

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI OLGULARIN**  
**SİTOGENETİK / FİSH VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN**  
**RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MUHAMMED EROĞLU**

**İZMİR 2019**

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**HEMATOLOJİ BİLİM DALI**

**MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI OLGULARIN**  
**SİTOGENETİK / FİSH VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN**  
**RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MUHAMMED EROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. İNCİ ALACACIOĞLU**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>İÇİNDEKİLER :</b>                                                            | <b>I</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR :</b>                                                               | <b>III</b> |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ :</b>                                                          | <b>IV</b>  |
| <b>TABLO LİSTESİ :</b>                                                          | <b>V</b>   |
| <b>KISALTMALAR :</b>                                                            | <b>VI</b>  |
| <b>ÖZET :</b>                                                                   | <b>VII</b> |
| <b>SUMMARY:</b>                                                                 | <b>IX</b>  |
| <b>1.GİRİŞ VE AMAÇ :</b>                                                        | <b>11</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER :</b>                                                      | <b>12</b>  |
| <b>2.1. Myelodisplastik Sendrom Tanımı.....</b>                                 | <b>12</b>  |
| <b>2.2. Myelodisplastik Sendrom Sınıflaması.....</b>                            | <b>13</b>  |
| <b>2.3. Myelodisplastik Sendrom Epidemiyolojisi.....</b>                        | <b>17</b>  |
| <b>2.4. Myelodisplastik Sendrom Patogenezi.....</b>                             | <b>17</b>  |
| <b>2.5. Myelodisplastik Sendrom da Morfolojik Değerlendirme .....</b>           | <b>19</b>  |
| <b>2.5.1 MDS’de Displazi Bulguları:.....</b>                                    | <b>19</b>  |
| <b>2.5.2 MDS’de Ring Sideroblast Yüzdesinin Değerlendirilmesi.....</b>          | <b>20</b>  |
| <b>2.5.3 MDS’de Kan ve Kemik İliğinde Blast Oranının Değerlendirilmesi.....</b> | <b>20</b>  |
| <b>2.5.4 MDS’de Blastik Hücre Oranının Belirlenmesi.....</b>                    | <b>21</b>  |
| <b>2.6 Myelodisplastik sendrom klinik ve laboratuvar bulguları.....</b>         | <b>22</b>  |
| <b>2.6.1 Myelodisplastik sendromda belirti ve bulgular.....</b>                 | <b>22</b>  |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6.2 Myelodisplastik sendromda laboratuvar bulgular.....         | 22        |
| <b>2.7 Myelodisplastik sendromda sitogenetik anomaliler .....</b> | <b>24</b> |
| <b>2.9 Myelodisplastik sendrom prognozu.....</b>                  | <b>28</b> |
| <b>2.9 Myelodisplastik sendrom Riske Göre Sınıflama.....</b>      | <b>31</b> |
| 2.9.1 Düşük risk grubu.....                                       | 31        |
| 2.9.2 Yüksek risk grubu.....                                      | 31        |
| <b>2.10 Tedavi Yaklaşımı.....</b>                                 | <b>31</b> |
| 2.10.1 Tedavi Endikasyonları.....                                 | 33        |
| 2.10.2 Destek tedaviler.....                                      | 34        |
| 2.10.3 Düşük Riskli MDS de Tedavi.....                            | 34        |
| 2.10.4 Yüksek Riskli MDS de Tedavi.....                           | 36        |
| 2.10.5 Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi .....                   | 37        |
| 2.10.5.1 Hematolojik Yanıt.....                                   | 37        |
| 2.10.5.2 Kemik iliği Yanıtı.....                                  | 38        |
| 2.10.5.3 Sitogenetik Yanıt .....                                  | 38        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                    | <b>39</b> |
| <b>4. BULGULAR: .....</b>                                         | <b>40</b> |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ : .....</b>                               | <b>58</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR :.....</b>                                        | <b>64</b> |
| <b>7.EKLER : .....</b>                                            | <b>69</b> |

## **TEŞEKKÜR**

*İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fırat Bayraktar başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,*

*Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. İnci Alacacioğlu'na,*

*Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize,*

*Beni bugünlere getiren anneme, babama ve sabrı ile manevi desteğini esirgemeyip çalışmalarımı tamamlamam için bana zaman sağlayan eşime,*

*Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...*

## **SEKİL LİSTESİ**

Şekil 1: MDS’de Tanı Yöntemleri, Sınıflandırma Sistemleri ve Prognostik Skorlama Sistemleri

Şekil 2: MDS’de Periferik Kan ve Kemik iliği Displazi Bulguları

Şekil 3: Ring sideroblastlar

Şekil 4: Psödo Pelger Huet Anomalisi

Şekil 5: Döhle cisimciği

Şekil 6: Displastik çekirdekli kırmızı kan hücresi

Şekil 7: MDS’li hastalar için tedavi seçenekleri

Şekil 8: Ferritin-Sağkalım İlişkisi

Şekil 9: Serum Albumin düzeyi ile Sağkalım İlişkisi

Şekil 10: Kemik İliği Blast Oranları

Şekil 11: Kemik iliği Displazisi Hasta Dağılımı

Şekil 12: MDS Alt Tiplerine göre hasta Sağkalım İlişkisi

Şekil 13: Kemik iliği Selülaritesi - Sağkalım İlişkisi

Şekil 14: Lenfoid agregat saptanan hastalarda sitopeni durumları

Şekil 15: FISH anomalisi – Sağkalım ilişkisi

Şekil 16: Sitogenetik anomali - Sağkalım ilişkisi

Şekil 17: Sitogenetik/FISH sınıflaması – Sağkalım analizi

Şekil 18 : İPSS evresine göre Sağkalım

Şekil 19 : Son 1 yılda Kan Ürün Transfüzyonu İhtiyacı olan hastaların Sağkalım ilişkisi

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1: MDS FAB sınıflaması

Tablo 2: MDS Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması-2008

Tablo 3: MDS Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması Revizyonu-2016

Tablo 4: MDS Predispozan Faktörler

Tablo 5: Blast Tipleri

Tablo 6: MDS’de Sitogenetik Anomaliler

Tablo 7: MDS’de Nokta Mutasyonların Klinik Önemi

Tablo 8: Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi(IPSS)

Tablo 9: IPSS’ ye göre Sağkalım ve Lösemiye Dönüşüm Olasılığı

Tablo 10: R-IPSS skorlama Sistemi

Tablo 11: R-IPSS’de Risk Kategorisi/Skorlama

Tablo 12: R-IPSS’de risk gruplarına göre ortanca Sağkalım/AML dönüşümü

Tablo 13: MDS için oluşturulan ve ortaya çıkan Tedaviler

Tablo 14: Düşük riskli MDS Tedavi Algoritması

Tablo 15: Yüksek riskli MDS Tedavi Algoritması

Tablo 16: MDS hastalarının tanı anındaki demografik verileri

Tablo 17: MDS hastalarının ‘Charlson Komorbidite İndeksleri ve CCI’ye göre Sağkalım

Tablo 18: Cinsiyet ve albümin, ferritin düzeylerinin sağkalım üzerindeki etkileri

Tablo 19: WHO-2019 Revize Sınıflamasına göre Hastaların Sağkalımları

Tablo 20: Hastalarımızın Kemik İliği verileri ve Sağkalım analizleri

Tablo 21: Lenfoid agregat içeren ve içermeyen hastalarda sitopenilerin sağkalım üzerine etkisi

Tablo 22: Hastaların Karyotip analizi Anomali Dağılımı

Tablo 23: Sitogenetik-FİSH anomalileri ve Sağkalım verileri

Tablo 24: FİSH paneli anomali dağılımı-sağkalım ilişkisi

Tablo 25: FİSH ve İHK ile saptanan P53 mutasyonu içeren olguların karşılaştırılması

Tablo 26: Sitogenetik/FİSH risk gruplarının sağkalım üzerine etkileri

Tablo27: Multivariate analizde albümin, IPSS evresi ve ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 28: Hastaların İPSS Evresine Göre Prognoz Verileri

Tablo 29: Lösemi dönüşüm gösteren ve göstermeyen hastaların demografik verileri

Tablo 30: MDS tanılı hastaların aldığı tedaviler

Tablo 31: Kan ürün ihtiyacına göre Dağılım ve Sağkalım

Tablo 32: MDS alt tiplerine göre ortalama(aylık) kan ürün ihtiyaçları ve ortalama (yılık) eritrosit süspansiyonu ihtiyaçları

**KISALTMALAR:**

**MDS:** Myelodysplastic Syndromes

**MDS-U:** Myelodysplastic syndrome, unclassified

**WHO:** World Health Organization

**IPSS:** International Prognostic Scoring System

**WPSS:** World Health Organization classification-based Prognostic Scoring System

**r-IPSS:** Revised International Prognostic Scoring System

**RA:** Refractory anemia

**RAEB-1:** Refractory anemia with excess blasts1

**RAEB-2:** Refractory anemia with excess blasts2

**RAEB-T:**Refractory anemia with excess blasts transformation

**RCMD:** Refractory cytopenia with multilineage dysplasia

**RARS:** Refractory anemia with ringe sideroblasts

**KMML:** Kronik Myelomonositik Lösemi

**AML:** Acute Myeloid Leukemia

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**CCI:** Charlson Komorbidite İndeksi

**FAB:** French-American-British Cooperative Group

**DEÜTF:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi



# MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI OLGULARIN SİTOGENETİK / FİSH VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

## ÖZET:

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Myelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde anormal selüler proliferasyon ve displazi, çevre kanında sitopeni, ile karakterize akut myeloid lösemiye dönüşüm riski olan klonal, heterojen bir grup hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Hastalığın tedavisi prognostik değerlendirmelere göre yapılır. Prognostik skorlamada morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özellik kombinasyonuna dayanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi kullanılır. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen MDS hastalarında, Sitogenetik/FİSH ve demografik verilerin, prognostik özelliklerin ve sağkalımlarının geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya 01.01.2010 – 31.01.2018 yılları arasında DEÜTF Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen MDS hastaları dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak probelde tarandı.

**BULGULAR:** MDS tanısı ile izlenen 205 hastanın medyan yaşı 72 (27-92) yıl olup, Kadın/Erkek oranı 0,8/1'di (%55,6'ı erkek, %48,3'i kadın). Medyan 24 aylık ( $\pm 20,79$  ay) izlem süresi sonunda hastaların 99'unun (%48,3) sağ, 106'sının (%51,7) ex olduğu tespit edildi. Genel medyan sağkalım  $35 \pm 6$  ay (23,22 - 46,77) olarak tespit edildi. Hastalar CCI, cinsiyet, serum albümin düzeyi, ferritin düzeyi, kemik iliği displazisi, selülaritesi, fibrozisi, lenfoid agregat varlığı, CD 34 kümelenmesi, FİSH/Sitogenetik anomali varlığı, IPSS sınıflaması, kan ürün ihtiyaçları ve MDS alt tiplerinin sağkalıma etkisi açısından değerlendirildi. Olguların transfüzyon ihtiyaçları değerlendirildiğinde MDS-MLD ve SLD grubunun yıllık eritrosit transfüzyon ihtiyacı sırasıyla  $19,69 \pm 18,03 - 21,71 \pm 16,14$  ünite iken, RAEB grubunda EB1 ve EB2 için sırasıyla  $29,00 \pm 18,39 - 22,93 \pm 16,68$  üniteydi. Kan ürün replasman ihtiyacı olan hastaların sağkalım sürelerindeki kısalma istatistiksel olarak anlamlıydı (**108 ay x 24 ay p:0,000\***). Albumin düzeyinin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi saptandı ( $\leq 4$  gr : 24 ay x  $> 4$  gr : 68 ay p:0,000\*). Ferritin 1000 mg altı olan hastaların sağkalımı uzun görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (**36  $\pm$  6,09 ay x 22  $\pm$  5,86 ay p=0,043**). IPSS yüksek risk grubunun medyan sağkalımı düşüktü. Myeloid seride displazisi olan, CD 34 (+) oranı yüksek olan grupların sağkalımı kısa saptandı. FISH verileri açısından yapılan değerlendirmede, del 7q pozitifliği, p53 mutasyon varlığı sağkalımı olumsuz yönde etkiledi. Kemik iliği immunhistokimya yöntemi ile P53 boyanma yüzdesinin

sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $< \%5 : 68,00 \pm 23,32 \text{ ay} \times \geq \%5 : 29,00 \pm 5,88 \text{ ay} \quad p:0,07$  ).

**SONUÇ :** MDS'nin prognostik sınıflamasında, hastalık gidişatını öngörmede, tedavi planının belirlenmesinde, lösemik transformasyona ilerleme riskinin tahmininde IPSS ve diğer skorlama sistemleri çok değerli olup, IPSS evresini belirleyebilmek için sitogenetik örneklemenin mutlak yapılmasına dikkat edilmelidir. Prognostik skorlama sistemlerinde yer almayan albümin, selülarite, ferritin düzeyleri, kemik iliği fibrozisi gibi faktörlerin sağkalım üzerine prognostik değerleri olabilir. Yapılan çalışmalarda bu kriterlerin sağkalımı etkilediği saptanmıştır. Sitogenetik değerlendirmenin mümkün olmadığı yerlerde, özellikle albümin hastaların prognozunun tayininde indikatör olarak kullanılabilir. Ancak prognostik skorlama sistemlerinde yer almaları için daha büyük çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** MDS, AML, IPSS, CCI, FISH, SİTOGENETİK

# **RETROSPECTIVE EVALUATION OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, FISH / CYTOGENETIC DATA AND SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES**

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION AND AİM:**

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal, heterogeneous group of hematopoietic stem cell disease with risk of conversion to acute myeloid leukemia characterized by abnormal cellular proliferation and dysplasia in the bone marrow, cytopenia in surrounding blood. Treatment of the disease is based on prognostic considerations. Prognostic scoring is based on the World Health Organization (WHO) classification system based on a combination of morphology, immunophenotype, genetic and clinical features. In this study, we aimed to evaluate the cytogenetic / FISH and demographic data, prognostic features and survival of patients with MDS who were followed up by the Department of Hematology, Department of Internal Medicine, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEÜTF).

### **MATERIALS AND METHODS:**

MDS patients followed by DEÜTF Hematology Department between 01.01.2010 - 31.01.2018 were included in the study. Demographic characteristics and laboratory data of the patients were retrospectively screened.

### **RESULTS:**

The median age of 205 patients with MDS was 72 (27-92) years and the female / male ratio was 0.8 / 1 (55.6% male, 48.3% female). At the end of the median follow-up period of 24 months ( $\pm$  20.79 months), 99 (48.3%) of the patients were live and 106 (51.7%) were ex. Overall median survival was  $35 \pm 6$  months (23.22 - 46.77). Patients were evaluated in terms of CCI, gender, serum albumin level, ferritin level, bone marrow dysplasia, cellularity, fibrosis, presence of lymphoid aggregate, CD 34 clustering, presence of FISH / Cytogenetic anomaly, IPSS classification, blood product requirements and survival effect of MDS subtypes. When the transfusion needs of the cases were evaluated, the annual erythrocyte transfusion requirement of the MDS-MLD and SLD group was  $19,69 \pm 18,03$  -  $21,71 \pm 16,14$  units, respectively. In the RAEB group, it was  $29.00 \pm 18.39$  -  $22.93 \pm 16.68$  units for EB1 and EB2, respectively. The survival time of patients in need of blood product replacement was statistically significant (108 months x 24 months p: 0,000 \*). Albumin levels had a significant

effect on survival ( $\leq 4$  gr: 24 months x  $> 4$  gr: 68 months p: 0,000 \*). The survival of patients with less than 1000 mg ferritin was long but not statistically significant ( $36 \pm 6.09$  months x  $22 \pm 5.86$  months p: 0.043). Median survival of IPSS high risk group was low. The survival rate of the patients with dysplasia in the myeloid series and high CD 34 (+) ratio was short. In terms of FISH data, del 7q positivity and p53 mutation negatively affected survival. The percentage of P53 staining by bone marrow immunohistochemistry had a negative effect on survival, but was not statistically significant ( $< 5\%$ :  $68.00 \pm 23.32$  months x  $\geq 5\%$ :  $29.00 \pm 5.88$  months p: 0.07) .

## **CONCLUSION:**

IPSS and other scoring systems are very valuable in prognostic classification of MDS, predicting the course of disease, determining treatment plan, estimating the risk of progression to leukemic transformation. Factors such as albumin, cellularity, ferritin levels, bone marrow fibrosis, which are not included in prognostic scoring systems, may have prognostic values on survival. Many studies have shown that these criteria affect survival. Where cytogenetic assessment is not possible, especially albumin may be used as an indicator for the prognosis of patients. However, larger studies are needed to be included in prognostic scoring systems.

**KEY WORDS:** MDS, AML, IPSS, CCI, FISH, CYTOGENETIC

## **1. GİRİŞ VE AMAC :**

Myelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde anormal selüler proliferasyon, çevre kanında veya daha fazla myeloid hücre dizisinde sitopeni, kemik iliğinde görülen selüler proliferasyonun inefektif olması nedeniyle kemik iliğinde displazi, etkisiz hematopoez ve akut myeloid lösemi (AML) gelişme riski ile karakterize klonal, heterojen bir grup hematopoetik kök hücre hastalığının genel adıdır.

MDS tanımlamaları 80 yılı aşkın bir süredir var olmasına rağmen, yaklaşık 30 yıldır morfolojik sınıflandırma uygulanmaya başlanmıştır. 1976'da Fransız-Amerikan-İngiliz İşbirliği Grubu (FAB), MDS olarak tanımladığı bir grup hastalığı AML'den ayırmak için ilk tanı ve sınıflandırma rehberini oluşturmuş, 1982'de yeni alt tiplerin eklenmesi ile bu sınıflandırma son şeklini almıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), prognostik kullanılabilirliği güçlendirmek için FAB kriterlerinde değişiklikler ile 2001 yılından bu yana yaygın olarak kullanılan ve 2008 yılında güncellenen sınıflandırma sistemini geliştirmiştir. WHO 2016 yılında MDS sınıflamasını yeniden revize etmiştir. Bu yeni revizyonda anemi/sitopeni kavramlarının yerine, displazi kavramı kullanılmaktadır. Blast oranı saptamada sadece non-eritroid hücreler değil, tüm çekirdekli hücreler değerlendirmeye alınmaktadır. MDS ileri yaş hastalığı olup erkeklerde daha sık görülür. Ülkemizde henüz sıklığı belirleyecek geniş epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Genetik, çevresel faktörler, radyasyon, toksinler, alkileyici ilaçlar gibi etkenlerin maruziyetine sekonder ortaya çıkabilir.

Tedavide ilk yıllarda sadece destek tedavileri, eritropoietin stimüle edici ajanlar kullanılırken, son 10 yılda hipometile edici ajanlar gibi yeni ajanlar da kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada 2010-2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen MDS hastalarında, güncel tedaviler ışığında sitogenetik/FİSH ve demografik verilerin, prognostik özelliklerin retrospektif olarak değerlendirilerek, tedaviler ile sağ kalımlarının güncellenmesi, literatür verileri ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER:**

### **2.1 Myelodisplastik Sendrom Tanımı**

MDS akut lösemiye transformasyon riski olan displastik ve inefektif kan hücresi üretimi ile karakterize, malign hematopoetik kök hücre hastalıklarının heterojen bir grubudur (1). Başlıca problem sitopeni ilişkili hastalıklar ve AML'ye dönüşme ihtimalidir. Bu hastalıklar kendiliğinden oluşabilir (de-novo) veya radyasyon, kemoterapi gibi çevresel faktörlere maruziyetten yıllar sonra da gelişebilir (sekonder MDS). Eritrositik, megakaryositik ve granülositik serilerin her üçü de etkilenebilir. Myelodisplastik sendrom daha çok ileri yaş hastalığı olarak bilinir, çocuk ve genç erişkinlerde daha az görülür. Bildirimi zorunlu olmadığı için gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

MDS tanısı açıklanamayan sitopenisi veya monositozu olan herhangi bir hastada düşünülmelidir. Hematopoetik kök hücrelerinin herhangi birinde veya hepsinde tanımlanabilen displastik sitolojik özelliklerin gösterilmesi için periferik kan yayması ve kemik iliği aspirasyonunun dikkatlice incelenmesi gerekir. Bazı kromozomal anormalliklerin tespiti, bazı olgularda MDS, AML ayırımının yapılmasında, MDS sınıflamasında, prognostik risk grubu ve tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

MDS tanısı aşağıdakilerin **her ikisini** de gerektirir;

- Bir veya daha fazla kan ve kemik iliği örneklemede (yani kırmızı hücreler, granülositler, trombositler) açıklanamayan nicel değişiklikler (hemoglobin  $<10$  g/ dL, mutlak nötrofil sayısı  $<1.8 \times 10^9/L$  ve trombositler  $<100 \times 10^9/L$ ) olması durumunda ya da, sitopeni eşiğini karşılayamama durumunda, kemik iliğinde displazinin kesin morfolojik kanıtları varsa, MDS tanısı dışlanamaz.
- Periferik kan yaymasının, kemik iliği aspirasyonunun ve kemik iliği biyopsisinin görsel olarak incelenmesiyle, displazinin (eritroid öncüllerinin, granülositlerin veya megakaryositlerin  $\geq 10\%$ 'da displazi varlığı) önemli morfolojik kanıtlarının olması durumunda veya displazinin morfolojik kanıtlarının yokluğunda, belirli genetik anormalliklerin bulunması ve açıklanamayan refrakter sitopenisi olan hastalarda, MDS'nin varsayımsal bir teşhisi konulabilir. Bu arada blast sayısı kemik iliği aspiratı ve periferik kanın toplam hücrelerinin yüzde 20'sinden daha az olmalıdır.

- MDS, sitopeniler ve / veya displazi ile de görülebilecek diğer kişilerden ayırt edilmelidir. MDS'ye benzer özelliklerle ortaya çıkan koşullar arasında HIV enfeksiyonu, B12 vitamini, folat veya bakır eksikliği ve çinko fazlalığı sayılabilir.
- MDS, morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özellik kombinasyonuna dayanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi kullanılarak sınıflandırılır .

## 2.2 Myelodisplastik Sendrom Sınıflaması

MDS, 1976 yılında bir grup Fransız, Amerikalı, İngiliz, hematolog tarafından Dismyelopoetik Sendrom adı altında literatüre girmiştir, Bu bilim insanları ilk yayınlarında hastalığı iki gruba ayırmışlardır.

