tedavi seçilerek takip edilebilmektedir. Düşük risk grubundaki MDS hastalarındaki tedavi hedefimiz, semptomları kontrol etmek, yaşam kalitesini artırmak, transfüzyon ihtiyacını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir. İleri derecede güçsüz, ileri yaşta veya eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda sadece destek tedavisi önerilebilir. EÜİ (rekombinant EPO veya darbepoetin), del (5q) olmayan düşük riskli hastalarda anemi tedavisinde ilk tercih olmaya devam etmektedir (16).

2.2 Patofizyoloji

MDS, hematopoietik kök hücrelerdeki mutasyonlardan kaynaklanır(2-6). Mutasyonların sebebi çoğu zaman bilinmez, ancak bazı hastalarda sitotoksik kemoterapiye ve/veya iyonlaştırıcı radyasyona (örn. terapi ile ilişkili MDS) veya çevresel toksinler (örn. tütün, benzen) gibi çevresel etkenlere maruziyetle ilişkilidir. (7)

Nadiren, kalıtsal genetik anormallikler (örneğin, trizomi 21, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, diskeratozkonjenita ve diğer telomeropatiler, Shwachman-Diamond sendromu, ataksi telenjipektazi) veya diğer hematolojik durumlar (örneğin, paroksizmal noktürnalhemoglobinüri, konjenital nötropeni) MDS gelişimine sebep olabilir.(18) (tablo-1). Yeni genetik teknolojiler sayesinde farklı genetik değişiklikler bulunmuştur ve patogenezi anlamamızı sağlamıştır.

Sürücü mutasyonları, MDS vakalarının >%90'ında mevcuttur. En sık mutasyona uğrayan genler arasında *DNMT3A* , *TET2* , *IDH* genleri, *ASXL1*, *TP53* , *RUNX1* ve 3' RNA birleştirme mekanizmasının bileşenlerini kodlayan genler (örn., *SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* ve *ZRSR2*) bulunur (19-24)

Tablo 1. Miyelodisplastik Sendromlar: Predispozan Faktörler ve Epidemiyolojik Açıklamalar

Kalıtsal Yatkınlık	Edinilen
-Yapısal genetik bozukluklar	-Yaşlılık
Down sendromu (trizomi 21)	-Mutajen maruziyeti
Trizomi 8	Genotoksik tedavi
Ailesel monozomi 7	Alkilatörler
-Nörofibromatozis 1	Topoizomeraz II etkileşimli ajanlar
-Nörofibromatozis2	Gama radyasyonu
-Germ hücreli tümörler (embriyonaldisgenezi)	Beta yayıcılar (örn. radyoaktif P-32)
-Konjenital nötropeni (Kostmann veya Shwachman-Diamond sendromu)	Hematopoetik hücre nakli
-DNA onarım eksiklikleri	Çevresel/mesleki (örn. benzen)
Fanconi anemisi	Tütün kullanımı
Ataksitelanjiektazi	-Aplastik anemi
Bloom sendromu	-Paroksizmal gece hemoglobinüri (PNH)
Kserodermapigmentozum	-Polisitemiavera
Mutajen-detoksifikasyon (GSTq1-null)	-Obezite

2.3Klinik

Bitkinlik MDS'den sık karşılaşılan semptomdur ve bazen hemoglobin düzeyi ile orantısız olarak fazladır. MDS'nin klinik belirtileri farklılık gösterebilir. Bazı hastalar yorgunluk, enfeksiyon, morarma gibi semptomlar gösterirken bazıları asemptomatiktir ve rutin bir tam kan sayımındaki anormallikler nedeniyle karşımıza gelebilirler. MDS'de en yaygın sitopeni anemidir, daha seyrek olarak lökopeni ve trombositopeni saptanır. MDS'li hastalarda nötropeni ve granülosit disfonksiyonu enfeksiyonlarasebep olabilir(17) Anemi ise yorgunluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, anjina, baş dönmesi, kognitif bozukluk olarak semptom verebilir.(25-27).Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları kanama ve ekimoz ile karşımıza çıkar.(28).

Nadiren hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati bulunur (29).

Bakteriyel enfeksiyonlar sıktır ve deri en sık tutulan bölgedir. Fungal, viral ve mikobakteriyel enfeksiyonlar karşılaşılabir de immüsupresif ajanlarla tedavi olmadığında bunlar çok seyrek olarak gözlenir. Otoimmün anormallikler MDS hastalarının yüzde yirmi beş sıklıkta görülebilir(30). MDS'li hastalarda en sık görülen otoimmün durumlar azalan sıklıkla şöyledir:Kronik romatizmal kalp hastalığı , romatoid artrit , pernisiyözanemi,sedef hastalığı ve polimiyaljiromatikadır. Nadiren Sweet sendromu, perikardit, plevral efüzyonlar, cilt ülserasyonları, iritis, miyozit, periferik nöropati ve saf kırmızı hücre aplazisi gözlenir. MDS'li hastalarda deri lezyonları seyrekir. Ancak Sweet Sendromu (akut febrilnötrofilikdermatoz) akut lösemiye dönüşüm için uyarıcı olabilmektedir (31,32).

2.4Epidemiyoloji

MDS çoğu zaman ileri yaşlarda karşılaşılan bir hastalık olup, tanı sırasında ortanca yaş sıklıkla ≥ 65 yıldır ve tedavi ilişkili MDS dışında 50 yaş öncesinde çok nadiren karşılaşılr(9-11)Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır. Sadece izole del(5q) mutasyonu kadınlarda daha

sıklıkla gözlenir(34). MDS gelişme riski yaşla birlikte artma eğilimindedir. İnsidansı genel toplumda 100.000’de 5 iken, bir çalışmada <50, 50-59, 60-69, 70-79 ve ≥80 yaşlarındaki bireyler için sırasıyla yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0.5, 5.3, 15, 49 ve 89 olduğu tahmin edilmiştir (12)Erişkin edinsel kemik iliği yetmezliğinin Amerika’daki en sık nedenidir(33).

2.5Patolojik Bulgular

2.5.1 Tam Kan Sayımı

MDS’de en yaygın sitopeni anemidir daha seyrek olarak lökopeni ve trombositopeni ile karşılaşılır(17). Anemilerin büyük bir kısmı makrositik veya normositik anemidir. Pansitopeni tanı sırasında hastaların yaklaşık yarısında görülür. İzole nütropeni veya trombositopeni görülme sıklığı %5’in altındadır(35).

Eritrositer serideki farklılıklar şu şekildedir;kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), kırmızı hücre boyutunda (anizositoz) artan değişkenliğin belirtisi olarak genellikle artar. Ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) genellikle normal değerdedir ve hemoglobinin hücre boyutuna normal oranını yansıtmaktadır. Anemi sıklıkla uygun olmayan şekilde düşük retikülosit yanıtı ile ilişkili olabilir (36).

Hastaların yaklaşık %50’sinde mutlak nütropeniye sebep olan lökopeni mevcuttur(36). Dolaşımdaki olgunlaşmamış nütrofiller (miyelositler, promyelositler ve miyeloblastlar) bulunabilir ve blastlar lökosit farklılaşmasının yüzde 20’sinden daha azını karşılık gelir.

Olguların yüzde 25’inde trombositopeni mevcuttur ve izole trombositopeni MDS’nin erken bulgusu değildir(37).

2.5.2 Periferik Yayma

Çoğunlukla eritrositler ve lökositlerdeki displastik değişiklikler saptanabilir.Periferik kan yaymasında izlenen morfolojik değişiklikler Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2.PeriferikKan Yaymasında İzlenen Morfolojik Anomaliler	
Hücre serisi	Periferik kan
Eritroid	Ovalomakrositler Eliptositler Akantositler Stomatositler Gözyaşı hücreleri Çekirdekli eritrositler Bazofilik noktalanma Howell-Jolly cisimcikleri
Myeloid	Pseudo-Pelger-Huet anomalisi Granülaritede azalma Granül olmaması (agranülarite) Nükleer çubuklar Hipersegmentasyon Halka şeklinde çekirdek Pseudo-Chediak-Higashi granülleri Döhle cisimcikleri
Megakaryositer	Dev trombositler Hipogranüler veya agranüler trombositler

2.5.3 Kemik İliği Aspirasyonu Ve Biyopsisi

Kemik iliği incelemesi, MDS'nin değerlendirilmesi, teşhisi ve sınıflandırılmasında zorunlu bir belirteçtir. Kemik iliğinde tek veya çok seride displazi bulunabilir ve genellikle hiperselülerite gözlenir(37,38). Bir kemik iliği aspiratının yeterli olması için; 500 hücre diferansiyel sayımı, blastların ve diğer hücrelerin sitolojik değerlendirmesi için yeterli miktarda kemik iliği örneği sağlamalıdır. Displazinin morfolojik kanıtı, displastik değişiklikler belirgin olmadığında ve immünofenotipik yöntemlerle tamamlanabildiğinde sınırlı tekrarlanabilirliğe sahiptir (39,40). Miyeloblastlar artış gösterebilir ancak tanım gereği blast yüzdesi 20' nin altında olmalıdır(36). Miyeloblastlar, yüksek nükleer: sitoplazmik oranı, kolayca seçilebilen nükleoller, ince nükleer kromatin, farklılaşan sitoplazmik bazofili, sitoplazmik granüllerin az olması veya hiç olmaması ve Golgi bölgesinin bulunmaması ile tanımlanır(41,42). Auer çubukları blastlar içinde oldukça seyrek ancak mevcut olduğunda, blast yüzdesinden bağımsız olarak aşırı blastlı MDS için tanısaldır.

Kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler Tablo 3'de yer almaktadır

2.5.4 Akım-Sitometri

Multiparametrik akım-sitometri myeloid veya progenitör hücrelerde anormal farklılaşmayı veya anormal antijen sunumunu gösterir, ayırıcı tanıda yol gösterebilir ve bazı olgularda prognostik bilgi aktarabilir. Akım-sitometri ile klonalite belirlenir ve şüpheli olgularda tanı koymada yardımcıdır(43).

2.5.5 Kromozomal Anomaliler

Kemik iliği hücrelerinde klonal kromozomal anomaliler MDS'li hastaların yaklaşık yarısında bulunur. Belirli kromozomal anomalilerin saptanması, MDS'nin AML'den ayrımında yol göstericidir, MDS'nin sınıflandırılmasında yarar sağlar ve prognostik risk gruplarının belirlenmesinde ve tedavi kararının verilmesinde major faktördür (44). Standart karyotipleme ile ≥ 20 metafaz elde edilememesi riski de göz önünde bulundurulduğunda MDS ilişkili FISH paneli yapılması da önerilir (45).

MDS'de sık izlenen kromozomal anomaliler Tablo 4'de yer almaktadır.

Tablo 3.Kemik İliğinde İzlenen Morfolojik Anomaliler	
Hücre serisi	
Eritroid	Megaloblastoid değişiklikler Nükleer tomurcuklanma Nükleuslar arası köprüleşme Karyoreksis: Nükleer fragmantasyon Multinükleasyon Ring sideroblastlar Sitoplazmik vakuolizasyon
Myeloid	Küçük ya da bazen büyük boyut Nükleo/sitoplazmik uyumsuzluk Myeloid düzeyde olgunlaşma duraksaması Döhle cisimcikleri Auerrod Acayip nükleer şekil Monositoit hücre formunda Artış Olgunlaşmamış prekürsör hücrelerin Anormal yerleşimi (ALIP)
Megakaryositer	Mikromegakaryositler Nükleer hipolobülasyon Büyük mononükleer formlar Çok sayıda ayrık nükleus Multinükleasyon Hipogranülasyon

Tablo 4.MDS’deSık İzlenen Kromozomal Anomaliler (46)

	Kromozomal anomaliler
Dengeli olmayan kromozomal anomaliler	• 7. kromozom kaybı veya del(7q) • del(5q) veya t(5q) • +8 • del 20(q) • -Y • İzokromozom 17p veya t(17p) • 13. kromozom kaybı veya del(13q) • del(11q) • del(12p) veya t(12p) • del(9q) • idic(X)(q13)
Dengeli kromozomal anomaliler	• t(11;16)(q23.3;p13.3) • t(3;21)(q26.2;q22.1) • t(1;3)(p36.3;q21.2) • t(2;11)(p21;q23.3) • inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21.2;q26.2) • t(6;9)(p23;q34.1)
AML’ye özgü olan, MDS tanısını dışlayan kromozomal anormallikler	• (8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (önceki adlandırma AML1-ETO) • inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 • t(15;17)(q22;q21.1); PML-RARA

Bu kromozomal anomalilerden +8, -Y veya del (20q), t(8;21), t(15;17) ve inv16 dışında kalanlar MDS ilişkili kromozomal anomaliler olarak kabul edilirler ve açıklanamayan refrakter sitopenisi olan ancak displazi morfolojik kanıtı olmayan hastalarda MDS tanısını koydururlar.

2.5.6 Gen Mutasyonları

Öncü (driver) mutasyonlar MDS olgularının >%90'ında bulunur. En sık mutasyona uğrayan genler arasında DNMT3A, TET2, IDH genleri, ASXL1, TP53, RUNX1 ve 3 RNA birleştirme (splicingmachinary) birimlerinin bileşenlerini kodlayan genler (örn. SF3B1, U2AF1, SRSF2 ve ZRSR2) bulunur (47,48). Bu mutasyonların, görülme sıklıkları ve klinik prognostik etkileri Tablo 5'te özetlenmiştir.

2.6 Tanı

International Consensus Working Group MDS tanı kılavuzlarında tutarlılık sağlanmasına yardımcı olmak için MDS tanısı için gerekli kriterleri şu şekilde belirlemiştir:

A-Ön Kriterler:

- 1) En az 6 ay süre ile devam eden sitopeniler (spesifik bir karyotipi veya bilineal displazisi olan hastalarda en az 2 ay yeterli)
- 2) Sitopeni ve/veya displaziye yol açabilecek diğer tüm hastalıkların dışlanması

B-MDS ilişkili Kesin Kriterler:

- 1) Bir veya daha fazla kemik iliği hücre serisinde $\geq$ %10 displazi olması
- 2) Blast oranının %5-%19 arasında olması

Spesifik MDS ilişkili anomalilerden biri olması (del5q, del20q, +8, -7/del7q) MDS tanısı için “en az 1 adet B + 2 adet A kriteri” gereklidir (45) DSÖ'ye göre sitopeni sınırları hemoglobin

<10 g/dl (100 g/l), mutlak nötrofil sayısı<1,8*10⁹/L (1800/microL), trombosit 10*10⁹/l(100.000/microL) olarak önerilmiştir.

Tablo 5.MDS’deNokta Mutasyonlar, Sıklıkları ve Klinik Etkileri		
Mutant gen	Bulunma sıklığı (%)	Klinik/prognostik etkisi
TP53	5-15	TP53’teki anomaliler, alkilleyici ajanlara veya radyasyona önceden maruz kalan tedavi ilişkili MDS’li hastalarda daha yaygındır. %5 kompleks karyotipe eşlik eder. Del(5q) olgularının %15-20’sinde saptanabilir. Mutant olmayan tip TP53 kaybı tedaviye direnç ile ilişkilidir ve IPSS risk skorundan bağımsız olarak kötü prognosis ile ilişkilidir.
EZH2	5-10	MDS ve MDS/MPN için bağımsız bir kötü prognostik göstergedir. KMML’de sık görülür (%12)
RUNX1	5-15	Tedaviye ikincil MDS olgularında daha sık görülür ve daha kötü prognoza işaret eder.
RAS	10-35	MDS’deki mutasyonların çoğu NRAS genindedir. Önemi belirsizliğini korumaktadır; bununla birlikte RAS mutasyonları -7/del (7q) (2) ile karakterize edilen MDS ile ilişkilidir
ASXL1	15-25	Toplam sağkalımda azalma ve daha kısa sürede AML’ye progresyon ile ilişkilidir.
SF3B1	18-30	En sık MDS-RARS alt tipinde saptanmaktadır (%65). İyi prognosis göstergesidir.
TET2	15-30	TET2’nin fonksiyon kaybına yol açan mutasyonları, normal olarak ifade edilen genlerin artan metilasyonuna ve susturulmasına neden olur. MDS’de mevcut olduğunda, TET2 mutasyonları daha olumlu bir prognosis ile ilişkilendirilmiştir.
DNMT3A	8-13	Daha kötü genel sağkalım ve AML’ye daha hızlı dönüşümle ilişkilidir.
IDH	Olgu bildirimleri	Kötü prognoza sebep olduğu düşünülmektedir.
SRSF2	12-15	Yaşlı, erkek MDS hastalarında daha sık görülür ve kötü prognosisla ilişkilendirilmiştir
FLT3	nadir	Daha kötü prognosis ile ilişkilendirilmiştir.

2.6 Ayırıcı Tanı

MDS'nin displazi, sitopeni ve/veya klonalite ile ilişkili olan diğer durumlardan ayırt edilmesi önemlidir. Morfolojik displazi her ne kadar önemli olsa da malign veya klonal bir bozukluğu kesin olarak göstermez; beslenme yetersizlikleri, toksik maruziyetler ve ilaçlar gibi malign olmayan nedenleri de içerir. MDS'yi diğer nedenlerden ayırt etmek için, morfolojik bulguların klinik sunum, maruziyet ve aile öyküsü ile ilişkilendirilmesini ve tanının laboratuvar testleri, sitogenetik ve moleküler testlerle doğrulanması gerekir.

B12 vitamini, folat veya bakır eksikliği veya çinko fazlalığı klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri ile MDS'den ayırt edilmelidir. Çok sayıda ilaç, sitopeni veya pansitopeni ile ilişkili bulunmuştur. Arsenik, kurşun, çinko gibi ağır metal maruziyeti ve aşırı alkol tüketimi, klinik öykü ve laboratuvar testleri ile dışlanmalıdır.

Kemoterapötik ajanlar, kotrimoksazol, takrolimus veya mikofenolat mofetil, valproat, gansiklovir, alemtuzumab, izoniazid ve granülosit koloni uyarıcı faktör gibi ajanların displazi ile ilişkili ilaç ve biyolojik ajanların örneklerindendir (50-53). İlaçların sebep olduğu displastik değişiklikler, kemik iliği incelemesinde her üç seride de bulunabilir ve bunlara makrositoz, azalmış nötrofil lobülasyonu ve sitopeniler eşlik edebilir.

Displastik değişiklikler çoğunlukla sebep olan ilacın azaltılmasından veya kesilmesinden sonraki haftalar içerisinde sonlanabilir. İyileşmeyi doğrulamak için bazı durumlarda tekrar kemik iliği incelemesi gereklidir.

HIV enfeksiyonunun varlığı, displastik hematopoez ve değişken derecelerde sitopeni ile ilişkili bulunmuştur; HIV enfeksiyonunu tarama serolojisi ile dışlamak önemlidir. HIV enfeksiyonu ile yaşayan kişilerde displazi ilaçlardan, fırsatçı enfeksiyondan ve/veya HIV'in hematopoetik progenitörler üzerindeki doğrudan etkisinden dolayı gözlenebilir. HIV enfeksiyonu ile yaşayan kişilerde MDS'nin karmaşık sitogenetiğe sahip olma olasılığı fazladır (monozomi 7 ve del(7q) dahil) ve HIV ile enfekte olmayan hastalara oranla daha kısa sağkalım ile ilişkilili bulunmuştur (54). Parvovirus B19 enfeksiyonu, retikülositopeni, eritroblastopeni ve dev pronormoblastlarla ilişkilendirilebilir. Konjenital diseritropoietik anemi

ve Pelger-Huet anomalisi olmak üzere 2 hastalıkta tek başına eritroid soyunda displaziye neden olabilir. Sideroblastik anemiler, hem sentezi ve mitokondriyal fonksiyon anormalliklerinden kaynaklanan edinilmiş ve kalıtsal eritropoietik bozukluklardandır. Halka sideroblastlarının bulunması, edinilmiş bakır eksikliği, ilaçlar, aşırı alkol kullanımı gibi sideroblastik aneminin diğer nedenlerinin dışlanmasını gerektirir.

Kadınlar, ring sideroblastlı MDS ve X'e bağlı sideroblastik anemi (XLSA) ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmelidir.

Önemi belirsiz idiyopatik sitopeni (ICUS) ve önemi belirsiz klonal sitopeni (CCUS): ICUS, belirgin displazi olmaksızın kalıcı sitopenileri, sitopeninin diğer nedenlerinin kanıtlarını ve MDS'nin olası kanıtı olarak kabul edilen spesifik sitogenetik anormalliklerin tamamıdır. İlgili bozukluk, CCUS, MDS kriterlerini karşılamayan klonal bir mutasyonu (yani, MDS'yi tanımlayan bir sitogenetik anormallik olmayan) ve açıklanamayan bir sitopenisi olan, ancak önemli bir displazisi veya başka bir hematolojik neoplazmaya dair başka kanıtları olmayan bir hastayı tanımlar.

Miyelofibroz: Hafif ila orta derecede kemik iliği fibrozuna MDS'li hastalarda sıklıkla rastlanır ve hastalar nadiren primer miyelofibrozu (PMF) hastalardakine benzer şekilde belirgin fibroz gösterir. Pansitopeni her iki durumda da gözlemlenebilir, ancak fibrotik MDS, PMF (Primer Miyelofibrozis)'den bazı yönleriyle ayırt edilebilmektedir. Belirgin displazi varlığı, tanısız kromozomal anormallikler, splenomegali yokluğu fibrotik MDS lehinedir. Ek olarak PMF ve diğer miyeloproliferatif neoplazmalar için tanısız olan mutasyonların yokluğu ile ayırt edicidir. JAK2, CALR veya MPL mutasyonları PMF'li hastaların neredeyse tamamında bulunurken, MDS'de yalnızca vakaların yüzde %5'inde görülen JAK2 mutasyonları gözlenir (55,56,57).

Aplastik anemi (AA)/paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH): MDS'li hastalarda hiperselüler kemik iliğine sıklıkla rastlanır, ancak az da olsa AA'ya benzeyen hipoplastik MDS vardır. Genellikle karakteristik displazi, ring sideroblastları ve/veya karyotipik/moleküler anormallikler MDS'yi AA'dan ayırt etmeye yardımcıdır. Ek olarak, AA

veMDS'li hastaların ikisinde de, PNH'nin özelliği olan küçük glikosilfosfatidilinositolantikor eksikliği olan hücre popülasyonları gözlenebilir fakat az sayıda MDS hastası tipik PNH klinik belirtileri ile karşımıza gelir(58).

