

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MYELODİSPLASTİK SENDROM HASTALARINDA KEMİK
İLİĞİ ASPİRASYON VE BİYOPSİ KORELASYONU**

Dr. Fatima BAYRAMOVA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MYELODİSPLASTİK SENDROM HASTALARINDA KEMİK
İLİĞİ ASPİRASYON VE BİYOPSİ KORELASYONU**

Dr. Fatima BAYRAMOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tüm çalışma boyunca bilgi ve deneyimini benden eksik etmeyen Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu ve Uzm. Dr. Elifcan Aladağ Karakulak'a teşekkür ederim.



ÖZET

Fatima Bayramova. Myelodisplastik sendrom hastalarında kemik iliği aspirasyon ve biyopsi korelasyonu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları. Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020

Giriş ve Amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS), kök hücrelerin displastik ve inefektif üretimi ile karakterize hematopoetik klonal kazanılmış heterojen klinik seyri olan malign bir hastalıktır. Kemik iliği normoselüler veya hiperselüler olabilmekle beraber, eritroid, myeloid ve/veya megakaryositer seride displazi izlenmektedir. Yüksek oranda akut myeloid lösemiye dönüşüm riski bulunmaktadır. Hastalığın tanısı kemik iliği aspirasyonunun morfolojik değerlendirmesine dayanmaktadır. Kemik iliğinde izlenen serilerde >%10 üzerinde displazi izlenmesi ve displaziyi açıklayacak farklı bir neden bulunamaması tanıyı desteklemektedir. Yine kemik iliği aspirasyonunda blast izlenmesi hastalığın risk değerlendirmesi ve tedavi planlanmasında önemlidir. Kliniğimizde hastalara MDS tanısı ile yapılan kemik iliği aspirasyonu poliklinik şartlarında hematoloji uzmanları tarafından değerlendirilerek ön tanı verilmekte ve patolojik değerlendirme sonrası tedavi planlanmaktadır (ön değerlendirmede yüksek blast sayısı acil müdahale gerektirmezse). Ancak hastalığın kesin tanısı patolojik değerlendirmelerin sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışmanın amacı MDS hastalarında kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi ile elde edilen ön tanının, patoloji bölümü tarafından değerlendirilen biyopsi sonuçları ile korele olup olmadığını araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Hasta verileri Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim dalında hasta dosya ve elektronik kayıtları taranarak kaydedildi. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda MDS tanısı alan ve 18 yaşından büyük hastalar alındı. MDS tanı kodu ile sisteme girilen ancak kemik iliği patoloji sonuçları MDS tanısını desteklemeyen, klinik verileri analiz için yetersiz olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmada cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık ve komorbiditeler, hastaların aldığı kemoterapi çeşitleri, kemik iliği transplantasyonu , tanı tarihi ve son ziyaret zamanı, son durumu, tanı anında hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit, sitogenetik ve aspirasyon ve patolojide displazi, blast, ring sideroblast verilerinin toplama formu kullanılarak toplandı. Bu

Çalışma 01.01.2001 ile 01.01.2020 arasındaki dönemi kapsayan geriye dönük gözlemsel çalışma olup hastane nukleus sisteminde D46 tanısıyla girilen MDS hastalarının bilgileri etik kurul onayı alındıktan sonra toplandı. Çalışmaya zel herhangi bir istem olmaksızın hasta dosya ve elektronik kayıtlarından yararlanıldı. Alınan sonuçlar ile hastaların demografik zellikleri SPSS 25.0 kullanılarak analiz edildi. Hasta grubunun genel özellikleri ayrı-ayrı hesaplandı. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı ve odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

Sonuçlar: Bu alışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2001-2020 tarihleri arasında tanı konulan 18 yaşı üstü 130 hasta değerlendirildi. Çalışmada tahmini olarak bir hastanın 57. ay ve 106. ay aralığında exitus olması beklenmektedir, ayrıca hastalarda en sık komorbid durumlardan ilk sırada HT, ikinci sırada DM'e rastlanmaktadır. Hematologların eritroid displazi ve selülerite değerlendirmede patoloğlara benzer yüzde vermekte olup diğer displazi serilerini tanımakta güçlük çekmekte olduğu anlaşılmaktadır.

Tartışma: Hematologlar eritroid displazi, selülerite değerlendirmede patoloğlarla benzer sonuç raporlamıştır, fakat myeloid, megakaryositik displazi tanımada patoloğlar referans alındığında bu serileri hematologlar yeterince tanıyamamıştır. Blast değerlendirmesinde patoloğlar ve hematologlar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu izlenmiştir.

Anahtar Szckler: MDS, kemik iliği biyopsisi, kemik iliği sonucu

ABSTRACT

Bayramova Fatima. The correlation of bone marrow aspiration and biopsy examinations in patients with myelodysplastic syndrome. Hacettepe University School of Medicine. Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2019

Introduction: Myelodysplastic syndrome (MDS) is an acquired hematopoietic clonal malignant disease with heterogeneous clinical course characterized by dysplastic and infective production of stem cells . Even though the bone marrow formation may be either normocellular or hypercellular; dysplasia is observed in the erythroid, myeloid and/or megakaryocytic series, This condition implies a high risk of conversion to acute myeloid leukemia (AML). The diagnosis of MDS is based on the morphological evaluation of bone marrow aspiration. Dysplastic formation of more than the 10 per cent of the evaluated cell-lineages which are provided via bone marrow aspiration and the ruling out the other possible underlying causes of dysplasia supports the diagnosis. Moreover, blast monitoring in bone marrow aspiration is also important in risk assessment and selection of the treatment plan of the disease. In our clinic, bone marrow aspiration performed with the diagnosis of MDS is evaluated by the hematology specialists in the outpatient clinic conditions and a pre-diagnosis is made and after the pathological evaluation treatment plan of the patient is initiated (unless the preliminary evaluation shows excessively high blast numbers and emergent intervention necessities). However, the exact diagnosis of the disease is based on the results of pathological evaluations.

Patients and Methods: Patient dataset is obtained by scanning patient files and electronic records in the Informatics and Computational Management Softwares of the Institution (Nucleus) and documented patient notes Department of Hematology Archives, Hacettepe University, Department of Internal Medicine. Patients older than 18 years old who were diagnosed and defined with MDS ICD 10 code (D46) in Hacettepe University Hematology Department were included to the study. Patients who were entered into the system with the MDS ICD 10 code(D46) but whose bone marrow pathology results did not support the diagnosis of MDS and whose clinical data were insufficient for analysis were excluded from the study. In the study, gender, age, underlying disease and comorbidities, types of chemotherapy received

by patients, bone marrow transplantation status, date of diagnosis and time of last visit, vital status, hemoglobin values, leukocyte, neutrophil, platelet counts at the time of diagnosis, cytogenetic evaluation and aspiration and dysplasia level, blast, ring sideroblast was collected. This study is conducted as a retrospective observational study covering the period between 01.01.2001 and 01.01.2020 and the information of MDS patients who were entered in the hospital nucleus system with the diagnosis of D46 was collected after obtaining the ethical committee approval. Patient files and electronic records were used without any special requests for the study. The results and the demographic characteristics of the patients were analyzed using IBM SPSS software v25.0. The general characteristics of the patient group were calculated separately. Chi-square test was used to compare the rates and odds ratios and 95% confidence intervals were calculated.

Results: In this study, 130 patients over 18 years of age which are diagnosed with MDS in the Department of Hematology, Hacettepe University Faculty of Medicine between 2001-2020 were evaluated. The study showed that estimated overall survival of a patient which is diagnosed with MDS is between 57-106 months with 95% confidence interval. In addition, the most common coexistent condition is hypertension, and the second is DM. Hematologists' evaluation accuracy is not significantly different the pathologists' in the evaluation of erythroid dysplasia and bone marrow cellularity, but it is inadequate to recognize/evaluate other dysplastic series.

Discussion: Hematologists' evaluation accuracy is not significantly different the pathologists' in the evaluation of erythroid dysplasia and bone marrow cellularity, but it is inadequate to recognize/evaluate other dysplastic series (myeloid and megakaryocytic cell-lineages). A statistically significant difference was observed between pathologists and hematologists in the blast assessment.

Keywords: MDS, bone marrow biopsy, bone marrow result

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALARI DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Etiyoloji	5
2.3. Patogenez	7
2.4. Klinik özellikler	8
2.4.1. Semptom ve bulgular	8
2.5. Laboratuvar bulgular	9
2.5.1. Kan ve kırmızı kan hücreleri	9
2.5.2. Granulositler ve monositler	9
2.5.3. Trombositler	10
2.5.4. Lenfositler	10
2.5.5. Plazma bulguları	10
2.6. Kemik iliği	11
2.6.1. Sellülerite	11
2.6.2. Eritropoezis	11
2.6.3. Granulopoez	11
2.6.4. Trombopoez	12
2.6.5. Fibrozis ve anjiogenez	12
2.7. MDS için diagnostik kriterler	13
2.8. Klinik prognostik skor sistemleri	14
2.9. Tedavi	17
2.9.1. Prognostik skorlamaya göre tedavi	17