1.Artmış blastlı refrakter anemi

2.Kronik myelomonositer lösemi

Ancak, bu sınıflamanın lösemiye progresyonu iyi bir şekilde öngörmediği görülmüş ve aynı ekip tarafından 1982 de MDS de ortak bir dil oluşturan FAB sınıflaması yayınlanmıştır (2). Bu sınıflamada kemik iliğindeki (Kİ) blast yüzdesi esas alınmıştır. Yine bu sınıflamaya göre MDS-Akut Lösemi için eşik blast değeri %30 olarak verilmiştir. Kemik iliği'nde  $\geq$ %30 blast, akut lösemi olarak tanımlanmıştır. AML'ye dönüşüm riski, blast sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. (Tablo-1)

1. Refrakter anemi (RA)

2. Refrakter anemi ve ring sideroblastlar (RARS)

3. Blast artışı ile birlikte olan refrakter anemi (RAEB)

4. Dönüşüm gösteren blast artışı ile birlikte olan refrakter anemi (RAEB-t)

5. Kronik myelomonositik lösemi (KMML)

**Tablo 1- MDS FAB sınıflaması**

| TİP    | Görülme Sıklığı | Kİ'nde Blast % | Ringed Sideroblast % | Monositoz(>1000/mm <sup>3</sup> ) | AML'ye Dönüşüm % |
|--------|-----------------|----------------|----------------------|-----------------------------------|------------------|
| RA     | 15-30           | <5             | <15                  | Nadir                             | 10               |
| RARS   | 10-15           | <5             | >15                  | Nadir                             | 5                |
| RAEB   | 25-30           | 5-20           | Değişken             | Nadir                             | 45               |
| RAEB-t | 20-29           | 21-30          | Değişken             | Değişken                          | 60               |
| KMML   | 10-20           | <20            | Değişken             | Artmış                            | 15               |

FAB sınıflaması tek başına 1996 yılına kadar kullanılmıştır. Ancak genetik faktörlerin etkisi, KMML'nin myelodisplastik mi yoksa myeloproliferatif bir hastalık mı olduğu karmaşası, RA ve RARS grubunun çok karmaşık kliniği, RAEB-t ve AML ayrımındaki sıkıntılar nedeniyle yeni bir sınıflamaya gerek duyulmuştur. Bu nedenle 2008 yılında WHO sınıflaması oluşturulmuştur. (Tablo 2)

**Tablo 2- MDS WHO sınıflaması, 2008**

| HASTALIK                                                                                                                            | GÖRÜLME SIKLIĞI % | KEMİK İLİĞİ BULGULARI                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Refrakter sitopeni, tek dizide displazi (RCUD)<br>Refrakter anemi (RA)<br>Refrakter nötropeni (RN)<br>Refrakter trombositopeni (RT) | 5-10              | Bir myeloid seride $\geq 10$ displazi<br>< %5 blast<br>< %15 ring sideroblast                                            |
| Refrakter anemi-ring sideroblast (RARS)                                                                                             | 10-12             | $\geq 15$ ring sideroblast<br>Sadece eritroid displazi<br>< %5 blast                                                     |
| Refrakter sitopeni çoklu dizide displazi (RCMD)                                                                                     | 24                | $\geq 2$ seride $\geq 10$ displazik hücre<br>< %5 blast<br>Auer rod yok<br>< %15 ring sideroblast                        |
| Blast artışı ile birlikte olan Refrakter anemi -1 (RAEB-1)                                                                          | 40                | Tek/çoklu dizide displazi<br>%5 - %9 blast<br>Auer rod yok                                                               |
| Blast artışı ile birlikte olan Refrakter anemi-2 (RAEB-2)                                                                           |                   | Tek/çoklu dizide displazi<br>%10 - %19 blast<br>$\pm$ auer rod                                                           |
| Myelodisplastik sendrom-unclassified (MDS-U)                                                                                        | Bilinmiyor        | MDS düşündüren sitogenetik anomaliye ek olarak bir veya daha fazla myeloid seride < %10 displazi<br>< %5 blast           |
| İzole delesyon 5q sendromu                                                                                                          | Bilinmiyor        | Hipolobüle nukleollü artmış veya normal megakaryosit<br>< %5 blast<br>İzole del (5q) sitogenetik anomali<br>Auer rod yok |



| HASTALIK                                                             | DİSPLAZİ SAYISI | SİTOPENİ | ERİTROİD SERİDEKİ RİNG SİDEROBLAST YÜZDESİ | KEMİK İLİĞİ//PERİFERİK KANDAKİ BLAST YÜZDESİ  | SİTOGENETİK ANALİZ                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MDS-SLD</b><br>(Tek dizide displazi gösteren MDS)                 | 1               | 1-2      | <%15 / <%5 ≠                               | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | İzole del (5q) MDS için tüm kriterleri yerine getirmediği sürece, herhangi biri              |
| <b>MDS-MLD</b><br>(Birden fazla dizide displazi gösteren MDS)        | 2-3             | 1-3      | <%15 / <%5 ≠                               | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | İzole del (5q) MDS için tüm kriterleri yerine getirmediği sürece, herhangi biri              |
| <b>MDS-RS (Ring sideroblast içeren MDS)</b>                          |                 |          |                                            |                                               |                                                                                              |
| <b>*MDS-RS-SLD</b><br>(Tek dizide displazi gösteren MDS-RS)          | 1               | 1-2      | ≥%15 / ≥%5 ≠                               | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | İzole del (5q) MDS için tüm kriterleri yerine getirmediği sürece, herhangi biri              |
| <b>*MDS-RS-MLD</b><br>(Birden fazla dizide displazi gösteren MDS-RS) | 2-3             | 1-3      | ≥%15 / ≥%5 ≠                               | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | İzole del (5q) MDS için tüm kriterleri yerine getirmediği sürece, herhangi biri              |
| <b>İZOLE DEL(5q) GÖSTEREN MDS</b>                                    | 1-3             | 1-2      | Hiç veya Herhangi biri                     | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | Tek başına del(5q) veya monozomi 7 ya da del (7q) hariç bir ek anomali ile birlikte del (5q) |
| <b>MDS-EB (Blast artışı gösteren MDS)</b>                            |                 |          |                                            |                                               |                                                                                              |
| <b>* MDS-EB-1</b>                                                    | 0-3             | 1-3      | Hiç veya Herhangi biri                     | *Kİ %5-9 VEYA<br>*PB %2-4<br>*AUER ROD (-)    | Herhangi biri                                                                                |
| <b>* MDS-EB-2</b>                                                    | 0-3             | 1-3      | Hiç veya Herhangi biri                     | *Kİ %10-19 VEYA<br>*PB %5-19<br>*AUER ROD (-) | Herhangi biri                                                                                |
| <b>MDS-U(Sınıflandırılmayan MDS)</b>                                 |                 |          |                                            |                                               |                                                                                              |
| <b>*Periferik Kan %1 blast</b>                                       | 1-3             | 1-3      | Hiç veya Herhangi biri                     | *Kİ<%5<br>*PB<%1 ≠<br>*AUER ROD (-)           | Herhangi biri                                                                                |
| <b>*Tek seride displazi ve pansitopeni</b>                           | 1               | 3        | Hiç veya Herhangi biri                     | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | Herhangi biri                                                                                |
| <b>*Sitogenetik anormalliklere dayalı farklılık</b>                  | 0               | 1-3      | <%15                                       | *Kİ<%5<br>*PB<%1<br>*AUER ROD (-)             | MDS-tanımlayıcı anomali                                                                      |
| <b>*Çocukluk çağında Refrakter sitopeni</b>                          | 1-3             | 1-3      | Hiç                                        | *Kİ<%5<br>*PB<%2                              | Herhangi biri                                                                                |

**Tablo 3: MDS WHO Sınıflandırması Revizyonu, 2016**

→ HB<10 g/dl ,PLT<100000/mm<sup>3</sup> , MUTLAK NEU SAYISI<1800/mm<sup>3</sup> MONOSİT SAYISI<1000/mm<sup>3</sup>

≠ SF3B1 mutasyonu pozitif, ≠ En az iki periferik bakıda %1 Blast görülmeli

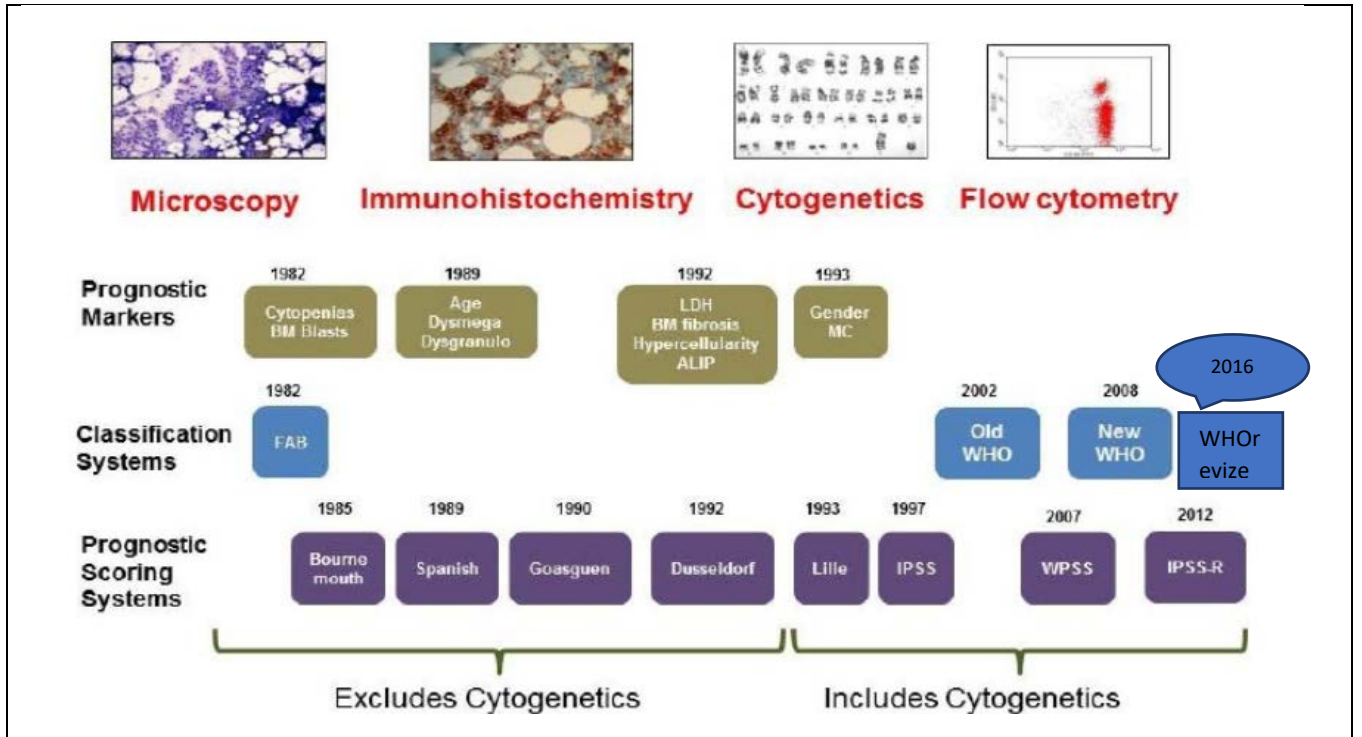
WHO 2016 yılında MDS sınıflamasını yeniden revize etmiştir (3). Bu yeni revizyonda anemi/sitopeni kavramlarının yerine, displazi kavramı kullanılmaktadır. Blast oranı saptamada sadece non-eritroid hücreler yerine tüm çekirdekli hücreler değerlendirmeye alınmaktadır.

SF3B1 gen mutasyonu pozitifliği sınıflandırmada göz önüne alınmaya başlanmıştır, yapılan birçok çalışmada SF3B1 pozitifliğinin Ring Sideroblast içeren MDS hastalarında yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu gen pozitifliğinin tek başına prognostik bir değeri bulunmamaktadır (4).

MDS de alt tiplerin sınıflandırılmasında başvuru sırasında ilk değerlendirmede aşağıdaki kriterler değerlendirilir:

- Sitopenilerin sayısı
- Displazi gösteren myeloid dizilerin sayısı
- Ring sideroblast varlığı (*SF3B1* mutasyonu)
- Kan ve kemik iliğinde blast oranı
- Del(5q) varlığı

**Şekil 1: MDS’de Tanı Yöntemleri, Sınıflandırma Sistemleri ve Prognostik Skorlama Sistemleri (5)**



### 2.3 Myelodisplastik Sendrom Epidemiyolojisi

MDS'nin ortalama görölme yaşı 65-68 yaş civarındır. Az bir erkek cinsiyet hakimiyeti bulunmaktadır. Genel popülasyonda sıklığı 35-100/milyon kişidir. İleri yaş grubunda ise bu oran daha yüksektir, 120-500/milyon kişiye çıkmaktadır. Çocuk ve genç erişkinlerde nadir görülür. Tedaviye bağılı olarak gelişen MDS ise yaş bağımsızdır ve her yaşta görülebilir. Yoğunlaştırılmış tedavi (alkilleyicilerle ) alan hastaların on yıllık takiplerinde gelişme olasılığı %15 dir (6).

Avrupa'da yapılan bir vaka kontrollü çalışmada, 100.000 kişideki yıllık insidansın, 50 yaş altı grup için 0,5; 50-59 yaş arasındaki grup için 5,3; 60-69 yaş arası için 15; 70-79 yaş arasındaki grup için 49 ve 80 yaş üstü için 89 olduğu tahmin edilmiştir (7). Aul ve arkadaşları (8) MDS için yıllık olarak kabaca 100.000'de 4,1; AML için ise 2,1 şeklinde bir sıklık raporlamışlardır. Birçok serideki medyan yaş ~65'tir ve vakaların çoğunda erkek üstünlüğü bulunmaktadır. Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması nadirdir. Siyah veya Asyalılardan ziyade beyaz ırkta daha yaygın görülür (9,10).

### 2.4 Myelodisplastik Sendrom Patogenezi

Patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. MDS, tek bir transforme hematopoetik progenitor hücreden gelişen klonal bir süreçtir (11). Araştırmalar göstermiştir ki, kök hücrede displazi ve inefektif hematopoezle sonuçlanan çeşitli mutasyonlar gelişmektedir (12). Otoimmün aracılı kemik iliği fonksiyonlarının azalması, kemik iliği mikro-çevresine ait bozukluklar, sitokin sinyal iletim anomalileri gibi pek çok faktörün bir arada olması; kemik iliğinde normal ve malign hücrelerin bir arada bulunması ve MDS'ye özgü stabil hücre serileri olmaması, hastalığın patogenezin tam olarak belirlenmesini zorlaştırır (13). Başlangıçta hematopoetik kök hücrede meydana gelen genetik bir hadise, MDS klonunun oluşmasına ve bunun sonucunda morfolojik displazi, hücresel fonksiyon bozukluğu ve hücre proliferasyonunun artışına yol açar. DNA hasarı, DNA onarımında bozulma, immünolojik cevapta bozulma ve hücre içi sinyal iletim bozukluğu, bu süreçten sorumlu olan mekanizmalardır. Oluşan mutant klonun çoğalmasıyla progresif bir şekilde hücresel fonksiyon bozukluğu gelişir. Apoptoziste artış olması MDS de görülen sitopenilerde derinleşmeye yol açar (14). Kemik iliğinde olgunlaşma aşamalarını tamamlayamayan hücreler birikir, Bu hücreler perifere çıkamaz, bu nedenle, kemik iliği hiperselüler iken, kanda

sitopeniler görülür, olgunlaşmamış ve fonksiyonu bozuk hücreler kemik iliğinden çıkarken parçalanırlar. Bu olaya inefektif eritropoez denir ve bunun nedeni kontrolsüz apoptozistir. Aynı zamanda kemik iliği mikro çevresi ve hücre sinyal yollarındaki bozukluklar hastalığın oluşmasına katkıda bulunurlar (15).

MDS de artan apoptozis ile birlikte artan inhibitör sitokinler (TNF-  $\alpha$  vb. ) hematopoetik kök hücrelerin gelişimi inhibe eden bir dizi sitokin salınımına neden olur. Ayrıca somatik gen mutasyonları, DNA onarım defektleri, onkogen aktivasyonu, tümör supresör gen inaktivasyonu, transkripsiyonel faktörlerdeki mutasyonlar gibi nedenler hastalığın patogenezinde önemli rol almaktadır (16,17).

MDS de hücresel fonksiyonlarda da bozulma görülür. Olgunlaşmış granülositlerde myeloperoksidaz aktivitesinde azalma, EPO'ya eritroid öncüllerin sensivitesinde azalma, trombosit agregasyonunda bozulma gibi nedenler de sitopenilerin derinleşmesine katkı sağlar (18–21).

**Tablo 4:** MDS predispozan faktörler

| <b>KALITSAL FAKTÖRLER</b>                                                                                              | <b>KAZANILMIŞ FAKTÖRLER</b>                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yapısal genetik hastalıklar</b><br>--Down sendromu (trisomi 21)<br>--Trizomi 8 mozaisizmi<br>--Familiyal monozomi 7 | <b>Yaşlılık</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Nörofibromatozis tip 1</b>                                                                                          | <b>Aplastik anemi</b>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Germ hücreli tümörler (embriyonel disgenezi)</b>                                                                    | <b>Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)</b>                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Konjenital nötropeni</b><br>--Kostmann sendromu (send.)<br>--Shwachman-Diamond Send.                                | <b>Polisitemi vera</b>                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>DNA tamir defektleri</b><br>--Fanconi anemisi<br>--Ataksi telenjektazi<br>--Bloom send.<br>--Xeroderma pigmentosum  | <b>Mutajen maruziyeti</b><br>--Genotoksik tedavi<br>--Alkilleyiciler<br>--Topoizomeraz 2 inhibitörleri<br>--Beta ışınları (örn. radyoaktif P-32)<br>--Hematopoetik kök hücre transplantasyonu<br>--Çevresel/mesleki (örn. Benzen)<br>--Tütün kullanımı |
| <b>Mutajen detoksifikasyonu (GSTq1-null)</b>                                                                           | <b>Obezite</b>                                                                                                                                                                                                                                         |

*Reproduced with permission from: 1999 Lippincott Williams & Wilkins*

## 2.5 Myelodisplastik Sendrom'da Morfolojik Değerlendirme

Morfolojik değerlendirme de selülarite, displazinin tipi ve derecesi, ring sideroblast varlığı, kan ve kemik iliğinde blast varlığı, kemik iliği fibrozisi önemlidir.

### 2.5.1 MDS'de Displazi Bulguları:

- Displastik dizilerin sayısı (tek ya da birden fazla dizide displazi) MDS alt tipinin ve klinik gidişin belirlenmesi açısından zorunludur.
- Displazi derecesinin değerlendirilmesi sıkıntılı olabilir, Yaymanın ve boyanın kalitesi, (özellikle nötrofil granülasyonunun değerlendirilmesi) yaymaların taze (<2 saat ) olarak elde edilmiş örneklerden hazırlanıp, hazırlanmadığı, antikoagulana maruz kalıp,kalmadığı displazi değerlendirilmesinde önemlidir.
- Katı kriterler uygulanmalı, yüksek kaliteli ve iyi boyanmış materyaller değerlendirilmelidir.
- Belirgin displazinin varlığı (özellikle eritroid dizide) ve tek ya da birden fazla dizide displazi varlığı değerlendirmesi gözlemciler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir,

Şekil 2:(22)

| MDS'de Periferik Kan ve Kemik İliği Displazisi Bulguları |                                                            |                           |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Hücre Dizisi                                             |                                                            |                           |
| Eritroid                                                 | Myeloid                                                    | Megakaryositik            |
| <b>Periferik kan</b>                                     |                                                            |                           |
| Anizositoz                                               | Granulositlerde nükleer hipolobulasyon (psödo-Pelger-Huet) | Trombosit anizositozu     |
| Poikilositoz                                             | Granulositlerde sitoplazmik hipogranulasyon/degranulasyon  | Dev trombositler          |
| Bazofilik noktalanma                                     | Blastlar                                                   |                           |
| <b>Kemik iliği</b>                                       |                                                            |                           |
| Binüklearite                                             | Bizar nükleer şekiller                                     | Büyük monolobüler formlar |
| İnternükleer köprüleşme                                  | Nükleer hipolobulasyon (psödo-Pelger-Huet)                 | Küçük binükleer elemanlar |
| Düzensiz nükleer kenarlar                                | Nükleer hipersegmentasyon                                  | Dağınık nukleuslar        |
| Megaloblastoid değişiklikler                             | Psödo Chediak-Higashi granülleri                           | Mikromegakaryositler      |
| Ring sideroblastlar                                      | Sitoplazmik hipogranulasyon/degranulasyon                  | Degranulasyon             |
| Sitoplazmik inklüzyonlar                                 | Anizositoz                                                 |                           |
| Sitoplazmik köprüleşme                                   |                                                            |                           |
| Yetersiz hemoglobinizasyon                               |                                                            |                           |
| Saçaklı sitoplazma                                       |                                                            |                           |
| Vakuolizasyon                                            |                                                            |                           |

Malcovati L, et al. Blood 2013;122:2943-2964

### 2.5.2 MDS’de Ring Sideroblast Yüzdesinin Değerlendirilmesi;

#### ■ Tip 1 sideroblast

< 5 siderotik granül

#### ■ Tip 2 sideroblast

Perinükleer olmayan ve  $\geq 5$  siderotik granül

#### ■ Tip 3 sideroblast (ring sideroblast)

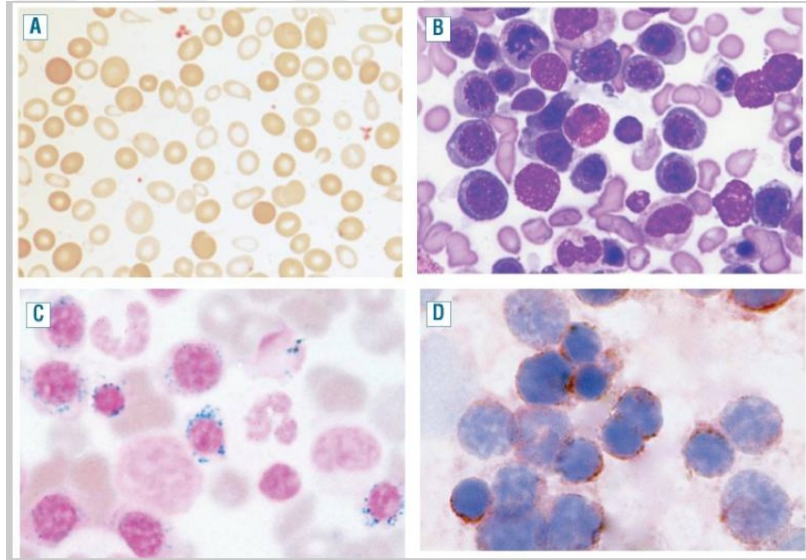
Perinükleer ve  $\geq 5$  siderotik granül (nukleusun  $\geq 1/3$ ’ünü saran)

#### Perinükleer siderotik granül



#### — Ring sideroblast yüzdesi

- Eritroid öncülerin tüm evrelerinde en az 100 hücre sayılmalı
- Kemik İliği’nde  $\geq 15\%$  RS
- *SF3B1* mutasyonu varsa KI’de  $\geq 5\%$  RS



Şekil 3: Ring sideroblastlar (23)

### 2.5.3 MDS’de Kan ve Kemik İliğinde Blast Oranının Değerlendirilmesi

#### • Periferik kanda:

- 200 lökosit ayırıcı sayımı yapılmalı
- Nükleuslu eritroid hücreler hariç tutulmalı
- Ağır sitopenili olgularda periferik kanda “buffy coat”tan yaymalar hazırlanarak sayılmalı

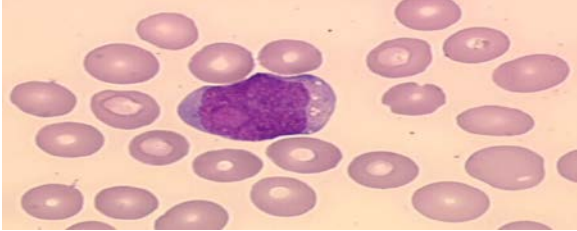
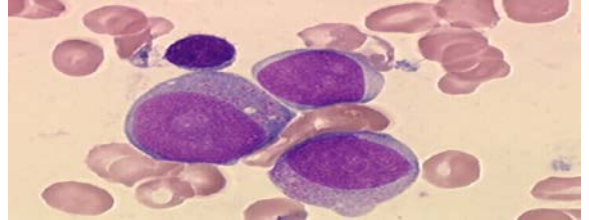
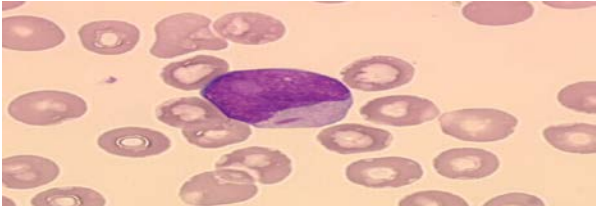
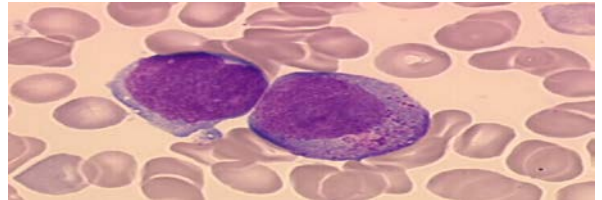


- **Kemik iliği aspirasyon yayması veya biyopsiden hazırlanan imprint preparatlarda:**
  - En az 500 adet nukleuslu hücre ayırıcı sayımı yapılmalı
  - Nukleuslu eritroid hücreler dahil edilmeli

#### 2.5.4 MDS’de Blastik Hücre Oranının Belirlenmesi:

- Blast oranının periferik kan ve kemik iliğinde belirlenmesi, MDS’nin tanı ve sınıflaması için gerekli ve en önemli prognostik faktörlerden birisidir.
- Myeloblastlar, displastik promyelositler, monoblastlar ve megakaryoblastlar bu kategoride değerlendirilir.
- Kemik iliğinde < %5, periferik kanda < %1 blast içeren olgular nadir de olsa Auer cisimcikleri gösterebilir ve bu bulgu kötü prognoz ile ilişkilidir
- Auer cisimciklerinin görülmesi, blast oranına bakılmaksızın olguyu MDS-EB kategorisine sokar.