MDS ve AA arasındaki genetik ilişki, AA tanılı 439 yetişkin hastanın periferik kan hücreleri üzerinde hedeflenen DNA dizilimi gerçekleştiren bir çalışmada incelendi (59). AA hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde klonal hematopoezgösterilmiştir ve yaklaşık üçte bir hastada MDS ile bağlantılı sürücü genlerinde somatik mutasyonlar bulunmuştur. Ek olarak bu mutasyonlar küçük alt klonlarda bulunmaktaydı ve genellikle myeloid neoplaziye ilerlemenin habercisi değillerdi. ASXL1 ve DNMT3A'daki mutasyonları bu konunun istisnalarıydı çünkü MDS ve akut myeloid lösemiye ilerleme ile ilişkili olması daha muhtemeldi.

Hematolojik malignitelerle ilişkili genlerin somatik mutasyonları“Belirsiz potansiyelin klonal hematopoezi (CHIP)” olarak ifade edilir, fakat hematolojik malignite için başka tanı kriterleri bulunmaz. CHIP'li hastalar MDS, PNH, belirsiz öneme sahip monoklonal gamopati veya monoklonal B hücreli lenfositoz kriterlerini karşılamaz(60).

Akut myeloid lösemi (AML): MDS süreç içerisinde AML'ye dönüşebilir. MDS ve AML ayrımı yapmak için, blast yüzdesine ve/veya AML için tanısal olan belirli sitogenetik/moleküler özelliklerin varlığına bakılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi, yüzde 20'den fazlablast formlarını AMLolarak tanımlamaktadır (49,61). Ek olarak, myeloid sarkom veya aşağıdaki genetik anormalliklerden herhangi birinin varlığı, blast sayısına bakılmaksızın AML için tanısal olarak kabul edilir(49).

t(8;21) (q22;q22) ile AML; RUNX1-RUNX1T1 (önceden AML1-ETO)

inv (16) (p13.1q22) veya t(16;16) (p13.1;q22) ile AML; CBFB-MYH11

Akut promyelositik lösemi (APL), t (15;17) (q24.1; q21.1); PML-RARA

Aşırı blastı sahip MDS ile erken gelişen AMLbiribirinden ayırt edilemeyebilir. 30 günden daha fazlahastayı gözlemlemek bu iki hastalığı daha iyi bir şekilde ayırt edebilir. Genellikle,

periferik kan ve/veya kemik iliği blast yüzdesi, erken gelişen AML'de yükselmeye devam ederve MDS'de nispeten sabit kalmaktadır.

2.8Sınıflama

MDS için DSÖ'nün 2016'da güncellediği sınıflandırma kullanılmaktadır(Tablo 6). DSÖ sınıflaması, tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi için kullanılır. MDS'nin tüm alt grupları için periferik kanda monosit sayısı<1000/ mikrol olmak zorundadır (61).

Güncellenmiş DSÖ sınıflamasında, tüm myeloid neoplazilerde blast yüzdesini hesaplamak için kullanılan payda sadece “eritroid olmayan hücreler” değil, tüm çekirdekli kemik iliği hücreleri sayısının kullanılması önerilmektedir. Bu değişiklik ile daha önceden akut eritroid lösemi olarak tanı alan olguların çoğu artık MDS-artmış blast olarak sınıflandırılmaktadır

Tablo 6.Dünya Sağlık Örgütü (2016) MDS Sınıflaması (61)					
Alt grup	Displas tik seri sayısı	Sitope niler	Kemik iliğinde eritroid seride ring sideroblast oranı (%)	Kİ ve PK blast oranı (%)	Konvensiyonel karyotiplleme ile sitogenetik analiz bulguları
Tek seride displazi ile birlikte (MDS-SLD)	1	1-2	<%15 <%5¶¶	Kİ'de<%5 PK'de<%1 ve auerrod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu
Çoklu seride displazi ile birlikte (MDSMLD)	2 veya 3	1-3	<%15 <%5¶¶	Kİ'de<%5 PK'de<%1 ve auerrod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu
Ring sideroblastla birlikte tek seride displazili (MDS-RSSLD)	1	1-2	<%15 <%5¶¶	Kİ'de<%5 PK'de<%1 ve auerrod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu

Tablo 6 Devamı					
Ring sideroblastla birlikte çoklu seride displazili (MDS-RS-MLD)	2 veya 3	1-3	>%15 >%5 ¶	Kİ'de<%5 PK'de<%1 ve auerrod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu
İzole del (5q) ile birlikte MDS	1-3	1-2	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de<%5 PK'de<%1 ve auerrod olmadan	del (5q) tek veya -7 /del(7q) dışında ek bir anomali olması
Artmışblast oranıyla birlikte (MDS-EB-1)	0-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de%5-9 PK'de%2-4 ve auerrod olmadan	Herhangi bir bulgu
Artmışblast oranıyla birlikte (MDS-EB-2)	0-3	1-2	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de%10-19 PK'de%5-19 ve auerrod olmadan	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U), %1 PK blast ile birlikte	1-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de<%5 PK'de=%1 ve auerrod olmadan	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U), tek seride displazi ve pansitopeni ile birlikte	1	3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de<%5 PK'de=%1 ve auerrod olmadan	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U), sitogenetik anomaliler nedeniyle	0	3	<%15 §	Kİ'de<%5 PK'de=%1 ve auerrod olmadan	MDS için belirleyici anomaliler
Çocukluk çağı refrakter sitopeniler	1-3	1-3	yok	Kİ'de<%5 PK'de<%2	Herhangi bir bulgu

2.9Mds'dePrognoz

İki ana prognostik puanlama sistemi MDS'de validasyonu yapılarak kullanılmaktadır. Bunlar; Uluslararası prognostik puanlama sistemi (IPSS) ve revize edilmiş IPSS (R-IPSS) ,DSÖ prognostik puanlama sistemi (WPSS)'dir.

IPSS ve R-IPSS, MDS'ninprognozu hakkında bilgi sağlayan ve tedavi seçiminde yönlendirici olan en yararlı puanlama sistemleri olarak karşımıza gelmektedir. Tablo 7 ve 8'de IPSS ve Tablo 9'da R-IPSS özetlenmiştir.

IPSS sağkalımı, yaş grubuna göre de ayrıca belirlemiştir (Tablo 8) (62).

WPSS'nin, IPSS'ye göre olumlu yanları hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda kullanılabilmesi veAllojenik hematolojik kök hücre nakli(Allo-HKHN) sonrası da prognostik değere sahip olmasıdır (64). Tablo 10'de WPSS özetlenmiştir.

Tablo 7. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS), IPSS'yeGöre Genel Sağkalım ve Lösemiye Dönüşüm Olasılığı					
Prognostik değişiklikler	Puanlama				
	0	0,5	1	1,5	2
Kİ blast oranı (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip	İyi	Orta	Kötü		--
Sitopeniler	0-1	2-3	-	-	-

Tablo 7 Devamı			
Risk	Toplam puan	Tedavisiz %25 oranında AML'ye progresyon (yıl)	Tedavisiz ortanca sağkalım (yıl)
Düşük	0	9,4	5,7
Orta-1	0,5-1	3,3	3,5
Orta-2	1,5-2	1,1	1,1
Yüksek	2,5 ve üstü	0,2	0,4
Karyotip: İyi: normal karyotip, -Y, del (5q), del (20q); kötü: kompleks karyotip (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri; orta: tüm diğer anomaliler [(t(8;21), inv16, t(15;17) haricinde] Sitopeniler: hemoglobin <10 g/dl (100 g/l), mutlak nötrofil sayısı $<1,8 \times 10^9/L$ (1800/microL), trombosit $10 \times 10^9/l$ (100.000/microL)			

Tablo 8. IPSS ve Yaşa Göre Ortanca Sağkalımlar			
IPSS risk grubu	≤ 60 yaş	>60 yaş	>70 yaş
Düşük	11,8	4,8	3,9
Orta-1	5,2	2,7	2,4
Orta-2	1,8	1,1	1,2
Yüksek	0,3	0,5	0,4

Tablo 9. Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (R-IPSS)(63)

Prognostik değişkenler	Puanlama				
	0	0,5	1	3	4
Sitogenetik	Çok iyi	-	İyi	Kötü	Çok kötü
Kİ blast sayısı (%)	2 ve üzeri	-	2-5	>10	-
Hemoglobin (g/dL)	10 ve üzeri	-	8-10	-	-
Trombosit sayısı (hücre/mikroL)	100 ve üzeri	50-100	<50	-	-
Mutlak nötrofil sayısı (hücre/mikroL)		<0,8	-	-	-

Tablo 9 Devamı			
Risk grupları	R-IPSS	Tedavisiz Ortanca Sağkalım (yıl)	Tedavisiz %25 hastanın AML progresyonuna kadar geçen ortanca süre (yıl)
Çok düşük	1,5 ve altı	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
* Sitogenetik bulgular ve grupları: Çok iyi: -Y, del(11q) İyi: Normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) ile iki anomali Orta: del(7q), +8, +19, i(17q), diğer tek anomaliler, del(5q) veya -7/del(7q) olmadan çift anomaliler veya bağımsız klonlar Kötü: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 7/del(7q) yi içeren ikili anomaliler, kompleks: 3'lü anomaliler Çok kötü: kompleks >3 anomali, AML: Akut myeloid lösemi			

Tablo 10. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)				
Prognostik değişkenler	Puanlama			
	0	1	2	3
Sitogenetik	iyi	Orta	kötü	-
WHO sınıflaması	RCUD RARS MDS izole del(5q)	RCMLD	RAEB-1	RAEB-2
Derin anemi (erkeklerde<9g/dL, kadınlarda< 8 g/dL)	Yok	Var		

Tablo 10 Devamı

Risk gruplar	WPSS	Tanıdan itibaren ortanca sağkalım (ay)	AML'ye progresyona kadar geçen ortanca süre (yıl) ve oranı (%)
Çok düşük	0	11,6	NR ve %3
Düşük	1	9,3	14,7 ve %14
Orta	2	5,7	7,8 ve %33
Yüksek	3-4	1,8	1,8 ve %54
Çok yüksek	5-6	1,1	1 ve %84
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, -Y, del (5q), del (20q); kötü: kompleks karyotip (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri; orta: tüm diğer anomaliler [(t(8;21), inv16, t(15;17) haricinde]			

2.9.1 Diğer Prognostik Özellikler

Yukarıda belirtilen prognostik puanlama sistemlerinde yer alan değişkenler dışında birçok faktör hastalık prognozu üzerinde etkilidir. Fakat bu faktörlerin klinik kullanıma ne şekilde dahil edilebilecekleri henüz belirlenmemiştir. IPSS'den bağımsız olarak eşlik eden hastalıkların sağkalım için önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(65). Yüksek serum ferritin düzeyleri düşük riskli hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir(66). MDS'deki başka bir prognostik özellik, tümör baskılayıcı gen TP53'ün mutasyon ve/veya heterozigot kaybıdır. TP53 alellerindeki bu tür değişiklikler MDS'de, özellikle yaşlı hastalarda ve alkileyici ajanlara maruz kaldıktan sonra sıklıkla kaydedilmiştir(67). Bu

mutasyonlar AML'ye dönüşme riskinde artış ve kısalmış genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(68,69). TP53 mutasyonunun bulunması del (5q) hastalarında lenalidomid tedavisine direnç gelişimi ile ilişkilidir(35). Tedavi ilişkili MDS (t-MDS) tedavi zorluğu oluşturan bir gruptur. Ancak bunun olumsuz sitogenetik ve t-AML arasındaki iyi bilinen ilişkiyi ne ölçüde yansıttığı belirsizdir. MDS'li hastaların %10-20 sinde kemik iliği fibrozisaptanırgrade 2 ve grade 3 fibrozis düşük riskli ve yüksek riskli MDS'de daha kötü prognozla ilişkilidir(70). MDS'deki kötü porgnoz genleri EZH2, RUNX1, NRAS, ASXL1, DNMT3A, IDH2, SRSF2, FLT3, EZH2, ETV6, BCOR iken SF3B1 mutasyonu iyi prognoz genidir. Hipometile edici ajanlara yanıt üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülen genler TET2 ve DNMT3A mutasyonlarıdır.

2.10 Tedavi

Tedavi yaklaşımında öncelikli yaklaşım riskin belirlenmesidir.Riskler düşük risk ve yüksek risk olarak ikiye ayrılmıştır. Tablo 11'de özetlenmiştir. (16)

Tablo 11. Riske Göre MDS Sınıflaması	
Düşük risk	• IPSS'ye göre düşük risk ve orta I risk grubu, • R-IPSS'ye göre çok düşük, düşük ve orta risk grubu, • WPSS'ye göre çok düşük, düşük ve orta risk grubu.
Yüksek risk	• IPSS'ye göre orta II ve yüksek risk grubu, • IPSS'ye göre orta I risk olarak değerlendiren, ancak kompleks sitogenetik bozukluğu, tedaviye ikincil MDS, ağır sitopenisi olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen olgular, • R-IPSS'ye göre orta, yüksek ve çok yüksek risk grubu, • WPSS'ye göre yüksek ve çok yüksek risk grubu.

2.10.1 Düşük Riskli Mds Tedavisi

Düşük risk grubundaki MDS hastalarındaki amacımız, semptomları kontrol etmek, yaşam kalitesini artırmak, transfüzyon ihtiyacını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir. Destek tedavisi ileri derecede güçsüz, ileri yaşta, veya eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda önerilmektedir(71).

Sadece destekleyici bakım tedavisi uygulamak bazı semptomatik hastalar için semptomları yeterince hafifletebilir ve/veya komplikasyonları önleyebilir. Destekleyici bakım, diğer tedavilerin uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın gerektiği kadar devam etmelidir(71).

Del (5q) olmayan düşük riskli hastalarda anemi tedavisinde ilk tercih olarak EUİ (rekombinant EPO veya darbepoetin) kullanılmaktadır. EUİ kullanımı ile elde edilecek yanıtın önceden belirlenebilmesi için Nordik MDS çalışma grubu tarafından geliştirilmiş puanlama sistemi yaygın olarak kullanılır (tablo12)(72).

Tablo 12. EUİ Kararı Öncesi Transfüzyon Gereksinimi ve Serum EPO Düzeyine Göre Puanlama Sistemi			
Transfüzyon gereksinimi	Puan	s-EPO	Puan
<2 ünite eritrosit süspansiyonu/ay	0	<500 U/L	0
2 ve üzeri ünite eritrosit süspansiyonu/ay	1	500 U/L ve üzeri	1
Öngörülen yanıt: 0 puan: %74, 1 puan: %23, 2 puan: %7			

Bir EUİ'ye Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenmesinin eritroid yanıtını önemli ölçüde etkileyip etkilemeyeceği hakkında ortak bir görüş yoktur. Sadece EUİ'ye yetersiz yanıt veren, özellikle serum EPO ≤ 500 mU/mL ve/veya ≥ 15 halkalı sideroblastları olan hastalar için EUİ'ye G-CSF eklemek, kabul edilebilir bir seçenek gibi görülmektedir. Tedaviye G-CSF eklenmesi, eritroid yanıtı artırabilir, fakat ilave toksisite ve maliyet artışı göz ardı edilmemelidir(73,74).

Lenalidomid, 5q delesyonu olan düşük risk MDS hastalarının nüçte ikisinde eritrosit transfüzyon ihtiyacını ortalama 2-3 yılda ortadan kaldırır ve %50-70 oranında sitogenetik yanıt sağlar (75,76). Bu ilacın 5 mg ve 10 mg olmak üzere 2 adet formu vardır. 10 mg/gün'lük form EPO düzeyi yüksek olan hastalarda eritrosit transfüzyon ihtiyacının azaltılmasında, daha iyi sitogenetik yanıt elde edilmesinde ve yan etki yaratmadan yaşam kalitesinin artırmada daha etkili bulunmuştur(75). Bu faydalarından dolayı 21 günlük tedavi 10 mg/gün tedavi dozundan başlanır ve 28 günde bir bu tedavi tekrarlanır. Tedavinin başlangıcından itibaren 8 hafta boyunca haftalık kan sayımı ile trombosit ve nötrofil düzeyleri takip edilmelidir. İlaç ilişkili nötropeni durumu varlığında efektif olan dozu azaltmak yerine G-CSF eklenmesi düşünülmelidir.

EUİ ve lenalidomide dirençli anemide Anti-timosit globulin (ATG) ve siklosporin tedavisi tercih edilir. Düşük riskli, trombositopenin görüldüğü MDS'lerde ATG ve siklosporinle %25-40 oranında yanıt elde edilir. ATG ve siklosporin öncelikle: Sınırlı ES transfüzyonu yapılmış ve tercihen daha önce sınırlı tedavi almış, normal karyotip veya trizomi 8'nin olduğu, 5q delesyonunun olmadığı, kemik iliğinde blast artışının olmadığı ve mümkünse hiposelüler kemik iliğinin olduğu, HLA DR15 genotipi olan hastalarda tercih edilmelidir (77). ATG ile serum hastalığı ihtimali olduğundan tedaviye mutlaka steroid eklenmesi önerilir.

Hipometile edici ajanlar(HMA) olarak azasitidin (AZA) ve desitabinin kullanılabileceği düşük riskli MDS hastaları; 1) sEPO > 500 Ü/L olan, diğer tedavi seçeneklerine uygun olmayan veya tedaviye yanıtı olmayan semptomatik anemisi olan hastalar, 2) Ağır trombositopeni ve nötropenisi olan hastalar 3) sEPO < 500 Ü/L ve EUİ'ye yanıtı olmayan semptomatik anemisi olan hastalar olarak düşünülebilir ancak düşük riskli MDS hastalarında sağkalımı uzatıcı bir

etkileri bulunmamıştır. Hastaların üçte birinde hematolojik yanıt sağlayabilir ve lösemik dönüşüm riskini azaltabilir(16,78,79)HMA'larMDS'ye eşlik eden otoimmün hastalıklarda, steroid dozunun düşürülmesine ve otoimmün hastalıkların tedavisine katkı sağlamaktadır(85).

Trombopoetin reseptör agonisti (TPO-RA)peptid yapılı bir molekül olanRomiplostim,trombopoetin reseptörüne bağlanır veintrasellüler yollar aracılığıyla trombosit üretimini uyarır. Bu molekülsubkutan yoldan uygulanan bir TPO-RA'dır(80). Romiplostimperiferik kanda geçici olarak blast artışına neden olsa daAML'ye progresyon açısından bir risk artışı tespit edilmemiştir(80). İmmün trombositopeni ve aplastik anemi tedavisinde oral yoldan kullanılanTrombopetin reseptör agonisti olan ajan Eltrombopag'dır. Trombositopeninin eklendiği düşük risk MDS'lerde düşük dozlarda kullanımıyla trombosit sayısında artış ve buna bağlı kanama olaylarında azalma izlenmiştir(81). Aplastik anemide kullanımıyla her 3 seride artış gözlenmiş olsa daMDS'dekiveriler ek çalışmalar gerektirir(82).

Allojeneikhematopoietik kök hücre naklinin (Allo-HKHN) düşük riskli MDS tedavisinde yeri tam olarak belirlenmemiştir. Çoklu moleküler anomalileri olan hastalar, mutasyon taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarının önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Bu hastaların ve TP53 mutasyonu olanların yakından izlenmesi, Human leukocyteantigens doku grubu çalışılması ve HKHN'ye yönlendirilmesi önerilebilir (83)

MDS tedavisinde kullanılmaya yeni başlanan bir eritroid olgunlaşma ajanı olanLuspaterceptgeç evre eritropoezi artırarak MDS'de anemiyi iyileştirir. RS oranı >%15 olan veya >%5 olup SF3B1 mutasyonu taşıyan ve kemik iliği blast oranı< %5 hastalar için Luspatercept uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir(84).

2.9.2 Yüksek Riskli Mds'de Tedavi

Yüksek riskli MDS'de tedavi kararı verilirken, hasta, hasta yakınları ve klinisyenin birlikte karar vermesi önemlidir. Yaş faktörü 60-70 yaş arasındaki hastalar için tek başına yüksek yoğunluklu tedaviler için kontrendikasyon değildir. Yüksek yoğunluklu tedavi kararı

verileceğinde hastanın genel ve psikososyal durumu, komorbiditeleri, Allo-HKHN için verici varlığı, hastanın ve klinisyenin tercihinine bakılmalıdır. Belli aralıklarla hedefler hastalığın seyri sırasında gözden geçirilmelidir. Uygun vericisi bulunamayan veya yaş/komorbidite engeli olanlar gibi yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olmayan hastalarda düşük yoğunluklu tedavi yaklaşımları esastır. Sadece destek tedavisi uygulamak ileri derecede genel durumu kötü olan hastalar için uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir (86-90).

Yüksek riskli MDS'ye ek olarak 5q delesyonu olan hastalar da yüksek riskli MDS gibi tedavi edilmekteyiz. Allo-HKHN yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda ilk tercihtir. Yaş sınırı tek başına bir dışlama kriteri değildir. Nakil uygunluk kriterleri nakil merkezlerine göre farklılık göstermekle birlikte, nakil adayı hastaların genellikle kardiyak, pulmoner, hepatik ve renal fonksiyonları normal olmalıdır ve ECOG performans durumları ≤ 2 , HCT-CI skoru < 3 olmalıdır. Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan ancak Allo-HKHN istemeyen ya da vericisi olmayan hastalarda akut myeloid lösemi (AML) tedavisine benzer remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi önerilebilir. Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan ancak monozomi 7, del7q, ≥ 3 kromozomal anormallik veya TP53 mutasyonu gibi kötü sitogenetik risk faktörleri bulunan hastalarda yoğun kemoterapi ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlanamaması sebebiyle tek başına AML tedavisine benzer remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi önerilmez. Hipometile edici ajanlar (HMA) düşük yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda tercih edilir. Sitogenetik özellikler uygunsa düşük yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda hedeflenebilir tedaviler endikasyon dışı kullanılabilir. (86-90)

Yüksek yoğunluklu tedaviler: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN), AML Benzeri Remisyon İndüksiyonu ve Konsolidasyon Kemoterapisi

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN): MDS'de kuratif tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkar. Yüksek riskli MDS'de hastalar nakil açısından değerlendirilmelidir. Nakil sonrası prognoz öngörmede R-IPSS'in diğer risk skorlamalarına üstünlüğü gösterilmiştir (91). Transplanta uygunluk açısından Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 ve Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) ≤ 3

olmalıdır. Kemik iliği ve periferik kan kök hücreleri HLA uyumlu akrabalarda kullanılabilirken; HLA uyumlu akraba dışı vericinin daha çok kemik iliği kök hücreleri tercih edilmektedir(91). Donör olarak genç popülasyonun tercih edilme sebebiyle birlikte potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez ve bu zeminde hematolojik malignite gelişme riski olmasıdır. Nakil öncesi hazırlık rejimleri Miyeloablatif ve yoğunluğu azaltılmış rejim olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Miyeloablatif rejim sonrası yapılan Allo-HKHN sonrası relaps oranları yoğunluğu azaltılmış rejime göre daha düşük olmasına rağmen miyeloablatif rejimde transplantasyon ilişkili mortalite daha yüksek bulunmuştur (91)

AML benzeri yoğunlaştırılmış kemoterapi :Remisyon indüksiyon amaçlı sitarabin ve daunorubisinin olduğu 7+3 şeklindedir. Genelde performans skoru iyi olan <70 yaş, kötü sitogenetik özellikleri olmayan, kemik iliği blast oranı >%10 olan herhangi bir sebepten dolayı Allo-HKHN yapılamayan veya Allo-HKHN'e kadar köprüleme tedavisi olarak yüksek riskli hastalarda tercih edilir (91). Sonrasında remisyon açısından değerlendirilip konsolidasyon kemoterapisi veya Allo-HKHN kararı verilmelidir.