2.9.2. Düşük riskli hastalığı olan hastalara yaklaşım	18
2.9.3. Kırmızı kan hücre transfüzyonu	19
2.9.4. Trombosit transfüzyonu	19
2.9.5. Antimikrobiyal Ajanlar	19
2.9.6. Eritropoezi Uyarıcı Ajanlar	20
2.9.7. Demir şelasyon tedavisi	21
2.9.8. Düşük doz sitarabin	21
2.9.9. İmmünsüpresif Tedavi: Siklosporin ve Antitimosit Globulin	21
2.9.10. İmmünomodülatör Ajanlar: Talidomid ve Lenalidomid	22
2.10. Yüksek riskli hastalığı olan hastalara yaklaşım	23
2.10.1. Hipometilasyon Ajanları (DNA metiltransferaz İnhibitörleri): Azasitidin ve Decitabine	23
2.10.2. Kemoterapi rejimleri	24
2.10.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	25
2.10.4. Otolog Kök Hücre İnfüzyonu	25
3. HASTALAR VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALARI DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atriyal Fibrilyasyon
AHSCT	: Allogeic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu)
ALIP	: Abnormally Localized İmmature Precursors (Anormal lokalize olgunlaşmamış öncüller)
AML	: Akut Miyelositik Lösemi
ATG	: Anti -timosit globülin
DM	: Diyabetes Mellitus (Şekerli Diyabet)
ESA	: Erythropoiesis-Stimulating Agents (Eritropoezi uyarıcı ajanlar)
FDA	: Food ve Drug Adminitration (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi)
FPD – AML	: Familial Platelet Disorder - acute myelogenous leukemia (Ailesel Trombosit Hastalığı ilişkili Akut Miyelositik Lösemi)
G-CSF	: Granulocyte colony stimulating factor(Granulosit Kolon Stimule edici Faktör)
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HT	: Hipertansyon
IBM SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
ICD	: International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması)
IPSS	: International Prognostic Scoring System (Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi)
IPSS-R	: Revised International Prognostic Scoring System (Uluslararası Revize edilmiş Prognostik Skorlama Sistemi)
IVIG	: İntravenöz İmmunoglobulin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMML	: Kronik Miyelomonositik Lösemi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LGL	: Large Granular Lymphocytes (Büyük Granüllü Lenfosit)
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
NCI	: National Cancer Institute (Ulusal Kanser Enstitüsü)
NK	: Natural killer (Doğal öldürücü)
OP	: Osteoporoz
PL3K	: Fosfatidil nositol 4,5 –bisfosfat 3 kinaz
PLK1	: Polo benzeri kinaz 1
RAEB	: Refractory Anaemia with Excess Blasts (Blast Artışlı Refrakter Anemi)
RARS	: Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts (Halka Sideroblastlı Refrakter Anemi)
RBC	: Red Blood Cell (Kırmızı kan hücresi)
SEER	: Surveillance Epidemiology End Results(Gözetleme, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar)
TBC	: Tüberküloz
USG	: Ultrasonografi
WHO	:World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

- Şekil 1.** Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının sağkalım grafiği.
Sağ kalım grafiği incelendiğinde, 0-50 ay arasında sağ olan hastaların yoğun olduğu görülmektedir. 50. aydan sonra ise sağ kalımların azaldığı gözlemlenmiştir.

29



TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Miyelodisplastik sendromlar için diagnostik kriterler	14
Tablo 2. Miyelodisplastik sendromlar için uluslararası prognostik skor sistemi	16
Tablo 3. Miyelodisplastik sendromlarda Uluslararası Prognostik Skor Sistemine istinaden hasta sağkalımı	16
Tablo 4. Miyelodisplastik sendromlar için revize edilmiş Uluslararası Prognostik Skor Sistem	17
Tablo 5. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının demografik özellikleri	28
Tablo 6. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının medyan sağkalımı	28
Tablo 7. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının tanı anı kan değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri	29
Tablo 8. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının sitogenetik dağılımı	30
Tablo 9. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının dalak boyutu	30
Tablo 10. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının komorbid durumlarına ilişkin bilgilerin dağılımı	31
Tablo 11. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarına ilişkin tedavi tipi	32
Tablo 12. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarında hematologların değerlendirdiği kemik iliği aspirasyon dağılımı	32
Tablo 13. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarında patoloğların değerlendirdiği kemik iliği biyopsi dağılımı	33
Tablo 14. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarında hematologların ve patoloğların kemik iliği değerlendirmeleri arasında ilişki	33
Tablo 15. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarında patoloğların değerlendirdiği kemik iliğinde selülerite dağılımı	34
Tablo 16. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarında hematologların değerlendirdiği kemik iliği aspirasyon sonucunda selülerite dağılımı	34

Tablo 17.	Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında kemik iliğinde hematologlar ve patoloğların selülerite değerdendirmeleri arasında ilişki	35
Tablo 18.	Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında patoloğların incelediğı kemik iliğinde blast dağılımı	35
Tablo 19.	Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında hematoloğların incelediğı kemik iliğı aspirasyonunda blast dağılımı	35
Tablo 20.	Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında kemik iliğinde hematologlar ve patoloğların blast değerdendirmeleri arasında ilişki	36



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik hastalıklarda kemik iliği incelemesi çok önemlidir. Hematolojik neoplastik hastalıkların tanı, tedavi ve izlemi için kemik iliği incelenir. Bir çok hematolojik hastalıkların kesin tanısı kemik iliği incelenmesiyle konur. Hastalara tedavi verilmesi, tedavi tipinin belirlenmesi kemik iliği incelenmesine dayanır (1). Hematolojik neoplastik hastalıkların izleminde, tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde de kemik iliği önemlidir. Kemik iliği incelenirken alınan aspirasyon örneği hematologlar tarafından , kemik iliği biyopsi örneği ise patoloğlar tarafından incelenir. MDS hastalarının alınan kemik iliği örneklerinde hematologlar selülerite, blast sayısı, displazi serisi (eritroid, myeloid, megakaryositik, bilineage, multilineage serilerde), ring sideroblastları inceler(2). Hematologlar selüleriteyi normoselüler, hiposelüler, hiperselüler olarak, ring sideroblastları ise blastları belirttiği gibi yüzde (%) olarak belirtir. Patoloğlar da kemik iliği biyopsisini incelerken selülerite, blast sayısı, displazi serisi (eritroid, myeloid, megakaryositik, bilineage, multilineage serilerde), ring sideroblastları değerlendiriyor. Patoloğlar da selüleriteyi normoselüler, hiposelüler ve hiperselüler olarak, ring sideroblastları da blastları değerlendirdikleri gibi yüzde (%) olarak belirtir. Hem hematologlar, hem de patoloğlar örneklerde blast sayar (yüzde olarak), displazi serilerini , ring sideroblastları raporlar. Hem hematologların, hem patoloğların raporlarında displazi serileri kemik iliğindeki eritroid, megakaryositik, myeloid, her üç seri ve ya iki seride displazi olmasına göre belirtilir(3). Bu sonuçlar bazen paralellik gösterir, bazen bu sonuçlar çelişkili ola bilir ve bazen bu bulgular ilişki göstere bilir.

Bu çalışmanın hipotezi MDS de hematolojik aspirasyon ile patolojik biyopsi değerlendirilmesi arasında farklılık gözlenebileceği ve bu hastaların tanı konulması, tedavi verilmesi ve izlenmesinde problem olabileceği şeklindedir.

Bu çalışmanın amacı MDS hastalarında kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi ile elde edilen ön tanının, patoloji bölümü tarafından değerlendirilen biyopsi sonuçları ile korele olup olmadığını araştırmaktır. Miyelodisplastik sendrom (MDS), etkisiz hematopoez ve akut lösemiye dönüşüm riski ile karakterize bir grup hematopoetik bozukluk anlamına gelir ve tanısı, tedavisi önemlidir. MDS'li hastaların ortalanca yaşı 70-75 yıldır, bu da bu yaş grubundakı hastaların daha frajil,

daha çok komorbid hastalıkları olması MDS hastalığının gidişatının da daha ağır seyretmesine neden olabiliyor. Bu hastalar MDS hastalığının neden olduğu sitopenilere bağlı kaybedilir (4). Bu hastalarda nötropeni durumlarında enfeksiyon riski artmakla beraber daha mortal seyr ede biliyor, hastalar sepsis ve septik şok gibi ağırlaşmalardan kaybedilebiliyor. Hastalarda rastlanan diğer sitopeni olan trombositopeni kanama riskini artırıyor ve bazen bu kanamalar mortal seyrediyor ve ya morbiditeyi arttırarak uzun süreli hastane yatışı, ek komorbid durum ağırlaşmalarına neden olabiliyor. Hastalık seyrindeki anemi hastalarda halsizlik, yorgunluk, genel durum bozukluğu gibi hafif semptomlardan ciddi hayati risk taşıyan kanamalaradek götüre biliyor. Son on yılda, MDS'li hastalar için destekleyici bakım ve terapötik yöntemlerde önemli iyileşmeler oldu. Bunlar arasında büyüme faktörleri, immün modölatör ajanlar (lenalidomid) ve hipometilasyon ajanları (5-azasitidin ve desitabin) bulunur (5). MDS tedavisinde tanı ile yönlendirme yapılır, uygun tedavi seçeneği oluşturulur. Bu yüzden aspirasyon ve biyopsinin uygun klinik ve histopatolojik korelasyonu büyük önem taşır. Çalışmanın amacı gerçekleştirilirse hematologlar ve patologların klinik, histopatolojik korelasyon sonuçları sunularak kemik iliği aspirasyon morfolojisi, kemik iliği biyopsi histopatolojisi, tam kan sayımı ve periferik kan yayması tablosu ve yeni nesil dizileme yoluyla genetik incelemesinin paralellik derecesini ortaya koymakta yardımcı olmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Miyelodisplastik sendrom miyeloid progenitörlerin normal olgunlaşmasını bozan ve periferik kanda sitopenilere yol açan edinsel mutasyonların neden olduğu çeşitli hematopoetik neoplazmları kapsar. Miyelodisplastik sendromda hematopoez ineffektiftir, yani birçok kemik iliği progenitörleri, olgun elemanlara dönüşmeden önce apoptoza uğrarlar ve üretilen hücreler çoğu zaman displastikdir (6). Çoğu hastada anemi olduğu için miyelodisplastik sendrom sıklıkla refrakter anemi olarak da adlandırılır. Çoğu durumda, miyelodisplastik sendrom sporadik ortaya çıkar, ancak bazı vakalar genotoksik maruziyetlerle ilişkilidir. Radyoterapi veya belirli kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi türlerine (özellikle alkilleyici ajanlar) , radyasyona (örneğin Çernobıl felaketi) veya belirli toksinlere (örn. Benzen) maruz kalınması miyelodisplastik sendroma yol açabilir (7). Miyelodisplastik sendrom, edinilmiş mutasyonlardan kaynaklanır, ancak şu anda nedensel genler hakkında çok az şey bilinmektedir. En yaygın kromozomal anomaliler 5q ve 7q kromozomlarının delesyonudur (8). Prognoz üç mevcut sitogenetik tipleri, sitopenilerin sayısı ve şiddeti ve kemik iliğinde bulunan blast sayısı ile ilişkilidir. Kompleks sitogenetik anormallikler, çoklu sitopeni ve artmış blast sayısı ile ilişkili miyelodisplastik sendrom hastalarında, prognoz ve hayatta kalma süresi 6 ila 18 ay arasında iken, normal sitogenetikli, izole anemisi ve blast sayısında artış olmayan vakalarda 5 veya daha fazla yıllık sağkalım süresi görülmüştür.