**Tablo 5:** Blast tipleri

|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FAB Tip 1 / Agranüler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnce kromatin</li> <li>• Nukleol belirgin</li> <li>• Bazofilik sitoplazma</li> </ul>  | <b>FAB Tip 2 / Granüler</b> <p>Azurofil granulasyon</p>                                                                                                         |
| <b>FAB Tip 2 / Granüler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auer cismi</li> <li>• Golgi zon yok</li> </ul>                                         | <b>Anormal promyelosit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azurofil granulasyon (az sayıda ve düzensiz dağılımda)</li> <li>• Golgi zon var</li> </ul>  |

## **2.6 Myelodisplastik sendrom klinik ve laboratuvar bulguları**

### **2.6.1 Myelodisplastik sendromda belirti ve bulgular:**

MDS asemptomatik klinikten septisemiye kadar gidebilen, hatta hastalığın komplikasyonları nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen hematolojik bir hastalıktır. Erken dönemde, kemik iliğindeki patolojiye bağlı gelişebilen anemi neticesinde gelişen, halsizlik, yorgunluk, egzersiz intoleransı, anjina, nefes darlığı ve baş dönmesidir. Trombosit ve hücrelerinin sayısal ve fonksiyonel anormalliklerine bağlı olarak, kanama, aynı şekilde lökosit sayı ve fonksiyon bozukluklarına bağlı gelişen enfeksiyonlar nedeniyle ateş görülebilir. MDS'ye özgü olmayan diğer bulgular, splenomegaliye bağlı yemek yeme alışkanlığında değişiklik, çabuk doyma neticesinde kilo kaybı, anoreksi ve karın ağrısıdır.

Otoimmün ve romatolojik bulgular nadir olmasına karşın MDS seyrinde gözlenebilir (24,25). Hastalarda akut seronegatif oligoartrit veya poliartritin yanı sıra, kutanöz vaskülit, polimiyozit, periferik nöropati belirtileri ortaya çıkabilir (26-28). Erken dönemde ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik, artrit, kondrit, serozit ve hemolitik anemi gibi lupus benzeri bulgular gözlenebilir (29-33).

MDS'de fizik muayenede ciltte solukluk, trombosit düşüklüğü veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle peteşi, purpura, ekimoz, hemoptizi, hematüri ve gaitada kan gibi kanama bulguları gözlenebilir. Organomegali (hepatosplenomegali) ve lenfadenopati görülebilir (34,35). MDS'de cilt bulguları pek beklenmez. Ancak en sık görülen cilt bulgusu Sweet sendromudur (24).

### **2.6.2 Myelodisplastik sendromda laboratuvar bulgular:**

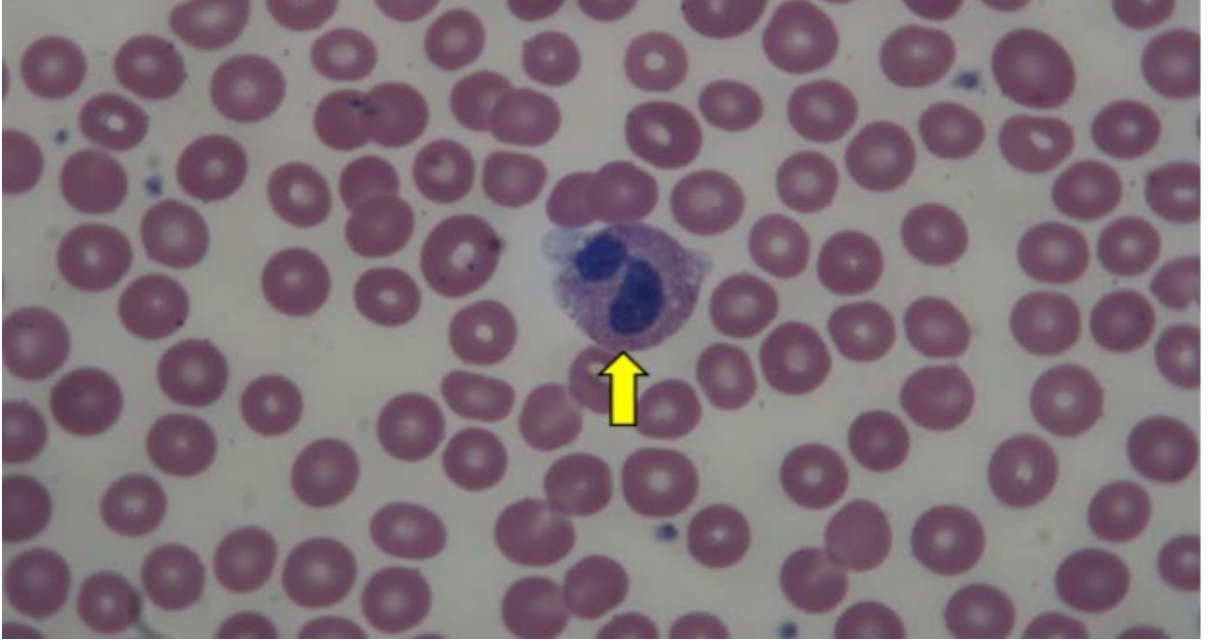
MDS, anormal hücre morfolojisi (displazi) ve kemik iliğinde, kanda sayısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterizedir. İzole sitopeniler görülebileceği gibi, bisitopeniler ve pansitopeniler de görülebilir.

Anemi en sık görülen bulgu olup genellikle makrositoz ( $MCV > 100$  fL) ve anizositoz ile birlikte. Hemogramda MCV ve RDW yüksekliği gözlenir. Periferik kan yaymasında trombositopeni, dev hipogranüler trombosit ve megakaryosit fragmanları görülebilir. Beyaz küre sayısı artmış, normal veya azalmış olabilir. Nötrofil sitoplazmik granülaritesi bozulmuştur, granüller yoktur veya sitoplazma içinde anormal dağılımda olabilirler (döhle cisimcikleri). İmmatur myeloid seriye ait hücreler farklı alt gruplarda görülebilirler. Lökopeni; hastaların yarısında görülür, çoğunlukla mutlak nötropeni şeklindedir (25).

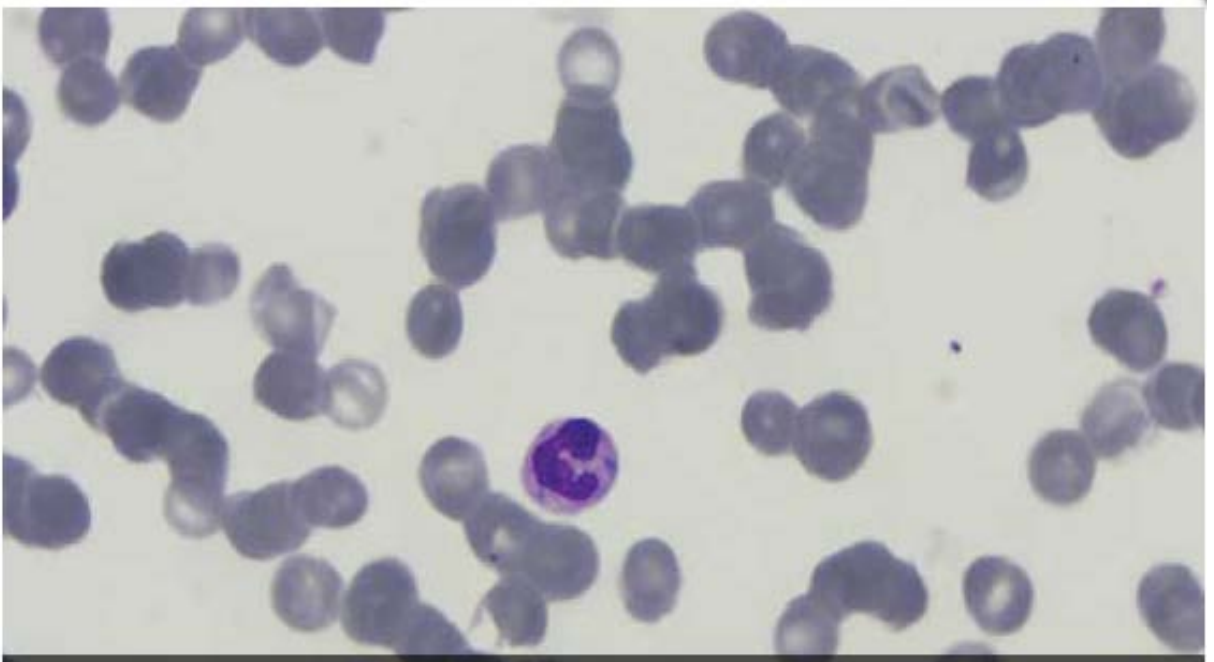


Dolaşımda immatür nötrofiller (myelosit, promyelosit, myeloblast) olup, blast sayısı %20'nin altındadır. Granüositlerde morfolojik anormallikler, displazi görülür. Boyut artışı, çift loblu veya bölünmemiş nukleus (psödo pelger huet anomalisı) ya da megaloblastik hastalıklardakine benzer şekilde sıklıkla çekirdekte hipersegmentasyon (6-7 loblu) görülür.

**Şekil 4:**Myelodisplazide nükleer loblarda azalma, Psödo Pelger Huet Anomalisı (Periferik yaymada bilobüle nükleuslu, hipogranüle nötrofil) (26)



**Şekil 5:**Döhle cisimciği(nötrofilin sitoplâzmasında mavi çubuk olarak)(27)



**Şekil 6:** Displastik çekirdekli kırmızı kan hücresi, periferik kan. Çekirdek anormal bir şekil ve boyut gösteriyor.



Morfolojik değerlendirme için kemik iliği aspirasyon/biyopsisi yapılır. Bazı hastalarda aspirasyon materyali elde edilemeyebilir. Bu durumda “kuru kemik”(dry tap) olarak adlandırılabilir. Doğru bir şekilde kemik iliği değerlendirmesi için en az 500 hücrede blast sayımı yapılmalıdır. Biyopside histolojik özellikler, hücre serilerinde maturasyon duraksamaları, myeloid/eritroid seri oranı, selülarite, blast yüzdesi, lenfoid agregatlar, fibrozis derecesi değerlendirilebilir. Çoğu vakada kemik iliğinde her 3 seride de displastik değişikliklerle giden hipersellülarite görülür (28). Tedavi altındaki MDS’ de, hipoplastik MDS’ de veya aplastik anemi ile overlap durumunda, hiposellüler kemik iliği görülebilir (29).

## **2.7 Myelodisplastik sendromda sitogenetik anomaliler:**

MDS’li hastalarda tanı anında tek veya çok sayıda kromozomal değişiklik olabilir veya hastalık seyri sırasında anormal klonlar ortaya çıkabilir. Basit kromozom değişiklikleri, sayısal bir değişiklik (yani, monozomi veya trizomi), sadece bir kromozom içeren yapısal bir anormallik (örneğin, inversiyon ve interstisyel silme) veya daha az yaygın olarak iki kromozom içeren dengeli bir translokasyon içerebilir. Hastaların yüzde 10-15’i çoklu anormallikleri olan kompleks karyotipler sergiler (42-46). MDS seyri sırasında ek

kromozomal sapmalar gelişebilir veya daha önce normal bir karyotipli bir hastada anormal bir klon ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler, akut lösemiye progresyonu gösterir (45,47,48). Özellikle, MDS'de gözlenen bu yaygın kromozom anormalliklerinin tümü, diğer miyeloid hastalıklarda da (AML ve miyeloproliferatif neoplazmalar) sıklıkla saptanır.

MDS'de kromozomsal anomalilerin tespit edilmesi sitogenetik yöntemler ile sağlanır. MDS vakalarının AML'ye dönme riski mevcuttur ve sitogenetik anomaliler prognostik değer taşır. Primer MDS'de hasta serilerinde %50 civarında karyotipik anormallik gösterilmiştir. Sekonder MDS'de sitogenetik anormallikler %90 civarında görülmektedir. MDS'de sitogenetik değişiklikler genellikle genetik materyal kaybı şeklinde olup çalışmalar da özellikle kromozomal delesyonlara odaklanmıştır. Moleküler genetik çalışmalar ise kaybolan genetik bölgedeki delesyonların tespitini sağlar. Hipoploidi, çeşitli sayısal ve yapısal anormalliklerde sık görülen bulguları oluşturur (30). MDS tanısı; klinik bulguların, PY ve Kİ bulguları ile desteklenmesiyle konur. Bazı vakalarda MDS-AML ayrımında; MDS sınıflaması ve prognozun belirlenip gerekli tedaviye karar verilebilmesi için, normal karyotipik değerlendirme yanı sıra revers transkriptaz-polimeraz chain reaction (RT-PCR) veya florasan in situ hibridizasyon (FISH) gibi rutin sitogenetik testlerle saptanan belirli kromozomal anomalilerden yararlanılır (31).

MDS olgularının içinde farklı bir klinik tablo gösterdiği için 5q- sendromu farklı olarak ele alınabilir. Uzun kromozom 5 (5q) uzun kolunun delesyonu, MDS'de görülen ve genel vakaların yaklaşık %15' inde meydana gelen en yaygın kromozomal anormalliktir (44,46,51). Del (5q) 'nin tek kromozomal anormallik olduğu MDS vakaları nispeten iyi bir prognoza ve lenalidomid ile tedaviye cevap verme şansına sahiptir. Buna karşılık, monozomi 5 veya diğer kromozomal değişikliklerle del (5q) gelişmiş MDS daha kötü bir sonuçla ilişkilidir (32). Genellikle refrakter anemi tanımlanmış yaşlı bayan olgularda gözlenir. Olgular tedaviye dirençlidir (33).

Sekonder MDS'de kromozom anomalileri denovo MDS olgularından daha sıktır. Monozomi 7, del (5q), monozomi 5, der (21q), 7q-, trizomi 8, der (12p), t(1; 7), monozomi 12, der (17p), der (3p) der (6p) gözlenir. Monozomi 7 ve kompleks karyotip anomalileri kötü prognoz belirteci olarak yorumlanmalı, olgularda akut lösemi gelişebileceği göz ardı edilmemelidir (33). Olguların yaklaşık üçte biri AML tablosuna döndüğü için bu olguların takibinde sitogenetik analiz önemlidir. MDS olgularında gözlenen sitogenetik anomalilerin hemen tümü AML' de tanımlanan anomalilerdir. Sadece AML veya MDS' ye özgün sitogenetik anomali yoktur. MDS olgularında sıklıkla del 5(q), monozomi 7, trizomi 8, del 8, 20q-, -Y ve del (7q) anomalileri gözlenir (43-45). Bu nedenle kromozom 5 ve 7 ye ait

anomaliler AML olgularında MDS' den geçişli AML olarak yorumlanabilir. Örnek olarak, 1995 ve 2006 yılları arasında iki tıp merkezinde görülen 1029 MDS'li hasta serisi, anormal bir karyotipin % 44 oranında görüldüğünü bildirmiştir (34). En sık görülen anormallikler, sırasıyla % 18, % 6, % 4 ve % 3'te bulunan kompleks karyotip, del (5q), trisomi 8 ve del (20q) idi. Y kromozomunun kaybı, hematolojik bozuklukları olmayan erkeklerde, özellikle yaşlı erkeklerde sık görülür ve MDS patogenezinde rol oynadığı düşünülmez (35). Olguların yaklaşık üçte biri AML tablosuna döndüğü için bu olguların takibinde sitogenetik analiz en önemli prognostik parametrelerden biridir. MDS olgularında gözlenen sitogenetik anomalilerin hemen tümü AML' de tanımlanan anomalilerdir. Sadece AML veya MDS' ye özgün sitogenetik anomali yoktur. MDS olgularında sıklıkla del 5(q), monozomi 7, trizomi 8, del 8, 20q-, -Y ve del (7q) anomalileri gözlenir. Bu nedenle kromozom 5 ve 7 ye ait anomaliler AML olgularında MDS' den geçişli AML olarak yorumlanabilir (55,56). Aşağıdaki sitogenetik anomaliler, blast yüzdesinden bağımsız, AML tanısı koydurur:

- t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)
- inv(16) (p13.1q22) veya t (16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11
- t (15;17) (q22;q21.1); PML-RARA

Benzer şekilde, aşağıdaki kromozomal anormalliklerden birinin varlığı, aksi takdirde açıklanamayan refrakter sitopenisi olan ve morfolojik displazisi kanıtı bulunmayan hastalarda MDS'nin varsayımsal kanıtıdır (36).

- -7 / del (7q)
- -5 / del (5q)
- del (13q)
- del (11q)
- del (12p) veya t (12p)
- del (9q)
- idik (X) (q13)
- t (17p) (dengesiz yer değiştirme) veya i (17q) (yani, 17p kaybı)

- t (11; 16) (q23; s13.3)
- t (3; 21) (q26.2; q22.1)
- t (1; 3) (p36.3; q21)
- t (2; 11) (p21; q23)
- inv (3) (q21q26.2)
- t (6; 9) (p23; q34)

Düşük risk del(5q) MDS hastalarının bir kısmında TP53 mutasyonları ve İHK ile kemik iliğinde p53 proteini aşırı ekspresyonu vardır. P53 eksprese eden progenitor hücreler lenalidomid tedavisine dirençlidir ve hastalığın progresyonuyla birlikte artarlar. Mutasyonlu TP53'e sahip hastalar lenalidomide daha zayıf yanıt verir ve AML'ye transformasyon potansiyeli daha yüksek olup kötü prognozla korelasyon gösterir. Dolayısıyla del(5q) MDS'de TP53 mutasyonları sekanslama ya da immünohistokimya ile bakılarak, yüksek riskli olgular saptanmaya çalışılmalıdır (58,59).

**Tablo 6:** MDS de Sitogenetik Anormallikler(37)

| MDS’de yeni sitogenetik risk sınıflaması |                                                                  |                                                                           |                                             |                                                            |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Çok iyi                                  | İyi                                                              | Orta                                                                      | Kötü                                        | Çok Kötü                                                   |
| Tek başına<br>* del (11q)<br>* -Y        | Normal                                                           | Tek başına<br>• 7q-<br>• +8<br>• i (17q)<br>• +19<br>• +21<br>• diğer tek | Tek başına<br>• der(3)(q21q26)              | 3’ün üzerinde anormallikler (çoklu kompleks anormallikler) |
|                                          | Tek başına<br>• der(1;7)<br>• del(5q)<br>• del(12p)<br>• del20q) | Tüm çift anormallikler                                                    | 3’lü anormallikler (kompleks anormallikler) |                                                            |
|                                          | 5q(-) eşlik eden anormallik                                      |                                                                           | 7/7q- ile olan ikili anormallikler          |                                                            |
| Toplam Sağ Kalım süreleri                |                                                                  |                                                                           |                                             |                                                            |
| 60.8 ay                                  | 48.5 ay                                                          | 25.5 ay                                                                   | 15 ay                                       | 5.7 ay                                                     |

TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, NRAS and ASXL1 gibi nokta mutasyonlarının kötü prognoz ile ilişkileri gösterilmiştir. Buna karşılık SF3B1 mutasyonu daha uzun sağ kalım sağlamaktadır. Ancak bu mutasyonların rutin yapılması genellikle önerilmemektedir (38).

**Tablo 7:** MDS’de nokta mutasyonların klinik önemi

| Mutant gen | Sıklık | Klinik önemi                                                                                                                                                                                                          |
|------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TP53       | %8-12  | Tek başına kötü prognoz ile ilişkilidir. %50 oranında kompleks karyotype eşlik eder. 5q(-) olgularının %15-20’sinde saptanabilir. Lenalidomid kullanan 5q(-) MDS hastalarında ilaç direncine veya nüksüne neden olur. |
| EZH2       | %5-10  | MDS ve MDS/MPN için bağımsız bir kötü prognostik göstergedir. KMML’de sık görülür (%12)                                                                                                                               |
| RUNX1      | %10-15 | MDS’de bağımsız bir kötü risk faktörüdür. Nadir olgularda ailesel olabilir.                                                                                                                                           |
| NRAS       | %5-10  | Kötü risk faktörüdür. Düşük riskli MDS’de genetik profile eklenince prognozu kötüleştirir. KMML ‘de sıktır (%15).                                                                                                     |
| ASXL1      | %15-25 | MDS ve KMML’de bağımsız bir risk faktörüdür. KMML’de sıktır (%40-50)                                                                                                                                                  |
| SF3B1      | %18-30 | MDS-RARS ile sıkı ilişkilidir (%80). İyi prognoz göstergesidir.                                                                                                                                                       |

## 2.8 Myelodisplastik sendrom prognozu

‘The International MDS Risk Analysis Workshop’ yedi büyük çalışmadan elde edilen klinik, morfolojik ve sitogenetik verileri toplamış; kemik iliği ,blast oranı, sitogenetik durum, sitopenilerin sayı ve derecesini MDS’de en önemli prognostik belirleyiciler olarak kabul ederek IPSS’i geliştirmiştir (Tablo 6,7) (39). IPSS, en basit ve en yaygın kullanılan prognostik skarlama sistemidir (40).