Düşük yoğunluklu tedaviler: Hipometile Edici Ajanlar (Azasitidin, Desitabin ve düşük doz stozinarabinozid) ve destek tedaviler

Azasitidin (AZA): AZA Yüksek riskli MDS'de destek tedaviyle, düşük doz sitarabin (ARA-C) ile ve yoğunlaştırılmış kemoterapi ile karşılaştırıldığında sağkalımı uzattığı bulunmuştur, AML'ye transformasyonu geciktirir(72). Allo-HKHN yapılamayan veya yoğunlaştırılmış kemoterapi verilemeyen yüksek riskli hastalarda; Allo-HKHN'e kadar olan süreçte köprü tedavisi olarak; düşük riskli olup tedaviye dirençli veya refrakter sitopenileri olan grupta AZA önerilir. Genellikle 28 günde bir 75 mg/m² şeklinde 1-7 gün boyunca subkutan uygulanır. 5 gün uygulanıp 2 gün ara verilip sonra 2 gün daha uygulanır. 5 günlük farklı rejimler bulunmaktadır; ancak tedavi yanıtları açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (93).

Desitabin: Azasitidin ile benzer endikasyonlarla verilir; fakat TP53 kötü sitogenetik özelliği olan hastalarda yoğunlaştırılmış tedavi verilmeyecekse desitabinin üstünlüğü gösterilmiştir (94). 28 günde bir 20 mg/m² şeklinde 1-5 gün boyunca intravenöz (iv) uygulamanın, 5 gün 20

mg/m² subkutan veya 10 gün 10 mg/m² iv uygulamaya tam yanıt elde etme açısından üstünlüğü bulunmaktadırlar(95).

Düşük doz ARA-C: Yoğunlaştırılmış tedaviye uygun olmayan Yüksek riskli MDS'li hastalarda 10-30 mg/m²/gün dozunda subkutan yoldan 2-8 haftada bir ARAC uygulanabilir. Ancak AZA'nın bu grup hastalarda ortalama sağkalım ve remisyon açısından üstünlüğü gösterildiğinden günümüzde tercih edilen bir tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır(92).

2.9.3 Destek Tedavi

MDS'de hastalığın herhangi bir döneminde destekleyici tedavilere ihtiyaç vardır. Destekleyici tedaviler Performans skorları düşük olan, immünsüpresif veya immünmodülatör tedaviyi kabul etmeyen ya da birçok tedaviye yanıtız olan hastalarda tercih edilir. Anemiye yönelik uygun eritrosit süspanasyonu(ES) transfüzyonu yapılır. ES transfüzyonuna hastanın yaşı, komorbiditeleri, semptomlarına göre karar verilir. Aktif kanaması olmayan bir hastada trombosit için alt sınır 10x10³/L'dir. Kanama veya operasyon öncesi istenen eşik değerler farklılık göstermektedir. Rutin G-CSF veya antibiyotik profilaksisi nötropenik olan hastalarda önerilmemektedir.

En az 20 Ü ES replasmanı yapılmış düşük riskli MDS hastaları veya ferritin düzeyi >1000 mcg/L hastalar demir şelasyonu açısından değerlendirilmelidir (91). Erken dönemde demir şelatörü başlanması Allo-HKHN planlanan hastalarda belirlenemeyen bir mekanizma ile post-transplant mortaliteyi azaltır(96). Deferroksamin, deferasiroks, deferipron olmak üzere 3 farklı demir şelatörü bulunmaktadır. Deferroksamin'in tercih edilmeme sebebi iv uygulanmasıdır. Deferipron ise diğer demir şelatörlerine yanıtızlık oluştuğunda veya majör organ tutulumunda monoterapi veya kombine tedavi şeklinde oral yoldan kullanılabilir.

3) GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi: Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Myelodisplastik Sendrom (MDS) tanısı alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. 18 yaş üstü olmayan, tanısı hastanemizde konulmayan / tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularının verileri elimizde olmayan hastalar ve takipsiz kalan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma Tasarımı: Hastanemiz hasta kayıt sisteminden Ocak 2008- Mart 2022 arası son 14 yılda hastanemiz hematoloji kliniğine başvurmuş ayaktan ve yatarak tanı almış, tedavi ve takip süreci hastanemizde devam etmiş olan 142hasta geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların, demografik özellikleri, komorbite öyküsü; ayrıca takip ve tedavi sürecinde elde edilen, tam kan sayımı (trombosit, hemoglobin, hemotokrit, lökosit, lenfosit, nötrofil düzeyi vs), periferik yayma sonuçları, rutin biyokimya (Bun, kreatinin, AST, ALT, LDH, CRP, albümin, ferritin, serum EPO ..) gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları, genetik (sitogenetik, FISH) sonuçları ve kemik iliği aspirasyon ile kemik iliği biyopsi histopatolojik değerlendirmesi sonuçları hastane probel – HSYS sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı.

Hastaların tanı anında WHO sınıflamasına göre alt tipleri belirlendi. Ayrıca genetik verileri ışığında MDS prognostik skorlamalar olan IPSS ve WPSS ' e göre hastalarımız gruplandırıldı. Hastalarımızın tedavi ve takip sürecindeki klinik, laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler (Destek transfüzyon, Epo tedavi seçenekleri, hipometilize edici ajanlar ve diğer tedaviler) ile tedavi yanıtları incelendi. Ayrıca sağkalım süreleri ve sağkalım durumlarını etkileyen faktörler, lösemiye geçiş oranları ve sağkalım analizleri retrospektif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Person ki kare testi

ve Sperman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için student t testi, uymayanlar için mann whitney u testi kullanıldı. Sağ kalım analizi değerlendirmede Kaplan Meier analizi yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.



4)BULGULAR

MDS tanısı alan 142 hastanın median yaşı 70 olup (min 36 - max 91), 77'si (%54) erkek, 65'i (%46) kadındı. 65 yaş altı 68 hasta (%48) olup, 65 yaş üstü 74 hasta (%52) olduğu görüldü. 11 (%8) hastanın 50 yaş altı olduğu bulundu. Kadınların ortalama yaşı 69 ± 11 (36-91), erkeklerin ise 71 ± 9 (41-86) olduğu görüldü. Çalışmamızda erkeklerin yaş ortalaması daha yüksek bulundu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.46$).

Hastaların karakteristik bilgileri ve laboratuvar verileri Tablo 13'de verildi.

Tanı anı hemoglobin değerine göre alt gruplara ayrıldığında 39 hastanın $hb \leq 8$ gr/dl (%27.5), 56 hastanın hb 8-10 arası (%39.4), 36 hastanın hb 10-12 gr/dl (%25.4) ve 11 hastada ise $hb \geq 12$ gr/dl (%7.7) olarak saptandı. Yine $hb < 10$ gr/dl olan 95 hasta (% 67), $hb \geq 10$ gr/dl 47 (% 33) hasta vardı. WBC sayısına göre ise; 62 hasta (%43.7) $wbc < 4000/mm^3$, 71 hastada (%50) WBC 4000-10.000/ mm^3 ve 9 hastada da (%6.3) $WBC \geq 10.000/mm^3$ olarak bulundu. Trombosit değerlerine göre; 10 hastada (%7) trombosit $\leq 50.000/mm^3$, 21 hastada (%14.8) trombosit 50-100 bin/ mm^3 , 32 hastada (%22.5) trombosit 100-150 bin, 71 hastada (%50) trombosit 150-450 bin arasında ve 8 hastada (%5.6) ise trombosit ≥ 450 bin olduğu görüldü. Tanı anı blast sayısına göre $< 5\%$, $5-10\%$ blast ve 10% dan fazla blast olarak gruplandırıldı. 83 hastada (%58.5) blast sayısı $< 5\%$, 24 hasta $> 10\%$ blast oranı (%17) ve 35 hastada (%24.5) ise $5-10\%$ arası blast oranı vardı (Tablo 14).

100 hastanın serum EPO düzeyi görülmüş 91' inde serum $EPO < 500$ olup (%91), 9 hastada ise > 500 olarak bulunmuştu.

Tablo 13; Hasta Karakteristik ve Laboratuvar Bulguları	
Özellikler	Hasta n: 142
Yaş Median)	70 (36 - 91)
Cinsiyet Erkek/ Kadın	77(%54) / 65(%46)
Hb (g/dl)	9,3±2
WBC (mm³)	5,2±2,4
Nötrofil (mm³)	2,9±2.4
Platelet (x10³/ mm³)	190±130
Crp (mg/l)	13±27
Median LDH (U/L)	216±105
Ferritin(ug/l)	506 ±742
Serum albumin (g/dL)	4±1
Serum Epo(mIU/ml)	143±258
Ast(U/l)	20±13
Alt(U/l)	18±13
Cre (mg/dl)	1,2±1,2

Tablo 14; Tanı Hemogram Sonuçlarına Göre Sitopeni ve Blast Durumu					
Hemoglobin(gr/dl)	≤8	8-10 arası	10-12	≥12	
Hasta sayısı(%)	39(%27,5)	56(%39.4)	36(%25.4)	11(%7.7)	
WBC(mm3)	<4000	4000-10.000	≥10.000		
Hasta sayısı(%)	62(%43.7)	71(%50)	9(%6.3)		
PLT(x10³/ mm³)	≤ 50.000	50-100	100-150	150-450	>450bin
Hasta sayısı(%)	10(%7)	21(%14.8)	32(%22.5)	71(%50)	8(%5.6)
Blast yüzdesi	<% 5,	% 5-10	%10 üzeri		
Hasta sayısı(%)	83(%58.5)	24(%17)	35(%24.5)		

WHO 2016 MDS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 46 hastanın MDS Tek sıra displaziye sahip (%32.4), 19 hasta Ring sideroblastik MDS (%13.4), 11 hasta MDS çok sıra displazili (%7.7), 24 hasta MDS EB-1 (%17), 24 hasta MDS-EB2 (%17), “11 hasta CMML-1 (%7.7) ve 7 hasta MDS 5q (%4.8) di (Tablo 3). Bu veriler ışığında, 83 hastanın (%58.5) düşük riskli MDS ve 59 hastanın (%41.5) ise yüksek riskli MDS grubunda olduğu görüldü

Tablo 15; WHO Sınıflamasına Göre MDS Sınıflaması	
MDS SINIFLAMASI	Hasta sayısı (yüzdesi) n:142
Tek seride displazi ile birlikte (MDS-SLD)	46(%32.4),
Çoklu seride displazi ile birlikte (MDSMLD)	11(%7.7)
Ring sideroblastla birlikte tek seride displazili (MDS-RSSLD)	19(%13.4),
İzole del (5q) ile birlikte MDS	7(%4.8)
Artmışblast oranıyla birlikte (MDS-EB-1)	24(%17)
Artmışblast oranıyla birlikte (MDS-EB-2)	24(%17)
CMML-1	11(%7.7)

142 hastanın 113' üne kemik iliğinden konvensiyonel sitogenetik tetkik yapılmıştı.

Sitogenetik sonuçları incelendiğinde 75 hastanın normal karyotipe sahip olduğu (% 66.4), 4 hastanın (%3.5) 20q, 16 hastanın kompleks sitogenetiğe sahip olduğu (%14.2) ve 18 hastanın (%16) ise yetersiz sitogenetik sonuca (yetersiz metafaz) sahip olduğu bulundu (Tablo 16).

Tablo 16;Sitogenetik Sonuçları	
SİTOGENETİK	Hasta sayısı (yüzdesi) n:113
normal karyotip	75(% 66.4)
20q	4(%3.5)
kompleks sitogenetik	16(%14.2)
yetersiz sitogenetik	18(%16)

FISH sonuçlarında ise; 100 hastada ulaşıldı. 42 hastanın FISH bakısı görölmedi. 79 hastanın FISH sonucu olağan, 10 hastada 5q pozitif(%10), 4 hastada 20q poz (%4), 1 hastada 17 p pozitif(%1), 1 hastada trizomi 8 poz(%1), 2 hastada 7q+20q+trizomi 8(%2), 1 hastada 5q+trizomi 21+7q, 1 hastada 5q+7q+monozomi 20+monozomi 7, 1 hastada da 20q+ 7q +17p+ 5q mevcuttu (Tablo 17).

Tablo 17;FİSH Sonuçları	
FİSH sonuçları	Hasta sayısı (yüzdesi) n:100
5q	13(%13)
20q	7(%7)
7 q	5(%5)
Trizomi 8	3(%3)
17p	2(%2)
Normal sonuç	79(%79)

Sitogenetik risk sınıflamasına göre alt gruplara ayrıldığında; 75 hasta (%79) iyi risk grubunda, 4 hasta (%4.2) orta riskli, 14 hasta (%14.7) kötü riskli ve 2 hasta (%2.1) ise çok kötü riske sahipti (Tablo 18).

Tablo 18;Sitogenetiği Göre Risk Sınıflaması	
Sitogenetik sınıflaması	Hasta sayısı (yüzdesi) n:95
İyi	75(%79)
Orta	4(%4.2)
Kötü	14(%14.7)
Çok kötü	2(%2.1)

Konvensiyonel sitogenetik sonucu olan 95 hastanın IPSS skoruna göre alt gruplara ayrıldığında; 29 hasta düşük riskli (%30.5), 41 hasta (% 43.2) orta-1 riskli, 22 hasta (% 23.1) orta-2 riskli ve 3 hasta ise (%3.2) yüksek riskliydi (Tablo 19).

Tablo 19; IPSS ‘e göre Risk Skor Durumları	
IPSS RİSK SKORU	Hasta sayısı (yüzdesi)
Düşük	29(%30.5)
Orta-1	41(% 43.2)
Orta-2	22(% 23.1)
Yüksek	3(%3.2)

WPSS risk skoru yönünden ise; 24 hastanın (%25.3) çok düşük riske sahip olduğu, 16 hastanın (%16.8) düşük riskli, 23 hastanın (%24.2) orta riskli, 29 hastanın (%30.5) yüksek riskli ve 3 hastanın da (%3.2) çok yüksek riskli olduğu saptandı (Tablo 20).

Tablo 20;WPSS’ e Göre Risk Skor Durumları	
WPSS RİSK SKORU	Hasta sayısı (yüzdesi)
Çok Düşük	24(%25.3)
düşük	16(%16.8)
orta	23(%24.2)
Yüksek	29(%30.5)
Çok yüksek	3(%3.2)

Kemik iliği biyopsi sonuçları irdelendiğinde 66 hastanın (%46.5) hipersellüler iliği sahip olduğu, 22 hastanın (%15.5) ise hiposellüler olduğu ve 54 hastanın ise (%38) normosellüler iliği olduğu gözlemlendi. Retiküler lif derecesi (RLD) ise; 53 hastada RLD 0 (%37.3), 38 hastada RLD 1 (%26.7), 43 hastada RLD 2(%30.3) ve 8 hastanın (%5.7) da RLD 3 olarak patoloji sonucu verildiği görüldü (Tablo 21).

Tablo 21;Kemik İliği SellüleriteveRLD Durumları	
Kemik iliği selülaritesi	Hasta sayısı (yüzdesi)
Hiposelüler	22(%15.5)
Normoselüler	54(%38)
Hiperselüler	66(%46.5)
Retiküler lif derecesi (RLD)	Hasta sayısı (yüzdesi)
RLD 0	53(%37.3)
RLD 1	38(%26.7)
RLD 2	43(%30.3)
RLD 3	8(%5.7)

Hastalarımızın komorbiditeleri incelendiği zaman, 27 hastada (%19) hipertansiyon (HT), 20 hastada (%14) diabetesmellitus (DM), 10 hastada (%7) Koroner arter hastalığı (KAH), 13 hastada (%9) kalp yetmezliği (KKY), 7 hastada (%5) KOAH, 13 hastada (%9) malignite, 10 hastada (%7) kronik böbrek yetmezliği (KBY), 8 hastada (%5.6) KBY+KKY+DM, 4 hastada (%3) tiroid patolojisi, 1 hastada (%0.7) siroz, 1 hastada (%0.7) SLE olup, 28 hastada (%20) ek komorbid hastalık yoktu (Tablo 22).

Tablo 22. Komorbidite Durumları	
Komorbidite	Hastasayısı(yüzdesi)
Hipertansiyon (HT)	27(%19)
Diabetes Mellitus (DM)	20(%14)
Koroner arter hastalığı(KAH)	10(%7)
Kalp yetmezliği (KKY)	13(%9)
Malignite	13(%9)
Kronik böbrek yetmezliği (KBY)	10(%7)
Tiroid patolojisi	4(%3)
Siroz	1(%0.7)
SLE	1(%0.7)
KOAH	7(%5)
KBY+KKY+DM	8(%5.6)
Komorbite yok	28(%20)

Hastalarımızın aldığı tedavilere bakıldığında; 73 hastanın eritroidstimulan ajan tedavisi aldığı görüldü. EPO tedavileri incelendiğinde; 33 hastanın (%23.2) darbopoetin, 14 hastanın (%9.9) EPO- β , 12 hastanın (%8.5) EPO- α ve 14 hastada (%9.9) en az iki EPO tedavi seçeneği kullanılmıştı. 7 hastada (%5) destek kan ürünü (ERT, Trombosit) ve G-CSF tedavisi kullanılmıştı. Yüksek riske sahip 45 hastada (%31.6) hipometilize edici ajan ile tedavi uygulanmıştı. 22 hasta (%15.5) Azasitidin, 9 hasta (%6.3) Desitabin tedavisi almış ve 14 hastada (%9.8) AZA-Desitabin sıra ile kullanmıştı. 5Q pozitif 3 hasta (%2.1) lenalidomid tedavisi almış, 1 hastada (%0.7) eltrombopag tedavisi kullanılmıştı. 13 hasta (%9.1) ise tedavisiz izlemdeydi (Tablo 23).

Düşük ve yüksek riskli MDS hastalarının karakteristik ve laboratuvar verileri tablo 24’de özetlenmiştir.

Tablo 23; Hastaların Aldığı Tedaviler			
Düşük risk aldığı tedavi	Hasta sayısı(yüzdesi)	Yüksek risk aldığı tedavi	Hasta sayısı(yüzdesi)
Darbopoetin	33(%23.2)	Azasitidin	22(%15.5)
EPO-β	14(%9.9)	Desitabin	9(%6.3)
EPO-α	12(%8.5)	AZA+Desitabin	14(%9.8)
en az iki EPO tedavisi	14(%9.9)	lenalidomid	3(%2.1)
destek kan ürünü (ERT, Trombosit) ve G-CSF tedavisi	7(%5)	eltrombopag	1(%0.7)
Tedavisiz izlem	13(%9.1)		

Tablo 24;Düşük ve Yüksek Riskli Gruptaki Hastaların Karakteristik Özellikleri Ve Laboratuvar Verileri				
	Klinik Değişken	Düşük Riskli MDS	Yüksek Riskli MDS	P değeri
Cinsiyet	Kadın	46 (%55.4)	19(% 32.2)	0.006
	Erkek	37 (%44.6)	40 (%67.8)	
Yaş	65 yaş altı	67 (%80.7)	1 (%1.7)	<0.001
	65 yaş üstü	16 (%19.3)	58 (%98.3)	
MDS alt grup	MDS tek sıra	46 (%55.4)		
	MDS RARS	19 (%22.9)		
	MDS çok sıra	11 (%13.3)		
	MDS 5 q	7 (%8.4)		
	MDS-EB1		24 (%40.7)	
	MDS-EB2		24 (%40.7)	
	CMML 1		11 (% 18.6)	
IPSS	Düşük	26 (%31.3)	3 (%5.1)	< 0.001
	Orta 1	27 (%32.5)	14 (%23.7)	
	Orta 2	4 (%4.8)	18 (%30.5)	
	Yüksek	0 (%0)	3 (%5.1)	
	Bilinmiyor	26 (%31.3)	21 (%35.6)	
WPSS	Çok düşük	23 (%27.7)	1 (%1.7)	< 0.001
	Düşük	15 (%18.1)	1 (%1.7)	
	Orta	16 (%19.3)	8 (%13.6)	
	Yüksek	3 (%3.6)	26 (%44.1)	
	Çok yüksek	0 (%0)	2 (%3.4)	
	Bilinmiyor	26 (31.3)	21 (%35.6)	

Tablo 24 devamı				
Kemik İliği Sellüleritesi	Hipersellüler	34 (%41)	32 (%50.8)	0.43
	Hiposellüler	15(%18)	7 (%11.9)	
	Normosellüler	34 (%41)	20 (%37.3)	
Laboratuvar	Wbc	5.4(1.1-18.3)	4.9(1-17)	0.10
	Neu	3.2(0.3-13)	2.4(0.1-1)	0.008
	Hb	9(4.4-15)	8(3.7-14)	0.17
	Trombosit	221(7-747)	110(5-728)	0.001
	LDH	229(110-917)	224(99-604)	0.12
	Ferritin	532(3-5116)	169(11-750)	0.32
	Serum EPO	134(3-1990)	469(7-4700)	0.25
Tedavi	EPO	64 (%77.1)	9 (%15.3)	
	Lenalidomid	3 (%3.6)		
	HMA		45 (%76.3)	
	TPO	1 (%1.2)		
	Tedavi yok	8 (%9.6)	5 (%8.4)	
	Destek Trans	7 (%8.5)		
Şelasyon	Aldı	22 (% 26.5)	14 (%23.7)	0.79
	Almadı	61 (% 73.5)	45 (%76.3)	
OS	Süre- ay	76 (62-89)	44 (32-55)	0.03
	5 yıllık OS	% 54	%23	
Sağkalm	Sağ	36 (%43.4)	14 (%23.7)	0.002
	Ölü	47 (%56.6)	45 (%76.3)	

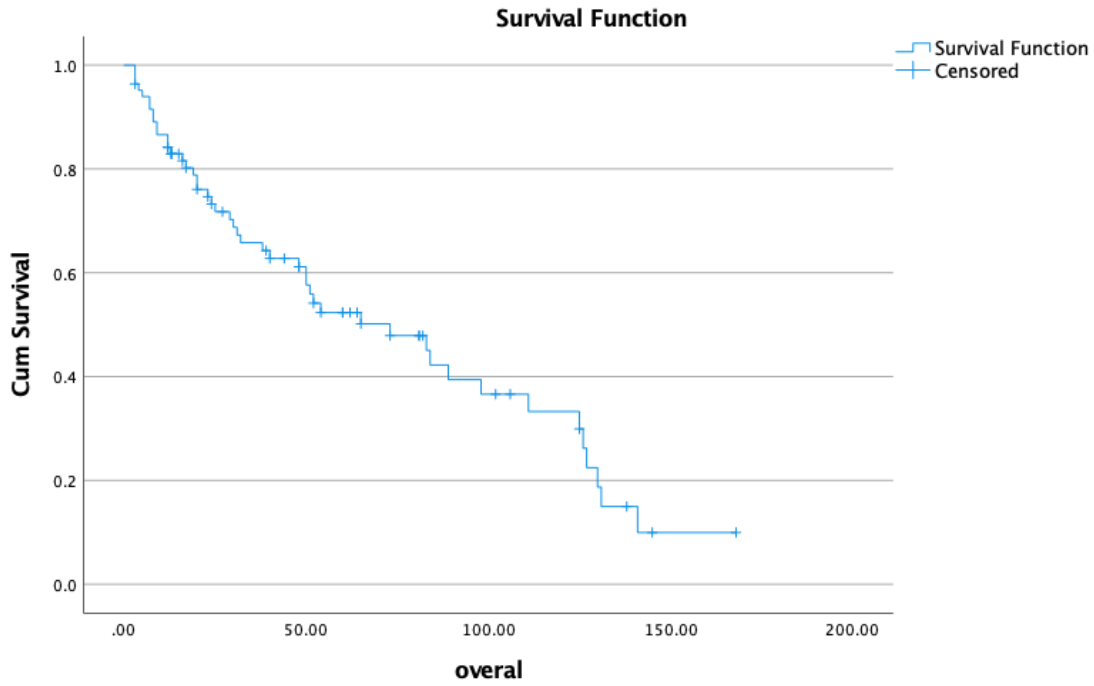
EPO tedavi yanıtları incelendiğinde; 10 hastada (%13.7) tedavinin 4. haftasında, 14 hastada (%19.3) 8. haftada, 19 hastada (%26) tedavinin 12. haftasında, 6 hastada (%8) 16. haftada yanıt gözlenmiş 24 hastada (%33) ise EPO yanıtı bulundu. (Tablo 25).