Miyelodisplastik sendromlu hastaların çoğunda yavaş seyirli anemi (yorgunluk, nefes darlığı) veya trombositopeni ile ilgili belirsiz semptomlar görülür. Miyelodisplastik sendrom esas olarak yaşlıların bir hastalığıdır ve 80 yaşın üzerindeki bireylerde en yüksek insidansa sahiptir. Uygulanacak küratif tedavi, yaşlı hastalarda güvenli bir şekilde yapılamayan allojenik kök hücre naklidir (9). Agresif kemoterapi genellikle etkili değildir; başlangıçta kemik iliğindeki tümör hücrelerini temizlese de, miyelodisplastik sendrom progenitörleri kemoterapi durdurulduktan sonra tipik olarak hızlı bir şekilde geri döner ve çoğu hasta asla gerçek bir remisyon elde etmez. Miyelodisplastik sendromun normal hematopoietik kök hücrelerin veya progenitörlerin olmadığı, mutasyona uğramış, kusurlu miyelodisplastik sendrom progenitörlerinin baskın olduğu kemik iliğinde ortaya çıktığını düşünülmektedir.

Çoğu ileri yaştaki hastaya periferik kan sayımını normalleştirmeye çalışan palyatif tedaviler uygulanır.

Kırmızı kan hücre transfüzyonları anemiye hafifletebilir, ancak transfüzyon gereksinimi yüksekse demir şelasyon tedavisi gereklidir (10). Miyelodisplastik sendromun karakteristik özelliği olan ineffektif hematopoez, transfüzyona bağımlı hastalarda aşırı demir yükü riskini artırarak plazma hepsidin seviyelerini baskılayarak demir alımının artmasına neden olur. Anemi ve tek bir 5q sitogenetik anormalliği olan hastalar, belirsiz mekanizmalar yoluyla talidomid ve analogu olan lenalidomide iyi yanıt verirler. Bir hasta alt grubu, miyelodisplastik sendromda uygun olmayan şekilde susturulan bilinmeyen genleri yeniden aktive ederek kemik iliği fonksiyonunu normalleştirdiği varsayılan DNA-metilasyon inhibitörlerine 5-azasitidin veya desitabine yanıt veriyor. Bu çeşitli tedavilere rağmen, genel prognoz kötüdür. Birçok hasta , özellikle yüksek riskli hastalığı olanlar daha hızlı ve en sık olarak akut miyeloid lösemiye (kemik iliğinde >%20 blast olarak tanımlanır) ilerler . Akut miyeloid lösemi, genellikle refrakterdir ve sağkalım süresi aylarla sınırlıdır (11).

2.1. Epidemiyoloji

MDS insidansının ve prevalansının belirlenmesi zordur, çünkü hastaların kanser geçmişi sürekli olarak merkeze rapor edilmemektedir (12).Sadece 2001'den beri ABD (ABD) Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Gözetleme, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veritabanı MDS vakalarını içeriyordu (13). 2003 yılında, çoğu "sınıflandırılmamış" olan NCI SEER'e yaklaşık 10.000 yeni vaka bildirilmiştir (yani, düşük veya yüksek risk olarak ayırt edilmemiştir) (13).Veriler kullanılarak geliştirilmiş vaka tespit yöntemleri, bildirilmemiş vakaların yüksek oranda olduğunu ve MDS'nin en yaygın hematolojik malignitelerden biri olduğunu göstermektedir (14). Veriler, ABD'de yılda en az 30.000 yeni vakanın tanı aldığını göstermektedir (15). Açıklanamayan sitopenileri olan birçok yaşlı hastanın MDS'si vardır, ancak yaşam beklentisini sınırlayan şiddetli komorbid koşullar, klinisyenin kan testi sonuçlarının takibi veya eksikliği nedeniyle eksik değerlendirilmektedir. MDS oranları Batı Avrupa ve ABD'de benzerdir (16). Bazı Asya ülkelerinde ve Doğu Avrupa'da MDS Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'dan ortalama olarak

daha genç yaşta teşhis edilir (17).Dünyanın farklı bölgelerinde teşhis edilen MDS'nin alt tipleri de farklıdır; örneğin, bilinmeyen nedenlerden dolayı Japonya'da Batı'ya kıyasla RARS nadirdir (18).1945 Hiroşima ve Nagazaki atom bombası patlamalarında iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalanlar arasında 50 yıldan fazladır MDS riskinin artması devam ediyor (19). ABD'de MDS tanısında ortalama yaş yaklaşık 71 yaşıdır (20). Elli yaşından önce MDS başlangıcı başka bir malignite için verilen radyoterapi veya sitotoksik kemoterapi gibi önceki durumlar dışında nadirdir (21). MDS , WHO sınıflandırmasında tanımlandığı gibi, 5 aydan 15 yaşına kadar olan çocuklarda, yılda 1 milyon çocuk başına yaklaşık bir oranında görülür. Yetişkinlerin aksine, pediatrik vakaların çoğu oligoblastik miyeloid lösemidir (RAEB); klonal sideroblastik anemi nadirdir (22).Çocukluk vakalarının bir kısmı Down sendromu ve Fanconi anemisi gibi kalıtsal yatkınlık hastalıkları zemininde veya GATA2 veya RUNX1 mutasyonları ile ilişkili olarak gelişir (23). Bazı Fanconi anemisi vakaları genellikle tipik dismorfolojinin yokluğunda ilk olarak MDS olarak ortaya çıkar (24). 5q delesyonu dışında, erkekler MDS'den kadınlardan 1,5 kat daha fazla etkilenir (25).Sigara içimi ve ailede hematolojik malignite öyküsü çalışmalarda risk faktörleri gibi görünmektedir (26). Benzen dışındaki kimyasallar nedensel faktörler olarak belirlenmemiştir (27).

2.2. Etiyoloji

Uzun süreli veya yüksek düzeyde benzene, kemoterapötik ajana, özellikle alkilleme ajanlarına ve topoizomera inhibitörlerine ve radyasyona maruz kalmak klonal hemopati riskini artırır. Bu ajanlar DNA hasarına neden olabilir, DNA onarım enzimlerini bozabilir ve kromozom bütünlüğü bozulmasına neden olabilir. Sekonder veya tedavi sonrası MDS vakalarının çoğu, lenfoma veya solid tümör için tedavi edilen hastalarda görülür. Akut promiyelositik lösemi gibi miyeloid hastalıklarının tedavisi sonrası komplikasyon olarak artan MDS raporları, tedavi sırasında etkilenen başka bir öncül hematopoietik hücreden ve diğer kanserlerden kaynaklanan ikinci bir klonal miyeloid hastalığı yansıtabilir (28). Etkili terapi bu olayları daha yaygın hale getirebilir. Sigara dumanı gibi daha yaygın çevresel maruziyetler, MDS geliştirme olasılığına katkıda bulunabilir.

AML gelişimine yatkın olduğu bilinen Fanconi anemisi gibi kalıtsal hastalıklar, zaman zaman klonal miyeloid hemopatiye dönüşür (29). Ailesel (kalıtsal) veya spontan diğer sendromların miyeloid neoplazmlar geliştirme riski yüksektir. Hematopoietik transkripsiyon faktörü RUNX1'in germline hattı mutasyonları, AML'de (FPD-AML) yatkınlığı olan ailesel bir trombosit bozukluğu ile ilişkilidir. Etkilenen bireyler genellikle MDS veya AML gibi daha agresif bir miyeloid neoplazmın gelişiminden önce kalitatif ve kantitatif trombosit anormalliklerine sahiptir. Dönüşüm tipik olarak yaşamın üçüncü dekadında gerçekleşir, ancak penetrasyon bireyler ve akrabalık arasında değişkendir. İlerlemeden önceki uzun latent süre, dönüşüm için ek işbirliği yapan mutasyonların elde edilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.

Somatik RUNX1 mutasyonları, bu anormalliklerin onkojenik doğasını vurgulayan de novo ve terapiyle ilişkili MDS vakalarında da yaygındır. Buna karşılık, Fanconi anemi genlerinin somatik mutasyonları MDS'de oldukça nadirdir. Konjenital FANC mutasyonları bunun yerine DNA hasarına ve mutant klonların daha kolay yayılımına izin veren normal kök hücrelerin hızlandırılmış tükenmesine neden olabilir. Benzer şekilde, genellikle eozinofili ile ilişkili kalıtsal CCAAT / arttırıcı bağlayıcı protein alfa (C / EBPA) mutasyonları, tipik olarak MDS benzeri bir klinik faz olmadan AML'ye yatkınlık oluşturur ve nadiren MDS'de somatik mutasyonlar olarak bulunur. Başka bir hematopoietik transkripsiyon faktörü GATA2'nin konjenital mutasyonları ailesel MDS ile bağlantılıdır (30). Germ hattı GATA2 mutasyonlarının sendromik belirtileri oldukça çeşitlidir ve lenfödem, kutanöz siğiller, sensörinöral işitme kaybı, pulmoner alveoler proteinozis ve dissemine nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonları içeriyor (31). (32). Bu özelliklerin alt gruplarını içeren çeşitli belirgin klinik sendromların artık germline GATA2 mutasyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir. Bunlar arasında MDS, konjenital lenfödem içeren Emberger sendromu ile monositopeni ve nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonlar içeren MonoMAC sendromu ve birkaç pediatrik kemik iliği yetmezliği vardır (33). Sendromlar sendromik özelliklerin yokluğunda germline GATA2 mutasyonu ile ilişkilendirilebilir (34). Ailevi (<2%) ve tedaviye bağlı MDS (~5 ila 10%) kombine insidansında baskın yatkınlık faktörü olarak yaşıtır. Bu sadece bir olasılık meselesi olabilir, çünkü yaşlı kök hücrelerin somatik drive mutasyonları

edinme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, hastalığı olmayan yaşlı insanlarda hematopoietik kök hücrelerin aşırı miyeloid farklılaşmaya sahip olduğu bilindiği için mikroçevre veya kök hücre epigenetik durumundaki yaşa bağlı değişiklikleri yansıtabilir (35). Ayrıca, normal hematopoietik kök hücrelerde yaşa bağlı azalma selektif anormalliklere sahip kök hücrelerden oluşmuş oligoklonal ve hatta monoklonal hematopoezise yol açar, bu da daha sonra MDS ile ilişkili somatik mutasyonların etkisi için verimli bir zemin görevi görür (36).