**TABLO 8:Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)(41)**

|                    |                                                                                        | Değer                        | Ipss puanı             |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| <b>Blast (%)</b>   |                                                                                        | <5<br>5-10<br>11-20<br>21-30 | 0<br>0,5<br>1,5<br>2,0 |
| <b>Sitogenetik</b> | -Normal<br>-Y kromozom kaybı<br>-Sadece del 5q<br>-Sadece del 20q                      | iyi                          | 0,0                    |
|                    | -Diğer anomaliler                                                                      | orta                         | 0,5                    |
|                    | -Kompleks<br>-3 veya daha fazla anomali<br>-Kromozom 7 anomalisi                       | kötü                         | 1,0                    |
| <b>Sitopeniler</b> | -Hb < 10 g/dL<br>-Mutlak Neu <1,5x10 <sup>3</sup> /µl<br>-Platelet sayısı <100 000/ µl | 0 veya 1                     | 0,0                    |
|                    |                                                                                        | 2 veya 3                     | 0,5                    |

IPSS risk skoru yorumlaması: düşük risk: 0; orta-1 risk: 0.5-1.0; orta-2 risk: 1.5-2.0; yüksek risk:  $\geq 2.5$

**Tablo 9: IPSS’e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı**

| IPSS’e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı |            |                     |                                             |
|----------------------------------------------------------|------------|---------------------|---------------------------------------------|
| Risk grubu                                               | Puan       | Ortanca yaşam (yıl) | % 25 AML ye dönüşüme kadar geçen süre (yıl) |
| Düşük risk                                               | 0          | 5,7                 | 9,4                                         |
| Orta-1                                                   | 0,5-1,0    | 3,5                 | 3,3                                         |
| Orta-2                                                   | 1,5-2,0    | 1,2                 | 1,1                                         |
| Yüksek Risk                                              | $\geq 2,5$ | 0,4                 | 0,2                                         |

IPSS süreç içinde yenilenmiş ve sitogenetik belirteçlerin prognostik önemi daha detaylı dikkate alınmıştır. Oluşturulan bu yeni prognostik sisteme “revised IPSS (R-IPSS)” ismi verilmiştir.

Tablo 10 ile 11 ve 12’de R-IPSS’in detayları, risk sınıflaması, beklenen sağkalım süreleri ve lösemik dönüşüm riskleri yer almaktadır.

**Tablo 10 R-IPSS skortlama sistemi(31)**

| Prognostik değişken/skor      | 0          | 0,5        | 1       | 1,5  | 2    | 3     | 4        |
|-------------------------------|------------|------------|---------|------|------|-------|----------|
| <b>Sitogenetik (x)</b>        | Çok iyi    | -          | İyi     | -    | Orta | Kötü  | Çok kötü |
| <b>Blast (%)</b>              | $\leq 2$   | -          | $>2-<5$ | -    | 5-10 | $>10$ | -        |
| <b>Hb</b>                     | $\geq 10$  | -          | $8-<10$ | $<8$ | --   | -     | -        |
| <b>Trombosit</b>              | $\geq 100$ | 50-<100    | $<50$   | -    | -    | -     | -        |
| <b>Mutlak Nötrofil Sayısı</b> | $>0,8$     | $\leq 0,8$ | -       | -    | -    | -     | -        |

(x) R-IPSS’de yer alan sitogenetik değerlendirme için tablo 6’ya bakınız

**Tablo 11 R-IPSS’de risk kategorisi/skortlama**

| Risk kategorisi     | Risk Skoru  |
|---------------------|-------------|
| Çok düşük           | $\leq 1.5$  |
| Düşük               | $> 1.5 - 3$ |
| Orta (Intermediate) | $> 3 - 4.5$ |
| Yüksek              | $> 4.5 - 6$ |
| Çok Yüksek          | $> 6$       |

**Tablo 12**

**R-IPSS’de risk gruplarına göre ortalama sağ kalım süreleri ve beklenen AML dönüşüm süreleri**

| Risk grubu | Hasta (%) | Medyan sürvi (yıl) | AML dönüşüm zamanı, yıl |
|------------|-----------|--------------------|-------------------------|
| Çok düşük  | 19        | 8,8                | Ulaşılamadı             |
| Düşük      | 38        | 5,3                | 10,8                    |
| Orta       | 20        | 3                  | 3,2                     |
| Yüksek     | 13        | 1,6                | 1,4                     |
| Çok yüksek | 10        | 0,8                | 0,73                    |



## 2.9 MDS Riske Göre Sınıflama

Günlük pratikte yeni tanı konulan MDS'lu hastalar düşük ve yüksek risk grubu olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır(38);

### 2.9.1 Düşük risk grubu

- IPSS'ye göre düşük risk ve orta I risk grubu
- IPSS-R'a göre çok düşük, düşük ve orta risk grubu

### 2.9.2 Yüksek risk grubu

- 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,
- IPSS-R'a göre orta, yüksek ve çok yüksek risk grubu

## 2.10 Tedavi Yaklaşımı

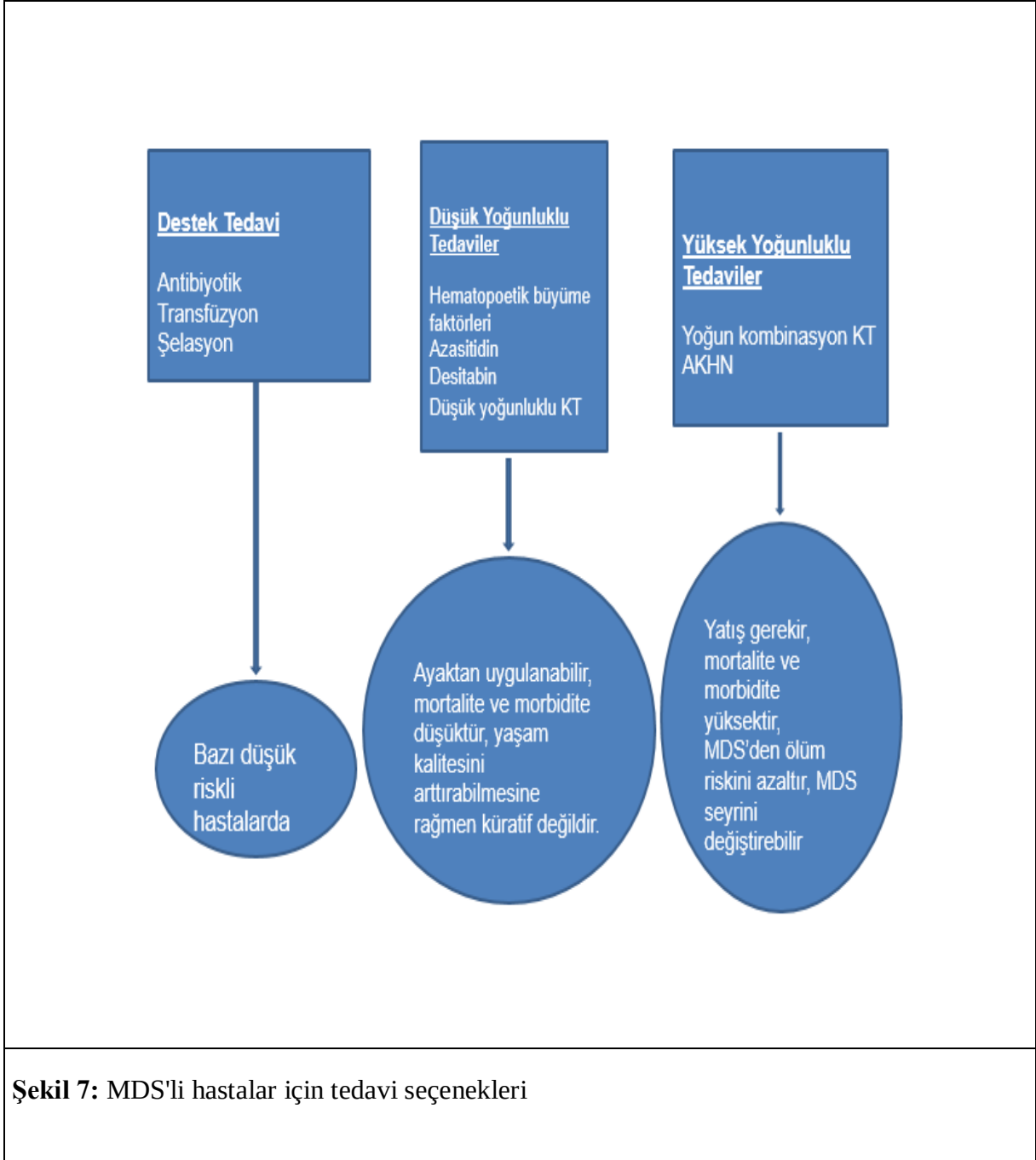
MDS'li hastalar için tedavi seçenekleri tipik olarak üç kategoriden oluşur;

●**Destekleyici bakım:** Sırasıyla semptomatik anemi ve trombositopeni oluşumunda kırmızı hücre ve trombosit transfüzyonu ve enfeksiyon için antibiyotik kullanımını içerir. Profilaktik antibiyotikler genellikle yardımcı değildir ve bu strateji antibiyotik direnci artırabilir. Destekleyici bakım, MDS'li tüm hastaların yönetimine önemli bir katkı sağlar ve düşük MDS'li asemptomatik hasta alt grubu için tek tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

●**Düşük yoğunluklu tedaviler:** Hematopoetik büyüme faktörlerini, azasitidin, desitabin, lenalidomid, immünosüpresif tedavi ve düşük yoğunluklu kemoterapiyi içerir. Bunlar ayaktan tedavi ortamında uygulanabilir ve tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riski düşüktür. Düşük yoğunluklu tedaviler semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirebilir, ancak küratif değildirler.

●**Yüksek yoğunluklu tedaviler:** Kombinasyon kemoterapisini ve allojeneik hematopoetik hücre naklini içerir. Hastaneye yatış gerektirirler ve tedavi ile ilişkili ölüm riski taşırlar. Bununla birlikte, bu tedaviler genellikle küratif olmasa da hayatta kalma süresini uzatabilirler.

Yüksek yoğunluklu tedaviler genellikle yüksek veya çok yüksek IPSS-R skorlarına sahip hastalar için ayrılmıştır. Bu, nispeten iyi prognozlu hastaların çoğunda tedaviyle ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesini sağlar ve prognozu kötü olanlarda hastalığın agresif tedavisine izin verir.



Myelodisplazili hastalarda çoğu minimal düzeyde etkili olabilen birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Anormal klona ait progenitör hücrelerle devam ettirilen bir inefektif hematopoez varlığı yanında; normal hematopoetik kök hücrelerinin de korunmuş olabileceği; ancak bunun hastalığın çok erken dönemleri için geçerli olacağı, hastalık ilerledikçe bunların çok azalacağı bildirilmektedir. Temel tedavi prensipleri en azından şimdilik monoklonal klonu baskılamak, poliklonal normal klonları arttırmak AML'ye dönüşümü önlemek ve sonuçta yaşam süresini uzatmak şeklinde özetlenebilir. Ayrıca bu hastalarda ilk tanı sırasında %80-90'ında anemi, demir yüklenmesi, %35'inde granulositopeni, %15'inde ağır enfeksiyon, %15'inde de trombositopeni ve kanama bulgularına eşlik eden semptomların varlığı belirtildiğinden; destek tedavilerinin de MDS'deki yeri önemlidir (42). Agresif kemoterapi ile normal poliklonal hematopoezin tesis edilebileceği düşünülse de bu ancak yaşı ve sitogenetiği uygun iyi prognostik kriterlere sahip çok az sayıdaki hastalara uygulanabilecektir. Bugün için tek kür yönteminin kemik iliği nakli ile sağlanabileceği bilinmektedir (43). Ancak sendromun bir yaşlılık hastalığı şeklinde olması bu uygulamayı da genellikle sınırlandırmaktadır. Bunun dışındaki tedaviler destek tedavileridir.

### 2.10.1 Tedavi Endikasyonları

MDS hastaları kesinlikle bir hematoloğun gözetimi altında olmalıdır. Çünkü bu hastaların tedavileri standart değildir. Bazen optimal tedaviye karar verebilmek için hastaları deneysel tedavilere teşvik etmek gerekebilir. Tüm hastaları acilen tedavi etmek gerekmez. Çünkü;

- Sadece destek tedavisiyle bir veya daha fazla dekat yaşayan hastalar vardır.
- Güncel tedavi seçenekleriyle dahi, allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu (HHT) olmadan hastalığın kür olması mümkün değildir. Ancak KİT de sınırlı rol oynamaktadır.
- Çoğu MDS hastasında tedavinin temel amacı, semptomları kontrol altına almak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu aynı zamanda tedavi toksisitesini de azaltır.
- Asemptomatik hastaları tedavinin, surveyi arttırdığına dair herhangi bir kanıt yoktur.
- Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) veya granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) kullanımının ise granülosit sayısını arttırdığı ancak enfeksiyon oranı veya surveye katkısının olmadığı, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Aşağıdaki durumlarda acil tedavi endikasyonu vardır;

- Semptomatik anemi,
- Semptomatik trombositopeni,
- Nötropeniye bağlı rekürren enfeksiyonlar.

- Yüksek riskli MDS’de özellikle blast sayısı fazla ve kompleks sitogenetik ya da 7. kromozom anormalliği varsa en kısa sürede tedavi başlanmalı,
- Blast sayısı arttığında veya hastalık AML’ ye dönüştüğünde, sitotoksik kemoterapi endikedir. Genellikle sitarabin-antrasiklin kombinasyonu tercih edilir. Yanıt oranı %30-40’ ır. Ancak yaşlı hastalarda komplikasyon ve morbidite riski daha yüksektir.

### 2.10.2 Destek tedaviler:

Enfeksiyon kuşkusunda antibiotik tedavi uygulamada geç kalınmamalıdır. Kanama varlığında trombosit transfuzyonu uygulanmalıdır. Hastalığın tanısının konulduğu ilk dönemde vücut demir depolarının durumu tesbit edilmelidir. Zamanla eritrosit transfuzyonuna bağımlı hale gelen hastalarda, genelde 100 uniteye erişenlerin hemen tümünün klinik hemokromatozis ile beraber olacağı dikkate alınarak, özellikle uzun sağkalım beklenen alt tiplerde gecikmeden şelasyon tedavisi uygulanmalıdır. İnefektif eritropoezisin demir emilimini arttırması ile az sayıda transfüze edilenlerde bile demir birikimine bağlı disfonksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Günlük 1.5-2.0 g/s.c desferoxamine uygulaması ya da oral deferasiroks verilmesi transfüzyona bağımlı hastalarda demir yüklenmesini önlemede yeterli bulunmaktadır.

### 2.10.3 Düşük Riskli MDS de Tedavi:

Düşük riskli MDS’li hastalar için tedavi kararı genellikle anemi derecesine ve transfüzyon bağımlılığına dayanır. Transfüzyondan bağımsız olan hastalar basitçe gözlenebilir; Bununla birlikte, transfüzyona bağımlı olanlar için, tedavi genellikle garanti altındadır. Standart seçenekler arasında eritropoez stimüle edici ajanlar (ESA), lenalidomid, hipometile edici ajanlar (HMA) ve immünosupresanlar bulunur ( Tablo 13). Bu seçeneklerden, rekombinant eritropoetin ve darbepoetin gibi ESA’nın, bu popülasyondaki anemi ve muhtemelen genel sağkalımı hafiflettiği gösterilmiş olan düşük riskli MDS’de birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Granülosit-koloni uyarıcı faktör, lösemik transformasyon riskini arttırmadan, sinerjistik bir etki yoluyla ESA’nın etkinliğini artırır. Sonuç olarak, granülosit-koloni uyarıcı faktör, çoğu ülkede geniş klinik kabul görmüştür. Lenalidomid, klinik çalışmalarda del(5q) olan hastalar için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (**Tablo 14**). Düşük riskli MDS hastalarının % 56.0’ında hematolojik iyileşme,% 46.0’da transfüzyon bağımsızlığı ve % 71.6’ında kısmi veya tam sitogenetik cevap oluşturur (41).

**Tablo 13: Myelodisplastik sendromlar için oluşturulan ve ortaya çıkan tedaviler(41)**

| İlaç Grupları                       | İlaçlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İmmünesupresifler                   | *Antitimosit Globulin<br>*Siklosiporin<br>*Steroidler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Epigenetik Düzenleyiciler           | →Hipometilleyici ajanlar<br>*Azasitidin<br>*Desitabin<br>*Guadesitabin<br>*Sodyum fenilbütirat<br>*Valproik Asit<br>*Romidepsin<br>*Vorinostat<br>*Mosestinostat<br>*Panabinostat<br>*4SC-202<br>→İzositrat dehidrogenaz 1-2 inhibitörleri<br>*Enasidenib<br>*İvosidenib<br>→Pürivat dehidrogenaz inhibitörleri<br>*CPI613<br>→BET inhibitörü<br>*CPI-0610                                    |
| Sinyal İletim Düzenleyicileri       | →Büyüme Faktörleri<br>*Eritropoez düzenleyici ajanlar<br>*Granülosit stimüle edici faktör<br>*Trombopoetin agonistleri<br>--Romiplostim<br>--Eltrombopag<br>→TGF-B Sinyal Düzenleyiciler<br>*Luspatercept<br>*Sotatercept<br>*Galunisertip<br>→Toll-Like Reseptör İnhibitörleri<br>*OPN-305<br>→Multikinaz İnhibitörleri<br>*Rigosertip<br>→FLT-3 İnhibitörleri<br>*Midostaurin<br>*Sorafenip |
| İmmün kontrol noktası İnhibitörleri | →PD inhibitörleri<br>*Nivolumab<br>*Pembrolizumab<br>*Durvalimumab<br>→CTLA-4 İnhibitörleri<br>*İpilimumab                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Hücre Ölüm İnhibitörleri            | →Proteaz İnhibitörleri<br>*Bortezomip<br>→BCL-2 İnhibitörleri<br>*Venetoklaks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| RNA Birleştirme Düzenleyicileri     | →H3B-8800                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sitotoksik Ajanlar                  | →Standart Antrasiklin-Arabinosid kemoterapisi<br>→Düşük doz Klofarabin<br>→CPX-351                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 2.10.4 Yüksek Riskli MDS de Tedavi

Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olan hastalar allogeneik hematopoetik kök hücre nakli için değerlendirilmelidir. Allogeneik Hematopoetik Kök Hücre nakline uygun olmayan (uygun vericisi bulunamayan veya yaş / komorbidite engeli olanlar) hastalarda hipometile edici ajanlar, yoğun veya düşük doz kemoterapötik tedavi yaklaşımları uygulanır (Tablo 15).

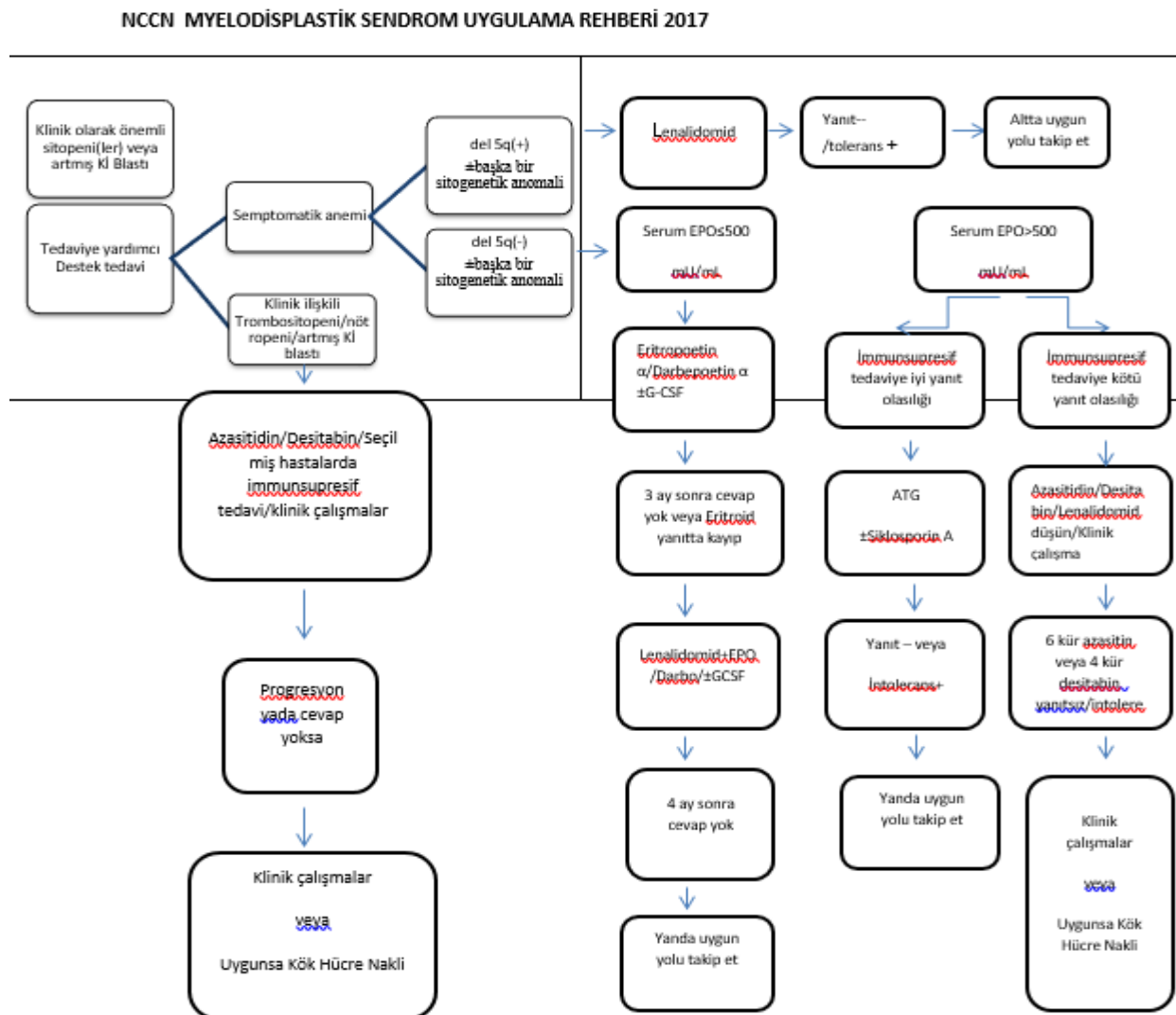
### Prognostik kategori:

IPSS:Düşük/Orta1

IPSS-R:Çok Düşük/Düşük/Orta

WPSS: Çok Düşük/Düşük/Orta

Tablo 14:(44)



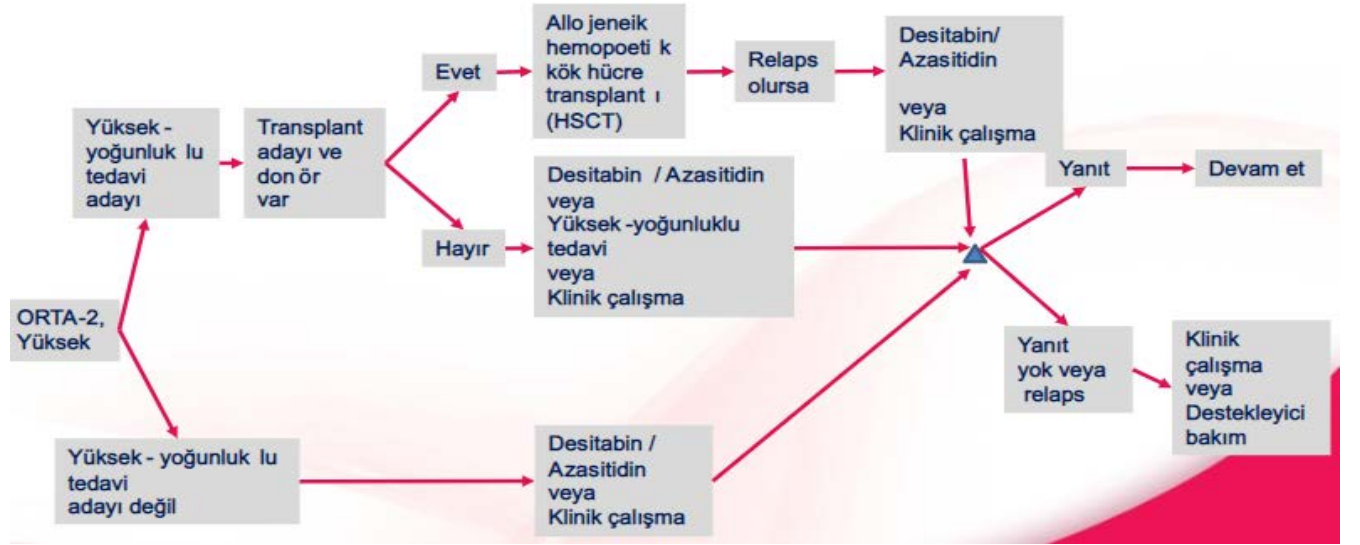
### Prognostik kategori:

**IPSS:** Orta-2, Yüksek

**IPSS-R:** Orta, Yüksek, Çok Yüksek

**WPSS:** Yüksek, Çok Yüksek

**Tablo15:(44)**



## 2.10.5 Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi:(45)(46)

**2.10.5.1 Hematolojik Yanıt:** Hematolojik iyileşmenin sağlanmasının sağkalımı uzatıp uzatmayacağı hala belirsizdir.

**Eritroid Yanıtı:** Semptomatik anemisi olan MDS'li hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmek için gereken süre en az 8 haftadır. Sekiz haftalık tedavi sonunda aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalarda tedaviye devam edilir.