Tablo 25;EPO Tedavi Yanıt Zamanları	
Tedavi yanıtı	Hasta sayısı (yüzdesi)
4. hafta	10 (%13.7)
8. hafta	14(%19.3)
12. hafta	19(%26)
16. hafta	6(%8.2)
Yanıtsız	24(%33)

Yapılan alt grup analizi ile 83 hastanın düşük riskli MDS grubunda yer aldığı, 37 hastanın erkek(%44.6), 46 hastanın ise (%55.4) kadın olduğu izlendi. 67 hasta 65 yaş altı (%80.7), 16 hasta ise (%19.3) 65 yaş üstüydü. Yaş ortalaması olduğu görüldü. MDS alt sınıf incelendiğinde, 46 hastada (%55.4) MDS-tek sıra displazi, 19 hasta (%22.9) MDS-RARS, 11 hasta (%13.3) MDS-Çok sıra displazi ,ve 7 hasta (%8.4)MDS- 5Q minustu. Hastaların IPSS, WPSS durumları ve laboratuvar verileri Tablo 24’de verildi. Tedavilere bakıldığında 30 hastanın (%36) darbopoetin, 12 hastanın (%14.5) EPO-β, 11 hastanın (%13.3) EPO-α ve 11 hastada (%13.3) en az iki EPO tedavi seçeneği kullanılmıştı. 7 hastada (%8.5) destek kan ürünü (ERT, Trombosit) ve G-CSF tedavisi almış, 3 hasta (%3.6) lenalidomid ve 1 hastada (%1.2) eltrombopag tedavisi almıştı.8 hasta (%9.6) ise tedavisiz takipliydi. EPO alan 22 hastanın son hb>11 gr/dl olup (%34) tedavi yanıtı devam etmekteydi.

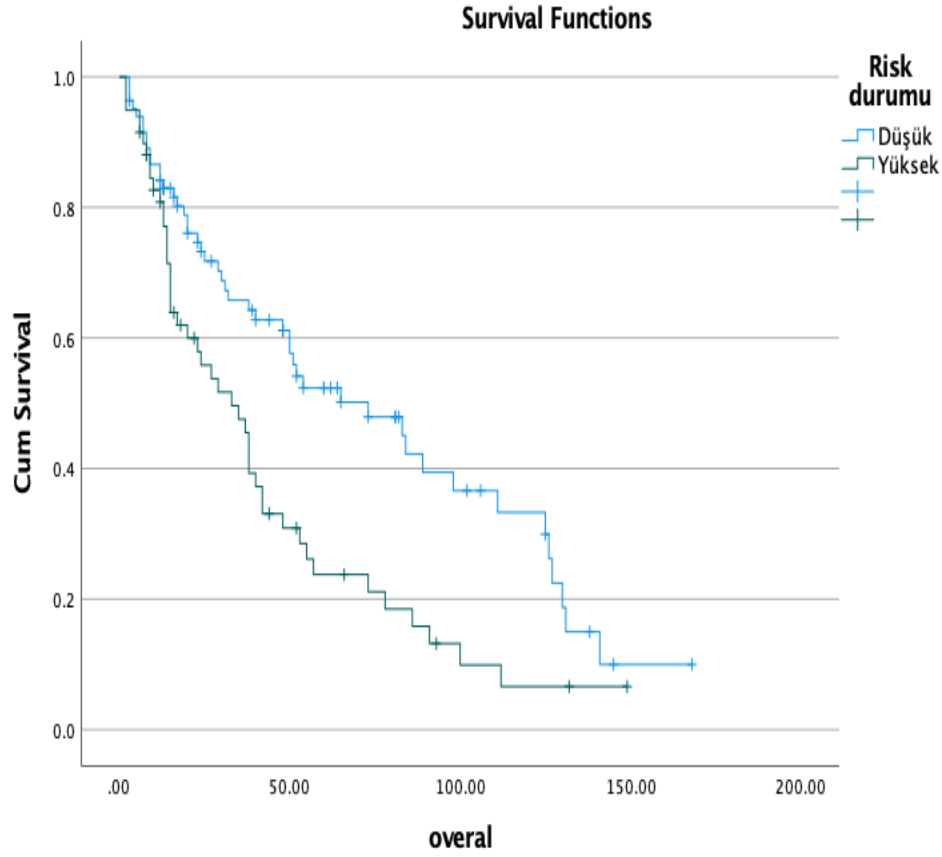
22 hasta (%26.5) şelasyon tedavisi almıştı.

Hastaların sağkalım durumları ise; 47 hasta (%56.6) ex, 36 hasta (%43.4) ise sağdı. Median sağkalım 76 ± 7 (min 62, max 90) olup 5 yıllık OS %54 olarak tespit edildi. Düşük riskli hastaların sağkalım eğrisi şekil 1’de sunuldu.



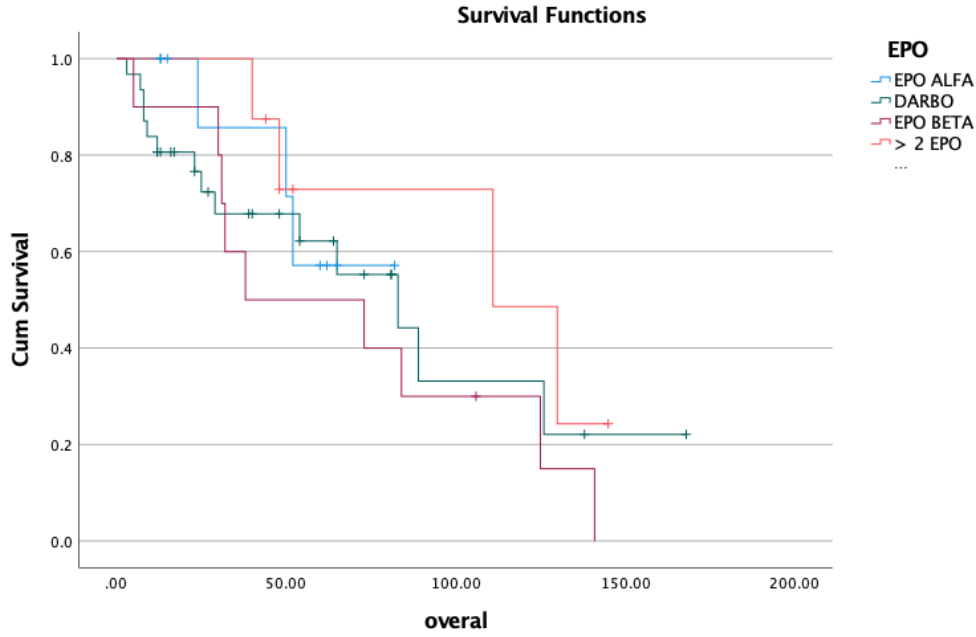
Şekil 1,Düşük Riskli MDS Hastalarının Toplam Sağkalım Eğrisi

Düşük riskli MDS hastalarının EPO tedavisine göre sağkalımları incelendiğinde EPO tedavi sağkalımları arasında bir fark olmadığı görüldü ($p=0.57$) (Şekil 2). EPO- α alanlarda öngörülen sağkalım süresi 65 ± 8 ay (49-80 ay), Darbopoetin tedavisi ile sağkalım süresi 82 ± 13 ay (55-109 ay), EPO- β alanlarda 69 ± 15 ay (38-100 ay) ve en az 2 EPO alanlarda median sağkalım 105 ± 15 ay (76-135 ay) bulundu. 83 düşük riskli hastadan; 32’sinde (%33) izlemde farklı bir tedavi ihtiyacı doğduğu görüldü. 18 hastada (%18.6) düşük risk MDS ‘den blast artışlı forma dönüşmesi nedeniyle EPO tedavisi ardından hipometilize edici ajana geçildiği, 4 hastanın (%4.1) her iki hipometilize edici ajana da aldığı görüldü. 14 hastada (%14.4) ise tekrar EPO tedavi başlandığı izlendi.



Şekil 2; Risk Gruplarına Göre Sağkalım Durumu

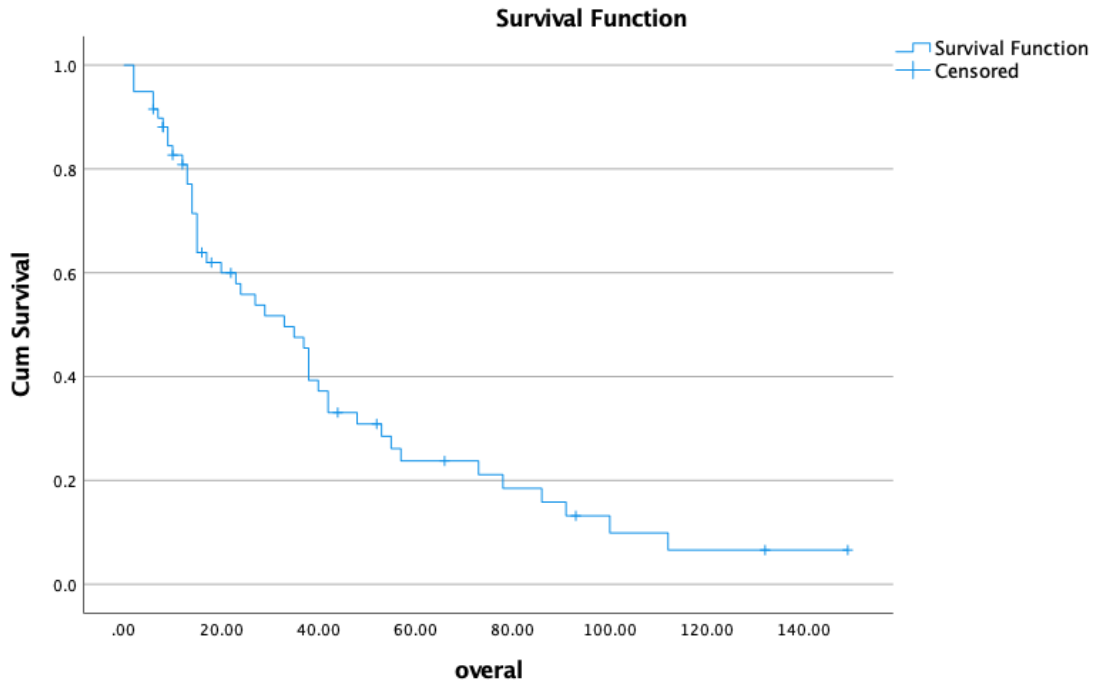
Cinsiyete göre sağkalım durumları incelendiğinde, Erkeklerde sağkalım 52 ± 5 ay (40-64 ay), kadınların sağkalım süreleri ise 72 ± 7 ay (57-88 ay) arasında olup kadınların daha yüksek sağkalım süresi olmakla beraber istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.07$) (Şekil 3).



Şekil 3, EPO Tedavilerine Göre Sağkalım Durumları

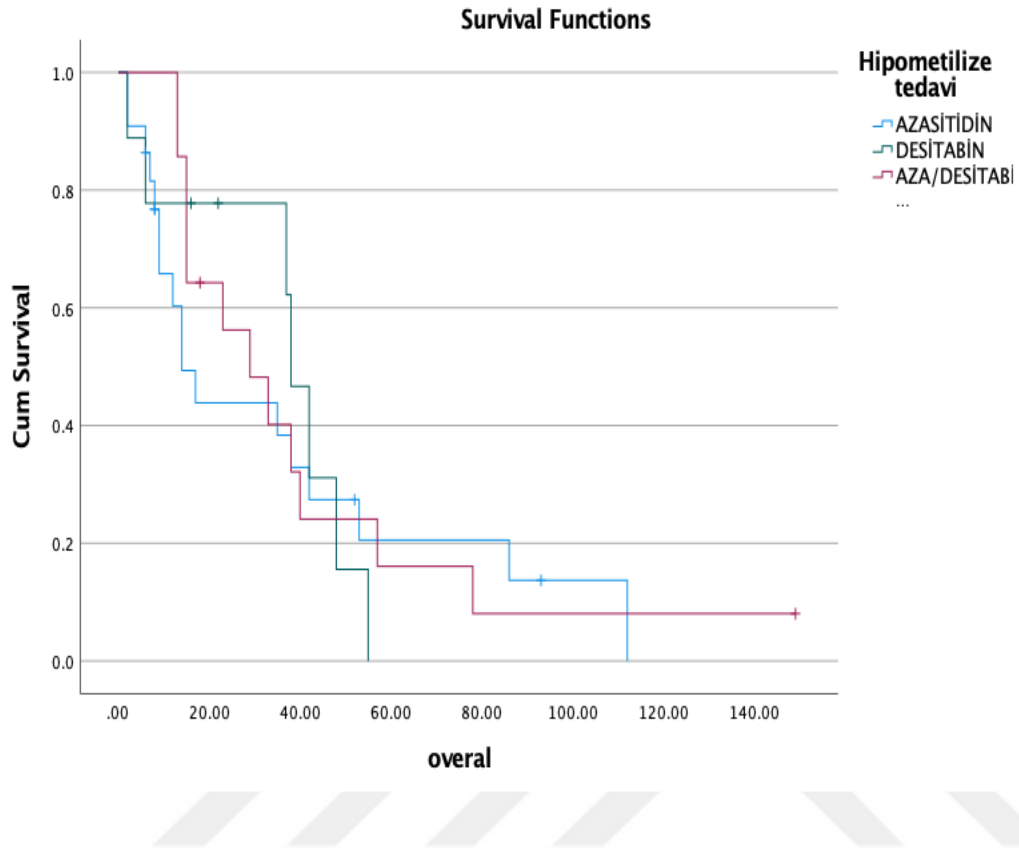
Yapılan alt grup analizinde 59 yüksek riskli hastanın, 40' ının erkek (%67.8), 19' unun da kadın (%32.2) olduğu görüldü. 58 hastanın 65 yaş üstü (%98.3), 1 hasta 65 yaş altı (%1.7) olup yaş ortalaması idi. MDS alt grup açısından bakıldığında da; 24 hasta (%40.7) MDS-EB1, 24 hasta (%40.7) MDS-EB 2, 11 hasta da (%18.6) CMML-1 olarak tanı almıştı. IPSS , WPSS skorları tablo 13'de sunulmuştur. Yüksek riske sahip MDS hastalarının IPSS ve WPSS skorları daha yüksekti ($p = <0.001$, $p = <0.001$). Laboratuvar verileri açısından da nötrofil ve trombosit değerleri yüksek riskli grupta daha düşüktü. Kemik iliği biyopsiye göre sellülerite açısından incelendiği zaman 32 hasta(%54.2) hipersellüler, 7 hasta (%11.8) hiposellüler ve 20 hastada(%34) ise normosellüler ilik sonucu vardı. Tedavileri incelediğimizde, 22 hastada (% 37.2) azasitidin, 14 hastada (%24) Azasitidin/desitabin, 9 hastada (%15.3) desitabin, 3 hastada (%5) darbopoetin, 2 hastanın(%3.3) EPO- β , 1 hastada(%1.7) EPO- α , 3 hastada (%5) 2 den fazla EPO tedavisi uygulanmıştı. 5 hasta (%8.5) ise tedavisiz izlemdeydi. 2 hasta da azasitidin tedavisine endikasyon dışı onam alınarak venetoklax tedavisi almıştı. 14 hasta (%23.7)

şelasyon tedavisi de almaktaydı. Yüksek riske sahip 59 hastadan 14 hasta ise aldığı hipometilize edici ajan yanıtı alınması ya da hastalık tekrarı nedeniyle tekrar hipometilize edici tedavi verilmişti. Yüksek riskli 59 hastadan 14 (%23.7) sağ olup, 45'i (%76.3) ex olduğu görüldü. Median sağkalım 44 ± 5 ay (min 32, max 55 ay) olup 5 yıllık OS %23 saptandı. Sağkalım eğrisi Şekil 4' de sunuldu. Düşük ve yüksek riskli hastaların özellikleri Tablo 13' de verildi.



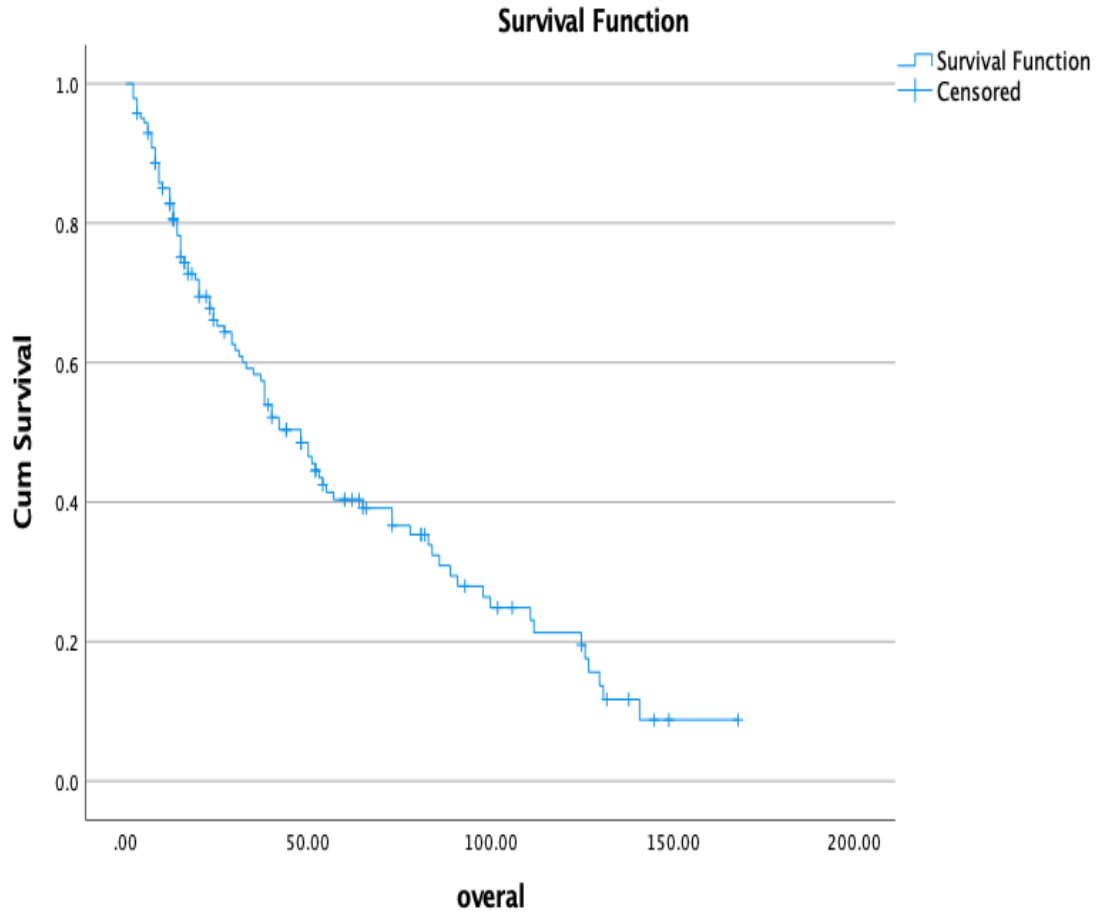
Şekil 4, Yüksek Riskli MDS Hastalarının Toplam Sağkalım Eğrisi

Yüksek riskli MDS hastalarında uygulanan hipometilize edici ajan tedavilerine göre sağkalımlar incelendiğinde; Azasitidin alanlarda median sağkalım 36 ± 8 ay (18-54 ay), Desitabin alanlarda ise median sağkalım 35 ± 6 ay (22-48 ay) ve AZA/Desitabin dönüşümlü alan grupta da median sağkalım süresi 41 ± 10 ay (21-61 ay) olduğu görüldü. Tedavilerin birbirine üstünlüğü olmayıp istatistiksel olarak benzer sağkalım süreleri olduğu gözlemlendi ($p=0.91$) (Şekil 5).