2.3. Patogenez

MDS'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla beraber, diğer kanserler gibi, de novo'dan veya radyasyon, ilaçlar, çevresel toksinlere (örn. benzen) maruz kaldıktan sonra aşamalı olarak onkojenik mutasyonlar kazanmasını içerir (37). Sitogenetik testle birlikte, MDS hastalarını değerlendirmek için hedeflenen DNA dizilimi giderek daha fazla kullanılmaktadır ve vakaların büyük çoğunluğunun (>%90) bir veya daha fazla drive mutasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. En yaygın şekilde mutasyona uğramış genler DNMT3A arasında, TET2, ASXL1, TP53, RUNX1 ve 3' RNA birleştirme bileşenleri olan genler (örn. SF3B1, U2AF1, SRSF2 ve ZRSR2) yer alır (38). SF3B1 fareleri, bu mutasyonun anormal mitokondriyal demir depolanmasına yol açtığını kanıtlayan halka sideroblastları geliştirir. SF3B1 mutant eritroblastları, MDS'de genin vahşi tip versiyonlarıyla ilişkili halka sideroblastlardan daha kalın mitokondriyal demir deposuna sahiptir (39). MDS'nin halka sideroblastları ile olumlu prognozunun aksine, ring sideroblastları olmayan MDS hastalarının yaklaşık yüzde 15'inde meydana gelen başka bir (SRSF2) mutasyonunun negatif prognostik etkisi olduğu görülmektedir (40). Ribozomal proteinlerin, özellikle RPS14'ün, haployetersizliği, kromozom 5'in (5q-) uzun kolunun silinmesi ile MDS olgularında görülen anemiyle bağlantılıdır (41). MDS patofizyolojisinde önemli olabilecek diğer faktörler arasında konjenital veya edinsel telomeraz disfonksiyonu ve mikroRNA'nın anormal veya eksik ekspresyonu bulunmaktadır (42). MDS genomları, normal kontrollere göre gen-promotör bölgelerinin eşlik eden hipermetilasyonu ile global DNA hipometilasyonu ile karakterize edilir. Bu hipermetillenmiş genler eksprese edilmez. Bu haliyle DNA metilasyonu, gen

ekspresyonunu kontrol etmek için epigenetik bir mekanizma sağlar. MDS genomlarındaki değiştirilmiş DNA metilasyonunun altında yatan mekanizma belirsiz olsa da, en sık mutasyona uğramış genlerin birçoğunun DNA metilasyon düzenleyicilerini kodladığı dikkat çekicidir. Özellikle, DNMT3A , de novo DNA metilasyonu gerçekleştiren DNA metiltransferaz 3'ü kodlarken, TET2 (10-11 translokasyonu), DNAdemetilasyonunda yer alan bir enzimi kodlar. Mutasyonlar IDH1 ve IDH2 (sırasıyla izositrat dehidrojenaz 1 ve 2), TET2 dahil epigenomu düzenleyen birkaç enzimin aktivitesini inhibe eden bir oncometabolit olan 2- hidroksiglutarat üretimine yol açan bir neomorfik enzim aktivitesi oluşturur (43). IDH ve TET2 mutasyonları nadiren birlikte görülür ve benzer bir patofizyolojik etki gösterir. DNA metilasyonunun MDS patobiyolojisindeki rolü, hipometilasyon ajanlarına hastalık yanıtı gösteren çalışmalar ile de desteklenir, ancak bu tür yanıtların susturulmuş antikanser genlerin veya antimetabolite bağlı sitotoksitenin ekspresyonu temelinde olup olmadığı tartışmalıdır. Diğer mutasyonlar normal hematopoezi düzenleyen genleri etkiler. Bunlar arasında normal hemato-lenfoid gelişimini düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan RUNX1'deki mutasyonlar vardır . RUNX1 fonksiyonunun fare modellerinde değiştirilmesi hematopoetik kök hücre homeostazını değiştirilmesi ve MDS benzeri anormallikleri indükler (44). Bazı MDS vakalarının immünosüpresif ajanlarla (örn. Siklosporin , antitimosit globulin) tedaviye yanıt verdiğini gösteren çalışmalar , bağışıklık sistemi anormalliklerinin, özellikle düşük riskli hastalığı olan, düşük trombosit sayısı ve HLA-DR15 alelini taşıyan genç bireylerde mielosüpresyon ve / veya kemik iliği hiposelüleritesinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (45).

2..4 Klinik özellikler

2.4.1. Semptom ve bulgular

Hastalar asemptomatik olabilir veya anemi daha şiddetli ise solgunluk, halsizlik ve efor dispnesi olabilir (46). Hastaların az bir kısmında ciddi nötropeni veya nötrofil fonksiyon bozukluğu ile ilişkili enfeksiyonlar veya tanı anında şiddetli trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu ile ilişkili kanama vardır. Tanı

sırasında ağır nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda genellikle daha ileri hastalık vardır. Nadiren, hastalar enfeksiyonla ilgisi olmayan ateşe sahiptir. Artralji bazı hastalarda ilk şikayettir. MDS seyrek olarak romatolojik bir hastalığı taklit edebilir. Hepatomegali veya splenomegali, hastaların yaklaşık yüzde 5 veya 10'unda görülür.

2.5. Laboratuvar bulgular

2.5.1. Kan ve kırmızı kan hücreleri

Anemi, hastaların yüzde 85'inden fazlasında mevcuttur (47). Hastaların yaklaşık yüzde 4'ünde, anemi eritroid aplaziden kaynaklanır (48). Ortalama eritrosit hacmi sıklıkla artar. Kırmızı hücre şekli anormallikleri oval, eliptik, gözyaşı, küresel ve parçalanmış hücreleri içerir. Kırmızı hücre bulguları bir spektrumda ortaya çıkar. Bazı hastalarda sadece hafif anizositoz vardır. Eliptik kırmızı hücreler bazen baskındır. Kırmızı hücrelerin bazofilik beneklenmesi meydana gelir. Retikülosit sayıları anemi derecesi için düşüktür. Hemogloblin F'in oranının artması ve kırmızı hücre enzim aktivitelerinin azalması, özellikle edinilmiş piruvat kinaz eksikliği gibi kırmızı hücrelerin diğer anormallikleri ortaya çıkar (49). Membranların komplemanlara duyarlılığı artmıştır ve kırmızı hücre kan grubu antijenlerinde değişiklik görülebilir (50).

2.5.2. Granulositler ve monositler

Nötropeni, tanı anında hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde bulunur (51). Monositlerin oranı sıklıkla artar ve tek başına monositoz, hematopoietik anormalliklerin aylar veya yıllar boyunca baskın tezahürü olabilir (52). Nötrofillerin morfolojik anormallikleri olabilir ve bazen edinilmiş Pelger-Huët anomalisine yol açar. Bu durumda, nötrofiller çok yoğunlaştırılmış kromatin ve genellikle pince-nez şekline sahip unilobe veya bilobe çekirdeklere sahiptir. Bu nötrofiller apoptoz sürecinde olabilir (53). Halka şeklindeki çekirdekler, nötrofillerde de görülebilir (54). Nötrofil alkalın fosfataz aktivitesi bazı hastalarda azalır (55). Nötrofiller ve monositler üzerindeki normal yüzey antijenlerinin ekspresyonu azalarak bazı durumlarda anormal yüzey antijen ekspresyonu meydana gelir (56). Düşük

miyeloperoxidaz içeriğine sahip anormal boyut ve şekildeki kusurlu birincil granüller bulunabilir (57). Spesifik nötrofil granülleri sıklıkla azalır, bu da hipogranüler hücreler üretilir (58). Nötrofil granül membranlarında sıklıkla glikoprotein eksikliği vardır (59). Kemotaktik, fagositik ve bakterisit fonksyonları bozulabilir (60).

2.5.3. Trombositler

Hastaların yaklaşık yüzde 25 ila 50'sinde tanı anında hafif ila orta derecede trombositopeni olabilir (55). Hafif trombositoz da meydana gelebilir (61). Anormal trombosit fonksiyonu kolay morarmaya veya uzun süren kanamaya sebep olabilir. Kollajen veya epinefrine yanıt olarak trombosit agregasyonunda azalma sık görülen bir fonksiyonel anormalliktir (62).

2.5.4. Lenfositler

Klonal hemopatileri olan hastalar, kandaki NK hücrelerinde , LGL'lerde , yardımcı T lenfositlerinde ve B lenfositlerindeki Epstein-Barr virüs reseptörlerinde azalma gibi immünolojik defisitlere sahip olabilir (63), (64), (65), (66). Antikora bağımlı hücrel sitotoksiste normaldir (64).

Lenfositler radyasyona karşı artan bir duyarlılığa sahip olabilir (67). Klonal olarak türetilmiş, CD8 + CD57 + CD244 + CD28 – CD62L– T lenfositleri, NK ve B hücreleri gibi MDS tipi, hastanın yaşı ve cinsinden bağımsız olarak hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde kemik iliğinde ve daha az oranda kanda bulunur (68).

2.5.5. Plazma bulguları

Anemi ve demirin plazma ve depoya geçmesi sonucu serum demiri, transferrin ve ferritin düzeyleri yükselebilir. Laktik dehidrojenaz ve ürik asit konsantrasyonları, infektif hematopoez ve olgunlaşan kemik iliği öncüllerinin yüksek ölüm oranının bir sonucu olarak artabilir. Monoklonal gammopati, poliklonal hipergammaglobulinemi ve hipogammaglobulineminin her biri artan sıklıkta görülür (63). Otoantikörlerin sıklığı bir raporda artmış , ancak başka bir raporda artmamıştır (69).