- Başlangıç Hb değeri < 11 g/dL olan hastalarda, 1.5 g/dL üzerinde artış gözlenmesi
- Transfüzyon gereksiniminde azalma (transfüzyon bağımlı hastalarda)

Yukarıda anılan maddeleri sağlamayan hastalarda tek başına veya GCSF eklenerek tedavi 8 hafta daha sürdürülür. EPO/DA dozları arttırılabilir. 16. Hafta sonunda yapılan değerlendirmede yanıt elde edilemeyen hastalarda tedavi sonlandırılır.

MDS-RARS olan olgularda tedaviye EPO/DA+G-CSF birlikte başlanmalı ve 16 hafta süreyle uygulanmalıdır. Yanıt değerlendirmesi 16. haftada yapılmalıdır. Yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır.

**Platelet Yanıtı:** Tedavi öncesi plt sayısı <100 bin olanlar hastalarda;

- a. >20 bin ile tedaviye başlayan hastalarda, >30 bin trombosit varsa yanıt vardır demektir.
- b. 10 bin ile 20 bin arasında platelet sayısı ile tedaviye başlayan hastalarda en az %100 lük bir artış olması cevap olarak değerlendirilir.

**Nötrofil Yanıtı:** Tedavi öncesi NEU <1000 olanlarda en az %100 artış olması cevap olarak değerlendirilir.

#### **2.10.5.2 Kemik İliği Yanıt :** En az 4 hafta devam etmelidir.

**Tam remisyon:** Kemik iliğinde tüm serilerde normal olgunlaşmanın görülmesi ve blast sayısı <%5 olması, Displastik değişiklikler görülebilir, ama normal displastik değişiklikleri düşündürmelidir.

**Kısmi remisyon:** Kemik İliğindeki blast sayısında %50 den fazla azalma olmasına rağmen , yine de blast sayısı >%5 olma durumudur. Kİ selüleritesi ve morfolojisi ile alakalı değildir.

**Stabil hastalık:** Kısmi remisyon sağlanamamış, ancak en az sekiz hafta boyunca herhangi bir ilerleme kanıtı bulunamama durumudur. Hematolojik iyileşmede olduğu gibi, stabil hastalığın klinik önemi de tam olarak tespit edilememiştir

**Hastalık progresyonu:** Kemik iliği blast yüzdesinde artış, sitopenilerde derinleşme, kan ürünü bağımlılığında artış progresyon olarak değerlendirilir.

**2.10.5.3 Sitogenetik Yanıt :** Tedavi öncesindeki kromozomal anormalliklerin, yenileri görünmeden kaybolması, kromozomal anormallikte en az yüzde 50 azalma olması sitogenetik yanıt olarak kabul edilir. Herhangi bir sitogenetik anormallik varlığını teşhis etmek veya dışlamak için geleneksel sitogenetik çalışmalarla en az 20 analiz edilebilir metafaz gereklidir.



Tam remisyon elde edilen, ancak sitogenetik anaormallikleri halen bulunan hastalarda, sitogenetik anomali bulunmayan tam remisyonlu hastalara göre nüks olasılığı daha fazladır.

**3 GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışmaya Ocak 2010 - Ocak 2018 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bölümü'nde takip edilen 18 yaş ve 18 yaş üstündeki MDS tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak probel ortamında ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümü arşivinde tarandı. Herhangi bir zamanda tanı alan hastaların Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümü arşivinde kayıtlı Sitogenetik ve FISH sonuçları, probel sistemi üzerinden hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki periferik kanda hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit sayıları, biyokimya sonuçları, ferritin değerleri, kan ürünü (trombosit /eritrosit süspansiyonu) transfüzyonu, aldığı kemoterapi tipleri, sağ kalımları, almış oldukları tedaviler, lösemik transformasyona uğrayıp, uğramamaları, tanı anındaki sitopeni dereceleri, kemik iliği blast yüzdeleri, kemik iliği biyopsi sonuçları incelendi. Periferik kan yaymaları ve kemik iliği biyopsi aspirasyonları İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji laboratuvarında, kemik iliği biyopsi materyeli ise Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Hematopatoloji laboratuvarında değerlendirildi, Kİ aspirasyon ve periferik yayma sonuçları 'HEMCİS' veritabanından elde edildi. Hastalar, Kİ aspirasyon ve biyopsi incelemeleri değerlendirilerek 2016 WHO sınıflamalarına göre kategorize edildi.

Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümünde FISH paneli içerisinde 5q ,7q, 20q delesyonlarına, trizomi 8 anomalisine ve p53 mutasyon varlığına bakıldı. Konvansiyonel sitogenetik yöntemi ile yeterli karyotip değerlendirmesi için en az 20 metafaz hücresinin incelenmesi dikkate alındı. Anemi, lökopeni ve trombositopeni tanımlayıcı eşik değerleri için, IPSS sınıflamasında tanımlanan değerler esas alındı. MDS-AML sınırı için blast sayısı olarak, WHO'nun kabul ettiği değer olan %20 esas alındı. Prognoz değerlendirilmesi için IPSS skorum sistemi kullanıldı. Sağkalım verileri Ocak 2018 tarihi itibarı ile güncellendi. Hastalarda Sitogenetik / FISH verilerinin ve diğer demografik verilerin birbirleriyle olan ilişkileri ve tüm bu faktörlerin standart tedaviye, izlem süresine ve sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi. Elde ettiğimiz veriler SPSS 22 (Statistical Package Social Science) for Windows istatistik programına girildi. Kategorik değişkenler arasındaki farkın ortaya konması için Ki-kare testi, bağımsız sayısal değişkenler arası farkların incelenmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan- Meier ve log rank testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Ki Kare testi ile yapıldı. İstatistik anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  değeri kabul edildi.

#### **4-BULGULAR:** Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında MDS tanısı almış ve izlemde olan 18 yaş üstü 205 hasta alındı. Olguların 114'ü (%55,6) erkek, 91'i (%48,3) kadındı. Kadın/Erkek oranı 0,8/1 olarak bulundu. Ortalama yaş 70,33 (27-92), medyan yaş 72±1,44 idi. Medyan 24 aylık (± 20,79 ay) izlem süresi sonunda hastaların 99'u (%48,3) hayatta iken, 106'sı (%51,7) kaybedilmişti. Tüm hastalar için medyan sağkalım 35±6 ay (23,22-46,77) olarak tespit edildi. Tüm hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri (beyaz küre sayısı (WBC), lenfosit sayısı, hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, albumin, serum üre azotu (BUN), ferritin) ve ECOG performans skalaları tablo 16'da özetlendi.

**Tablo 16: MDS hastalarının tanı anındaki demografik verileri**

|                                | N=205 | %         | Ortalama | (Min-Max) | Ortanca ± S.S   |
|--------------------------------|-------|-----------|----------|-----------|-----------------|
| K/E                            | 0,8/1 | 55,6/44,4 |          |           |                 |
| Yaş                            |       |           | 70,73    | 27 - 92   | 72 ± 11,19      |
| WBC (10 <sup>3</sup> /µL)      |       |           | 5,53     | 0,6- 36   | 4,10 ± 4,60     |
| Lenfosit (10 <sup>3</sup> /µL) |       |           | 1,62     | 0,10- 5,5 | 1,50 ± 0,81     |
| PLT (10 <sup>3</sup> /µL)      |       |           | 151,92   | 2,2 - 604 | 121,00 ± 119,84 |
| Hemoglobin (g/dl)              |       |           | 9,41     | 4,8-14,5  | 9,40 ± 1,71     |
| AST (mg/dl)                    |       |           | 22,44    | 4,18-104  | 19,00 ± 13,01   |
| LDH (U/L)                      |       |           | 269,60   | 90-2427   | 208,00 ± 237,96 |
| Serum Kr (mg/dL)               |       |           | 1,17     | 0,4-8,7   | 0,89 ± 1,08     |
| Serum BUN (mg/dl)              |       |           | 23,67    | 5-143     | 20,00 ± 14,38   |
| Albumin (mg/dl)                |       |           | 3,87     | 1,6-4,9   | 3,96 ± 0,63     |
| Ferritin (mg/dl)               |       |           |          |           |                 |
| <1000 mg/dl                    | 183   | 89,3      |          |           |                 |
| >1000 mg/dl                    | 22    | 10,7      |          |           |                 |
| ECOG                           |       |           |          |           |                 |
| 0                              | 7     | 3,4       |          |           |                 |
| 1                              | 53    | 25,85     |          |           |                 |
| 2                              | 91    | 44,39     |          |           |                 |
| 3                              | 41    | 20        |          |           |                 |
| 4                              | 13    | 6,3       |          |           |                 |

Olgular; Charlson Komorbidite İndeksine göre 0 ile 7 puan arasında skorlandı (Tablo 17). CCI' i çok yüksek olan olguların (6 ve 7) ortalama sağkalım süreleri diğerlerine kıyasla kısalmıştı ( $18,37 \pm 5,50$  ve  $16,33 \pm 5,04$ ) . Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

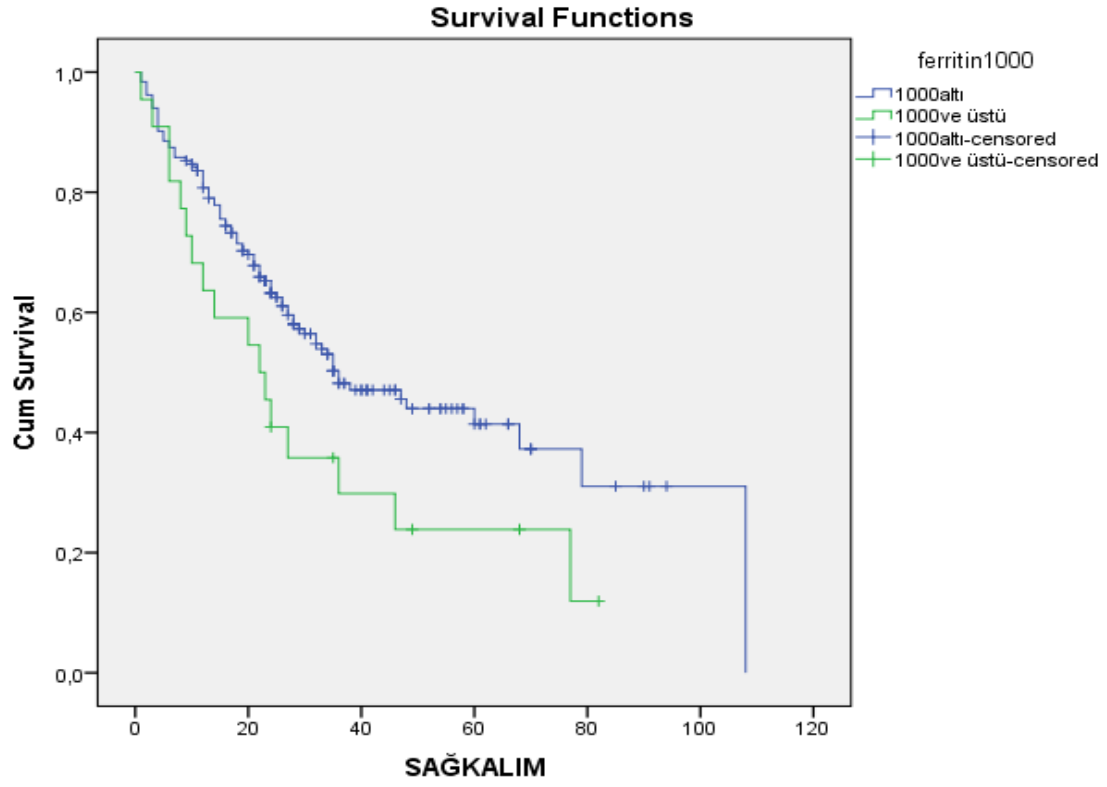
**Tablo 17: MDS hastalarının ‘Charlson Komorbidite İndeksleri=CCI’ ve CCI’ye göre sağ kalım verileri**

| CCI    | N (%)     | EX (N) | SAĞ(N) (%) | ORTALAMA SAĞKALIM(ay) $\pm$ S.S | MİN-MAX     |
|--------|-----------|--------|------------|---------------------------------|-------------|
| 0      | 61 (29.7) | 36     | 25 (%41,0) | 44,85 $\pm$ 4,87                | 35,29-54,40 |
| 1      | 45 (21,9) | 24     | 24 (%46,7) | 53,17 $\pm$ 7,97                | 37-54-68,81 |
| 2      | 44 (21.4) | 22     | 22 (%50,0) | 47,32 $\pm$ 5,92                | 35,72-58,92 |
| 3      | 29 (14.1) | 12     | 17 (%58,6) | 44,42 $\pm$ 5,61                | 33,43-55,42 |
| 4      | 11 (5.36) | 3      | 8 (%72,7)  | 46,72 $\pm$ 6,66                | 33,67-59,78 |
| 5      | 4 (1.9)   | 1      | 3 (%75,0)  | 46,50 $\pm$ 8,13                | 30,56-62,42 |
| 6      | 8 (3.9)   | 6      | 2 (%25,0)  | 18,37 $\pm$ 5,50                | 7,58-29,16  |
| 7      | 3 (1.4)   | 2      | 1 (%33,3)  | 16,33 $\pm$ 5,04                | 6,45-26,21  |
| TOPLAM | 205 (100) | 106    | 99 (%48,3) | 51,10 $\pm$ 3,72                | 43,81-58,39 |

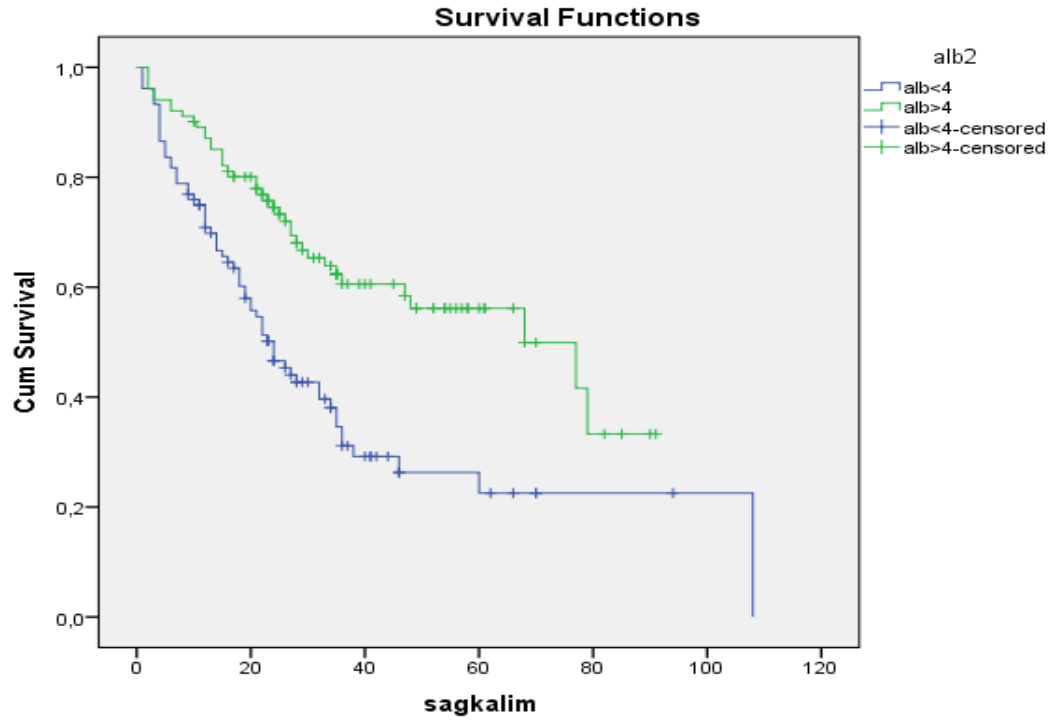
MDS hastalarında cinsiyet, albumin düzeyleri ve ferritin düzeyleri ile sağkalım arasındaki ilişki incelendi (Tablo 18). Erkeklerin medyan sağkalımı  $35 \pm 7,82$  ay, kadınlarınki ise  $36 \pm 5,72$  ay olup, cinsiyetin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi ( $P > 0,95$ ) saptanmadı. Hastalar serum albumin konsantrasyonuna göre ( $\leq 3.5$  ,  $>3.5$  ,  $\leq 4$  ve  $> 4$  g/dl) ikiye ayrıldı. Serum albümin düzeyi düşük olanların sağkalımı normal ve yüksek olan gruba göre daha uzundu (  $\leq 3,5$  x  $>3.5$  g/dl:  $22,00 \pm 5,98$  ay x  $38,00 \pm 11,78$  ay,  $\leq 4$  x  $>4$  g/dl :  $24,00 \pm 3,07$  68 $\pm$ 15,62 ay; **p=0.000, p=0.000** ). Olguların ortalama ferritin düzeyleri 403,96  $\pm$ 782,10 gr/dl (8.6-8967 gr/dl) idi. Ferritin değeri normalden küçük bulunan MDS-SLD tanılı bir olguda ek olarak demir eksikliği ve karaciğer yetmezliği saptandı. Hastalarda, ferritin’in sağkalım üzerine olan etkisi araştırıldığında iki farklı gruba ayrılan popülasyonlarda ( $\geq 1000$  ve  $<1000$  g/dl), ferritin yüksekliği ile medyan sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $22 \pm 5,86$  ay x  $36 \pm 6,09$  ay, **p<0,043**) (tablo 18, şekil 8).

**Tablo 18 : Cinsiyet ve albümin, ferritin düzeylerinin sağkalım üzerindeki etkileri**

|                     |                | N   | EX<br>N (%) | SAĞ<br>N(%) | MEDYAN<br>SAĞKALIM (ay)<br>±S.S | MİN-MAX     | P     |
|---------------------|----------------|-----|-------------|-------------|---------------------------------|-------------|-------|
| GENEL<br>POPULASYON |                | 205 | 106 (51.7)  | 99 (48.3)   | 35,00±6,00                      | 23,22-46,77 |       |
| CİNSİYET            | Erkek          | 114 | 57 (50)     | 57 (50)     | 35,00±7,82                      | 19,66-50,33 | 0,956 |
|                     | Kadın          | 91  | 49 (53.8)   | 42 (46.2)   | 36,00±5,72                      | 24,78-47,21 |       |
| ALBÜMİN             | ≤3,5<br>mg/dl  | 43  | 30 (69.8)   | 13 (30.2)   | 22,00±5,98                      | 10,27-33,72 | 0,000 |
|                     | >3,5<br>mg/dl  | 162 | 76 (46.9)   | 86 (53,1)   | 38,00±11,78                     | 14,90-61,09 |       |
|                     | ≤4<br>mg/dl    | 104 | 66 (63.5)   | 38 (36,5)   | 24,00±3,07                      | 17,97-30,02 |       |
|                     | >4<br>mg/dl    | 101 | 40 (39.6)   | 61 (60,4)   | 68,00±15,62                     | 37,38-98,62 |       |
| FERRİTİN            | <1000<br>mg/dl | 183 | 89 (48.7)   | 94 (51.3)   | 36±6,09                         | 23,24-46,73 | 0,043 |
|                     | >1000<br>mg/dl | 22  | 17 (77.3)   | 5 (22.7)    | 22±5,86                         | 27,71-42,29 |       |

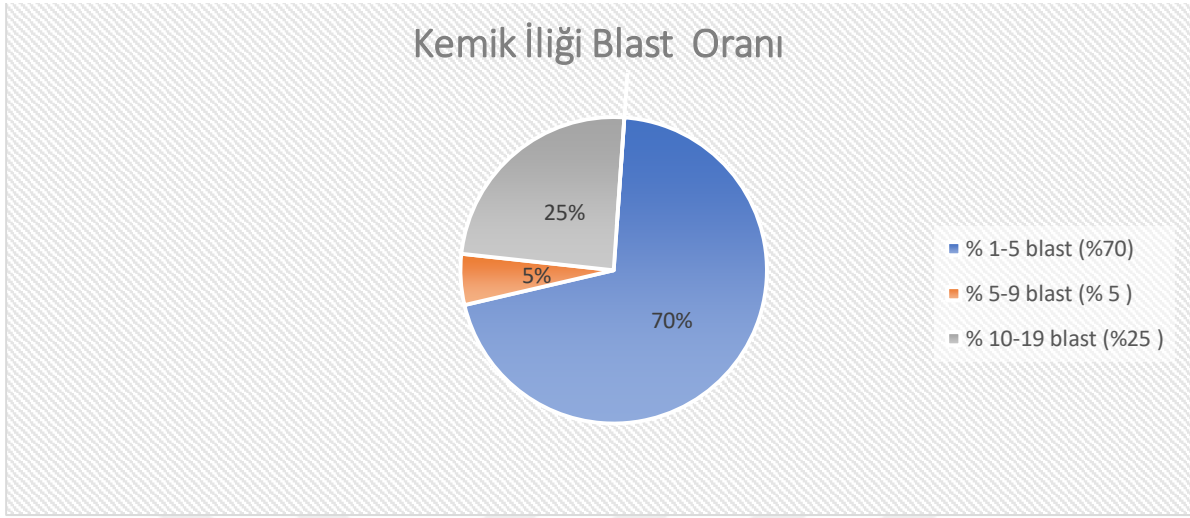


Şekil 8: Ferritin-Sağkalım İlişkisi



Şekil 9: Serum Albumin düzeyi ile Sağkalım İlişkisi

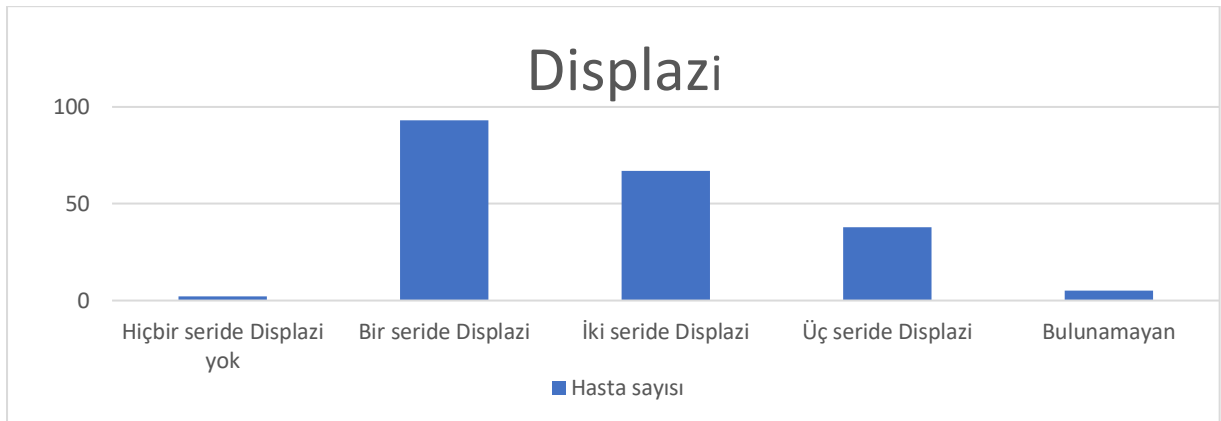
Çalışmamıza alınan 205 hastanın kemik iliği aspirasyonunda, blast oranı değerlendirdiğinde 144 hastanın (%70,2) %1-5 arasında, 11 hastanın (% 5,4) %5-9 arasında, 50 hastanın (%24,4) %10-19 arasında bulundu (şekil 10).