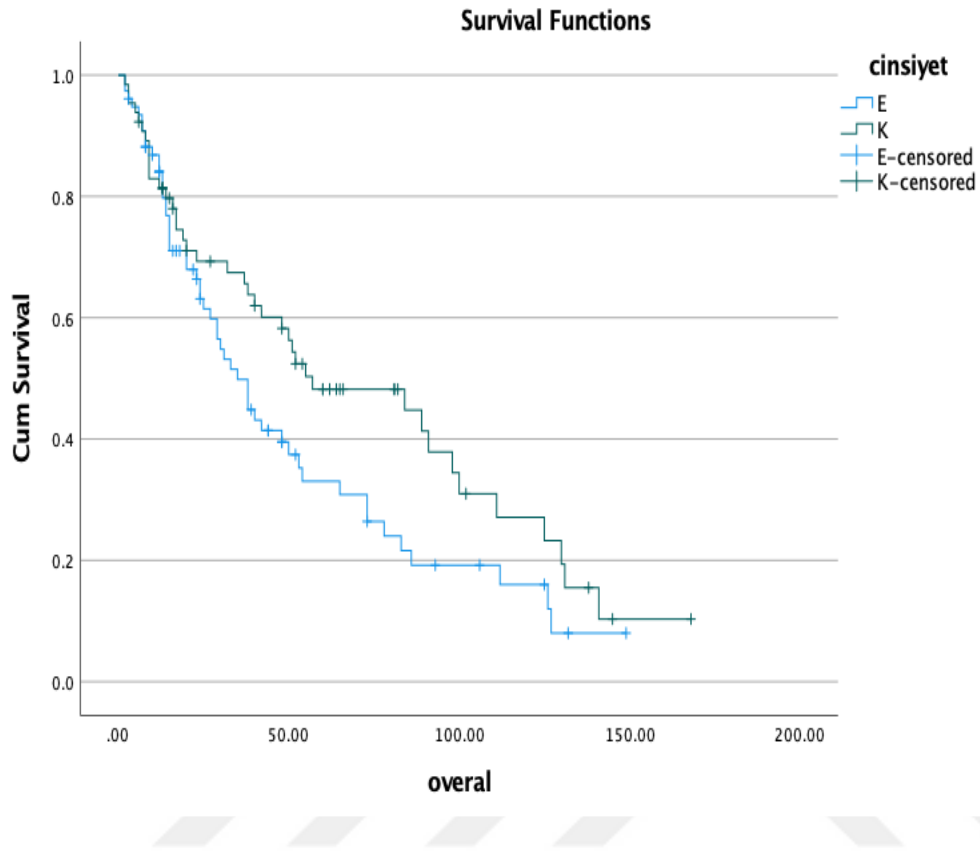
Şekil 5, Yüksek Riskli MDS Hastalarının Tedavilerine Göre Sağkalım Durumu

Tüm hastalarda şelasyon tedavisi 36 hastada (%25.4) verilmişti. Ayrıca 66 hasta (% 46.5) G-CSF kullanımı görüldü. 6 hastada AML dönüşümü olmuştu. 142 hastadan 92' si ölmüş (%65) ve 50 hasta (%35) sağdı. 5 yıllık OS %40 olup, median sağkalım 63 ± 5 ay (min 53, max 73 ay) olarak bulundu (Şekil 6).



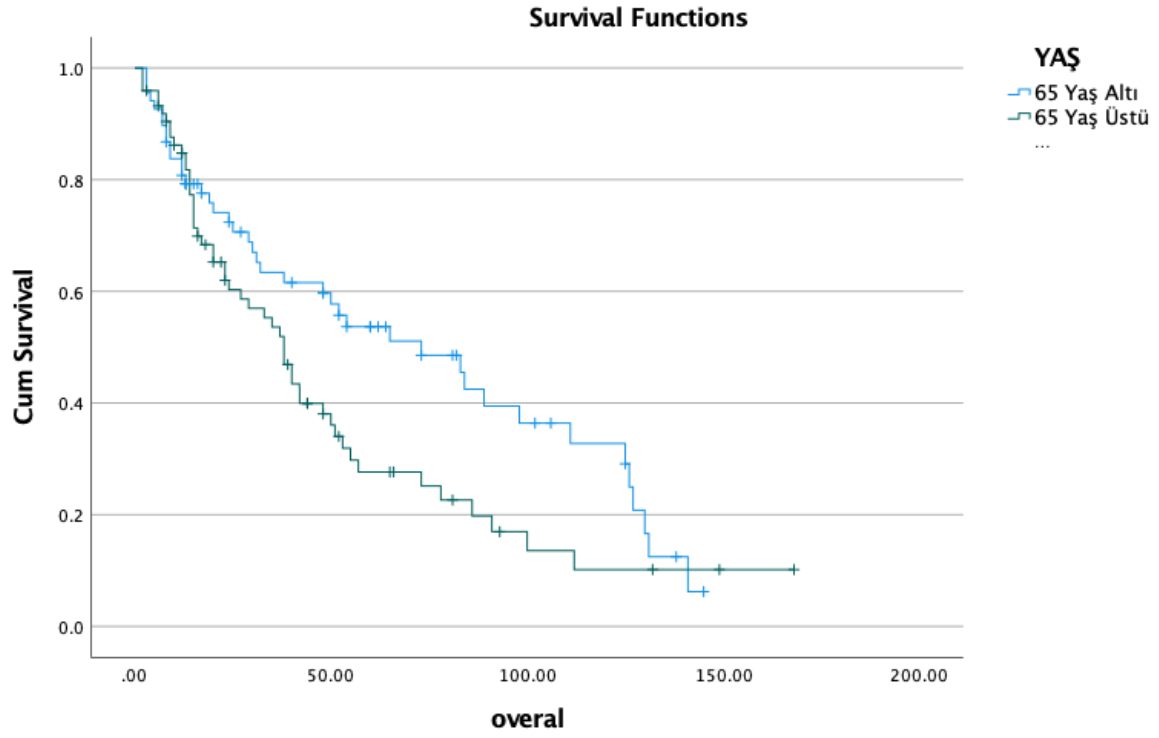
Şekil 6, Tüm Hastaların Toplam Sağkalım Durumu (OS)

Düşük ve yüksek risk gruplarına göre sağkalım analizi yapıldığında, düşük riskli MDS alt grupta istatistiksel anlamlı şekilde ($p=0.002$) sağkalım daha uzundu (Şekil 6).



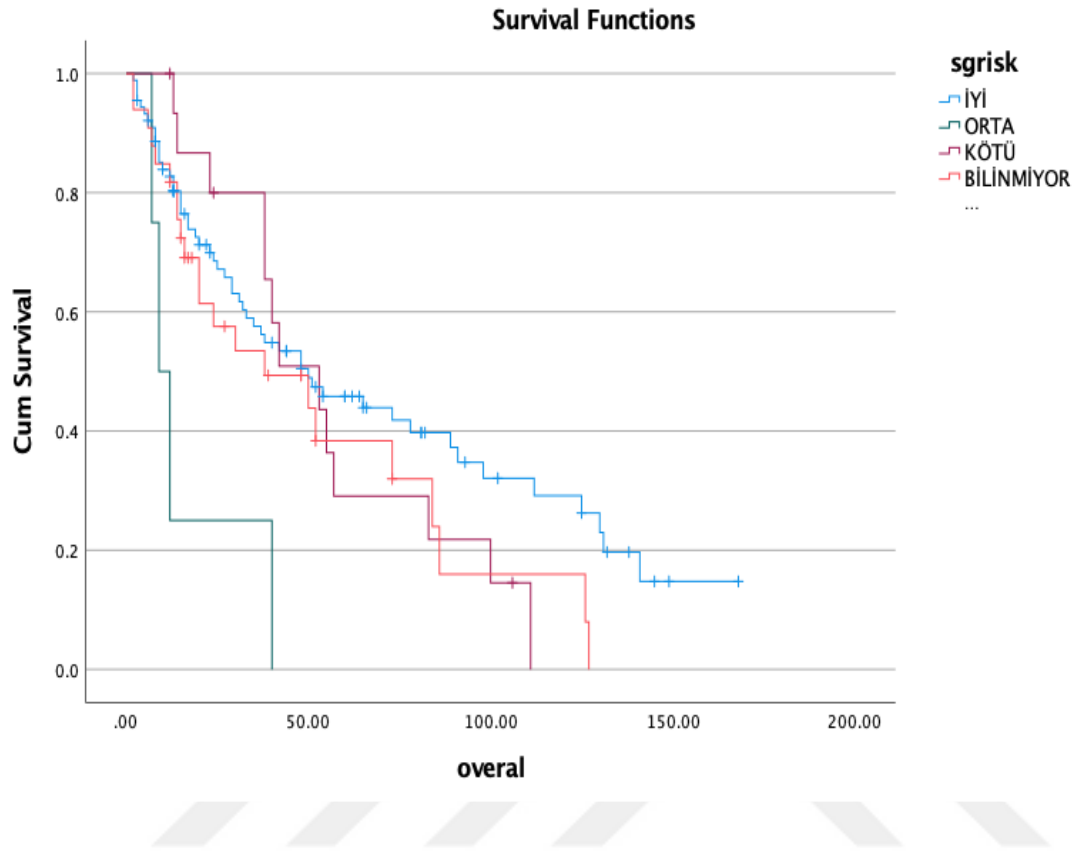
Şekil 7, Cinsiyete Göre Sağkalım

65 yaş altı ve üstü yaş durumuna göre alt gruba ayrıldığında, 65 yaş altı hastaların sağkalım süresi 72 ± 7 ay (59-85) ve 65 yaş üstü grupta ise sağkalım süresi 52 ± 6 ay (39-65 ay) olup, istatistiksel anlamlı şekilde 65 yaş altı grupta sağkalım daha uzun bulundu ($p=0.04$)(Şekil 8).



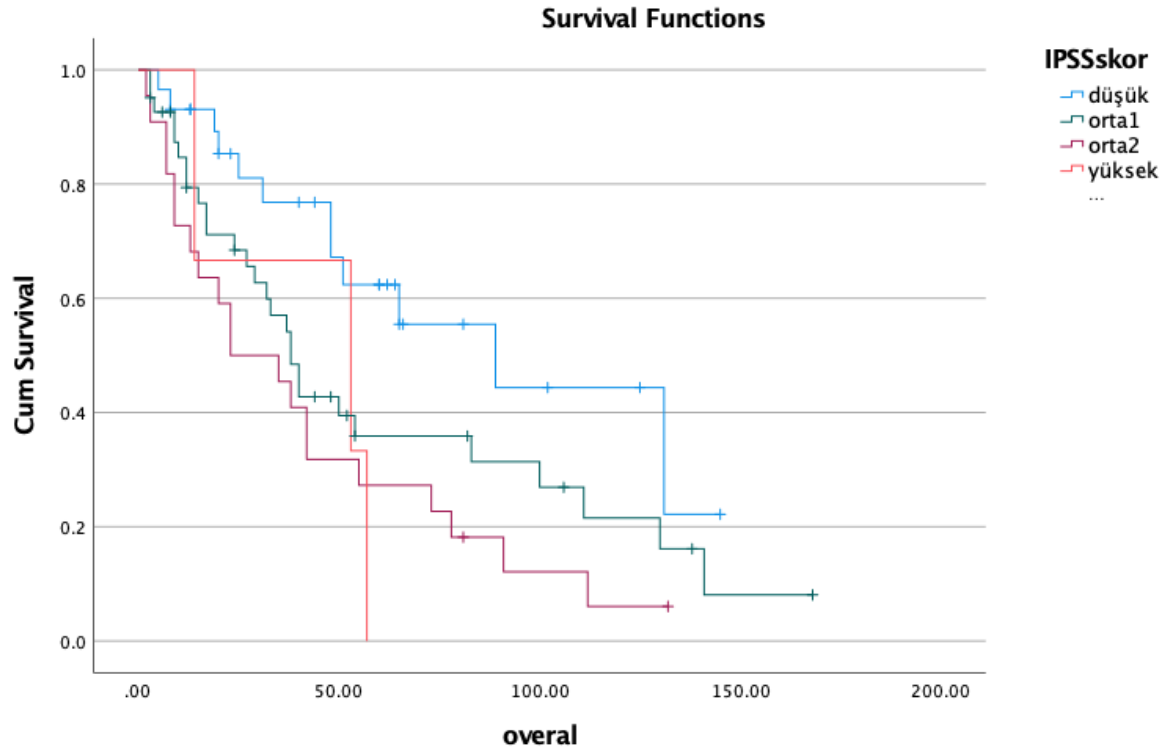
Şekil 8,65 Yaş Altı ve65 Üstü Sağkalım Eğrisi

Sitogenetik risk durumuna göre sağkalımlar incelendiğinde; iyi risk grubunda olanların sağkalım süreleri daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlılık vardı ($p=0.014$) (Şekil 9).



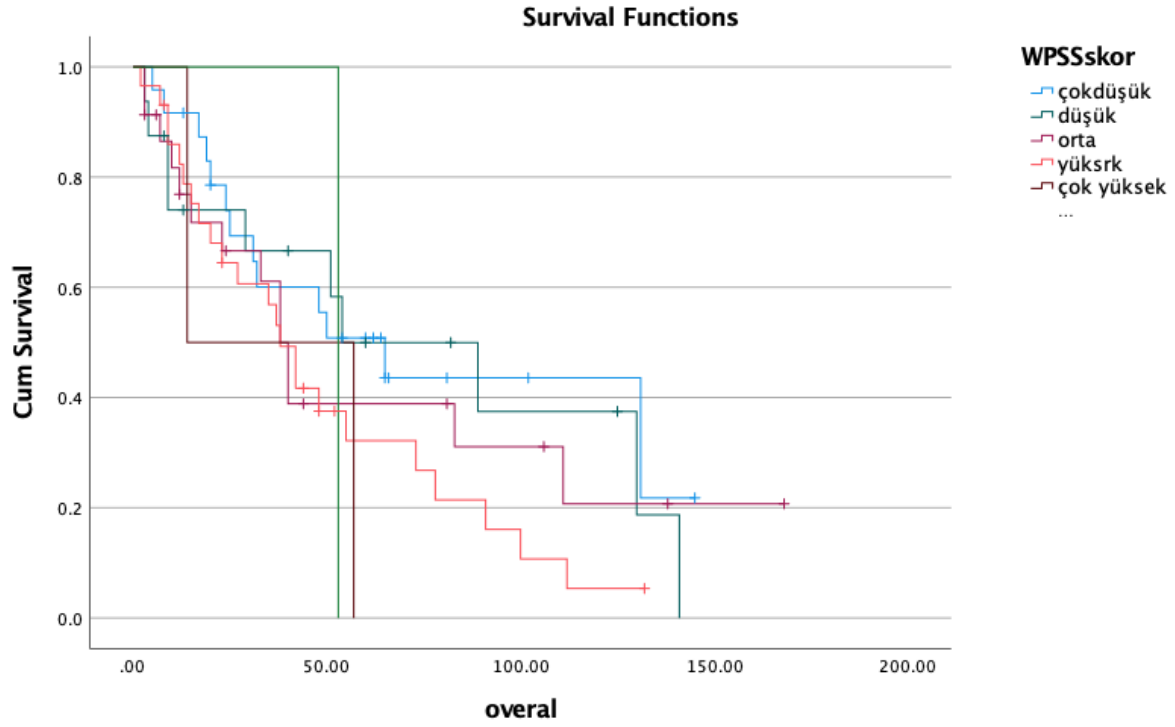
Şekil 9, Sitogenetik Riske Göre Sağkalım

IPSS skor alt gruplarının Sağkalım durumları değerlendirildiğinde, düşük IPSS grubunda OS 87 ± 11 ay (64-109 ay), orta-1 risk grubunda OS 62 ± 9 ay (43-80 ay), orta 2 risk grubunda 42 ± 8 ay (26-59 ay) ve yüksek risk grubunda ise; 41 ± 13 ay (14-68 ay) olup IPSS skoruna göre belirgin istatistiksel anlamlı şekilde orta-2 ve yüksek skora sahip gruplarda daha kısa sağkalım süresi mevcuttu ($p=0.028$) (Şekil 10).



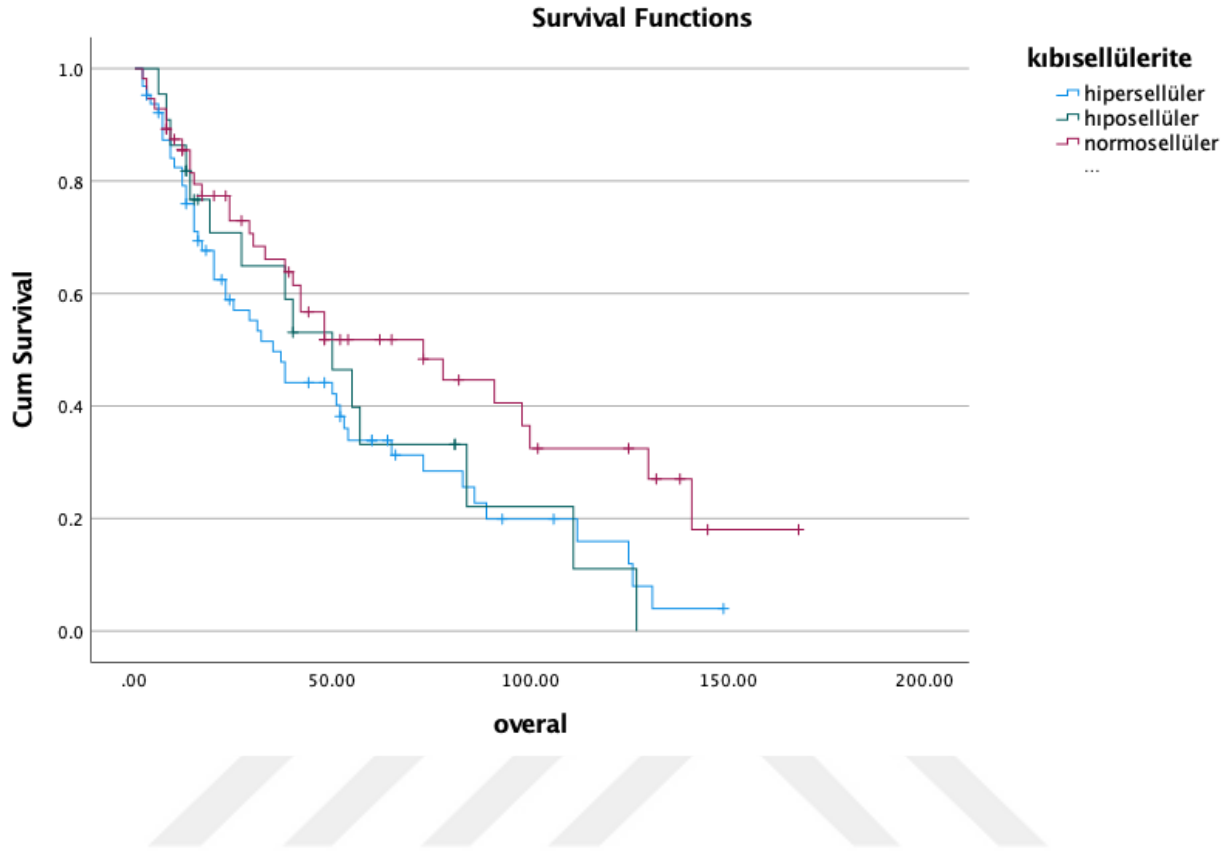
Şekil 10, IPSS Skorlarına Göre Sağkalım Durumları

WPSS skoruna göre sağkalımlar değerlendirildiğinde; çok düşük riske sahip olanlarda 77 ± 12 ay (53-101 ay), düşük risk skoru olanlarda 75 ± 15 ay (44- 105 ay), orta risk skorunda 66 ± 14 ay (36-95 ay), yüksek riskli grupta 49 ± 7 ay (34-63 ay), çok yüksek riskli grupta ise 35 ± 20 ay (1-77 ay) olup yüksek riskli gruplarda daha kısa olmakla beraber istatistiki anlamlılık yoktu ($p=0.54$) (Şekil 11).



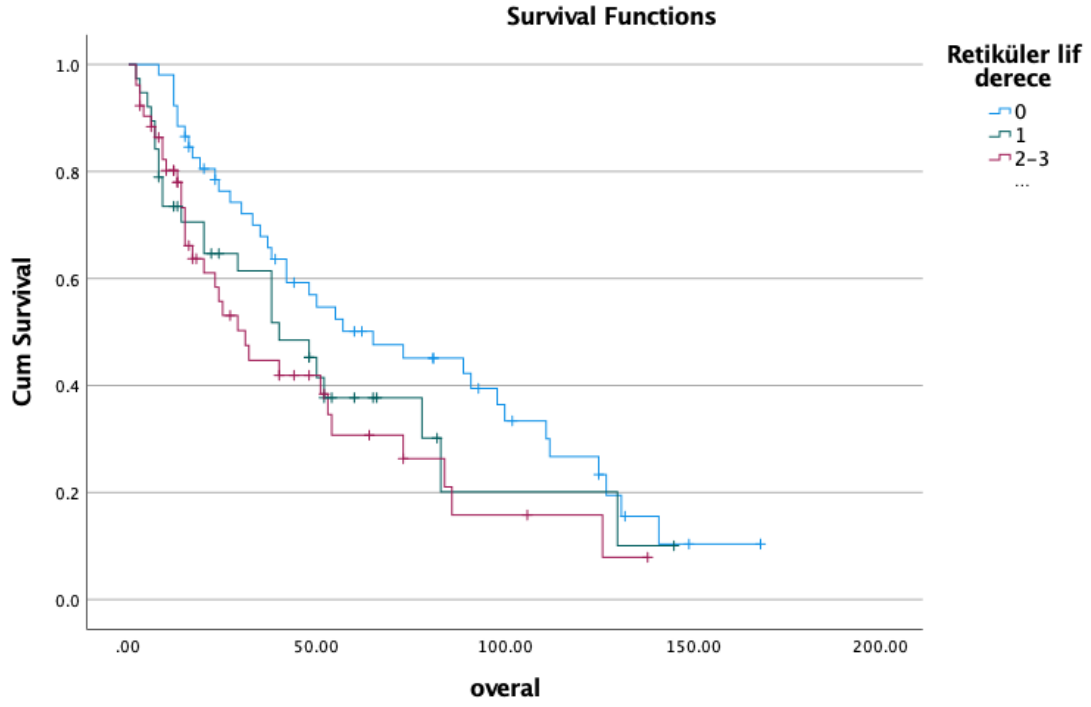
Şekil 11, WPSS Skoruna Göre Sağkalım Durumları

Kemik iliği biyopsisine göre sellülerite değerlendirildiğinde; 64 hastanın (%45) hipersellüler, 22 hastanın hiposellüler (%15.5) ve 56 hastanın (%39.5) ise normosellüler iliğe sahip olduğu görüldü. Kemik iliği sellüleritesi; hipersellüler iliği olanlarda median sağkalım 35 ± 5 ay (24-45 ay), hiposellüler iliği olanların sağkalımı 50 ± 10 ay (29-70 ay) ve normosellüler iliğe sahip grubun median sağkalım 73 ± 22 ay (28-117 ay) bulundu. Sağkalıma etkisi bakıldığında hipersellüler iliğe sahip hasta grubunda sağkalım daha kısa olmakla beraber istatistiksel anlam saptanmamıştı ($p=0.068$) (Şekil 12).