2.6. Kemik iliği

2.6.1. Sellülerite

Kemik iliği selüleritesi genellikle normaldir veya artmıştır (70). Selülerite yüzde 15 olgularda azalmıştır ve hipoplastik veya aplastik anemiye simüle edebilir (71). Dismorfik hücreler, özellikle atipik megakaryositler oluşur. Bu ortamda artmış blast hücrelerinin oranı hipoplastik miyeloid lösemiye düşündürmektedir.

2.6.2. Eritropoezis

Eritroid hiperplazi sık görülür. Çok büyük veya küçük eritroblastlar, nükleer fragmentasyon, benekli eritroblastlar ve zayıf hemoglobinizasyon görülebilir (70). Proeritroblastlar fazla miktarda bulunabilir ve kemik iliği normal kümeler veya eritroblast adacıklarından yoksun olabilir. Eritroblastlar nükleer-sitoplazmik olgunlaşmasında asenkroni olması, nükleer fragmentasyon veya sitoplazmik nükleer kalıntıları olmakla megaloblastlara benzeyebilir. Kemik iliği Prusya mavisi boyası ile boyandığında patolojik sideroblastlar tanımlanabilir. Sideroblastlar arasında, ara sideroblastlar olarak adlandırılan, artmış sayıda ve boyutta siderozomlara (sitoplazmik ferritin içeren vakuoller) sahip eritroblastlar veya halka sideroblastlar olarak adlandırılan kısmi veya tam çemberli demir kürecikler halindeki eritroblastlar bulunur. Makrofaj demiri sıklıkla artar. Halka sideroblastlar nadirdir ve diğer klonal miyeloid bozukluklarda çok düşük oranlarda bulunur.

2.6.3. Granulopoez

Granülositik hiperplazi sıktır (70). Kemik iliği monositlerinin sayısı artabilir. Granülositlerin anormallikleri hipogranülasyon, nötrofilik granülositlerin monositoid görünümüdür (72). RA olarak kategorize edilen klonal hemopatilerde blast hücrelerinin oranı artmaz (< %5 olarak tanımlanır); ancak %2'den daha yüksek bir blast yüzdesi oligoblastik lösemi olarak düşünülmeli ve prognostik risk taşımaktadır.

Kemik iliği biyopsisinde, endosteuma bitişik olarak merkezi olarak yerleştirilmiş, olgunlaşmamış miyeloid, CD34 + hücreleri kümeleri olan anormal lokalize olgunlaşmamış öncüler (ALIP) gösterilebilir (73). Bu atipik hücre kümeleri, blast hücrelerinin çekirdekli kemik iliği hücrelerinin (RAEB) yüzde 3 veya daha

fazlasını oluşturduğu hemen hemen tüm oligoblastik lösemi vakalarında ve RA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde, bu hastaların oligoblastik lösemiye yaklaşan bir bozukluğu olduğunu gösterir. Bu anormallığı olan hastalar, AML geliştirmeye daha yatkındır. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörü, ALIP kümeleri oluşturan hücreler üzerinde eksprese edilir ve lösemi progenitör hücre oluşumunu teşvik etmek için bir otokrin döngü sağlamaktadır (74). Kemik iliğinde bazofili veya eozinofili yaklaşık yedi hastadan birinde görülür ve AML'ye daha yüksek dönüşüm olasılığı ile ilişkilidir (75).

2.6.4. Trombopoez

Megakaryositler normal veya artmış sayılarla bulunabilir (70). Mikromegakaryositler (cüce megakaryositler) oluşabilir (76). Unilobe veya bilobe çekirdeklere sahip megakaryositler artabilir ve hipersegmente ve hiposegmente megakaryositler mevcut olabilir. Megakaryosit kümeleri görülebilir.

2.6.5. Fibrozis ve anjiyogenez

Özellikle oligoblastik miyeloid lösemide retikülin ve kollajen liflerinde bir artış yaygındır (vakaların yaklaşık yüzde 15'i)(73). Fibrozis belirgin olduğunda, hastalık primer miyelofibroze benzeyebilir, ancak ikincisinin aksine, splenomegali genellikle ön planda değil ve CALR, JAK2 veya MPL mutasyonları son derece nadirdir (77). Primer miyelofibrozis, diğer fibrotik klonal miyeloid bozukluklarla sınıflandırmada bir miktar karışıklık yaratabilir. İlk fibrozu daha yüksek blast sayıları ve düşük riskli sitogenetiklerle ilişkilidir(73). Bazı bilim adamları bir miyelofibrotik miyelodisplazi kategorisi önermişlerdir, ancak AML, kronik miyeloid lösemi ve KMML dahil olmak üzere tüm klonal miyeloid hastalıklar, yoğun miyelofibrozu nadir durumlarda ekspresyon spektrumlarında olabilir. Artan anjiyogenez MDS'nin bir özelliğidir. Mast hücre frekansı ve mast hücre triptaz aktivitesi mikrodamar yoğunluğu ile yüksek derecede ilişkilidir (78). Dolaşımdaki endotel hücreleri MDS hastalarında konsantrasyonda da artar ve konsantrasyonları kemik iliği neoanjiyogenezi ile ilişkilidir (79).

2.7. MDS için diagnostik kriterler

MDS için mevcut tanı kriterleri iyi tanımlanmıştır, ancak pratikte uygulanması zor olabilir. Kemik iliğinde displazi derecesi ve blast sayısı gibi birçok tanı elemanı, değişkenlik oranlarıyla ilişkili ölçümlerdir (80). Mevcut kılavuzlar, kemik iliğinde MDS için tanı olarak yüzde 5 veya daha fazla blast oranı gerektirir ve başka kriterler yoksa ve bu RAEB'yi diğer MDS alt tiplerinden ayırır. Bununla birlikte, %2'den fazla kemik iliği blast oranı anormaldir ve muhtemelen oligoblastik lösemiye gösterir. Bu , IPSS-R'de prognostik olarak olumsuz olarak kabul edilir. Displazi açıkça mevcut olsa bile, morfolojik anormalliklerin iyi huylu ve potansiyel olarak geri dönüşümlü nedenleri dışlanmalıdır. Edinsel kromozomal anormalliklerin varlığı klonal hematopoezin göstergesidir ve tanısal değerlendirmede yardımcı olabilir. MDS'li hastalarda daha sık bulunan spesifik karyotipler, klinik olarak anlamlı sitopeni ve displazi tanısı için morfolojik kriterleri karşılamak için yetersiz olan hastalarda bozukluğun olası kanıtıdır. Kromozomal anormalliklerden daha sık görülen somatik mutasyonlar, MDS tanısına yardımcı olmak için yakında resmi olarak kullanılabilir.

Tablo 1. Miyelodisplastik sendromlar için diagnostik kriterler

Açıklanamayan bir veya daha fazla sitopeni varlığı *		
Hemoglobin <11 g/dL		
Nötrofil sayısı <1500/ μ L		
Bir veya daha fazla miyelodisplastik sendrom (MDS) belirleyici kriterinin varlığı		
Eritroid, miyeloid ve / veya megakaryosit serilerinde >%10 displastik hücreler		
%5 ila 19 kemik iliği blast oranı		
MDS † için tipik bir sitogenetik anormallik kanıtı:		
-7 or del(7q)	del(12p) or t(12p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
-5 or del(5q)	del(9q)	t(2;11)(p21;q23)
i(17q) or t(17p)	idic(X)(q13)	inv(3)(q21q26.2)
-13 or del(13q)	t(11;16)(q23;p13.3)	t(6;9)(p23;q34)
del(11q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)	
Kan ve kemik iliği bulgularını açıklayan alternatif tanının dışlanması		
AML tanımlayıcı kriter yoktur (örneğin, t [8; 11], i [16], t [16; 16], t [15;17] veya eritrolösemi)		
Başka hiçbir hematolojik bozukluk yoktur (örn., Akut lenfositik lösemi, aplastik anemi veya çeşitli lenfomalar)		
Aşağıdaki durumlar dışlanmıştır:		
• HIV veya diğer viral enfeksiyonlar • Demir veya bakır eksiklikleri • B12, folat veya diğer vitamin eksikliği • İlaçlar (örn., Metotreksat, azatiyopurin veya kemoterapi) • Alkol kötüye kullanımı (genellikle ağır ve uzun süreli kullanım) • Otoimmün durumlar (örneğin, immün trombositopeni purpura, immün hemolitik anemi, Evans sendromu, Felty sendromu veya sistemik lupus eritematozus) • Konjenital bozukluklar (örn. Fanconi anemisi, Diamond-Blackfan anemisi ve Shwachman-Diamond sendromu, vb.)		

*Tanımlanmış tipik sitogenetik anormallik yoksa 6 ay veya daha uzun süre mevcut sitopeniler kast edilmektedir.

Bu Tabloda gösterilen sitogenetik anormalliklerin listesi referans (81).den alınmıştır.

2.8. Klinik prognostik skor sistemleri

Prognoz tahmini, MDS hastalarının bakımında ayrılmaz bir unsurdur. Hastalar için hastalıkları hakkında beklentileri belirler ve doktorların spesifik tedavilerin risklerini ve yararlarını tartmalarına yardımcı olur. Klinik çalışmalarda MDS'li katılımcıları tanımlamak için kullanılmıştır ve bunlar çalışmalar arasında karşılaştırma yapılmasına izin vermiştir. Klinik kullanımda en yaygın prognostik model, ilk olarak 1997'de yayınlanan IPSS'dir. Bu model, tanı anında 816 MDS hastasını inceleyerek oluşturulmuştur. Tedaviye bağlı MDS, proliferatif KMML olan ve AHSCT gibi hastalığı modifiye edici tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

IPSS üç ana risk markerini dikkate aldı: kemik iliğindeki blastların yüzdesi, spesifik sitogenetik anormalliklerin varlığı ve kandaki sitopeni sayısı. Bu elementler, hastaları dört IPSS risk grubundan birine atamak için Tablo 2'te gösterildiği gibi tartılmıştır. Genel sağkalımda ve AML'ye klonal evrim riski açısından önemli farklılıklar vardır (Tablo 3). IPSS, klinik uygulamada geniş bir kabul gören son derece kullanışlı bir araçtır ve Ulusal Kapsamlı Kanseri Birliği ve Avrupa Lösemisi Birliği tarafından yayınlanan klinik uygulama kılavuzlarına dahil edilmiştir (82). Bununla birlikte, IPSS'nin daha sonra yeniden tanımlanmış olan blast oranlarının dikkate alınmasını içeren çeşitli sınırlamaları vardır. IPSS, daha sonra WHO sınıflandırma sistemi tarafından AML olarak yeniden tanımlanmış olan blast oranlarının dikkate alınmasını ve ciddi sitopenili hastalarda riski hafife alma eğilimini içeren çeşitli sınırlamalara sahiptir. IPSS üzerinde gelişen birkaç prognostik model yayınlanmış, ancak genellikle rutin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmamıştır (83).