**Şekil 10: Kemik İliği Blast Oranları**

Hastaların 2 tanesinde (%1) hiçbir seride displazi görülmemişken, 93 hastada (%45,4) tek bir seride displazi, 67 hastada (%32,7) iki seride displazi, 38 hastada (%18,5) tüm serilerde displazi saptandı. Beş hastanın ise (%2,4) kemik iliği displazi verilerine ulaşamadı (Şekil 11).

Hastalarda kemik iliğinde eritroid seri, myeloid seri, megakaryositer seri displazilerinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; eritroid seride displazi bulguları olan 158 hastanın 70 tanesi (%44,3) sağ, 88 tanesi (%55,6) kaybedilmiştir. Myeloid seri displazisi olan 71 hastanın 18 tanesi (%25,4) sağ iken 53 tanesi (%74,6) kaybedilmiştir. Megakaryositer displazi bulunan 87 hastanın 43 tanesi (%49,4) sağ iken 44 tanesi (%50,6) kaybedilmiştir.

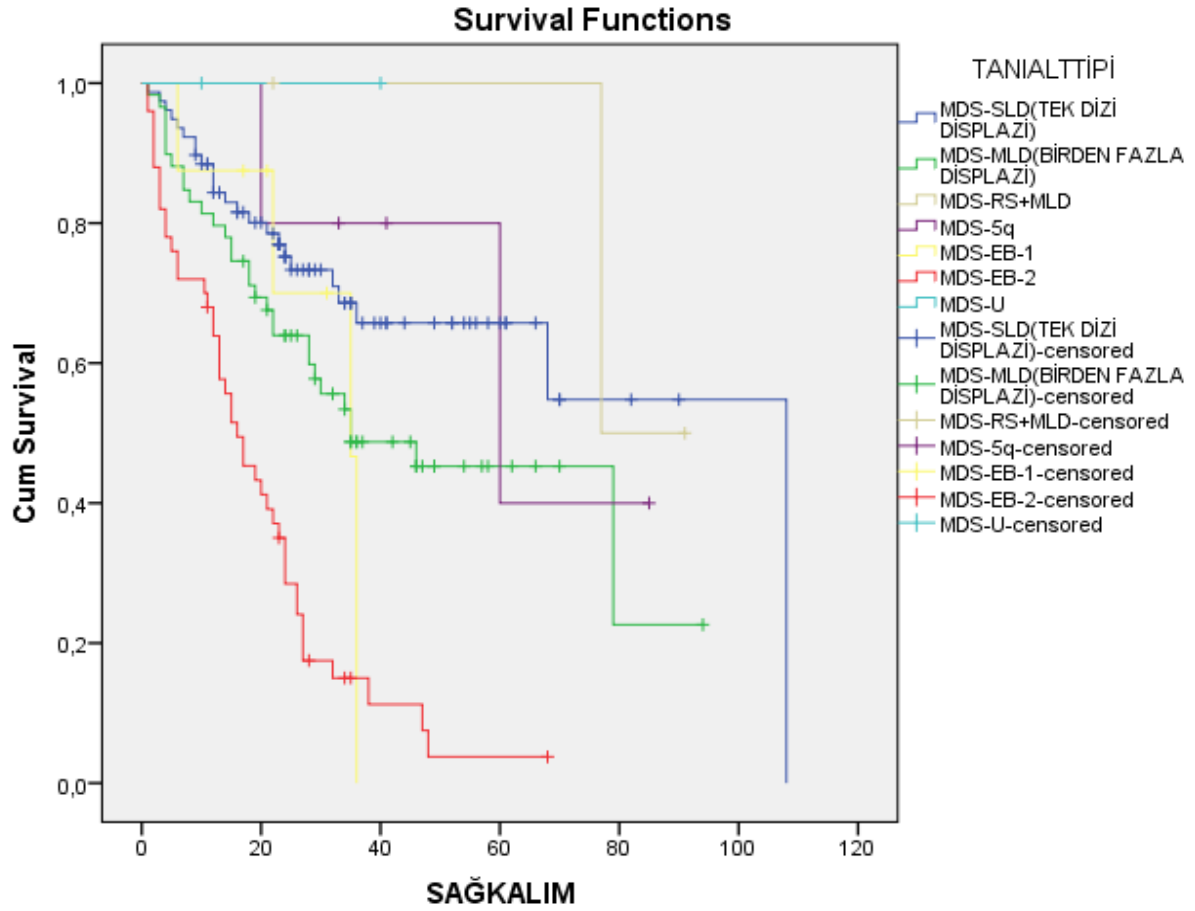


**Şekil 11: Kemik iliği Displazisi Hasta Dağılımı**

MDS olguları, 2016 Revize-WHO Sınıflaması'na (2016) göre sınıflandırıldıklarında; 78 hasta (%38) MDS-SLD, 59 hasta (%28,8) MDS-MLD, 3 hasta (%1,5) MDS-RS-MLD, 5 hasta (%2,4) MDS-5q, 8 hasta (%3,9) MDS-EB 1, 50 hasta (%24,4) MDS-EB 2, 2 hasta(%1) MDS-U grubuna dahil oldu (Tablo 19,Şekil 12). Hastaların MDS alt tiplerine göre sağkalım analizlerini yapabilmek için sağ olan MDS-U sınıfında ki 2 hasta bu analizin dışında tutuldu. MDS-EB 2 alt tipinde beklenildiği şekilde sağkalım süresi diğer alt tiplere göre daha kısa idi.

**Tablo 19: WHO-2016 REVİZE SINIFLAMASINA GÖRE HASTALARIN SAĞKALIMLARI**

| MDS ALT TİPİ | N (%)      | EX (N) | SAĞ (N) (%) | MEDYAN SAĞKALIM(ay) ±S.S | MİN-MAX     | Lösemik transformasyon oranı N (%) | P            |
|--------------|------------|--------|-------------|--------------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| MDS-SLD      | 78 (%38,0) | 24     | 54 (%69,2)  | 108 ± 0,00               | 60,24-86,19 | 1 (1)                              | <b>0,000</b> |
| MDS-MLD      | 59 (%28,8) | 30     | 29 (%49,2)  | 35 ± 10,35               | 14,71-55,28 | 8 (13.5)                           |              |
| MDS-RS-MLD   | 3 (%1,5)   | 1      | 2 (%66,7)   | 77 ± 4,95                | 74,29-93,70 | 0 (0)                              |              |
| MDS-5q       | 5 (%2,4)   | 2      | 3 (%60,0)   | 60 ± 29,66               | 1,85-118,14 | 0 (0)                              |              |
| MDS-EB 1     | 8 (%3,9)   | 5      | 3 (%37,5)   | 35 ± 4,52                | 26,14-43,85 | 1(12.5)                            |              |
| MDS-EB 2     | 50 (%24,4) | 44     | 6 (%12,0)   | 16 ± 2,88                | 10,35-21,65 | 21 (42)                            |              |
| MDS-U        | 2 (%1,0)   | 0      | 2 (%100)    | 35 ± 6,00                | 23,22-46,77 | 0 (0)                              |              |



**Şekil 12: MDS Alt Tiplerine göre hasta Sağkalım İlişkisi**

Hastaların kemik iliği biyopsilerindeki patolojik veriler de prognostik açıdan değerlendirildi.

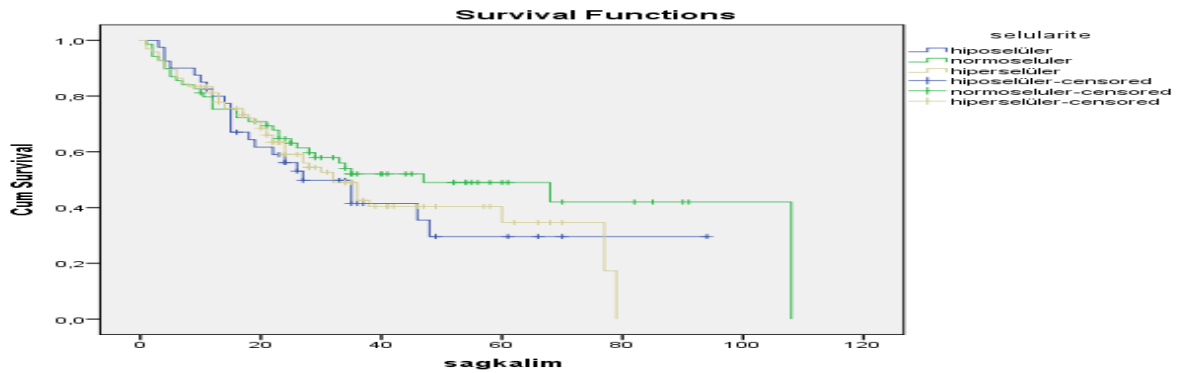
Olguların kemik iliği selüleritesi gözden geçirildiğinde, 40 olgu (%19,5) hiposelüler, 96 olgu (%46,8) hiperselüler, 69 olgu (%33,6) normoselülerdi. Selüleritenin medyan sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde normoselüler kemik iliğine sahip hastaların daha uzun süre yaşadığı, hiperselüler hastaların ise daha az süre yaşadığı saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (  $p = 0,440$  ) (Tablo 20, Şekil 13).

Hastalar kemik iliği fibrozis derecesine göre 2 gruba ayrıldı. İlk gruptaki evre 0-1-2 derece fibrozisi bulunan 195 hastanın (%95,2) ortalanca sağkalım süreleri  $35,00 \pm 5,93$  ay olarak saptandı. 2. grupta bulunan evre 3-4 derece fibrozisi bulunan 10 hastanın (% 4,8) ortalanca sağkalım süresi  $24,00 \pm 7,10$  aydı. İleri fibroza sahip olguların sağkalımı daha kısa görünmekle birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu. Bu gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlandı (  $p = 0,488$  ) (Tablo 20).



**Tablo 20: Hastalarımızın Kemik İliği Verileri ve Sağkalım İlişkileri**

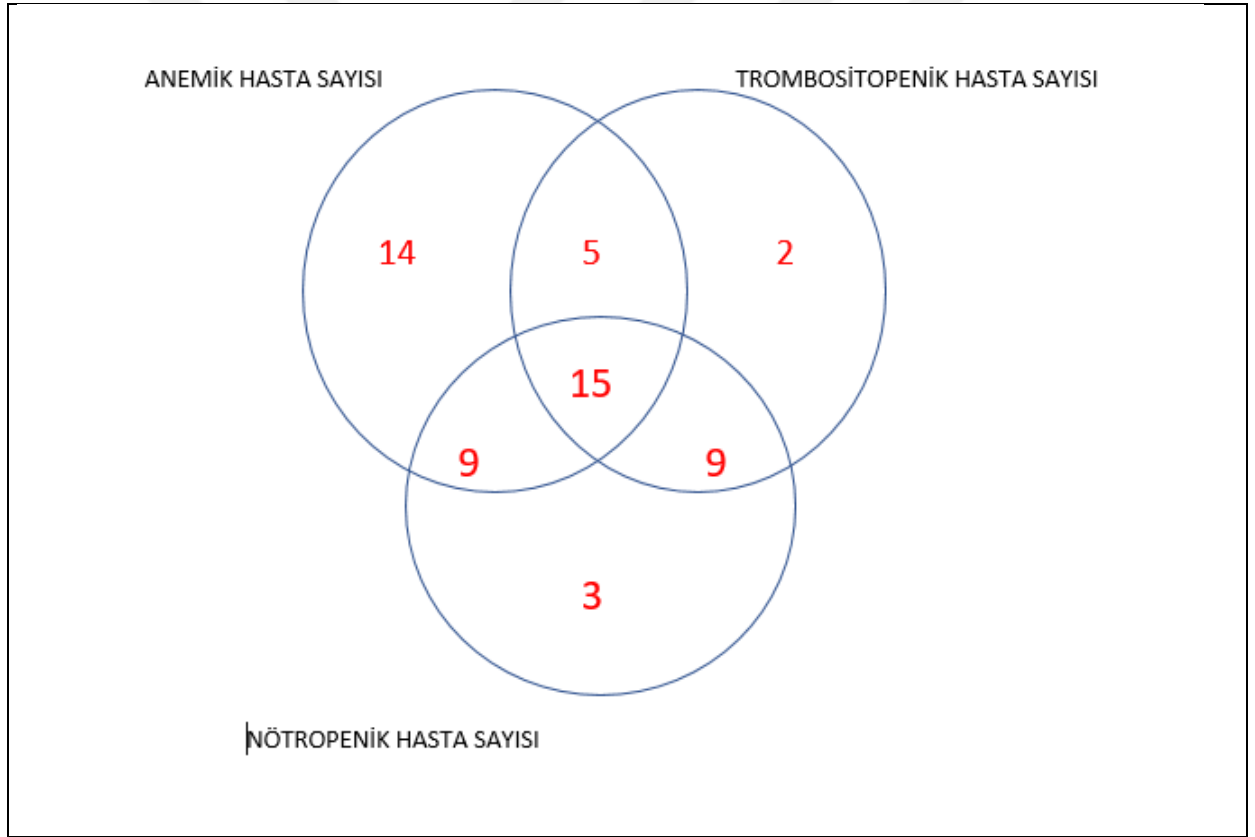
|                              |                     | Toplam<br>N | EX<br>N(%) | SAĞ<br>N(%) | MEDYAN<br>SAĞKALIM(ay)<br>±S.S | MİN-<br>MAX | P     |
|------------------------------|---------------------|-------------|------------|-------------|--------------------------------|-------------|-------|
| <b>SELÜLARİTE</b>            | <b>Hiposelüler</b>  | 40          | 23 (57.5)  | 17 (42,5)   | 27,00±6,19                     | 24,86-39,13 | 0,440 |
|                              | <b>Normoselüler</b> | 69          | 34 (49.3)  | 35 (50,7)   | 47,00±16,72                    | 14,22-79,77 |       |
|                              | <b>Hiperselüler</b> | 96          | 49 (51)    | 47(49,00)   | 32,00±3,93                     | 24,29-39,70 |       |
| <b>FİBROZİS<br/>DERECESİ</b> | <b>Evre 0-1-2</b>   | 195         | 100(51.3)  | 95 (48,7)   | 35,00±5,93                     | 23,37-46,63 | 0,488 |
|                              | <b>Evre 3-4</b>     | 10          | 6 (60)     | 4 (40,0)    | 24,00±7,10                     | 10,07-37,92 |       |
| <b>LENFOİD<br/>AGREGAT</b>   | <b>Var</b>          | 141         | 75(43.2)   | 66 (46,8)   | 35,00±7,15                     | 20,97-49,02 | 0,878 |
|                              | <b>Yok</b>          | 64          | 31(48.4)   | 33 (51,6)   | 35,00±3,85                     | 27,44-42,55 |       |
| <b>CD 34<br/>YÜZDESİ</b>     | <b>&lt;%5</b>       | 153         | 65(42.5)   | 88 (57,5)   | 60,00±13,26                    | 34,01-85,98 | 0,000 |
|                              | <b>%5-10</b>        | 32          | 24(75)     | 8 (25)      | 19,00±4,13                     | 10,89-27,10 |       |
|                              | <b>%10-20</b>       | 16          | 14(87.5)   | 2 (12,5)    | 15,00±9,00                     | 0,00-32,64  |       |
|                              | <b>&gt;%20</b>      | 4           | 3 (51.7)   | 1 (48,3)    | 6,00±5,00                      | 0,00-15,80  |       |



**Şekil 13: Kemik iliği Selülaritesi - Sağkalım İlişkisi**

Kemik iliği biyopsisinde lenfoid agregatların varlığı değerlendirildiğinde, 141 hastanın (%68,7) kemik iliğinde lenfoid agregat saptanırken, 64 hastanın (%31,2) kemik iliğinde lenfoid agregat görülmedi. Lenfoid agregat bulunan hasta popülasyonu ile lenfoid agregat bulunmayan hasta popülasyonu arasında istatistiksel olarak medyan sağkalım açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p = 0,87$ ) (Tablo 20). Lenfoid agregat bulunan hastalarda sitopeni durumları incelendiğinde; 43 hastada anemi, 31 hastada trombositopeni, 36 hastada nötropeni, 15 hastada pansitopeni, 23 hastada bisitopeni görüldü (Tablo21). İzole anemisi bulunan 14 hasta, izole trombositopenisi bulunan 2 hasta, izole nötropenisi bulunan 3 hasta saptandı. Normositemik olan 7 hasta vardı (Şekil 14).

**Şekil 14: Lenfoid agregat saptanan hastalarda sitopeni durumları**



**Tablo 21: Lenfoid agregat içeren ve içermeyen hastalarda sitopenilerin sağkalım üzerine etkisi**

|                                |                       | <b>Toplam<br/>N</b> | <b>EX<br/>N</b> | <b>SAĞ<br/>N</b> | <b>MEDYAN<br/>SAĞKALIM(a<br/>y)<br/>±S.S</b> | <b>MİN-MAX</b> | <b>P</b>     |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|------------------|----------------------------------------------|----------------|--------------|
| <b>LENFOİD<br/>AGREGAT (+)</b> | <b>Anemi</b>          | 43                  | 23              | 20               | 27,00±6,68                                   | 13,88-40,11    | 0,099        |
|                                | <b>Trombositopeni</b> | 31                  | 18              | 13               | 18,00±3,73                                   | 10,67-25,32    | <b>0,049</b> |
|                                | <b>Nötropeni</b>      | 36                  | 23              | 13               | 27,00±8,34                                   | 10,64-43,36    | <b>0,008</b> |
|                                | <b>Bisitopeni</b>     | 23                  | 12              | 11               | 27,00±9,24                                   | 8,87-45,12     | <b>0,005</b> |
|                                | <b>Pansitopeni</b>    | 15                  | 11              | 4                | 15,00±4,27                                   | 6,62-23,37     | <b>0,005</b> |
| <b>LENFOİD<br/>AGREGAT (-)</b> | <b>Anemi</b>          | 94                  | 48              | 46               | 38,00±14,96                                  | 8,67-67,32     | 0,308        |
|                                | <b>Trombositopeni</b> | 57                  | 39              | 18               | 22,00±1,75                                   | 18,56-25,43    | <b>0,001</b> |
|                                | <b>Nötropeni</b>      | 63                  | 42              | 21               | 27,00±5,44                                   | 16,32-37,67    | <b>0,052</b> |
|                                | <b>Bisitopeni</b>     | 46                  | 28              | 18               | 27,00±6,05                                   | 15,13-38,86    | <b>0,011</b> |
|                                | <b>Pansitopeni</b>    | 19                  | 15              | 4                | 21,00±6,78                                   | 7,69-34,30     | 0,172        |

Konvansiyonel sitogenetik analiz yapılabilen 141 hastanın 112'sinde (%79,4)) normal karyotip, 29'unda (%20,5) en az bir sitogenetik anomali izlendi. 135 hastada ek olarak FISH incelemesi yapıldı. 103'ünde (%76,2) MDS paneline ait genetik anomali saptanmadı. 32'sinde (%23,7) ise anomali tespit edildi. 24 hastada (%11,7) FISH dahil ileri genetik inceleme yapılamamıştı.

Konvansiyonel karyotipik analiz ile sitogenetik anomali tesbit edilen 29 hastanın 4'ünde (%2,8) izole 5q delesyonu, 1'inde (%0,7) 7q delesyonu, 3'ünde (%2,1) 20q delesyonu, 6'sında (%4,2) trizomi 8, 9'unda (%6,3) kompleks karyotip, 4'ünde (%2,8) Y delesyonu, 1'inde (%0,7) delesyon 16, 1'inde delesyon 9 saptandı (Tablo 22).

FISH ile yapılan incelemede ise anomali tespit edilen 32 hasta vardı. 18 hastada (%13,3) 5q delesyonu, 11 hastada (%8,1) 7q delesyonu, 5 hastada (%3,7) 20q delesyonu, 8 hastada (%5,9) trizomi 8, 4 hastada (%2,9) p53 mutasyonu mevcuttu (Tablo 22). 5q ve 20q delesyonu birlikteliği olan 2 hasta, 5q ve 7q delesyonu birlikteliği olan 3 hasta, 5qdel ile p53 mutasyonu birlikte olan 1 hasta, 7q del ile p53 mutasyonu olan 1 hasta, 5q del, 7q del ve trizomi 8 anomalisi olan 1 hasta, 5q, 7q ve 20q delesyonu olan 1 hasta, 5q del, 20q del, p53 mutasyonu ve trizomi8 anomalisi olan 1 hasta vardı.

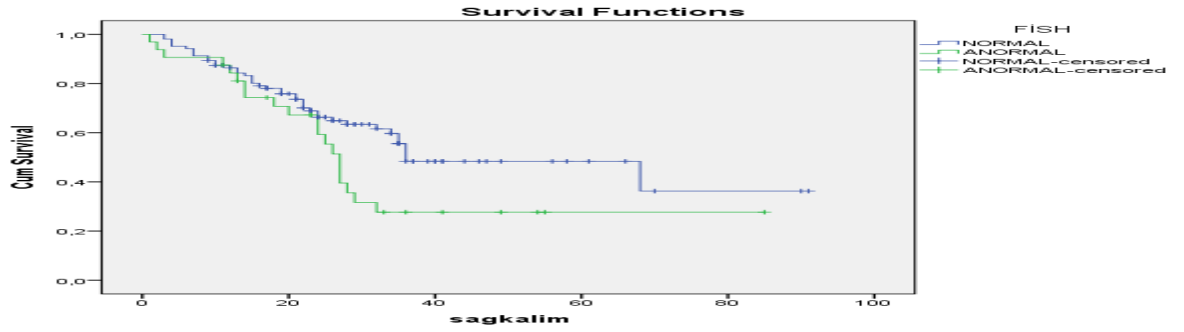
**Tablo 22: Hastaların Karyotip Analizi Anomali Dağılımı**

|                                     | N  | P53 | 5q | 7q | 20q | Trizomi 8 | Komplex Karyotip | Del Y | del 9 | del 16 |
|-------------------------------------|----|-----|----|----|-----|-----------|------------------|-------|-------|--------|
| <b>SİTOGENETİK ANOMALİ DAĞILIMI</b> | 31 | -   | 4  | 1  | 3   | 6         | 9                | 4     | 1     | 1      |
| <b>FISH ANOMALİ DAĞILIMI</b>        | 46 | 4   | 18 | 11 | 5   | 8         |                  |       |       |        |

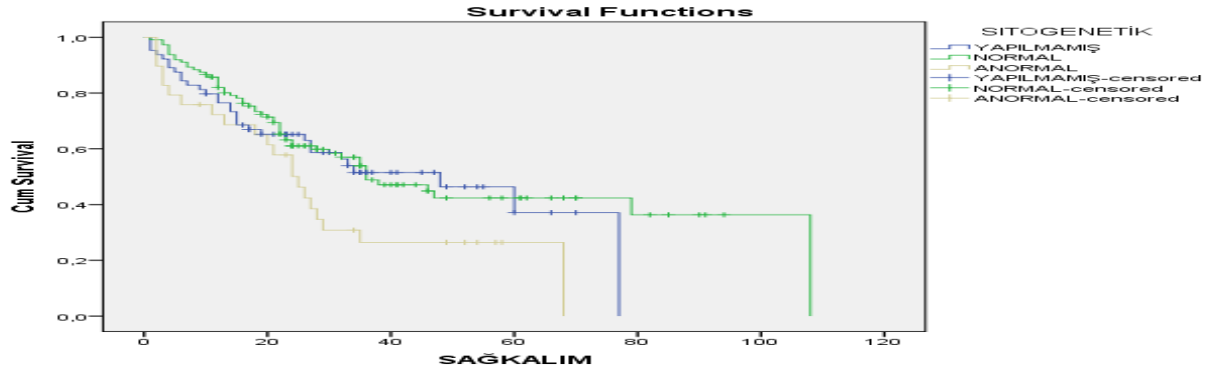
Sitogenetik ve FISH verileri anormal olan hastalarının öngörülen medyan sağkalım süreleri, normal olan hastalara oranla daha düşük olarak saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 23).