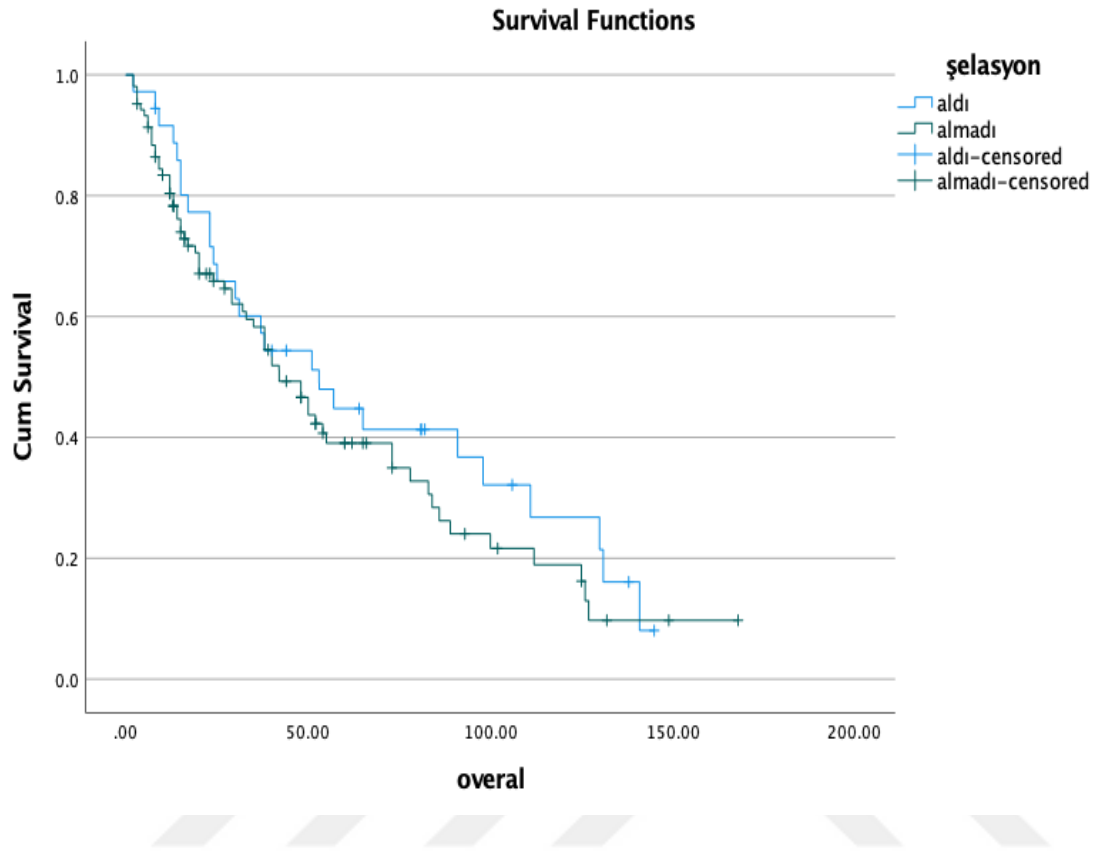
Şekil 12; Kemik İliği Sellülerite Durumuna Göre Sağkalım

Kemik iliği biyopsi retiküler lif derecesi (RLD) açısından bakıldığında zaman; 53 hastada RLD 0 (%37.3), 43 hastada RLD 1 (%30.3), 38 hastada RLD 2 (%26.8) ve 8 hastada RLD 3(%5.6) olduğu görüldü. RLD 0 olan grubun sağkalımı 74 ± 7 ay (58-90 ay), RLD 1 olanların median sağkalımı 56 ± 9 ay (38-74 ay), RLD 2 olanlarda sağkalım 52 ± 8 ay (35-69 ay) ve RLD 3 olanların sağkalım süresi ise 27 ± 6 ay (16-39 ay) olup RLD arttıkça sağkalım süresi daha kısalmıştı. Ancak istatistiki anlamı bulunamadı ($p=0.08$). RLD'ye göre 3 grup oluşturulduğunda; RLD 2 ve 3 bir gruba alındığında ise, RLD 2-3 olan grubun sağkalımı 48 ± 7 ay (34-63 ay) olup RLD 0 ve 1 hasta grubundan belirgin daha kısaydı ($p=0.035$) (Şekil 13).



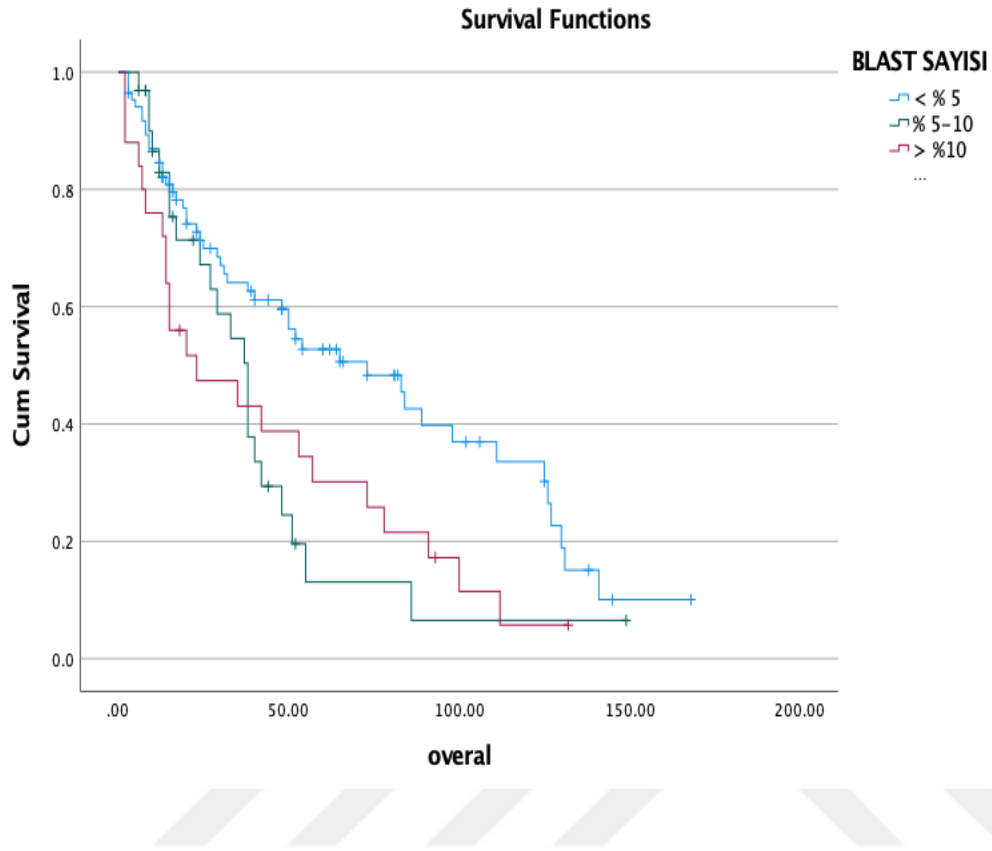
Şekil 13; Kemik İliği Fibrozise Göre Sağkalım

Şelasyon alanlarda median sağkalım 68 ± 8 ay (51-86 ay) olup almayanlardan daha uzundu ancak istatistiki anlamı bulunmuyordu ($p=0.34$) (Şekil 14).



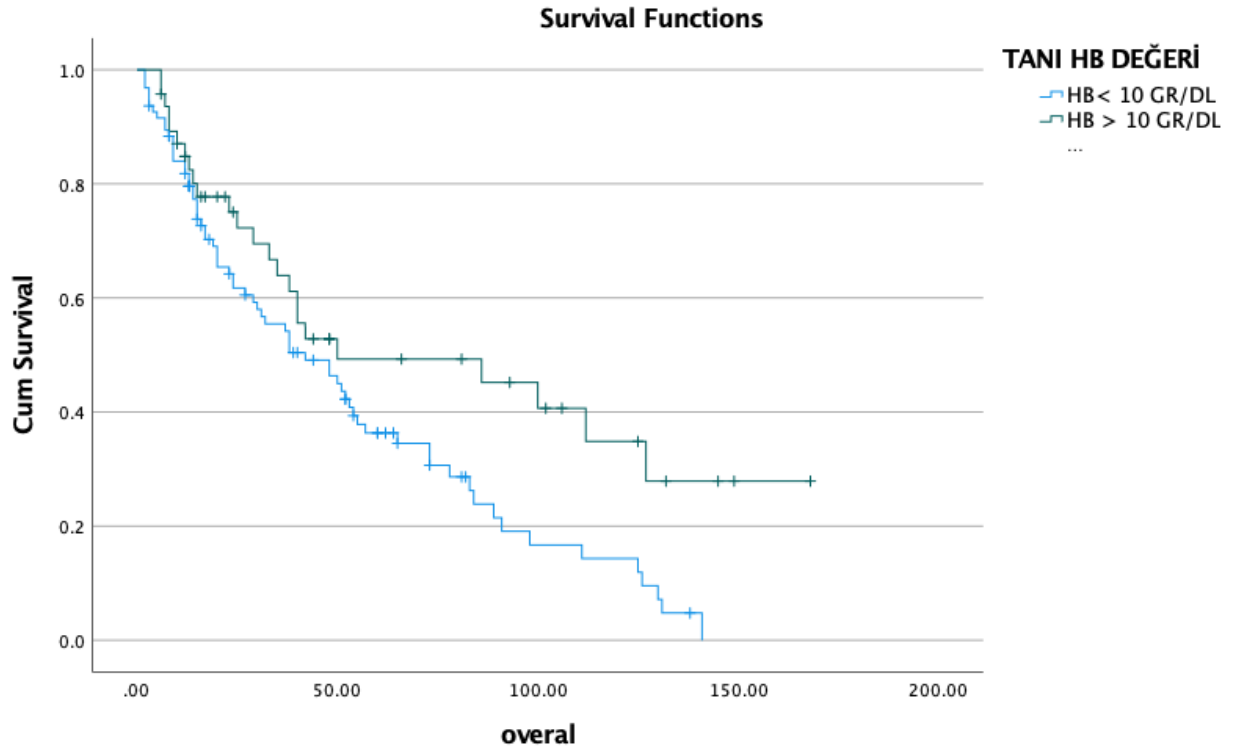
Şekil 14,ŞelasyonAlanlarda ve Almayanlarda Sağkalım

Kemik iliği blast sayısına göre 3 gruba ayrıldı. Blast sayısı < 5 (OS 75 ± 7 ay (62-89 ay)), blast $\% 5-10$ arası (OS 41 ± 7 ay (27-56 ay)) ve blast sayısı > 10 (OS 44 ± 8 ay (27-60ay)) olarak gruplandırıldı. Blast sayısı yüksek ise, istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha kısa sağkalım mevcuttu ($p=0.013$) (Şekil 15).



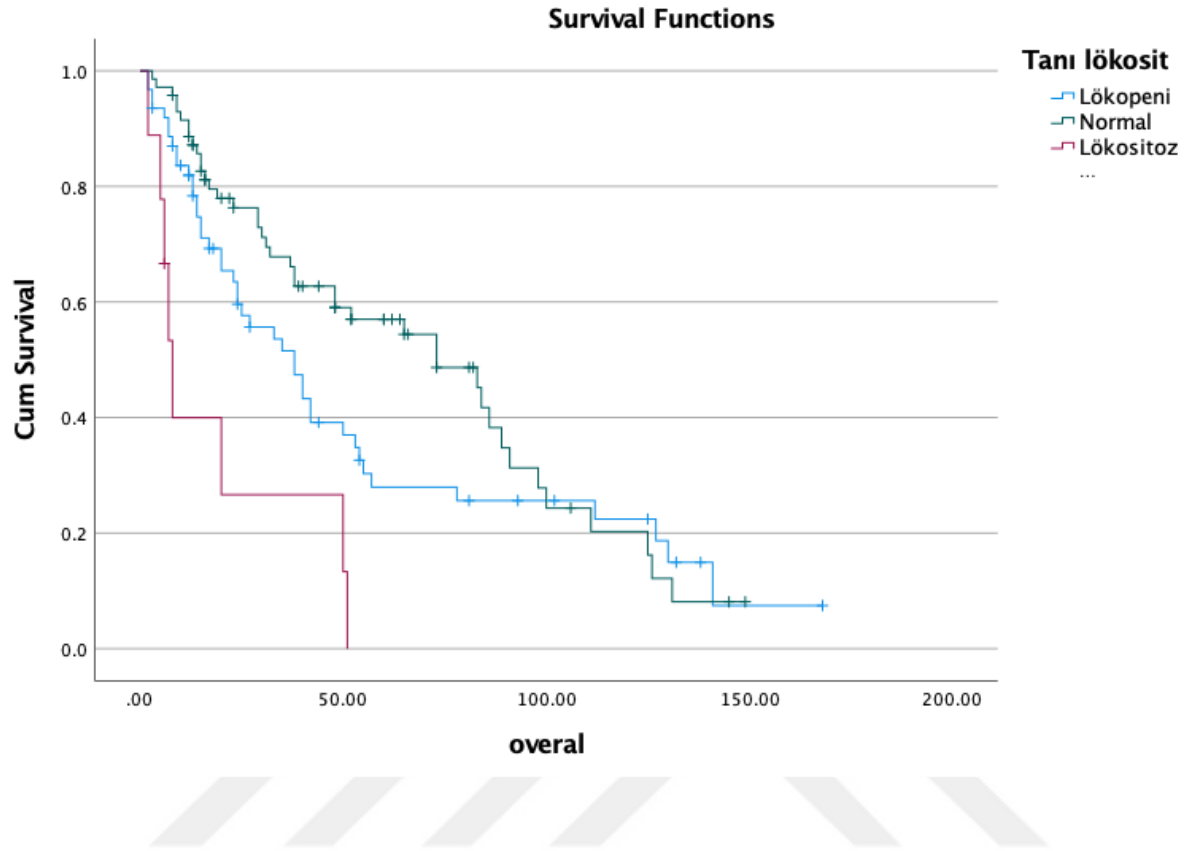
Şekil 15; Kemik İliği Blast Sayısına Göre Sağkalım

Tanı anı hb değerine göre 10 gr/dl altı ve üstü 2 gruba ayrıldığında hb 10 gr/dl altı olanların sağkalımı istatistiksel anlamlı şekilde daha kısa bulundu (53 x 82 ay, $p=0.018$) (Şekil 16).



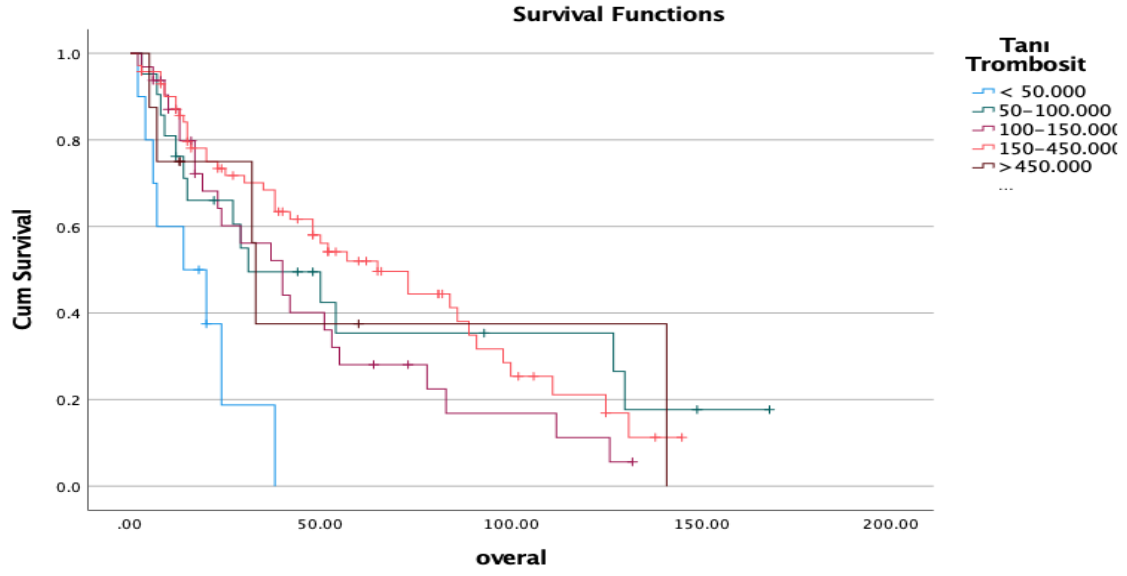
Şekil 16; Tanı Hb Değerinin Sağkalıma Etkisi

Tanı anı WBC sayısına göre 3 gruba ayrılmıştı. WBC < 4000 /mm³ (Lökopeni), WBC 4000-10.000/mm³ ve WBC ≥ 10.000/mm³ olarak gruplandırıldığında sağkalım açısından analiz yapıldığında lökopenisi ve lökositozu olan hastaların sağkalım daha kısa bulundu. Lökopenisi olan grupta sağkalım 56 ay (41-71 ay), lökositozu olanlarda sağkalım 19 ay (5-33 ay) olup lökosit normal aralıkta olanlarda ise OS 70 ay (58-82 ay) olarak bulundu (p<0.001) (Şekil 17).



Şekil 17; Tanı Lökosit Sayısına Göre Sağkalım Durumu

Tanı anı Trombosit sayısına göre alt gruplara ayrılarak sağkalım durumları açısından analiz yapıldığında belirgin istatistiksel anlamlı şekilde trombosit < 50. 000/ mm3 grupta sağkalım daha kısa bulundu (17 ay) ($p=0.004$) (Şekil 18).



Şekil 18; Tanı Anı Trombosit Değerlerine Göre Sağkalım Durumları

5)TARTIŞMA

Miyelodisplastik sendrom (MDS); inefektifhematopoez ile karakterize olup, sitopeniler ve morfolojik olarak displazi bulguları ile karşımıza çıkan, değişken kemik iliği sellülaritesi olan ve lösemik dönüşüm riski taşıyan heterojen bir kök hücre hastalığıdır. MDS tanısı sırasında ortalama yaşı 66 ± 2 olup ileri yaş hastalığıdır. MDS’de ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite ve RT/KT tedavi öyküsü almış gibi birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır. MDS erkeklerde daha fazla görülmekte olup E/K oranı 1.4/1’dir (97-99). Seyhanlı ve arkadaşlarının yaptığı 205 hastanın incelendiği çalışmada; E/K oranı 1/0.8 olup ortalama yaş 70.7 (27-92) olarak bulunmuşlardır (100). Diğer bir çalışmada median yaş 70 olup, hastaların %10’ unun 50 yaş altı olduğu bildirilmiştir (101). Başka bir çalışmada ise; 897 MDS hastası alınmış K/E oranı 0.8/1 bulunmuş, düşük risk grubunda erkeklerin sağkalımı daha kısa iken, yüksek riskli hastalarda cinsiyete göre fark saptanmamıştır (102). Çalışmamızda ise; median yaş 70 (36-91) olup, 50 yaş altı hasta oranı literatür ile uyumlu olup %8’dir. Ayrıca, hastalarımızın %52’ si 65 yaş ve üstüydü ve istatistiksel anlamlı şekilde 65 yaş altı grupta sağkalım daha uzun bulundu ($p=0.04$). E/K cinsiyet oranı 1.1 olup literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyet daha yüksekti. Yine erkek cinsiyet de sağkalım daha kısa bulunmuştu ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlam saptanmamıştı ($p=0.07$).

MDS tanısı alan hastaların sağkalımlarını ve lösemik dönüşümlerini öngörme amaçlı kullanılan IPSS, WPSS gibi skorlama sistemleri kliniklerde rutin pratikte çoğunlukla kullanılmaya çalışılmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin bazı kısıtlılıkları ve rutin pratiğe yansıyan avantajları bulunmaktadır (103-105). Genel olarak bu skorlama sistemleri ile yüksek riske sahip hasta grubunu tespit ederek sağkalımı etkileyecek, lösemik dönüşüme engel olacak daha yoğun tedavi stratejileri ile hastalar yönetilebilir. Çalışmamızda; konvensiyonel sitogenetik sonucuna ulaşılan 95 hastanın IPSS skoruna göre alt gruplara ayrıldığında; 29 hasta düşük riskli (%30.5), 41 hasta (% 43.2) orta-1 riskli, 22 hasta (% 23.1) orta-2 riskli ve 3 hasta ise (%3.2) yüksek riskliydi. IPSS skor alt gruplarının sağkalım durumları değerlendirildiğinde; orta-2 ve yüksek IPSS skoruna sahip gruplarda daha kısa sağkalım süresi mevcuttu ($p=0.028$).

WPSS risk skoru yönünden ise; 24 hastanın (%25.3) çok düşük riske sahip olduğu, 16 hastanın (%16.8) düşük riskli, 23 hastanın (%24.2) orta riskli, 29 hastanın (%30.5) yüksek riskli ve 3 hastanın da (%3.2) çok yüksek riskli olduğu saptandı. WPSS skoruna göre sağkalımlar değerlendirildiğinde; yüksek ve çok yüksek riskli gruplarda sağkalımlar daha kısa olmakla beraber istatistiki anlamlılık yoktu ($p=0.54$). Bu da vaka sayımızın az olmasına bağlandı.