2012 yılında yayınlanan IPSS-R, IPSS'nin sınırlamalarının çoğuna hitap eder ve IPSS ve sonraki modeller üzerinde gelişmiş prognostik doğruluk sağlar (84). IPSS-R, teşhis sırasında 7012 MDS hastasının klinik verilerini inceledi (Tablo 4). IPSS gibi, IPSS-R de proliferatif KMML veya tedaviye bağlı hastalığı olan hastaları ve hastalık modifiye edici tedavi alıp almaları durumuna göre hastaları dışladı. IPSS-R, genel risk hesaplamasında daha fazla ağırlık verilen daha geniş bir sitogenetik anormallik aralığı içerdiği için IPSS'den farklıdır. IPSS-R kemik iliği blast yüzdelerini yüzde 20 veya daha fazla blast olan hastaları dışlamak için ayırır ve her bir sitopeni tipini bağımsız bir risk faktörü olarak kabul eder. Toplam risk skoruna göre, hastalar IPSS tarafından kullanılan dördü yerine beş risk grubundan birine atanır. Risk skoru, yaşın bu değişkeni hesaba katması için ayarlanabilir. “Çok düşük” ve “düşük riskli” gruplara atanan hastaların düşük riskli MDS'si olduğu düşünülürken, “yüksek” veya “çok yüksek” gruplardakilerin daha yüksek riskli hastalığı vardır. Ara kategorideki hastalar, modelde resmi olarak dikkate alınmayan serum ferritin ve serum laktat dehidrojenaz (LDH) gibi diğer prognostik faktörlere bağlı olarak daha düşük veya daha yüksek risk olarak tedavi edilebilir.

IPSS ve IPSS- R tarafından hastalar için medyan genel sağkalım hastalığı modifiye edici tedavi almayan hastalara dayalı tahminleri temsil eder. Aktif tedavilere yanıt veren hastalar, aslında, bu puanlama sistemleri tarafından tahmin

edilenden daha fazla ortalama medyan sağkalım bekleyebilirler. Halen, bağımsız prognostik önemi olduğu gösterilmiş olsa da, somatik mutasyonlar yaygın klinik kullanımında herhangi bir prognostik skora sistemi tarafından dikkate alınmamaktadır. Gelecekteki prognostik modellerin MDS'deki prognoz tahminini düzeltmek için klinik ve moleküler bilgileri birleştirmesi muhtemeldir.

Tablo 2. Miyelodisplastik sendromlar için uluslararası prognostik skor sistemi

Skor	0	0.5	1.0
1.5			
Prognostik değişkenler			
Kemik iliği blast yüzdesi	<5	5–10	11–20
Karyotip kötü	iyi	orta	
Sitopeni	0, 1	2, 3	

Tablo 3. Miyelodisplastik sendromlarda Uluslararası Prognostik Skor Sistemine istinaden hasta sağkalımı

IPSS Grubu	Hasta Sayısı	2Yıllık Sağkalım	5Yıllık Sağkalım	10Yıllık Sağkalım	15Yıllık Sağkalım
Düşük	267	85%	55%	28%	
Orta-1	314	70%	35%	17%	
Orta-2	179	30%	8%	0	-
Yüksek	56	5%	0	-	
-					

İPSS : Uluslararası Prognostik Skor Sistemi

Tablo 4. Miyelodisplastik sendromlar için revize edilmiş Uluslararası Prognostik Skor Sistem

Sitogenetik Gruplar	IPSS-R Karyotip Anormallikleri
Çok iyi	del(11q), -Y
İyi beraber, del(12p)	normal, del(20q), del(5q) bir veya diğer anormallikle
Orta	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, listede olmayan tek ve ya iki anormalik veya 2 veya daha fazla serbest klon
Kötü	der(3q), -7,ve double del(7q), 3 anormallikli kompleks
Çok kötü	3 ün üzerinde anormallikle kompleks
IPSS-R parametresi	Kategoriler ve ilgili skorlar
	Çok iyiİyiOrtaKötü
Çok kötü	
Sitogenetik risk grupları	01234
Kemik iliği blast yüzdesi	≤2>2-≤55-10>10
	01234
Hemoglobin (g/dL)	≥108-≤10<8
	011.5
Trombosit sayısı (× 109/L)	≥10050-≤100<50
	00.51
Nötrofil sayısı (× 109/L)	≥0.8<0.8
	00.5
IPSS-R risk grubu	Total skorHasta yüzdesiOrtalama survey yılı
%25AML yıllar sonra	
Çok düşük	≤1.5198.8NR
Düşük	>1.5-3385.310.8
Orta	>3-4.52033.2
Yüksek	>4.5-6131.61.4
Çok yüksek	>6100.8
0.73	

IPSS-R, Revize edilmiş Uluslararası Prognostik Skor Sistemi

NR, araştırılmamış

Bu veriler referans (85) 'dan alınmıştır.

2.9. Tedavi

2.9.1. Prognostik skorlamaya göre tedavi

MDS hastalarında terapötik kararlar, IPSS ve IPSS-R gibi prognostik araçlarla ölçüldüğü gibi, hastalığın sürecine de bağlı olabilir. Düşük riskli hastalar genellikle hematopoietik büyüme faktörleri veya immünomodülatör ajanlar gibi

yoğun olmayan tedavilerle tedavi edilir, ancak yüksek riskli hastaların tedavisinde hipometilasyon ajanları, sitotoksik ajanlar veya AH SCT kullanılır (86, 87). Ek olarak, iki biyomarkera : anemili düşük riskli hastalarda del (5q) varlığı ve anemili hastalarda serum eritropoietin seviyesi düzeyine göre ilaç seçilir (lenalidomid veya eritropoezi uyarıcı ajanların kullanımı) (88), (89). Hipometilasyon ajanlarına yanıt olasılığının belirleyicileri olarak TET2 ve DNMT3A mutasyon durumu gibi MDS'de diğer öngörücü biyobelirteçler önerilmiş olsa da, (90), (91); hasta yaşı, kemik iliği hiposelülerite veya insan lökosit antijeni (HLA) DR-B15 durumu ve immünsüpresif tedaviye yanıtı (92); serum trombopoietin ve trombosit transfüzyon gereksinimleri ve trombopoietin agonisti romiplostim'e yanıtı (93); veya akım sitometrisi paternleri ve eritropoez uyarıcı ajanlara yanıtı önemlidir (94), bunlar, yönetim kararlarını etkilemek için spesifik terapilere yanıt için yeterince kuvvetli öngörücü değildir. TP53 mutasyonları olan hastalar konvansiyonel tedavilerle kadar zayıf yanıt verdikleri için özel bir grup içerebilir (95), (96). Hesaplanan prognostik skor tek başına dikkate alınmamalıdır, çünkü birçok hastada hastalığın gidişatı ortalama beklentiden sapma gösterebilir. Prognostik skorlar, önemli ölçüde varyasyon derecesini göstermek için güvenli aralığı olmayan çok sayıda hastanın hastalığının ortalama seyrine dayanmaktadır. Beklenmedik ilerleme veya hastalığın seyri de tedavi yaklaşımında değişiklik yapılmasını gerektirebilir ve hastaların komorbid koşulları spesifik tedavilerin kullanılmasını engelleyebilir (örn. böbrek yetmezliği doz ayarlamasını veya lenalidomitten kaçınmayı gerektirir). Klinik araştırmacılar arasında, anemi dışında şiddetli sitopenileri olan IPSS düşük riskli hastalar, del (5q) olmayan anemik IPSS düşük riskli hastalar ve serum eritropoietin seviyesi 500 U / L üstü , nakil adayı olmayan ve azasitidin ve desitabin başarısız olan ve IPSS yüksek riskli hastalar gibi birçok durumda optimal terapötik yaklaşım konusunda belirsizlik vardır (97). Ekonomik düşünceler ayrıca klinik bakımı belirler ve MDS bakımının yüksek maliyeti birçok hasta için bir yüküdür (98).

2.9.2. Düşük riskli hastalığı olan hastalara yaklaşım

Risk skoruna bakılmaksızın tüm hastalar en iyi destek tedavisini hak eder. Destekleyici bakım, sitopeni veya komplikasyonlarının (örn. dispne, kanama, enfeksiyon) tedavisi ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesinden ve hastanın klinik

durumunu aralıklarla izlenirken psikososyal destek sağlanmasından oluşur (99). Palyatif bakım yararlı olabilir, birçok hasta, özellikle daha yüksek risk altında olanlar için tedavinin kesilmesi anlamına gelmez. Deneyimli palyatif bakım hekimleri tarafından danışmanlık, hastalara engelliliklerini yönetmenin ve terapötik kararları almanın en iyi yollarını anlamalarında önemli destek sağlayabilir.

2.9.3. Kırmızı kan hücre transfüzyonu

Semptomatik anemi için kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonları uygulanmalıdır. Genellikle hastalar 8g /dL'den düşük hemoglobin seviyelerini tolere eder, ancak semptomların geliştiği seviye hastadan hastaya değişir. Uzun süreli aneminin kardiyak sonuçlarını önlemek için daha yüksek eşikler önerilmiştir (100), (101). Yatan hastalarda kısıtlayıcı RBC transfüzyon stratejileri ve kan kaynağını koruma ihtiyacı ile iyi sonuçlar temelinde daha düşük eşikler önerilmiştir. MDS'li hastalar, hastalıkları süresince yüzlerce ünite RBC alabilirler.