**Tablo 23 : Sitogenetik-FİSH anomalileri ve Sağkalım verileri**

|                    |             | MEDYAN SAĞKALIM(ay)<br>±S.S | MİN-MAX     | P    |
|--------------------|-------------|-----------------------------|-------------|------|
| <b>FİSH</b>        | ANOMALİ YOK | 36,00±10,87                 | 14,68-57,31 | 0,05 |
|                    | ANOMALİ VAR | 27,00±1,19                  | 24,65-29,34 |      |
| <b>SİTOGENETİK</b> | NORMAL      | 36,00±6,32                  | 23,60-18,93 | 0,06 |
|                    | ANORMAL     | 25,00±3,09                  | 18,93-31,06 |      |



**Şekil 15: FİSH anomalisi – Sağkalım ilişkisi**



**Şekil 16: Sitogenetik anomali-Sağkalım ilişkisi**

FİSH paneli ile bakılan 135 hastanın genetik anomalilerine göre medyan sağkalımlarına bakıldı. FİSH sonucuna göre 7q delesyonu ve P53 mutasyonu olan hasta popülasyonlarında ortalanca sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı (P değeri <0,05) saptanmıştır. 7q delesyonu olan hastalarda ortalanca sağkalım süresi 26,00±1,37 ay, p53 mutasyonu olan hastalarda ortalanca sağkalım 14,00±12,5 ay olarak görüldü. Diğer anomali ve sağkalım ilişkileri Tablo 24’de özetlenmiştir.

**Tablo 24: FİSH paneli anomali dağılımı-sağkalım ilişkisi**

| FİSH PANELİ |         | SAYI | EX (N) | MEDYAN<br>SAĞKALIM±S.S | MİN-MAX     | P      |
|-------------|---------|------|--------|------------------------|-------------|--------|
| 5q          | POZİTİF | 18   | 12     | 25,00±2,83             | 19,44-30,55 | 0,159  |
|             | NEGATİF | 117  | 50     | 36,00±9,50             | 17,37-54,62 |        |
| 7q          | POZİTİF | 11   | 9      | 26,00±1,37             | 23,31±28,68 | 0,013* |
|             | NEGATİF | 124  | 53     | 36,00±10,35            | 15,71-56,28 |        |
| 20q         | POZİTİF | 5    | 3      | 29,00±7,19             | 14,89-43,10 | 0,626  |
|             | NEGATİF | 130  | 59     | 35,00±3,38             | 28,37-41,62 |        |
| TRİZOMİ 8   | POZİTİF | 8    | 4      | 28,00±1,08             | 25,88-30,11 | 0,598  |
|             | NEGATİF | 127  | 58     | 35,00±2,85             | 29,39-40,60 |        |
| P53         | POZİTİF | 4    | 4      | 14,00±12,50            | 0,00-38,50  | 0,024* |
|             | NEGATİF | 131  | 58     | 36,00±10,52            | 15,36-56,63 |        |

Hastalarımızın genetik incelemelerinde p53 delesyonu veya amplikasyonu FİSH tekniği ile saptanan 4 hasta mevcuttu. Bu 4 hastanın tamamı mevcut izlem süresi içinde exitus olmuştu. Ortanca sağkalımları 14±12,5 ay olarak görüldü (**p=0,02**).

Kemik iliğinde immunhistokimya yöntemi ile P53 boyanma paternine göre cutt-off değeri %5 alınmıştır. P53 ile boyanma açısından 67 hasta incelenmiştir. P53 boyanma yüzdesi <%5 olan hastalar negatif olarak, ≥%5 olan hastalar pozitif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 14 hastada p53 pozitifliği görülmüştür. P53'ün sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde, pozitif olan hasta grubunda sağkalım süresi 29,00±5,88 ay (22,29-113,70) iken, negatif olan hasta grubunda 68,00±23,32 ay (17,46-40,53) olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,07) (Tablo 25).

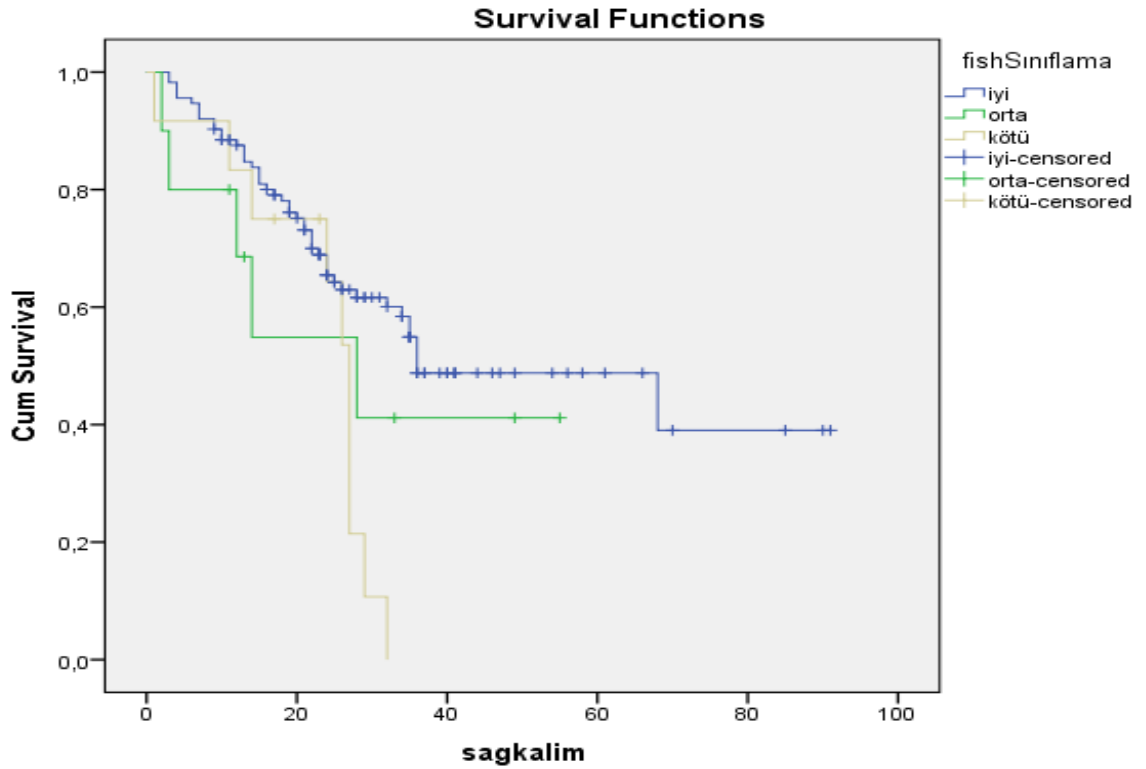
**Tablo 25: FİSH ve İHK ile saptanan P 53 mutasyonu içeren olguların karşılaştırılması**

| P53     | FİSH |    |               |                        |             |        | KEMİK İLİĞİ İHK BOYAMA |    |             |                          |              |      |
|---------|------|----|---------------|------------------------|-------------|--------|------------------------|----|-------------|--------------------------|--------------|------|
|         | N    | EX | SAĞ           | MEDYAN<br>SAĞKALIM±S.S | MİN-MAX     | P      | N                      | EX | SAĞ         | ORTALAMA<br>SAĞKALIM±S.S | MİN-MAX      | P    |
| NEGATİF | 131  | 58 | 73<br>(%55,7) | 36±10,52               | 15,36-56,63 | 0,02** | 53                     | 38 | 15<br>(%28) | 68,00±23,32              | 22,29-113,70 | 0,07 |
| POZİTİF | 4    | 4  | 0<br>(%0,00)  | 14±12,5                | 0,00-38,52  |        | 14                     | 7  | 7<br>(%50)  | 29,00±5,88               | 17,46-40,53  |      |
| TOPLAM  | 135  | 62 | 73<br>(%54,1) | 35±3,11                | 28,88-41,11 |        | 67                     | 45 | 22<br>(%32) | 46,57±3,94               | 38,84-54,30  |      |

Sitogenetik/FISH verileri iyi, orta, kötü risk olarak sınıflanarak sağkalım analizleri tekrarlandığında iyi risk grubunun daha uzun yaşadığı verilerimizde de gösterildi (Tablo26, Şekil 14).

**Tablo 26: Sitogenetik/FISH risk gruplarının sağkalım üzerindeki etkileri**

| FİSH ANOMALİ GRUBU | N (%)      | EX (N) (%) | SAĞ (N) (%) | MEDYAN SAĞKALIM(ay) ±S.S | MİN-MAX     | P            |
|--------------------|------------|------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------|
| İYİ                | 113 (83,7) | 47 (41,6)  | 66 (58,4)   | 36,00±15,87              | 15,87-56,12 | <b>0,023</b> |
| ORTA               | 10 (7,4)   | 5 (50,0)   | 5 (50,0)    | 28,00±10,24              | 7,92-48,07  |              |
| KÖTÜ               | 12 (8,9)   | 10 (83,3)  | 2 (16,7)    | 27,00±0,93               | 25,17-28,82 |              |
| TOPLAM             | 135 (100)  | 62 (45,9)  | 73 (54,1)   | 35,00±3,11               | 28,88-41,11 |              |



**Şekil 17: Sitogenetik/FISH sınıflaması-Sağkalım analizi**

Çalışmamıza alınan 205 hastanın 191 tanesinde (%93,1) İPSS ye göre prognostik skorlama hesaplanabildi. Veriler tablo 28’de sunuldu. Hastaların ortanca sağ kalımları İPSS evresine göre değerlendirildiğinde, ileri evrede bulunan hastaların medyan sağkalımları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ( $p < 0,000$ ) (Tablo 28), (şekil 18) .

Prognostik önemi olan IPSS evresi ile birlikte albümin (4 g > ve <), ferritin düzeyi (1000 mg > ve <) multivariate analiz ile değerlendirildiğinde, albümin düzeyinin IPSS evresi gibi prognostik bir indikatör olabileceği saptandı (p=0.001, 0.000) (tablo 27).

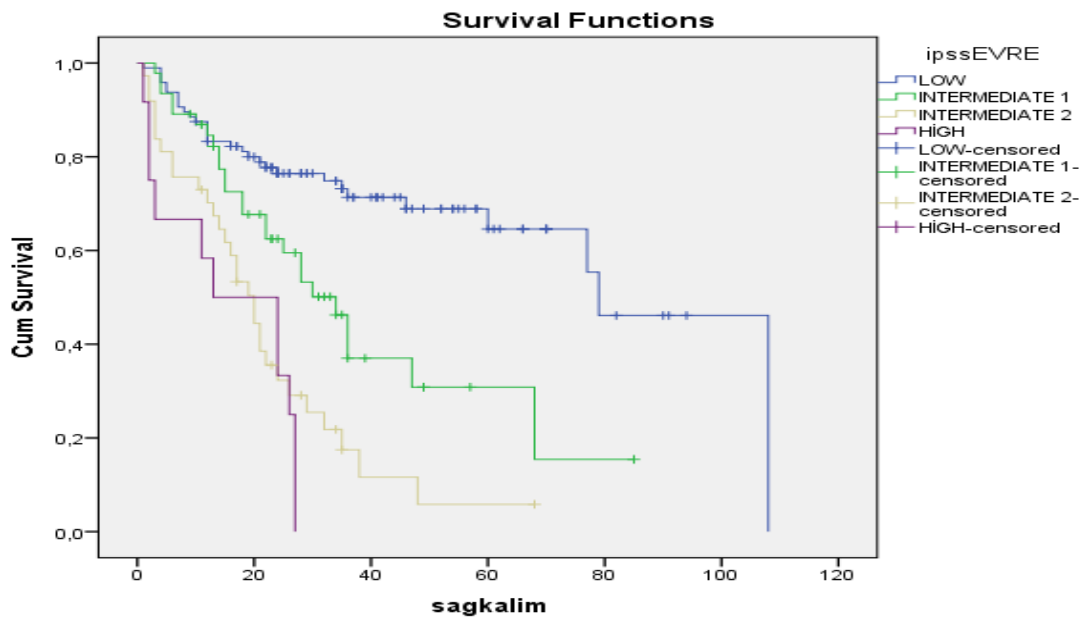
**Tablo 27 : Multivariate analizde albümin, IPSS evresi ve ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi**

| Model if Term Removed |              |                 |    |      |
|-----------------------|--------------|-----------------|----|------|
| Term Removed          |              | Loss Chi-square | df | Sig. |
| Step 1                | alb2         | 12,441          | 1  | ,000 |
|                       | ferritin1000 | 1,222           | 1  | ,269 |
|                       | ipssEVRE     | 41,795          | 3  | ,000 |
| Step 2                | alb2         | 11,882          | 1  | ,001 |
|                       | ipssEVRE     | 45,103          | 3  | ,000 |

**Tablo 28: Hastaların İPSS Evresine Göre Prognoz Verileri**

| İPSS EVRE | n (%)       | Ex N (%)   | Sağ N (%)   | MEDYAN SAĞKALIM (AY) ±S.S | MİN-MAX     |
|-----------|-------------|------------|-------------|---------------------------|-------------|
| Düşük     | 96 (%50,26) | 30(%31,65) | 66 (%68,75) | 79,00±6,71                | 65,84-92,51 |
| Orta-1    | 46 (%25,65) | 25(%54,35) | 21 (%45,65) | 34,0±4,100                | 25,94-42,02 |
| Orta-2    | 37(%19,37)  | 30(%81,09) | 7 (%18,91)  | 20,00±2,30                | 15,48-24,51 |
| Yüksek    | 12 (%6,28)  | 12(%100)   | 0 (%0)      | 13,00±7,50                | 0,00-27,71  |
| TOPLAM    | 191(%100)   | 97(%49,22) | 94 (%50,78) | 36,00±6,45                | 23,35-48,64 |

(P<0.000)\*\*\*



**Şekil 18 : İPSS evresine göre Sağkalım**



Hastalar izlem süresince lösemik transformasyon açısından değerlendirildiğinde 31 hastada (%15,19) lösemik transformasyon saptandı.1 hastanın ise bilgilerine ulaşılamadı. Lösemik transformasyona uğrayan hastaların 17'si (%54,8) kadın, 14'ü (%45,7) erkekti. Medyan yaşları  $73 \pm 9,09$  yıl idi. Medyan 19 aylık izlem süresi sonunda lösemik transformasyon gelişme süresi medyan  **$12 \pm 10,44$  ay** olarak görüldü (Min: 1 ay-max: 44 ay ). Hastaların %90,3'ü (28 hasta) izlem süresi sonunda kaybedilmişken, %9,7 (3 hasta) sağdı (Tablo 29).

**Tablo 29: Lösemiye dönüşüm gösteren ve göstermeyen hastaların demografik verileri**

|                  |       | LÖSEMİK Transformasyon (+) |            |                | LÖSEMİK Transformasyon (-) |               |          |
|------------------|-------|----------------------------|------------|----------------|----------------------------|---------------|----------|
|                  |       | Medyan $\pm$ S.S           | N (%)      | Ortalama       | Medyan $\pm$ S.S           | N(%)          | Ortalama |
| YAŞ              |       | $73 \pm 9,09$              |            | 70,94          | $72 \pm 11,57$             |               | 70,73    |
| CİNSİYET         | KADIN |                            | 17(%54,8)  |                |                            | 74<br>(%42,8) |          |
|                  | ERKEK |                            | 14 (%45,7) |                |                            | 99<br>(%57,2) |          |
| TAKİP SÜRESİ(AY) |       | $20,21 \pm 14,75$          |            | $19 \pm 14,75$ | $29,87 \pm 21,45$          |               | 25       |
| DURUM            | EX    |                            | 28 (%90,3) |                |                            | 77<br>(%44,5) |          |
|                  | SAĞ   |                            | 3 (%9,7)   |                |                            | 96<br>(%55)   |          |

Lösemik transformasyona uğrayan hastalar MDS alt tiplerine göre değerlendirildiğinde, 31 hastanın 1 tanesi (%3,2) MDS-SLD, 8 tanesi (%25,8) MDS-MLD, 1 tanesi (%3,2) MDS-EB 1, 21 tanesi (%67,7) MDS-EB 2 idi (Tablo 28). Tüm hastalar değerlendirildiğinde medyan lösemik transformasyon süresi  $12 \pm 10,44$  ay (1-44 )'dı.

Hastaların aldıkları tedaviler tablo 30’da verildi. Olguların %13’ü tedavisiz izlenmişti. %7’sine destek tedavilerinin yanısıra şelasyon tedavisi uygulanmıştı.

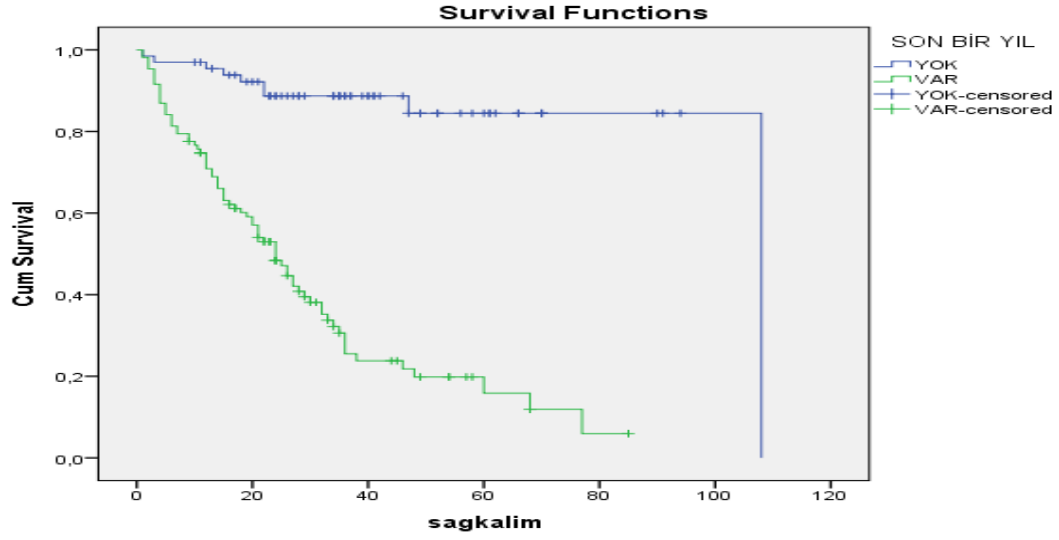
**Tablo 30: MDS tanıli Hastaların aldığı Tedaviler**

|                               | <b>HASTA SAYISI</b> |
|-------------------------------|---------------------|
| <b>TEDAVİSİZ İZLEM</b>        | 27                  |
| <b>SADECE TRANSFÜZYON</b>     | 107                 |
| <b>TRANSFÜZYON+ŞELASYON</b>   | 14                  |
| <b>ERİTROPOETİN</b>           | 96                  |
| <b>HİPOMETİLLEYİCİ TEDAVİ</b> | 58                  |
| <b>AZASİTİDİN</b>             | 33                  |
| <b>DESİTABİN</b>              | 8                   |
| <b>HER İKİSİ</b>              | 17                  |
| <b>LENALİDOMİD</b>            | 5                   |
| <b>AKİT</b>                   | 3                   |

Kan ürün transfüzyonu açısından 173 hasta değerlendirilebilirken, 32 hastanın transfüzyon bilgilerine ulaşılamadı. Bu nedenle WPSS prognostik sınıflama yapılamadı. Transfüzyon verilerine ulaşılabilen 173 olgunun 107 tanesinde yıllık medyan kan ürün ihtiyacı  $17,00 \pm 17,41$  üniteydi (min:0 max:74). 107 hastanın 38 tanesi sadece eritrosit replasmanı alırken, 2 tanesi sadece trombosit replasmanı aldı. 67 hasta ise hem trombosit hem de eritrosit replasmanı aldı. Hastalar kan ürün ihtiyacının sağkalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde kan ürün ihtiyacı olan hastalardaki medyan sağkalım  $24,00 \pm 2,41$  ay (min:19,26 max:28,73) iken, kan ürün ihtiyacı olmayanlara göre ( medyan sağkalım 108 ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (**p değeri=0,000**) (Tablo 31-32, Şekil 19).

**Tablo 31: Kan ürün ihtiyacına göre dağılım ve Sağkalım**

| <b>SON 1 YIL KAN ÜRÜN İHTİYACI</b> | <b>N</b> | <b>EX</b> | <b>SAĞ</b> | <b>MEDYAN SAĞKALIM <math>\pm</math> S.S</b> | <b>MİN-MAX</b> | <b>P</b> |
|------------------------------------|----------|-----------|------------|---------------------------------------------|----------------|----------|
| <b>YOK</b>                         | 66       | 9         | 57         | $108,00 \pm 0,00$                           |                | 0,000*   |
| <b>VAR</b>                         | 107      | 75        | 32         | $24,00 \pm 2,41$                            | 19,26-28,73    |          |
| <b>SAYILAMADI</b>                  | 32       | 15        | 27         |                                             |                |          |



Şekil 19: Yıllık kan ürünü ihtiyacına göre sağkalım

Tablo 32: MDS alt tiplerine göre ortalama(aylık) kan ürün ihtiyaçları ve ortalama(yıllık) eritrosit transfüzyon ihtiyaçları

| MDS ALT TİPİ | N  | Ortalama Kan Ürün ihtiyacı (aylık) $\pm$ S.S | Ortalama Eritrosit Süspansiyonu (yıllık) $\pm$ S.S | Eritrosit süspansiyonu Min-Max | Kan Ürün Min-Max |
|--------------|----|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| MDS-SLD      | 32 | 2,39 $\pm$ 2,57                              | 19,69 $\pm$ 18,03                                  | 3-74                           | 0,25-9,91        |
| MDS-MLD      | 24 | 2,17 $\pm$ 0,00                              | 21,71 $\pm$ 16,14                                  | 0-58                           | 0,33-8,16        |
| MDS-RS-MLD   | 2  | 2,82 $\pm$ 0,00                              | 26,00 $\pm$ 33,91                                  | 2-50                           | 0,16-4,16        |
| MDS-5q       | 4  | 2,64 $\pm$ 2,15                              | 25,75 $\pm$ 15,79                                  | 11-48                          | 1,08-5,83        |
| MDS-EB 1     | 5  | 3,26 $\pm$ 2,04                              | 29,00 $\pm$ 18,39                                  | 5-48                           | 0,41-5,25        |
| MDS-EB 2     | 40 | 3,54 $\pm$ 2,69                              | 22,93 $\pm$ 16,68                                  | 0-70                           | 0,33-10,0        |

## TARTIŞMA - SONUÇ :

MDS insidansı yıllık kabaca 100.000’de 4,1 olup medyan yaş ~65’tir ve olguların çoğunda erkek üstünlüğü bulunmaktadır. Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması nadirdir. Siyah veya Asyalılardan ziyade beyaz ırkta daha yaygın görülmektedir (9,10).