Diğer hematolojik malignitelerde olduğu gibi MDS hastalarımızda da son yıllarda genetik veriler önem taşımaktadır. Sitogenetik ve FISH verileri ışığında hastalarımızın prognostik durumları, 5q minus gibi alt grupların tanımlanması ve tedavi stratejilerini etkileyen pozitif genetik bulgular hasta yönetimimiz için değerlidir. Ancak pek çok geriye dönük incelemede sitogenetik verilerin yetersizliğinden bahsedilmektedir. Polonya’da yapılan bir çalışmada olguların yaklaşık %28.5’ unda sitogenetik verilere ulaşılmış, diğer bir çalışmada ise %70 sitogenetik sonuç eldesi vardır (106,107,108). Bizim çalışmamızda ise %66 olguda sitogenetik verilere ulaşılabilmektedir. Sitogenetik risk durumuna göre sağkalımlar incelendiğinde; iyi risk grubunda olanların sağkalım süreleri daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir ($p=0.014$). Rekürren sitogenetik anomaliler MDS vakalarının yaklaşık yarısında tespit edilir (109-111). Bu sitogenetik anomaliler sıklıkla; Y kaybı, 5q-, monozomi 7, 7q-, trizomi 8, 20q-, 11q23, del 17p, izo 12p, del12p, t 12p, del13q, del11q, del 18q, +21q dir (112-114). Kompleks karyotip kötü prognoza sahip olup literatürde Rashid ve ark çalışmasında %15.5 oranında bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda da; literatür ile uyumlu olarak sitogenetik verilerine ulaşılan hastalarımızın % 14’ ünde kompleks sitogenetik saptanmıştır. 5q delesyonu MDS hastalarının %10-15’ inde görülür ve en sık rastlanan kromozomal anormalliktir. Ancak tespit edilen tüm olgularda; makrositer anemi, trombositoz, mononükleer mikro-megakaryositlerin eşlik ettiği 5q minus sendromu gelişmez. 5 q sendromu tanısı durumunda immunmodulator olan lenalidomid tedavi seçeneği ile hastaların transfüzyon ihtiyacı azalmakta ve sitogenetik remisyon katkısı elde edilmektedir (116-118). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %13’ ünde 5q pozitifliği saptanmış, 5q sendromu kliniği nedeni lenalidomid tedavisi başarılı bir yanıt eldesi ile 3 hastamızda uygulanmıştır. Miyelodisplastik sendromda karakteristik morfolojisi bulunan diğer bir

sitogenetik anomali del 20q 'dur. Genelde iyi prognoza sahip olan 20 q delesyon oranları literatürde değişken olup %3.7 ile %26.7 gibi veriler bildirilmiştir (100,114,119,120). Bizim verilerimizde 20q delesyonu %7 olarak bulunmuştur. 7. kromozom anomalileri kötü prognoza sahip olup, MDS olgularının yaklaşık %9' unda izlenir ve 2. sıklıkta rastlanan kromozomal anomalidir (111). Del 7q daha yüksek riskli hastalıkla beraberdir ve daha fazla genomik anomaliler ile beraberdir. %50 vakaya del 5q eşlik etmektedir, yine %20 vakada da TP53 mutasyonu vardır (122). Rashid ve ark çalışmasında da bu oran %6.3 olarak sunulmuştur (115). Bizim sonuçlarımızda ise; del 7q %6 olarak bulunmuş, %2' sinde 5 q del , % 5 20 q del, %3 trizomi 21 ve %1 17 p delesyonu ile beraber gözlenmiştir.

Greenberg ve arkadaşları; laboratuvar verilerinden hemoglobin ve nötrofil sayıları gibi biyobelirteçlerin prognozda önemli olduğunu, tedavi yanıtında azalma ve sağkalım ile ilişkisini göstermiştir (123). Başka bir çalışmada ise; tanı anı ve hastalık seyri sırasındaki trombosit sayısının prognoza etkisini incelemiş, tanıdaki trombosit düşüklüğü yüksek riskle ilişkili bulunmuş ve seyirdeki trombosit azalmasında AML dönüşüm ve kısa sağkalım ilişkisi belirtilmiştir (124). Bizim çalışmamızda da; tanı anı laboratuvar değerlerinden hb değerine göre 10 gr/dl altında olan hastalarımızın sağkalımı istatistiksel anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur (53 x 82 ay, $p=0.018$). Bu durumun nedeni; daha yoğun transfüzyon ihtiyacı, artmış demir birikimi ve daha yüksek riske sahip hastalar olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında, lökopenisi ve lökositozu olan hastaların sağkalımı daha kısa bulundu ($p<0.001$). Yüksek riske sahip grupta nötrofil düşüklüğü daha fazlaydı. Aynı zamanda istatistiksel anlamlı şekilde trombosit daha düşük gözlenmişti. Ayrıca literatürü destekler şekilde belirgin istatistiksel anlamlı şekilde tanı anı trombosit $< 50.000/mm^3$ olanların sağkalımı daha kısa bulunmuştur (17 ay) ($p=0.004$). Trombositopenisi olan hastalar yüksek riskli grupta olup ayrıca artmış kanama riski buna neden olmuş olabilir.

MDS hastalarında hasta yönetimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbid hastalıkları ve hastalığın düşük ya da yüksek risk grubuna göre şekillenmektedir. Hastamızın ileri yaş ve ek komorbiditelerden dolayı bazen en iyi tedavi destek tedavi seçeneği olabilmektedir. Bunun yanı sıra düşük riskli MDS hastalarında primer tedavi hedefi; sitopenilerin iyileştirilmesi, sitopenilerden dolayı oluşan ciddi infeksiyonlar ve kanamaların en aza indirilmesi,

transfüzyon ihtiyacını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Del 5q bulunmayan düşük riskli hastalarda semptomatik aneminin tedavisinde eritrosit stimulan ajanlar (ESA) ilk tercihtir. Bunlar; epoetin -alfa, epoetin- beta ve darbopoetin alfa tedavileridir. Düşük riskli hastalarda, serum EPO düzeyi < 200 IU/L halinde erken dönemde başlanan EPO tedavisi ile yanıt %80 iken, serum EPO düzeyi > 500 IU/L olanlarda ise yanıt % 10' dur (125-128). Literatürde bir çalışmada, 1698 düşük riskli hastanın EPO yanıtlarının 3 ay içinde geliştiğini ve medyan 17 aylık yanıt süresini bildirmişlerdir (33). 10 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde ise, darbopoetin alan 647 hastanın yanıt oranları %38-72 ve yanıt oranları 12-51 ay arasında olduğu belirtilmiştir (129). Genel olarak meta-analizler; Epoetin alfa ve Darbopoetin alfa tedavi yanıt oranları, yanıt süreleri ve sağkalım etkileri açısından benzer sonuçları gösterilmiştir (123,125).

Çalışmamızda, düşük riskli MDS hastalarının EPO tedavisine göre sağkalımları incelendiğinde EPO tedavi sağkalımları arasında bir fark olmadığı görüldü ($p=0.57$). 83 düşük riskli hastadan; 64' ü EPO tedavisi almış ve 22' si (%34) tedavi yanıtı devam etmekteydi. Düşük riskli hastaların 32'sinde (%38.5) izlemde farklı bir tedavi ihtiyacı doğduğu görülmüştü. 18 hastada (%18.6) düşük risk MDS 'den blast artışlı forma dönüşmesi nedeniyle EPO tedavisi ardından hipometilize edici ajana geçildiği, 4 hastanın (%4.1) her iki hipometilize edici ajanı da aldığı görüldü. 14 hastada (%14.4) ise tekrar EPO tedavi başlandığı izlendi. Epo tedavi yanıtları incelendiğinde; % 59 hastada tedavi yanıtı ilk 3 ayda alınmış, % 8 hastada 4. Ayda yanıt alındığı görülmüştür. Ancak %33 ' ünde ise EPO yanıtsızlığı görülmüştür. EPO yanıtı yetersiz olduğu durumlarda, özellikle de serum EPO ≤ 500 mU/mL ve/veya ≥ 15 halkalı sideroblastları olan hastalar için tedaviye G-CSF eklenmesi, eritroid yanıtı arttırdığı gösterilmiştir (34,35,36). Bizde hastalarımızda lökopeni eşlik ediyor ise, RARS tanısı olanlarda EPO ile G-CSF tedavisi verilmişti. 66 hastamızda (% 46.5) G-CSF kullanımı görüldü.

Literatürde düşük riskli MDS hastalarının medyan sağkalımı yaklaşık 3 ila 10 yıl civarı olarak bildirilmektedir (126,130). Bizim verilerimizde de; düşük riskli hasta grubumuzun median sağkalım 76 ay (6-7 yıl) olup literatürü desteklemektedir. Düşük riskli MDS'li hastalar için, rekombinant hümanize eritropoietin veya daha uzun etkili eritropoietin, darbopoetin alfa gibi

eritropoezi uyarıcı ajanlar, ortalama 8 ila 23 ay boyunca hastaların %15 ila %40' ında anemiyi iyileştirebilir (37-39). EPO yanıtı genelde 8-12. Haftalarda olup, EPO tedavisi medyan yanıt süresi 20-24 ay olarak bildirilmektedir (136).

Ak ve arkadaşlarının Eritropoezi Stimüle Edici Ajanların Düşük Riskli veya Orta-1 Riskli Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarda Uzun Dönem Tedavi Etkinliğinin Değerlendirildiği çok merkezli çalışmasında; uzun dönem izleme dayalı gerçek hayat verilerinde göre de; tedavi türü, risk durumu ve cinsiyetten bağımsız olarak tedavinin 24. ayından itibaren izlenen yanıt platosunun zamanla azalmasına rağmen, Epoetin alfa ve darbopoetin alfa tedavilerinin 48 aya kadar etkinliğinin devam ettiğini ortaya koymuştur (137) .

Verilerimizde EPO alan hastalarımızın %67' sinde tedavi yanıtı alınmış, düşük riskli hastaların %38.5' unda ise izlemde farklı bir tedavi ihtiyacı doğduğu görülmüştü. Ayrıca % 33 olguda EPO yanıtı alınamamıştır. EPO alan 22 hastanın son hb>11 gr/dl olup (%34) tedavi yanıtı devam etmekte olduğu gözlenmiştir.

5 q delesyonu tespit edilmemiş düşük riskli MDS hastalarında yapılan çalışmada toplamda %27 hastada 8 hafta eritrosit transfüzyon bağımsızlığı sağlanmış, ortalama yanıt süresi 8,2 ay bulunmuştur (138). Başka bir çalışmada lenalidomid / EPO ile lenalidomid yanıtları karşılaştırılmış, kombinasyon tedavisi ile eritroid seri yanıt oranları daha yüksek olmakla beraber yanıtın sürekliliği sağlanamamıştır (% 23 karşı % 39) (139). Çalışmamızda; düşük riskli MDS 5q delesyonu tespit edilen 3 hastamızda lenalidomid tedavisi ile transfüzyon bağımsızlığı elde edilmiştir. Ülkemiz sağlık uygulama tebliğine göre del 5q negatif MDS hastalarında lenalidomid endikasyon dışı kullanım ile ulaşılabilir, çalışmamızda 5q tespit edilmeyen hastalarımızdan lenalidomid alan hastamız bulunmamaktaydı.

Trombosit < 50. 000/ mm ³ düşük riskli MDS hastalarının % 30' unda görülür. Yüksek doz androjenler, trombositopenik düşük riskli MDS'nin üçte birinde trombositopeniyi iyileştirebilir, ancak yanıt genellikle geçicidir (140,141). Trombositopenisi olan düşük riskli MDS hastalarında trombosit replasmanı, hipometile edici ajanlar ve TPO mimetik ilaçlar

tedavi seçeneklerini oluşturur. Literatürde TOP- mimetik olan Romiplostim ile %36- %55 gibi yanıt oranları bildirilmiştir (142,143), bunun yanında eltrombopag ile %67 trombosit yanıtı saptanmıştır (144). Bizim hastalarımızdan 1'i eltrombopag tedavisi başlanmış trombosit yanıtı gözlenmişti.

Kronik anemi nedenli tekrarlayan eritrosit transfüzyonlarından kaynaklı demir birikimi hastaların hayat kalitesinde azalma, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (145). Bu nedenle şelasyon tedavisi, risk grubuna bakılmaksızın tüm hastalarda demir birikimi bulgusu mevcut ise başlanmalıdır. Demir şelatörü; yaşam beklentisi bir yılın üzerinde olan ve transfüzyona bağımlı hastalarda yan etkilerine dikkat edilerek verilmelidir. Böylece hastalarda yaşam kalitesinde artma,AML progresyonunda azalma ve sağkalıma katkı gözlenir(146-149). Toplamda 36 hastamıza (%25) şelatör tedavi verilmişti. Şelasyon alanlarda sağkalım 68 ± 8 ay (51-86 ay) olup almayanlardan daha uzundu ancak istatistiki anlamı bulunmuyordu ($p=0.34$).

Yüksek riskli MDS hastalarında tedavi hedefimiz, lösemiye dönüşü engellemek ve sağkalımı arttırmaktır. Yüksek riskli MDS 'de azasitidin, desitabin veya desitabin/sedazuridin gibi hipometile edici ajanlar birinci basamak tedavidir. Hematopoietik hücre nakli, yüksek riskli hastalar için düşünülür ve tek potansiyel kür eldesi sağlayan tedaviyi temsil eder. Hastanın allogenik nakil açısından uygunluğuna göre tedavi süreci belirlenmelidir. Genç yaş MDS hastalarında sitarabin/ antrasiklin ile indüksiyon sonrası hasta allo-nakile verilmeye çalışılmalıdır. Ancak intensif kemoterapiye uygun olmayan yüksek riskli hastalarda hipometile edici ajanlar olan Azasitidin (AZA) ve Desitabin tedavileri öncelikli tercihi oluşturmaktadır. AZA-001 çalışmasında; AZA, destek tedavisi ve düşük doz ARA-C'ye üstünlük sağlamış olup, intensif tedavi ile ise fark bulunmamıştır. AZA kolunda sağkalım 24 ayken, konvansiyonel tedavi kolunda 15 aydır. 2 yıllık toplam sağkalım oranları da AZA kolu lehine olup; %51'e karşı %26 olarak sonuçlanmıştır. Tam yanıt olamayan grupta da AZA ile sağkalım avantajı gösterilmiştir (150). AZA yanıtsızlığı ya da yanıt kaybolması halinde Desitabin tedavisine geçiş gündeme gelmelidir. Desitabinde MDS' de onaylı diğer bir ajan olup en iyi destek tedavi ile karşılaştırılan çalışmasında üstünlüğü gösterilmiştir. Desitabin ile tam yanıt %17, kısmi yanıt %21 ve %18 hematolojik yanıt elde edildiği ve toplam

sağkalımın 19,4 ay olduğu saptanmıştır (151). Çalışmamızda; 59 yüksek riskli hasta olup 58' i 65 yaş üstü olup, ileri yaştan oluşmaktaydı. 1 hasta 65 yaş altıydı. Yüksek riske sahip MDS hastalarının tedavileri, 22 hastada (% 37.2) azasitidin, 14 hastada (%24) Azasitidin/desitabin, 9 hastada (%15.3) desitabin, 9 hastada (%15) EPO tedavisi uygulanmıştı. 5 hasta (%8.5) ise tedavisiz izlemdeydi. 2 hasta da azasitidin tedavisi ile kombine kullanmak için endikasyon dışı onam alınarak venetoklax eklenmişti. 14 hasta (%24) şelasyon tedavisi de almaktaydı. Yüksek riskli MDS hastalarında uygulanan hipometilize edici ajan tedavilerine göre sağkalımlar incelendiğinde; tedavilerin birbirine üstünlüğü olmayıp istatistiksel olarak benzer sağkalım süreleri olduğu gözlemlendi (36x35 ay) ($p=0.91$). Yüksek riske sahip hasta grubumuzda, IPSS ve WPSS skorları daha yüksekti ($p= <0.001$, $p=<0.001$). Laboratuvar verileri açısından da nötrofil ve trombosit değerleri yüksek riskli grupta daha düşüktü.

Sekeres ve arkadaşlarının derlemesinde MDS için 5 yıllık OS % 37 olarak bahsedilmiştir (136). Çalışmamızda da, literatür verileri ile uyumlu olarak 142 hastanın 5 yıllık OS'si %40 tespit edilmiş, median sağkalım 63 ay olarak bulunmuştur. Düşük ve yüksek riskli MDS hastalarımızın 5 yıllık OS oranları sırası ile %54, ve %23 olarak saptandı. Literatür verileri ile uyumlu olarak, düşük riskli MDS alt grubumuzda istatistiksel anlamlı şekilde ($p=0.002$) sağkalım daha uzun bulunmuştur.

HMA'lara yanıt vermeyen IPSS yüksek riskli MDS hastalarının allo-nakil adayı değil ise sağkalımı çok düşüktür (medyan <6 ay) (152). Önerilen yaklaşım, bu hastaların mümkün ise klinik araştırmalara alınmasıdır. Bunun dışında tedavide kullanılan yeni ajanlardan birisi de; bcl2 inhibitörü venetoklakstır. Venetoklaks, AML'li yaşlı hastalarda bir HMA ile kombinasyon halinde FDA tarafından onaylanmıştır ve özellikle azasitidin ile kombinasyon halinde yüksek riskli MDS'de de kullanıma girmiştir (153). Ancak ülkemizde, sağlık uygulama tebliğine göre endikasyon dışı kullanım ile onay alınarak uygulanabilmektedir. Çalışmamızda da, azasitidin alanlarda median sağkalım 36 ay, desitabin alanlarda ise median sağkalım 35 ay ve AZA/Desitabin dönüşümlü alan grupta da median sağkalım süresi 41 ay olduğu görüldü. Tedavilerin birbirine üstünlüğü gösterilememiş olup, tedavide yanıtsızlık

durumunda diğer HMA' na geçilmiş ancak 5-6 ay civarı sağkalım katkısı sağlanmıştır. Ayrıca 2 hastamızda endikasyon dışı onam alınarak AZA ile kombine olarak venetoklaks uygulandığı görülmüştür.

MDS' nin doğal seyri oldukça değişken olup, hayatta kalma süresi birkaç haftadan, uzun yıllara kadar değişkendir. Düşük riskli hastalarda genelde yaş ve komorbite kaynaklı MDS dışı nedenlerden, yüksek riskli hastalarda ise AML dönüşümü gibi MDS nedeni kaybedilir. Yüksek riskli hastalarda OS 15-30 ay gibi olup, 5 yıllık AML gelişme oranı %25-35' dir (154). Çalışmamızda, yüksek riskli hastalarımızda median OS 44 ay bulunmuş, 6 hastada (%10) AML dönüşümü saptanmıştır.

MDS olgularında kemik iliği sellüleritesi değişken olmakla beraber genelde inefektifhematopoezikompansasyon için artmış sellülerite gözlenebilir. Bunun dışında bazı durumlarda hiposellüler ve normosellüler de olabilmektedir. Kemik iliği sellüleritesinin prognoza etkisini araştıran az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Retrospektif 174 MDS hastasının alındığı KiyomiMorita ve arkadaşlarının çalışmasında hipersellüler iliğe sahip olanlarda sağkalımı daha kısa bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda da; hastalarımızın % 45' inde hipersellüler ilik, %15.5' inde hiposellüler ilik ve %39.5 normosellüler iliği olduğu gözlemlendi. Kemik iliği sellüleritesinin sağkalıma etkisi bakıldığında hipersellüler iliğe sahip hasta grubunda sağkalım daha kısa olmakla beraber istatistiksel anlam saptanmamıştı ($p=0.068$). Ayrıca kemik iliği blast sayısına göre sağkalım analizi yapıldığında, blast sayısı <5 , blast $5-10$ arası ve blast sayısı >10 sırasıyla OS 75, 41,44 ay olduğu gözlemlendi. Blast sayısı yüksek ise, istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha kısa sağkalım mevcuttu ($p=0.013$). Blast sayısı arttıkça hastalığın yüksek riskli duruma geçmesi kaynaklı sağkalımın daha kısa gözlenmesi doğaldır. Ancak, blast sayısı yüksek hasta grubunun klinik ve laboratuvar verileri ile beraber değerlendirilerek uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi gerektiği açıktır.

Buesche ve arkadaşları, 200 MDS hastasının 349 kemik iliği biyopsi sonuçlarının incelemişlerdir. Kemik iliği fibrozisinin, çok serili displazi, derin trombositopeni, daha yüksek klonal karyotip anormallliği olasılığı ve periferik kanda daha yüksek blast yüzdeleri ile istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili ($P<0.002$) olduğunu göstermişlerdir. Sıklığı, farklı MDS alt türleri arasında ise, RAEB olan hasta grubunda fibrozisin daha sık olduğunu tespit etmişlerdir (%16, $P<0.007$). Fibrozisi bulunan hastaların; sağkalım süresinin medyan olarak 0,5 (RAEB-1/-2) ve 1-2 (RCMD, RA) yıl olup ($P<0,00005$), Fibrozisin prognostik öneminin, Uluslararası Prognostik Puanlama Sisteminden ve hastalık sınıflandırmasından bağımsız olduğunu sunmuşlardır. Sonuç olarak da fibrozis durumunun MDS hastalığının tanı, prognoz ve tedavisinde dikkate alınması gerekliliğinin vurgulamışlardır (156). Bizim hastalarımızın kemik iliği biyopsi sonuçlarındaki retiküler lif derecesi açısından bakıldığında zaman; RLD 0 olan grubun sağkalımı 74 ay (58-90 ay), RLD 1 olanların sağkalımı 56 ay (38-74 ay), RLD 2 olanlarda sağkalım 52 ay (35-69 ay) ve RLD 3 olanların sağkalım süresi ise 27 ay (16-39 ay) olup RLD arttıkça sağkalım süresi daha kısalmıştı. Ancak istatistiksel anlamı yoktu ($p=0.08$). RLD 2 ve 3 bir grup oluşturulduğunda da median sağkalım 48 ay (34-63 ay) olup diğer fibrozis olmayanlardan daha kısa sağkalım mevcuttu ($p=0.035$). Bizim verilerimizde literatüre destekler nitelikte olup fibrozis arttıkça sağkalım süresi kısalmaktaydı.

6)SONUÇ

Sonuç olarak oldukça değişken seyre sahip olan ve ileri yaş hastalığı olarak karşımıza çıkan myelodisplastik sendrom tanısının konulması kadar tanı anında risk durumunun belirlenmesinin de önemi büyüktür. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verilerinden ve genetik sonuçlarından yararlanılarak elde edilen risk skorlamaları hastaların prognostik durumu ve tedavi süreci açısından bizlere yol göstermektedir. Son yıllarda tespit edilen genetik mutasyonların tespiti ile MDS' nin risk durumunun belirlenmesinde genetik temelin önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle IPSS, WPSS gibi prognostik skorlamalar geliştirilmiştir. Böylece, Düşük ve Yüksek risk durumu belirlenebilmektedir. Düşük riskli MDS hastaları destek transfüzyonlar, demir şelasyon tedavileri ve eritroidstimulan ajanlar (epoetinalfa,beta veya darbopoetin) ile hastaların transfüzyon ihtiyacı azalmakta, hayat kalitesi iyileşmekte ve sağkalım süreleri uzamaktadır. Yine literatür ve bizim verilerimizde de, EPO tedavilerinin birbirine üstünlüğü olmayıp tedavi yanıtları benzerdir. Yüksek riskli hastalarımızda tedavi hedeflerimiz sağkalımı uzatmak, lösemik dönüşümü azaltmak ve hayat kalitesini arttırmaktır. Bu amaçla kullanılan temel tedavi hipometilize edici ajanlar olan azasitidin ve desitabin tedavileridir. Bizim yüksek riskli MDS hastalarımızın da temel tedavi seçeneği HMA' lar olup hastalarımızda literatür verilerini destekler sağkalım avantajı sağlamıştır. Bunların yanında çalışmamızın; hasta sayısının azlığı, geriye dönük dizayn edilmiş olması, genetik verilerimizin yetersizliği gibi birtakım kısıtlı yönleri de bulunmaktadır. Bu nedenle, MDS hastalarında geniş katılımın sağlanacağı, daha sağlıklı epidemiyolojik ve genetik verilerin elde edildiği çok merkezli, prospektif çalışma dizaynına ihtiyaç vardır.