2.9.4. Trombosit transfüzyonu

Trombositopeni MDS'de yaygındır ve yüksek riskli IPSS kategorilerinde daha yaygındır (102). Ayrıca MDS'de kullanılan birçok tedavi trombositopeniyi kötüleştirebilir. MDS'li hastalarda kanama ikinci en yaygın ölüm nedenidir (102). Trombosit sayısı 10×10^9 hücre / L'nin altına veya daha düşükse trombosit transfüzyonu gerekebilir, ancak hasta aktif olarak kanıyorsa daha yüksek değerlerde de transfüzyon yapılır. Aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar, trombosit transfüzyonuna rağmen mukozal kanaması olan veya trombosit transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için kullanılabilir (103). Bu strateji özellikle idrar kanaması veya bağırsakdaki arteriyovenöz malformasyonlardan kanaması olan hastalarda etkilidir.

2.9.5. Antimikrobiyal Ajanlar

Febril olaylar, ağır nötropeni sıklığı ve nötrofil ve monositlerin fonksiyonel bozuklukları nedeniyle yüksek riskli sendromlarda yaygındır. Ayrıca, bu durumlarda kemoterapinin kullanılması daha ağır nötropeniye neden olur. Uygun kültürler alınana ve spesifik bir organizma bulunana kadar geniş spektrumlu antibiyotik

kullanımı önemlidir ve daha sonraki tedavi mikrobiyolojik verilere göre revize edilir. Nötropenik hastalarda profilaktik antimikrobiyal ajanların kullanımının MDS'de yararı belli değil, ancak tekrarlayan enfeksiyon ile daha önce problemleri olanlarda enfeksiyonların önlenmesine yardımcı olabilir (104). Bu amaçla, levofloksasin ve asiklovir en çok incelenmiştir (105). AML hastalarında daha sık kullanılır ve bazı kılavuzlar, uzun süreli nötropeni olan ve mantar enfeksiyonları için yüksek risk altında olan veya indüksiyon kemoterapisi alan MDS hastalarında posakonazol veya vorikonazolü önermektedir (106), (107).

2.9.6. Eritropoezi Uyarıcı Ajanlar

RBC transfüzyon bağımlılığı MDS'de klinik sonuçları olumsuz etkiler (108). RBC transfüzyon bağımlılığı daha şiddetli kemik iliği yetmezliği, AML'ye dönüşüm riskinin artması ve tekrarlayan transfüzyonlardan artan aşırı demir yüklenmesinin bir göstergesidir. Transfüzyonların daha az tanımlanmış immünomodülatör etkileri kötü sonuçlara katkıda bulunabilir (109). Ayrıca, bazı çalışmalar ne serum ferritin, ne de RBC transfüzyon sayısının klonal sideroblastik anemide sağkalım ile ilişkili olmadığını bulmuştur (110), (111). Rekombinant insan eritropoietin analogları gibi eritropoezi uyarıcı ajanlar (ESA), serum eritropoietin seviyesi hemoglobin seviyesi için optimalden düşükse transfüzyona bağımlı hastalarda anemiyi tedavi etmek için kullanılabilir. Düşük serum eritropoietin seviyesi (89), normal blast sayımı, düşük IPSS skoru (112), normal sitogenetik (113), inflamatuvar sitokinlerin düşük seviyede olması (114), akım sitometrisi ile anormal marker ekspresyonu olmayan hastalarda (94), ve düzenli olarak kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmayan hastalarda yanıtlar en iyisidir (89), (115). ESA tedavisi başlamadan önce hemoliz ve demir, B12 vitamini veya folat eksiklikleri dışlanmalıdır. Demir depoları ESA tedavisi sırasında dolu tutulmalıdır (116). Eritropoietin ile kombine edilen filgrastim (G-CSF), belki de progenitör hücre seviyesindeki büyüme faktörlerinin seri çapraz etkileşiminin bir sonucu olarak, tek başına bir ESA'dan daha iyi bir yanıt üretebilir (117), (118). Bu kombinasyon, lösemik dönüşüm riskini etkilemiyor, ancak düşük transfüzyon ihtiyacı olanlarda sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olabilir.

2.9.7. Demir şelasyon tedavisi

Sık RBC transfüzyonu alan hastalarda, hastalığa özgü ölüm riski ve şelasyon tedavisinin kullanımı ile karşılaştırıldığında aşırı demir yükü riskinin büyüklüğü MDS klinik yönetimindeki en tartışmalı alanlardan biridir (119), (120), (121), (122). Prospektif çalışmalardan önemli kanıt bulunmamasına rağmen, MDS'de aşırı demir yükünün tedavisi ile ilgili çok sayıda fikir birliği yayınlanmıştır (123).

Çoğu kılavuzda hastanın AHSCT adaylığı (123), yaşam beklentisi ve demirle ilişkili organ hasarı kanıtı göz önünde bulundurulmaktadır (124). Bazı kılavuzlarda 1000 mcg / L'den daha yüksek bir serum ferritin ve 20 ila 30 RBC ünite transfüzyon geçmişi olmasını demir şelasyon tedavisine başlamak için endikasyon olarak görmektedir, ancak bu strateji doğrulanmamıştır. T2 * / R2* manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin kullanılması (125), organ demir birikiminin invaziv olmayan değerlendirmesine izin verebilir, ancak plazma demir seviyelerinin veya toplam vücut demir yükünün daha büyük bir risk oluşturup oluşturmadığı açık değildir (10), (126).

2.9.8. Düşük doz sitarabin

Düşük doz sitozin arabinosit genellikle sitotoksiktir, kemik iliği hipoplazisini indükler ve sitopenileri ağırlaştırabilir. Düşük doz sitarabin sonrasında nadiren remisyon raporları malign hücre olgunlaşması üzerinde bir etki ile uyumlu olsa da, çoğu hastada malign hücre klonunun baskılanmasıyla sonuçlanır ve poliklonal hemopoez ile kemik iliği yenilenmesine yol açar. Bu tedavi yaklaşımı, MDS için diğer FDA onaylı ajanların ortaya çıkmasına yol açtı, özellikle de azasitidin tedavisi, sitarabiden daha üstün genel sağkalım ile ilişkilidir, ancak kullanılan bazı hastalarda hala rolü azdır (127).

2.9.9. İmmünsüpresif Tedavi: Siklosporin ve Antitimosit Globulin

MDS'li bazı hastalarda, otoreaktif T-lenfosit aracılı hematopoezin inhibisyonu meydana gelir ve sitopenilere katkıda bulunur (128). Bu gibi hastalarda, sitopeni, T hücrelerine yönelik immünsüpresif ajanlarla (ATG) veya kalsinörin inhibitörleri tedavisiyle iyileştirilebilir. MDS ile ilgili bazı çalışmalar hastaların ATG'ye yüzde 15 ila 60 yanıt verdiğini gösteriyor ve bu yanıt daha uzun sağkalım süreleri ile ilişkili

bulunmuştur (129), (130). MDS hastalarında ATG tedavisiyle mortalite aplastik anemiden daha yüksektir (131). Sadece siklosporin ile yanıtlar ATG temelli rejimlerden daha az gibi görünmektedir (132), (133). Takrolimus'a yanıtları bildiren vaka raporları vardır.

2.9.10. İmmünomodülatör Ajanlar: Talidomid ve Lenalidomid

İmmünomodülatör ilaç talidomidin günde 50 ila 800 mg doz aralığında hematopoetik yanıtı, yüzde 20 ila 25 arasında olmakla beraber, nöropati, döküntü ve kabızlık gibi yan etkilerinden dolayı tolere edilmesi zordur; buna ek olarak, teratojenite riskinden dolayı ilacın sınırlı dağılımı vardır (134), (135). Aktif metaboliti yüzünden daha uygun bir risk / fayda oranına sahip bir talidomid analogu olan Lenalidomid, 5q kromozomunun silinmesi ile ilişkili düşük riskli MDS'li hastaların yaklaşık yüzde 85'inde iyileşme sağlar ve neredeyse yüzde 70 oranında RBC transfüzyon bağımlılığının bitmesine neden olur. Yanıt veren hastalarda medyan hemoglobin artışı 5,4 g / dL'dir ve yanıtlar 2 yıldan fazla sürmektedir. 5 mg / gün'lük bir başlangıç dozunun 10 mg / güne karşı randomize bir çalışması, yüksek doz ile daha yüksek sitogenetik yanıt oranı gösterdi; aynı zamanda bu çalışmada, AML riskinde plaseboya kıyasla herhangi bir artış olmamıştı (136). Çoğu yanıt ilk 8 haftada ortaya çıkar. Nötropeni ve trombositopeni lenalidomidin olumsuz etkileri olabilir, ancak tedaviden kaynaklanan sitopeniler yanıtla ilişkilidir (137). Bunun aksine trombositopenik hastalarda ön tedavi yapılması düşük yanıt oranıyla ilişkilidir.

Lenalidomid tedavisi ile elde edilen sonuçlar, 5q kromozomu yoksa daha az elverişlidir; normal karyotipi ve düşük riskli MDS'si olan hastaların ortalama yanıt yaklaşık yüzde 25 olup yanıt süresi 1 yıldan azdır (138). Olgular sunumları trizomi 13 hastalarının olumlu yanıt verebileceğini düşündürmektedir. Diğer talidomid analogu olan pomalidomid primer miyelofibrozisde kullanılmakta fakat henüz MDS'de incelenmemiştir.

2.10. Yüksek riskli hastalığı olan hastalara yaklaşım

2.10.1. Hipometilasyon Ajanları (DNA metiltransferaz İnhibitörleri):

Azasitidin ve Decitabine

5-Azasitidin (azasitidin), esas olarak RNA'ya katılan bir azo-ilave edilmiş pirimidin analogudur. Ribonükleotit redüktaz ile bir deoksineükleotide dönüştürülebilir ve DNA'ya dahil edilebilir, burada DNA'ya bağlanır ve DNA metiltransferaz 1enzimini geri döndürülemez şekilde inhibe eder, sitozin metilasyonunu azaltır ve bazı lösemik hücre serilerinin olgunlaşmasını indükler. Epigenetik değişikliklere ek olarak, azasitidin aynı zamanda antiproliferatif bir ilaçtır, NF-kB'yi ve diğer sinyal yollarını değiştirir, ayrıca, düzenleyici bir T hücresi immünolojik yanıtını uyarabilen hücre yüzeyi antijenik epitoplarının ekspresyonunu değiştirir ve 2H2AX indüksiyonu ile ölçülen düşük doz sitarabin (DNA ipliği kopmalarının bir belirteci) gibi sitotoksik aktivite gösterir (139), (140),(141). İlacın ve onun analogu olan, desitabininin uygulanması bazı hastaların MDS'sinin iyileşmesine neden olmuştur ve bu ajanlar da AML'de etkilidir (142),(143) .