Bizim çalışmamızda da K/E oranı 0,8/1 ortalama yaş 70’ti. Cinsiyet, yaş ve İPSS evrelerinin sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı, Nösslinger M. T. ve arkadaşlarının çalışmasında 897 kişilik bir hasta grubunda; K/E oranı 0.8/1 saptanmış, düşük riskli MDS grubunda erkekler için sağkalım kadınlara göre anlamlı derecede düşük çıkarken, yüksek riskli MDS gruplarında medyan sağkalım süreleri benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise cinsiyetin sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır ( $p > 0,95$ ).

MDS’nin ileri yaş hastalığı olması sebebiyle, sağkalım sürelerini etkileyen komorbiditeler sık görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda MDS hastalarında mevcut komorbiditelere bağlı sağkalımlar ile komorbiditesi olmayan MDS hastalarının sağkalımları karşılaştırılmış ve komorbiditesi olan hastaların sağkalım sürelerinde anlamlı düşüklükler saptanmıştır (47). Çalışmamızda da CCI’ne göre skorlanan hastalar arasında CCI’ yüksek-çok yüksek puan alan olguların ortalama sağkalım sürelerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle tedavi kararlarının verilmesinde CCI büyük önem taşımaktadır.

Prognostik amaçlı değerlendirilen diğer veriler arasında serum albumin düzeyinin de sağkalımı etkilediği literatürde gösterilmiş, çalışmamızda da desteklenmiştir. Albümin seviyesi  $\leq 4$  g/dl olan hasta grubunda medyan sağkalım  $24,00 \pm 3,07$ ,  $>4$  g/dl olan hasta grubunda medyan sağkalım  $68 \pm 15,62$  ay olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Nitekim yapılan az sayıda araştırmada hipoalbumineminin MDS’li hastalarda hastalık seyrinde ve sağkalım sürelerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Komrojki R.S ve arkadaşlarının MDS tanılı 767 hasta üzerinde yapmış oldukları araştırmada serum albümin seviyeleri ile genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiş, serum albümin konsantrasyonu göre ( $\leq 3.5$ ,  $3.6-4.0$  ve  $> 4.0$  g / dL) olgular üç gruba ayrılmış ve ortalama sağkalım 11 ay, 23 ay, 34 ay olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (48). Serum albumin düzeyi hastanın beslenme ve performans durumu hakkında dolaylı gösterge olabileceği gibi bu yönü ile , sağkalımı öngörmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Prognostik skorum sistemlerinde yer almamasına rağmen, prognostik önemi olduğu düşünülen ferritin seviyesi, birçok MDS’li hastada uzun süreli var olan anemiye kompensatuar olarak gelişmiş demir emiliminde artış veya kan transfüzyonlarının neden

olduğu demir yükü nedeniyle genelde yüksek saptanmaktadır. Aşırı demir yükü uzun sürede neden olduğu organ toksisitesine bağlı olarak genel sağkalımlarda kısalmalara yol açmaktadır. Serum ferritininde eşik değerin üzerindeki her 500 ng / mL'lik artış için mortalite riskinde % 30 artış saptanmıştır (47). Çalışmamızda da serum ferritin >1000 ng/ml olan hasta grubunda ortalama sağkalım 22 ay iken ferritin <1000 ng/dl olan grupta 36 ay olduğu görülmüştür (**P < 0,05**). Yine çalışmamızda gösterildiği üzere, hastalar kan ürün ihtiyacının sağkalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde kan ürün ihtiyacı olan hastalardaki medyan sağkalım (24 ay), kan ürün ihtiyacı olmayanlara göre (108 ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**P < 0,001**). Luca Malcovati ve arkadaşlarının 1992-2002 yılları arasında Pavia Üniversitesi (Pavia, İtalya) Hematoloji Anabilim Dalı'nda de novo MDS tanısı konan 460 hastanın, tanı sırasındaki genel sağkalım, klinik ve hematolojik özellikler açısından retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada kan transfüzyonuna bağımlı olan hastalarda, transfüzyon gerektirmeyen hastalardan anlamlı derecede daha kısa süre yaşadıkları raporlanmıştır ( $P < 0,001$ ). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda serum ferritin seviyelerinin özellikle toksik değer >1000 ng/ml üzerine çıkması ve yılda 20-25 üniteden fazla kan ürün replasmanı yapılması, MDS hastalık seyrinin kötü etkilendiğini, genel sağkalım sürelerinin azaldığını göstermektedir. Bu nedenle sekonder transfüzyon yükü (serum ferritin >1000 ng/ml) yıllık 20 ila 25 üniteyi aşan refrakter anemili hastalar için yeterli demir şelasyon tedavisi uygun olacaktır.

MDS olgularında kemik iliği aspirasyonu tanı için genellikle yeterli olup, çoğu merkezde kemik iliği biyopsisi yapılmamaktadır. Ancak selülarite, lenfoid agregat varlığı, kemik iliği fibrozis dereceleri, CD 34 ile boyanma oranları gibi sağkalım ile ilişkili olabilecek veriler kemik iliği biyopsisinden elde edilebilir. MDS olgularının kemik ilikleri genellikle inefektif hematopoezi kompanse edebilmek için hipersellülerdir. Az bir kısım hastada normo veya hiposelüler olabilir. Literatürde, kemik iliği selülaritesinin prognostik önemini çalışan az sayıda sonuçları farklı çalışma mevcuttur. Kiyomi Morita ve ark.'nın çalışmasında 174 MDS olgusu retrospektif değerlendirilmiş, hipersellüler iliğe sahip olanların sağkalımlarının daha kısa olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise normoselüler kemik iliği olan hastaların hipo ve hiperselüler olgulardan daha uzun süre yaşadıkları görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Prognostik veri olarak değerlendirebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (49).

Hastalarımız displazi açısından myeloid seri, eritroid seri, megakaryositik seri displazisi açısından gruplandırılmış olup, myeloid seri displazisine sahip hastalarda ortalama sağkalım, diğer displazi gruplarına göre anlamlı derecede düşük saptandı (  $p < 0,001$ ). Literatürde bununla ilgili veri bulunmamakla birlikte, myeloid serideki displazinin insan bağışıklık hücrelerinin yetersizliği ve fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanması sebebiyle, enfeksiyonlara karşı konak savunmasında yetersizlik, septik tablolara eğilim olması gibi nedenlerle ölüm oranlarında artışa bağlı sağkalımı olumsuz etkilediği söylenebilir.

Kemik iliği fibrozisi, literatürde yapılan bazı çalışmalarda, kemik iliği yetmezliğine ve lösemik transformasyona hızlı gidiş ile ilişkilendirilmiştir. Matteo Giovani D.P ve arkadaşlarının 2000-2006 yılları arasında İtalya, Pavia üniversitesinde yaptığı bir çalışmada kemik iliği fibrozisi ve CD 34 hücre pozitifliğinin sağkalım ile olan ilişkisi değerlendirilmiş. Çalışmaya göre orta derece (evre-2) ve ileri derece (evre 3) kemik iliği fibrozisi içeren hastalar gruplandırılmış ve sağkalım açısından karşılaştırılmış. Kemik iliği fibrozisi ileri evrede olan grubun kemik iliği yetmezliğine gittiği, kan ürün ihtiyaçlarının daha fazla olduğu, ortalama sağkalım ve lösemi transformasyonu sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir(50). Yine aynı çalışmada CD 34 hücre kümeleri olan hastalar incelenmiş, CD 34 hücre kümeleri genellikle kemik iliği blast yüzdeleri yüksek olan hastalarda saptanmış ve CD 34 (+) hücre kümeleri içeren hastalar, içermeyen hastalara kıyasla daha düşük ortalama sağkalım sürelerine sahip bulunmuş, CD 34 (+) olan hastalarda temel ölüm nedeni lösemik transformasyona uğramaları ile ilişkilendirilmiştir (50). Çalışmamızda da kemik iliği fibrozisi hafif-orta ve yüksek evre diye iki gruba ayrıldı. 1. grup evre 0-1-2'yi, 2. grup ise evre 3-4'ü temsil ediyordu. Hafif-Orta grupta 195 hasta (% 95,12), Yüksek evre grupta 10 hasta ( % 4,8) bulunuyordu. İlk grubun sağkalım süresi daha uzun olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık gösterilemedi (35 ay x 24 ay;  $p=0.48$ ). Hasta sayısının azlığına bağlandı. İleri evre kemik iliği fibrozisi ortalama sağkalım sürelerini literatürle uyumlu olarak kısaltmaktadır.

Çalışmamızda hastalar CD 34 (+)'liğine göre 4 gruba ayrılmıştı(  $< \% 5$ ,  $\%5-10$ ,  $\%10-20$ ,  $>\%20$ ). Gruplara göre medyan sağkalımları 60 ay,19 ay,15 ay,6 ay olarak tespit edildi. Blast sayısı ile paralel olarak CD 34 (+)'liğinin medyan sağkalımı olumsuz etkilediği literatür ile benzer olarak gösterildi (  $p < 0,000$ ).

MDS tanısı konulan hastalarda, hastalığın prognozu hakkında bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. MDS hastalarında sağkalım ve AML dönüşümü öngörme amaçlı geliştirilmiş

üç ana prognostik skorlama sistemi olup (IPSS,IPSS-R,WPSS,MDACC) hepsinin kendine göre kısıtlılıkları ve avantajları mevcuttur. Ancak prognostik skorlama sistemlerinin hemen hepsinde orta yüksek ve yüksek riskli grupta bulunan hastaların prognozu kötü bulunmuştur (31,37,40,51). Hesaplanan skora göre hastalık gidişatının kötü olacağı düşünülen hastalarda lösemiye dönüşümü engellemek adına daha yoğun ve komplike tedavi kararı verilebilmektedir. Yine aynı şekilde prognostik skoru düşük olan grupta olan hastalarda tedavi planlanırken yoğun tedavilerden ziyade kaliteli yaşamı sağlayacak destek tedavileri verilmesi planlanabilir. Bizim çalışmamızda IPSS prognostik skorlaması kullanıldı. 191 hastanın IPSS skoru hesaplanabilirken 14 hastanın karyotip analizi olmaması sebebiyle hesaplama yapılamadı. Literatür ile uyumlu olarak en fazla IPSS düşük riskli grup saptandı (%50,26). Medyan izlem süresi sonunda yüksek riskli olguların tümü kaybedilmişti. Düşük riskli gruptaki hastaların %68,8'i sağdı. Çalışmamız literatür ile uyumlu olup düşük riskli evreden yüksek riskli evreye doğru gidildiğinde medyan sağkalımlarının anlamlı derecede kısaldığı görülmüştür ( $p < 0,000$ ).

Myelodisplastik sendromlar yalnızca klinik heterojenite ve genetik çeşitlilik değil, aynı zamanda oldukça değişken bir klinik seyir göstermektedir. Son on yılda, MDS biyolojisinin daha iyi anlaşılması, hastalık seyri ve prognoz belirlenmesindeki rolünün yanı sıra, tanısal değeri olan genetik moleküler faktörlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Yeni tanı almış tüm MDS hastalarının konvansiyonel sitogenetiği, hastaların risk sınıflandırılmasında önemli bir bileşen olduğu için büyük önem taşır. FISH, çok daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve MDS 'de, özellikle del 5q saptanmasında daha duyarlıdır. Pek çok retrospektif çalışmada konvansiyonel sitogenetik verileri eksiktir. Polonya MDS çalışma grubunda olguların sadece %28,5'inde konvansiyonel sitogenetik verisine ulaşılabilmektedir (51). Diğer çalışmalarda bu oran %70'lerdedir (52,53). Bizim çalışmamızda bu oran %69 dur. Olguların %20,5'inde anormal karyotip, %79,5'unda normal karyotip saptanmıştır. FISH ile değerlendirilen 135 olgunun %76,2 sinde normal karyotip varken, % 23,7'sinde anormal karyotipe sahip olgular görülmüştür. Konvansiyonel Sitogenetik / FISH ile anormal karyotip saptanan olguların sağkalımı daha kısa saptanmıştır. 5q del anomalisi sitogenetik ile %2.8 saptanırken, FISH ile %13,3 olarak saptanmış olup, literatürü destekler nitelikte 5q del anomalisini saptamada FISH daha duyarlı bir tetkik olarak görünmektedir. 5q delesyonlu hastaların belirlenmesi bu hastaların immunomodülatör (lenalidomid) ilaç ile tedavi adayları olmaları nedeni ile özellikle önem arz etmektedir. Lenalidomid ile tedavinin erken başlaması sadece transfüzyon bağımsızlığı değil, aynı zamanda bu hasta grubunda sitogenetik remisyona

da yol açmaktadır (53). Diğer anomaliler arasında yer alan trizomi 8 oranımız %5.9 olup, literatürden daha az saptanmıştır (%9,9; %12,9) (74,75). Genellikle artan yaş ile uyumlu olarak saptandığı düşünülen Y kromozom kaybı çalışmamızda %2.8 olup literatür ile benzerdir (74,75). İyi prognostik özelliğe sahip 20 q del oranımız ise literatürden daha fazladır (%3.7 x %2.2 x %1.4) (74,75). Kompleks karyotip kötü prognostik grup olup çalışmamızda %6.3 olarak bulunmuştur. Rashid ve ark.'nın çalışmasında bu oran %15.5'tir (75). 7. Kromozom anomalisi de kötü prognostik özellik olup literatürde %1.7- %1.1 gibi düşük oranlarda verilirken, çalışmamızda %8.7 olarak saptanmıştır.

Konvansiyonel karyotip ile bakılan MDS olgularının büyük çoğunluğunu normal karyotipe sahip hastalar oluşturmaktadır. Çalışmalarda saptanan anomaliler arasındaki değişkenlik, yöntem farklılıklarına, hastalığın etnik ve coğrafi bölgelere göre genetik heterojenite göstermesine bağlanabilir. Ancak pek çok çalışma ile de uyumlu olarak çalışmamızda da en sık görülen 3 anormali; trizomi 8, del 5q ve kompleks karyotiptir.

MDS hastaların ortalama olarak % 30' unda izlem sırasında AML gelişir. Artmış AML dönüşüm riski ile ilişkili faktörler içinde; yüksek LDH seviyeleri, kompleks karyotipler, anormal immünofenotip, kemik iliği blast oranları, CD 34 (+) hücrelerinin oranı ve dağılımı gibi kemik iliği ile ilgili özellikler ve yakın zamanda oluşturulmuş moleküler belirteçler bulunur (54). IPSS, AML dönüşüm riskini tahminde kullanılmakta olup, yapılan bir çalışmada IPSS'ye göre düşük riskli hastaların % 19'u, orta riskli hastaların % 30-33'ü, yüksek evrede bulunan MDS hastalarının yaklaşık %45'i lösemik transformasyondan kaybedilmektedir (54-56). Çalışmamızda lösemik transformasyona uğrayan olguların çoğunluğu ileri yaş olup, çoklu serilerde displazi içeren, blast oranı yüksek, İPSS'ye göre ileri evrede (orta-2 ve yüksek evre) bulunan olgulardan oluşmaktadır. Bu sonuçlar literatür bilgileriyle uyusmaktadır. Ancak ortalama 20 aylık izlem sonunda olgularımızın lösemi transformasyon oranının %15 olduğu saptanmıştır. Literatüre göre düşük olması MDS EB hasta sayısının ve IPSS orta-2, yüksek risk hasta grubunun düşük olmasına bağlanmıştır.

Literatürde bulunan çalışmalar ve bizim çalışmamız değerlendirildiğinde, MDS'nin prognostik sınıflamasında, hastalık gidişatını öngörmede, tedavi planının belirlenmesinde, lösemik transformasyona ilerleme riskinin tahmininde IPSS ve diğer skorlama sistemleri çok değerli olup, IPSS evresini belirleyebilmek için sitogenetik örneklemenin mutlak yapılmasına dikkat edilmelidir. Prognostik skorlama sistemlerinde yer almayan albümin,



selülarite, ferritin düzeyleri, kemik iliği fibrozisi gibi faktörlerin sağkalım üzerine prognostik değerleri olabilir. Yapılan birçok küçük çaplı çalışmalarda bu kriterlerin sağkalımı etkilediği saptanmıştır. Sitogenetik değerlendirmenin mümkün olmadığı yerlerde, özellikle albümin hastaların prognozunu tayininde indikatör olarak kullanılabilir. Ancak prognostik skorlama sistemlerinde yer almaları için daha büyük çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### Kaynakça

1. Bennet J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H. Proposals for classification of the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* :189–99.
2. Bennet J, Komrokji RS. Myelodysplastic Syndromes The Myelodysplastic Syndromes Diagnosis molecular biology and risk assessment. *Hematology.* 2005;258–69.
3. Arber DA, Attilio O. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:20.
4. Mrial M P, Terra L L. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood.* 2012;569–72.
5. Visconte V, Selleri C, Maciejewski JP, Tiu R V. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Transl Med @ UniSa [Internet].* 2014 Feb 4;8:19–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778995>
6. Fauci., Braunwald , Kasper, Hauser, Longo, Jameson L. Aplastic Anemia, Myelodysplasi and Related Bone Marrow Failure Syndromes: Introduction. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th edition; Chapter 102.
7. Williamson PJ, Kruger AR RP. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1994;743–5.
8. Aul C, Gatterman N, Schineider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;358–67.
9. Weisdorf D, Oken M, Johnson G. Chronic myelodysplastic syndrome: short survival with or without evolution to acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1992;121–4.
10. Greenberg P. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood.* 1983;1035–44.
11. Will B, Zhou T., Vogler S, Ben-Neriah C, Schinke R, Tamari Y. Stem and progenitor

- cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations- *Blood* 120. 2012;2076–86.
12. Pang WW, Pluvinage J, Price EA. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *PNAS*. 2013;110(8):3011–6.
  13. Kerbaux D, Deeg H. Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol*. 2007;35:1739–46.
  14. Nishino H, Chang C. Myelodysplastic syndromes: clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Me*. 2005;129:1299–310.
  15. Greenberg P. Pathogenetic mechanisms underlying myelodysplastic syndromes; in Greenberg PR (ed): *Myelodysplastic syndromes: Clinical and biological advances*. Cambridge Univ Press. 2005;63–93.
  16. Peetre C. Effects of recombinant tumor necrosis factor on proliferation and differentiation of leukemic and normal hemopoietic cells in vitro. Relationship to cell surface receptor. *J Clin Invest*. 1986;78:1694.
  17. Sekeres M. Alternative treatments for myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2005;42:32–7.
  18. Merchav S et al. In vitro studies of erythropoietin-dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1990;4:771.
  19. Rasi V, Lintula R. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. *Scand Haematol Suppl*. 1986;45:71.
  20. Martin S. Defective neutrophil function and microbicidal mechanisms in the myelodysplastic disorders. *J Clin Pathol*. 1983;36:1120.
  21. Ruutu T. In vitro culture of hematopoietic progenitors in the diagnosis of blood disorders. *Leuk Res*. 1992;16:423.
  22. Malcovati L et al. No Title. *Blood*. 2013;122:2943–64.
  23. Cazzola M, Invernizzi R. Ring sideroblasts and sideroblastic anemias. *Haematologica* [Internet]. 2011 Jun;96(6):789–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632840>
  24. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leuk Res*. 1999 Apr;23(4):323–30.
  25. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. *Groupe Francais de Morphologie Hematologique. Cancer*. 1987 Sep;60(6):1385–94.

26. Ayan MS, Abdelrahman AAM, Khanal N, Elsallabi OS, Birch NC. Case of acquired or pseudo-Pelger-Huet anomaly. *Oxford Med case reports*. 2015 Apr;2015(4):248–50.
27. Hematoloji Atlası.
28. Rios A, Canizo MC, Sanz MA, Vallespi T, Sanz G, Torrabadella M, et al. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Br J Haematol*. 1990 May;75(1):26–33.
29. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood*. 1985 Jun;65(6):1364–72.
30. Delforge M, Verhoef G BM. Fifth Congress of the European Haematology Association Birmingham, United Kingdom. In.
31. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep;120(12):2454–65.
32. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Borthakur G, Faderl S, Bueso-Ramos C, et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities: how does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? *Cancer*. 2009 Nov;115(22):5202–9.
33. Heim S MF. *Cancer cytogenetics*. 2nd Ed. [Internet]. NEW YORK: Wiley Liss; 1995. Available from:  
[https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2068616](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2068616)
34. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, Woda B, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer*. 2008 Dec;113(12):3331–40.
35. Wiktor A, Rybicki BA, Piao ZS, Shurafa M, Barthel B, Maeda K, et al. Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 Jan;27(1):11–6.
36. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and lymphoid tissues*. 2008.
37. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, 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 [Internet]. 2012/02/13. 2012 Mar 10;30(8):820–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331955>
38. Türk Hematoloji Kılavuzu. In 2015.
  39. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997 Mar;89(6):2079–88.
  40. Mittelman M, Oster HS, Hoffman M, Neumann D. The lower risk MDS patient at risk of rapid progression. Leuk Res. 2010 Dec;34(12):1551–5.
  41. Kim Nina NS. THERAPEUTIC OPTIONS IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES: ESTABLISHED AND EMERGING THERAPIES. EMJ Hematol. 2018;6:71–71.
  42. Pisani FD, Rainaldi A. Management of high-risk myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2001;40(3):215–28. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842801000932>
  43. Verbeek W, Ganser A. Evolving treatment options of myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. 2001 Sep;80(9):499–509.
  44. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jan;15(1):60–87.
  45. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood. 2000 Dec;96(12):3671–4.
  46. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006 Jul;108(2):419–25.
  47. Malcovati L, Porta MG Della, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 2005 Oct;23(30):7594–603.
  48. Komrokji RS, Corrales-Yepez M, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali NH, Padron E, Rollison DE, et al. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2012 Nov;87(11):1006–9.
  49. Kiyomi Morita, Abdullah Ali, Diego Coutinho, Muhammad Umair Mushtaq AR. Prognostic significance of bone marrow cellularity in myelodysplastic syndromes: a

- retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 34.
50. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009 Feb;27(5):754–62.
  51. Madry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokolowska J, Holowiecka BS, Wiater E, 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.
  52. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, Nomdedeu B, Vallespi T, Carbonell F, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011 Dec;117(24):5529–37.
  53. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinicohematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol*. 2018 May;35(2):109–15.
  54. Porwit Anna SL. The AML–MDS interface—leukemic transformation in myelodysplastic syndromes. *J Hematop*. 2011;4(2):69.
  55. Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Carmosino I, Santopietro M, Loglisci G, et al. Refractory cytopenia with unilineage dysplasia: analysis of prognostic factors and survival in 126 patients. *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):783–8.
  56. Cazzola M, Della Porta MG, Travaglino E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol*. 2011 Oct;38(5):627–34.