7) KAYNAKÇA

- 1) Adès, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*, 2014. 383(9936): p. 2239-2252.
- 2) Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366:1090.
- 3) Will B, Zhou L, Vogler TO, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood* 2012; 120:2076.
- 4) Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell* 2014; 25:794.
- 5) Pang WW, Pluvineau JV, Price EA, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:3011.
- 6) Prchal JT, Throckmorton DW, Carroll AJ 3rd, et al. A common progenitor for human myeloid and lymphoid cells. *Nature* 1978; 274:590.
- 7) Schnatter AR, Glass DC, Tang G, et al. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1724.
- 8) Neukirchen, J., et al., Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*, 2011. 35(12): p. 1591-6.
- 9) Galaverna F, Ruggeri A, Locatelli F. Myelodysplastic syndromes in children. *Curr Opin Oncol* 2018; 30:402-408.

- 10) Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, Locatelli F, Hasle H, Schultz KR, Starý J, Schmitt-Graeff A, Fischer A, Harbott J, Chessells JM, Hann I, Fenu S, Rajnoldi AC, Kerndrup G, Wering EV, Rogge T, Nollke P, Niemeyer CM. Refractory anemia in childhood: A retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003;102:1997-2003.
- 11) Baumann I, Führer M, Behrendt S, Campr V, Csomor J, Ingrid Furlan I, Valérie de Haas V, Gitte Kerndrup G, Leguit RJ, Pascale De Paepe P, Noellke P, Niemeyer C, Schwarz S. Morphologic differentiation of severe aplastic anemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 2012;61:10-17.
- 12) Narumi S, Amano N, Ishii T, Noriyuki N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Ryuji Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016;48:792-797.
- 13) Margaret R. O'Donnell MDAP, MD, MS; Paul J. Shami MBLS, MD, MHS; Alison R. Walker MPW, MD, PhD; Amer Zeidan M, MHS; Dorothy A. Shead, MS; and Courtney Smith P. *Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017*. National Comprehensive Cancer Network. 2017.
- 14) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
- 15) Tobinsson, M., & Kittang, A. O. (2019). Treatment of myelodysplastic syndrome in the era of next-generation sequencing. *Journal of internal medicine*, 286(1), 41–62.

- 16) Myelodysplastic Syndromes. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2020
(www.nccn.org)
- 17) Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90:338.
- 18) Xiaomei Ma 1 UL, Yikyung Park, Susan T Mayne, Rong Wang, Patricia Hartge, Albert R Hollenbeck, Arthur Schatzkin. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort 2009.
- 19) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478:64.
- 20) Graubert TA, Shen D, Ding L, et al. Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2011; 44:53.
- 21) Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood* 2012; 119:3203.
- 22) Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 119:3211.
- 23) Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122:3616.
- 24) Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32:2691.
- 25) Stuart L Goldberg 1 EC, Mitra Corral, Amy Guo, Nikita Mody-Patel, Andrew L Pecora, Marianne Laouri. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. 2010.

- 26) A J G Jansen 1 M-LE-B, E A M Beckers, W C J Hop, M R Schipperus, D J Van Rhenen. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. 2003.
- 27) Christina A Meyers 1 MA, Elihu Estey. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. 2005.
- 28) Raman B, Van Slyck EJ, Riddle J, Sawdyk MA, Abraham JP, Saeed S. Platelet function and structure in myeloproliferative disease, myelodysplastic syndrome, and secondary thrombocytosis. 1989;91(6):647-55.
- 29) C Pomeroy 1 MMO, R E Rydell, G A Filice. Infection in the myelodysplastic syndromes. 1991.
- 30) L A Anderson 1 RMP, O Landgren, S Gadalla, S I Berndt, E A Engels. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. 2009.
- 31) E Soppi 1 TN, A Seppa, R Lahtinen. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in association with myelodysplastic syndromes: a report of three cases and a review of the literature 1989.
- 32) Marie-Dominique Vignon-Pennamen 1 CJ, Michel Rybojad, Daniel Wallach, Marie-Thérèse Daniel, Patrice Morel, Olivier Verola, Anne Janin. Chronic recurrent lymphocytic Sweet's syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. 2006.
- 33) Bejar, R. and D.P. Steensma, Recent developments in myelodysplastic syndromes. Blood, 2014. 124(18): p. 2793-803.
- 34) Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies. 2021.

- 35) Weinberg O.K, Hasserjian R.P. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology* 2019;56:15–21.
- 36) Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. (Eds). *DSÖ Hematopoietik ve Lenfoid Dokuların Tümör Sınıflandırması*, gözden geçirilmiş 4 baskı, , Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), Lyon 2017.
- 37) Y Najean 1 TL. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of the myelodysplastic syndrome 1989.
- 38) M G Della Porta 1 ET, E Boveri 3, M Ponzoni 4, L Malcovati 5, E Papaemmanuil 6, G M Rigolin 7, C Pascutto 2, G Croci 8, U Gianelli 9, R Milani 4, I Ambaglio 2, C Elena 2, M Ubezio 5, M C Da Via' 5, E Bono 5, D Pietra 2, F Quaglia 10, R Bastia 10, V Ferretti 2, A Cuneo 7, E Morra 11, P J Campbell 12, A Orazi 13, R Invernizzi 10, M Cazzola 5, Rete Ematologica Lombarda (REL) Clinical Network. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. 2015.
- 39) Stefani Parmentier 1 JS, Kerstin Lorenz, Michael Kramer, Robin Ireland, Ulrich Schuler, Rainer Ordemann, Gabi Rall, Markus Schaich, Martin Bornhäuser, Gerhard Ehninger, Frank Kroschinsky. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. 2012.
- 40) Leonor Senent 1 LA, Elisa Luño, Juan C Ruiz, Guillermo Sanz, Lourdes Florensa. Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. 2008.
- 41) Ghulam J Mufti 1 JMB, Jean Goasguen, Barbara J Bain, Irith Baumann, Richard Brunning, Mario Cazzola, Pierre Fenaux, Ulrich Germing, Eva Hellström Lindberg, Itsuro Jinnai, Atsushi Manabe, Akira Matsuda, Charlotte M Niemeyer, Guillermo Sanz, Masao Tomonaga, Teresa Vallespi, Ayami Yoshimi, International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome:

International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. 2008.

42) Jean E Goasguen 1 JMB, Barbara J Bain, Teresa Vallespi, Richard Brunning, Ghulam J Mufti, International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. 2009.

43) Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes - proposal from the International/European Leukemia Net Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia* 2014; 28:1793.

44) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120:2454.

45) Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukres* 2007; 31:727-736.

46) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017

47) Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122:3616.

48) Bejar R, Stevenson KE, Caghey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32:2691.

- 49) Swerdlow SH CE, Harris NL, et al. (Eds), 2017. DSÖ Hematopoietik ve Lenfoid Dokuların Tümör Sınıflandırması, gözden geçirilmiş 4. baskı. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), Lyon. 2017.
- 50) R Banerjee 1 OH, B J Bain, D Cummins, N R Banner. NeutrophildysplasiacausedbymycophenolatemofetilTransplantation. 2000.
- 51) Glen A Kennedy 1 TDK, David W Johnson, Carmel M Hawley, Scott B Campbell, Nikky M Isbel, Paula Marlton, Ralph Cobcroft, Devinder Gill, GavinCull. Neutrophildysplasiacharacterisedby a pseudo-Pelger-Huetanomalyoccurringwiththeuse of mycophenolatemofetilandganciclovirfollowing renal transplantation: a report of fivecases. Pathology. 2002.
- 52) Nishith K Singh 1 SN. Reversibleneutrophilabnormalitiesrelatedtosupratherapeuticvalproicacidlevels. Mayo ClinProc. 2008.
- 53) Anne B Taegtmeyer 1 OH, Alex D Bell, Martin Carby, David Cummins, Nicholas R Banner. Neutrophildysplasia (acquiredpseudo-pelgeranomaly) causedbyganciclovir. Transplantation. 2005.
- 54) KoichiTakahashi 1 MY, IlanShapira, Sherry Pierce, Guillermo Garcia-Manero, Mala Varma. Clinicalandcytogeneticcharacteristics of myelodysplasticsyndrome in patientswith HIV infection. LeukRes. 2012.
- 55) G Lambertenghi-Deliliers 1 AO, R Luksch, C Annaloro, D Soligo. Myelodysplasticsyndromewithincreasedmarrowfibrosis: a distinctclinicopathologicalentity. 1991.
- 56) K Ohyashiki 1 IS, J H Ohyashiki, T Murakami, A Iwabuchi, T Tauchi, M Saito, S Nakazawa, H Serizawa, Y Ebihara, et al. Clinicalandcytogeneticcharacteristics of myelodysplasticsyndromesdevelopingmyelofibrosis. 1991.

- 57) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47.
- 58) Jeffrey J Pu 1 RH, Galina L Mukhina, Hetty E Carraway, Michael A McDevitt, Robert A Brodsky. The small population of PIG-A mutant cells in myelodysplastic syndromes do not arise from multipotent hematopoietic stem cells. 2012.
- 59) Tetsuichi Yoshizato 1 BD, Kohei Hosokawa, Hideki Makishima, Kenichi Yoshida, Danielle Townsley, Aiko Sato-Otsubo, Yusuke Sato, Delong Liu, Hiromichi Suzuki, Colin O Wu, Yuichi Shiraishi, Michael J Clemente, Keisuke Kataoka, Yusuke Shiozawa, Yusuke Okuno, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Yasunobu Nagata, Takamasa Katagiri, Ayana Kon, Masashi Sanada, Phillip Scheinberg, Satoru Miyano, Jaroslaw P Maciejewski, Shinji Nakao, Neal S Young, Seishi Ogawa. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015.
- 60) David P Steensma 1 RB, Siddhartha Jaiswal 3, R Coleman Lindsley 1, Mikkael A Sekeres 4, Robert P Hasserjian 5, Benjamin L Ebert 3. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015.
- 61) Daniel A Arber 1 AO, Robert Hasserjian 3, Jürgen Thiele 4, Michael J Borowitz 5, Michelle M Le Beau 6, Clara D Bloomfield 7, Mario Cazzola 8, James W Vardiman 9. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016.
- 62) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079.
- 63) Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012; 30:820.

- 64) Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008; 112:895.
- 65) Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Guidelines version 2.2020 Myelodysplastic Syndrome
- 66) Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk MDS. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93(1):129-47. Myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22:538.
- 67) 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. *J Clin Oncol* 2001; 19:1405.
- 68) Padua RA, Guinn BA, Al-Sabah AI, et al. RAS, FMS and p53 mutations and poor clinical outcome in myelodysplasias: a 10-year follow-up. *Leukemia* 1998; 12:887.
- 69) Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 2019; 33:1747.
- 70) Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical Relevance of Bone Marrow Fibrosis and CD34-positive Cell Clusters in Primary Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10;27(5):754-62.
- 71) Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93(1):129-47.

- 72) Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Oberg G, Porwit-MacDonald A, Rådlund A, Samuelsson J, Tangen JM, Winqvist I, Wisloff F, 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;120:1037-1046.
- 73) Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Porta MGD, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-3613.
- 74) Sekeres MA, Fu AZ, Maciejewski JP, Ali-Reza Golshayan A, Kalaycio ME, Kattan MW. A Decision analysis to determine the appropriate treatment for low-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007;109:1125-1132.
- 75) Fenaux, P., et al., A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*, 2011. 118(14): p. 3765-76.
- 76) Alan List, M.D., Gordon Dewald, Ph.D., John Bennett, M.D., et al., Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. *nejm*, 2006.
- 77) Sauntharajah, Y., et al., A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2003. 102(8): p. 3025-7.
- 78) Nordic-Care-Programme) NgMGPhwnoeipn.
- 79) Gotze KS, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lubbert M, Aul C, Ganser A, Germing U, Hofmann WK. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2010;89:841-850.

- 80) Kantarjian, H.M., et al., Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *The Lancet Haematology*, 2018. 5(3): p. e117-e126.
- 81) Oliva, E.N., et al., Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *The Lancet Haematology*, 2017. 4(3): p. e127- e136.
- 82) Desmond, R., et al., Eltrombopag restores multilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*, 2014. 123(12): p. 1818-25.
- 83) Giagounidis A. Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;453-459.
- 84) Santini V: Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2:462-469.
- 85) Mekinian, A., et al., Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. 55(2): p. 291-300.
- 86) Fenaux P, Haase D, Sanz G, Santini GF, Buske C, Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25;iii57-iii69
- 87) Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical Application And Proposal For Modification Of The International Working Group (IWG) Response Criteria In Myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419–425.

88) <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/forphysicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-mds-web-algorithm.pdf>

89) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf

90) <https://nmds.org/index.php/guidelines/92-guidelines-to-patient-management-of-myelodysplastic-syndromes-and-chronic-myelomonocytic-leukemia-8thupdate> 6. Steensma, D.P. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. Blood Cancer Journal 2018;8:47.

91) Fenaux, P., et al., Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (dagger). Ann Oncol, 2021. 32(2): p. 142-156.

92) Fenaux, P., et al., Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low-dose ara-C. Br J Haematol, 2010. 149(2): p. 244-9.

93) Lyons, R.M., et al., Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2009. 27(11): p. 1850-6.

94) Welch, J.S., et al., TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med, 2016. 375(21): p. 2023-2036.

95) Kantarjian, H., et al., Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood, 2007. 109(1): p. 52-7.

96) Jaekel, N., et al., Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant, 2016. 51(1): p. 89-95.

- 97) Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physicians surveys. *Journal of the National Cancer Institute* 2008, 100(21):1542-51
- 98) Keng MK, Sekeres MA. Therapy for survival in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(2):219-20.
- 99) Young NS. Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2005;16(1):617.
- 100) Seyhanlı A, Eroğlu M, Solmaz Ş et al. Myelodisplastik Sendrom Tanılı Olguların Sitogenetik / Fish ve Demografik Verilerinin İncelenmesi. *Dicle Tıp dergisi* (2022) 49 (2) : 333-342
- 101) Neukirchen J, Schoonen W.M, Strupp C. et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011; 35: 1591-1596
- 102) Nösslinger T, Tüchler H, Germing U, et al. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. 2010;21(1):120-5.
- 103) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for 9 myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12):2454-2465.
- 104) Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1963-1970
- 105) Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, et al. Demographic, Hematologic, and clinical features of myelodysplastic syndrome patients:

results from the first polish myelodysplastic syndrome registry. *Acta Haematol.* 2015;134(2):125-34.

106) Veryaskina YA, Titov SE, Kovynev IB et al. Prognostic Markers of Myelodysplastic Syndromes. *Medicina.* 2020; 56(8): 376.

107) Gonzalez- Porras JR, Cordoba I, Such E, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2011;117(24):5529-37.

108) Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinico-hematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turkish Journal of Hematology.* 2018;35(2):109.

109) Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med.* 2005;352(6): 536-538.

110) Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, 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. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1963-1970. 111) Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008;87(7):515-526

112) Haase D, Germing U, Schanz J, 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.* 2007;110(13):4385-4395.

113) Scharenberg C., Giai V., Pellagatti A., Saft L., Dimitriou M., Jansson M., Jädersten M., Grandien A., Douagi I., Neuberg D.S., et al. Progression in patients with low- and intermediate-1-risk del(5q) myelodysplastic syndromes is predicted by a limited subset of mutations. *Haematologica.* 2017;102:498–508. doi: 10.3324/haematol.2016.152025.

114) Jerez A., Gondek L.P., Jankowska A.M., Makishima H., Przychodzen B., Tiu R.V., O’Keefe C.L., Mohamedali A.M., Batista D., Sekeres M.A., et al. Topography,

clinical, and genomic correlates of 5q myeloid malignancies revisited. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:1343–1349. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1824.

115) Rashid A, Khurshid M, Shaikh U, Adil S. of AML transformation of 26. Pellagatti A, Cazzola M, Giagounidis A, et al. Chromosomal abnormalities in myelodysplastic syndrome. *JCPSP: Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2014;24(9):632.

116) Tekianalp A, Demircioğlu S, et al. The Effects of Genetic Characteristics on the Survival in Myelodysplastic Syndrome/Myelodysplastik Sendromda Genetik Ozelliklerin Sagkalim Uzerine Etkisi. *Bezmialem Science*. 2022;10(1):24-9.

117) Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014;93(5):429-438. 21.

118) Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-3776.

119) Jana B., Khanfar A., Ninan M. Durable hematological and major cytogenetic response in a patient with isolated 20q deletion myelodysplastic syndrome treated with lenalidomide. *Case Rep. Oncol. Med.* 2014;2014:949515. doi: 10.1155/2014/949515.

120) Kanagal-Shamanna R., Yin C.C., Miranda R.N., Bueso-Ramos C.E., Wang X.I., Muddasani R., Medeiros L.J., Lu G. Therapy-related myeloid neoplasms with isolated del(20q): Comparison with cases of de novo myelodysplastic syndrome with del(20q) *Cancer Genetics*. 2012;206:42–46. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.12.005

121) Hosono N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019;24:885–892. doi: 10.1007/s10147-019-01462-6

- 122) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2496-506.
- 123) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88. doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079
- 124) Straptas J, Barbulescu EJ, Lauseker M et al. Influence of platelet count at diagnosis and during the course of disease on prognosis in MDS patients. *Ann Hematol*. 2021; 100(10): 2575–2584.
- 125) Velloso EDRP, Magalhães SMM, Chauffaille MLLF, Buzzini R, Bernardo WM. Part 3: Myelodysplastic syndromes-Treatment of low-risk patients without the 5q deletion. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40:267-273
- 126) Park S, Fenaux P, Greenberg P, Mehta B, Callaghan F, Kim C, Tomita D, Xu H. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2016;174:730-747.
- 127) Gascón P, Krendyukov A, Mathieson N, Aapro M. Epoetin alfa for the treatment of myelodysplastic syndrome-related anemia: A review of clinical data, clinical guidelines, and treatment protocols. *Leuk Res* 2019;81:35-42.
- 128) Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-Stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008;87:527-536.
- 129) Fenaux P, Santini V, Spiri MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, Gercheva-Kyuchukova I, Anagnostopoulos A, Oliva EN, Symeonidis A, Berger MH, Götze KS, Potamianou A, Haralampiev H, Wapenaar R, Milionis I, Platzbecker U. A phase 3

randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia* 2018;32:2648-2658.

130) Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, Santini V, Sekeres MA, Balleari E, Kaivers J, Sapena R, Götze K, Müller-Thomas C, Beyne-Rauzy O, Stamatoullas A, Kotsianidis I, Komrokji R, Steensma DP, Fensterl J, Roboz GJ, Bernal T, Ramos F, Calabuig M, Guerci-Bresler A, Bordessoule D, Cony-Makhoul P, Cheze S, Wattel E, Rose C, Vey N, Gioia D, Ferrero D, Gaidano G, Cametti G, Pane F, Sanna A, Germing U, Sanz GF, Dreyfus F, Fenaux P. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2017;35:1591-1597.

131) Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Porta MGD, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-3613.

132) Sekeres MA, Fu AZ, Maciejewski JP, Ali-Reza Golshayan A, Kalaycio ME, Kattan MW. A decision analysis to determine the appropriate treatment for low-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007;109:1125-1132.

133) Golshayan A.R. Jin T. Maciejewski J. et al. Efficacy of growth factors compared to other therapies for low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2007; 137: 125-132.

134) Crawford J. Cella D. Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin α therapy. *Cancer.* 2002; 95: 888-895

135) Fenaux P. Santini V. Spiriti M.A.A. et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia.* 2018; 32: 2648-2658

136) Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes A Review. JAMA. 2022;328(9):872-880

137) Ak AM, Geduk A, Acar İA, et al. The Long-Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Low- Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data. Research TJH-2022-0437.R1 doi:10.4274/tjh.galenos. 2023.2022.0437

138) Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. J Clin Oncol. 2016;34(25):2988-2996.

139) Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. Leukemia. 2016;30(4): 897-905.

140) Hebbar M, Kaplan C, Caulier M.T. et al. Low incidence of specific anti-platelet antibodies detected by the MAIPA assay in the serum of thrombocytopenic MDS patients and lack of correlation between platelet autoantibodies, platelet lifespan and response to danazol therapy. Br J Haematol. 1996; 94: 112-115

141) Bourgeois E, Caulier M.T, Rose C. et al. Role of splenectomy in the treatment of myelodysplastic syndromes with peripheral thrombocytopenia: a report on six cases. Leukemia. 2001; 15: 950-953

142) Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres M.A. et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol. 2010; 28: 437-444

- 143) Platzbecker U, Sekeres MA, Kantarjian H, et al. Relationship of different platelet response criteria and patient outcomes in a romiplostim myelodysplastic syndrome trial. *Leukemia*. 2014;28(12):2418-2421.
- 144) Oliva EN, Alati C, Santini V, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e127-e136
- 145) Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. 2009; 23: S15-S19
- 146) Crawford J, Cella D, Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002; 95: 888-895
- 147) Roy N.B, Myerson S, Schuh A.H. et al. Cardiac iron overload in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2011; 154: 521-524
- 148) Angelucci E, Li J, Peter L, et al. Safety and efficacy, including event-free survival, of deferasirox versus placebo in iron-overloaded patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS): outcomes from the randomized, double-blind Teles study [abstract]. *Blood*. 2018;132 (suppl 1). Abstract 234.
- 149) Taher AT, Origa R, Perrotta S, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol*. 2017; 92(5):420-428.
- 150) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al; International Vidaza High-Risk MDSS Survival Study Group. 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. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-232.

- 151) Lee YG, Kim I, Yoon SS, et al; Korean Society of Haematology AML/MDS working party. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2013; 161(3):339-347.
- 152) Prebet T, Gore S.D, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3322-3327
- 153) Di Nardo C.D, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133: 7-17
- 154) Sanz G.F, Sanz M.A, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989; 74: 395-408
- 155) Morita K, Ali A, Coutinho D, Mushtaq MU, Raza A. Prognostic significance of bone marrow cellularity in myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15S):e18550.
- 156) Buesche G, Teoman H, Wilczak W, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008; 22: 313-322