Azasitidin tipik olarak her ay 7 gün boyunca deri altına günde bir kez 75 mg / m²'lik bir dozda uygulanır.

Azasitidin yüksek riskli MDS hastalarının randomize çok merkezli bir çalışmada destek tedavisi, düşük doz sitarabin tedavisi veya yoğun indüksiyon kemoterapisini içeren üç rejimle karşılaştırıldı, azasitidin sağkalımı 9 ay kadar artırdı (144). Bu, MDS'de sağkalımı uzatmak için randomize bir şekilde gösterilen ilk ajandı.

5-Aza-2-deoksisitidin (desitabin) de tüm MDS risk kategorileri için FDA onaylıdır. Desitabin ayrıca sitarabin gibi sitotoksik aktiviteye sahiptir, ancak hastalarda hipermetillenmiş bir INK4B geninin demetilasyonu ile sonuçlandığı için kısmen demetilasyon yoluyla çalışabilir (145).

AHSCT için uygun aday olmayan hastalarda metilleyici ajanlarla tedavi genellikle hastaya fayda sağladığı ve ilaç iyi tolere edildiği müddetce devam eder. AHSCT'ye giden hastalar için, bu ajanlar nakil için bir köprü olarak yardımcı olabilir

ve retrospektif çalışmalar azasitidin ile pre-nakil tedavisinin en az indüksiyon kemoterapisi ile tedavi kadar etkili olduğunu göstermektedir (146).

Azasitidin veya desitabin başarısız olan daha yüksek riskli hastalarda genel yaşam beklentisi 6 aydan azdır ve sadece destekleyici / palyatif bakım alan hastaların yaşam beklentisi sadece 3 ila 4 aydır (147), (148). Bu hasta grubu için yeni yaklaşımlar gereklidir . Azasitidin veya desitabinin başarısız olduğu yüksek riskli hastalarda, enjekte edilebilir bir fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (PI3K) kinaz / polo benzeri kinaz 1(PLK-1) inhibitörünün randomize bir çalışması, düşük doz sitarabin veya destekleyici bakım kontrolleri ile karşılaştırıldığında olumlu sonuçlar göstermedi (149). Düşük riskli hastalarda oral bir rigosertib formülasyonu incelenmektedir (150).Yeni bir hipometilasyon ajanı dinükleotid desitabin-guanozin, SGI- 110, sitidin deaminaz degradasyonuna, nüks / refrakter hastalarda aktiviteye sahiptir (151), (152).Kinolon türevi vosaroksin, nükleosid analogu sapasitabin ve volasertib gibi PLK-1 inhibitörleri için klinik çalışmalar sürmektedir.

2.10.2. Kemoterapi rejimleri

Etoposid içeren veya içermeyen , sitarabin, antrasiklinli yoğun kemoterapötik rejimleri, yüksek riskli MDS'li hastaların %20'sinden daha azında remisyona neden olur ve özellikle de displastik /lösemi hücreleri ile iyileşme nedeniyle artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

MDS'li birçok hastanın ileri yaşda olması ve çoğu hastada yüksek kardiyak, renal, immünolojik ve diğer organ sistemi bozukluğunun olmasının kötü sonuçtan büyük ölçüde sorumlu olduğu düşünülmektedir.

WHO tanımlı AML ve %30'a kadar blastı olan hastaların randomize bir çalışmasında, azasitidin daunorubisin ve sitarabin indüksiyon rejiminden daha üstün olarak bulunmuş.

60 yaş altı hastalar, AML benzeri rejimlerle daha yüksek remisyon oranlarına sahiptir ve yoğun tedavi için düşünülebilir, ancak bu genellikle sadece AHSCT'ye bir köprü olarak yapılır.

60 yaşından üstü hastalar bu yaklaşımla ortalama 9, 5 aylık sağkalım gösterir ve sağkalım olumsuz karyotipleri olanlarda 4 aya kadar kısala bilir (153).

Antrasiklin ve sitarabinin standart kombinasyonuna ek olarak, talidomid içeren veya içermeyen lipozomal daunorubisin ve topotekan gibi diğer rejimler, AML veya yüksek riskli MDS'li hastalarda klinik fayda ile sonuçlanmadı.

FLAG-Ida rejimi (fludarabin, sitarabin, idarubisin ve G-CSF), 13'ü MDS olan yüksek riskli miyeloid maligniteleri olan 45 hastada yüzde 53 tam remisyon ve yüzde 11 iyileşme ile sonuçlandı(154) .

2.10.3. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

AHSCT, 1 aylıktan 70 yaşına kadar olan hastalarda çeşitli MDS alttiplerini tedavi etmek için kullanılmıştır(155), (156) . AHSCT, bu hastaları kür edebilen tek tedavi olmaya devam etmektedir. Konsolidasyon rejimleri, siklofosfamidle beraber radyoterapi, fludarabin ve busulfan, fludarabin ve melfalan veya busulfanla siklofosfamidden oluşur. Çoğu hasta, uyumlu olmayan kardeş donörlerden nakil almıştır, ancak akraba ilişkisi olmayan donörler ve kordon kanı ve haploidentik donörler artmıştır. Daha yüksek riskli karyotipleri ve daha gelişmiş hastalığı olan hastalar, TP53 mutasyonu gibi bazı daha yüksek riskli genotipleri olanlarda olduğu gibi, transplantasyon da daha kötüdür. Donörlerin ve alıcıların yaşlarının artmasına ve akraba ilişkisi olmayan donörlerin kullanımının artmasına rağmen, MDS'deki transplantasyon sonuçları, kısmen moleküler doku tiplendirilmesi ve daha iyi destekleyici bakımın sonucu olarak iyileşmektedir(157). MDS hastalarına AHSCT önerilirken hastalık evresi , hasta yaşı, komorbiditeler, önceden aldığı tedaviler, verici türü ve kök hücre kaynağı göz önünde bulundurulmalıdır.

AHSCT'den sonra nükseden hastalar için sonuçlar kötüdür. Donör lenfosit infüzyonları, ikinci kez transplantasyon veya diğer immünolojik manipülasyonlarla kurtarma tedavisi mümkün olabilir, ancak hastaların %10'undan daha azında uzun süreli sağkalım mümkün oluyor (158), (159) .

2.10.4. Otolog Kök Hücre İnfüzyonu

Oligoblastik lösemili hastalara yoğun kemoterapiden sonra kendi kök hücreleri transplante ediliyor (160). Bu strateji günümüzde nadiren kullanılmaktadır. MDS'de otolog transplantasyon, kök hücre ürününün lösemik hücre ile kontaminasyonu ve greft-lösemi etkisinin olmamasıyla sınırlıdır. Seçilmiş hastalarda,

yoğun tedavi ve kök hücre kurtarma ile peritransplantasyon mortalitesi yaklaşık yüzde 10 olmuştur ve seçilen hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde sağkalım uzamıştır(161) .Tedavi sırasında hastalık evresi ne kadar ileriye, sonuç o kadar kötü olur. Düşük yoğunluklu AHSCT kullanımının artmasıyla otolog kök hücre nakli daha az sıklıkla kullanılmaktadır. RAEB'nin önceki tanısının, akut miyeloid lösemi için otolog kök hücre nakli sonrası kan kök hücrelerinin mobilizasyonu ve hematopoietik iyileşme üzerinde hiçbir etkisi yoktu(162) .



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hasta verileri Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim dalında hasta dosya ve elektronik kayıtları taranarak kaydedildi. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda MDS tanısı alan ve 18 yaşından büyük hastalar alındı. MDS tanı kodu ile sisteme girilen ancak kemik iliği patoloji sonuçları MDS tanısını desteklemeyen, klinik verileri analiz için yetersiz olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmada 134 hasta incelendi, 4 hasta verilerinin yetersiz olması, ilk başvurudan sonra kontrol vizite gelmemesi nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışmada cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık ve komorbiditeler, hastaların aldığı kemoterapi çeşitleri, kemik iliği transplantasyonu, tanı tarihi ve son vizit zamanı, son durumu, tanı anında hemoglobin, lökosit, nötrofil, trombosit, B12 , folik asit düzeyleri, sitogenetik, aspirasyon ve patolojide displazi, blast,selülerite, ring sideroblast, dalak boyutu, tedavi tarihi verilerinin toplama formu kullanılarak toplandı. Bu çalışma 01.01.2001 ile 01.01.2020 arasındaki dönemi kapsayan geriye dönük gözlemsel çalışma olup hastane nükleus sisteminde D46 tanısıyla girilen MDS hastalarının bilgileri etik kurul onayı alındıktan sonra toplandı. Çalışma için HÜTF Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulun'dan 07.01.2020 tarih ve 2020/01-42 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya özel herhangi bir istem olmaksızın hasta dosya ve elektronik kayıtlarından yararlanıldı. Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Ayrıca tanımlayıcı istatistiklere ilişkin grafikler de oluşturulmuştur. Verilerde normal dağılıma uygunluk Q-Q Plot çizimi ile incelenebilir. Ayrıca, kullanılan verilerin normal dağılım göstermesi çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 3 arasında olmasına bağlıdır. Normal dağılım uygunluk normallik testleri ve basıklık çarpıklık değerleri ile kontrol edilmiştir. Böylelikle izlem süresinin normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Sağkalım analizinde medyan dikkate alınmıştır. Oranların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı ve odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2001-2020 tarihleri arasında tanı konulan 18 yaş üstü 130 hasta değerlendirildi.

Tablo 5. Çalışmadaki Miyelodisplastik sendrom hastalarının demografik özellikleri

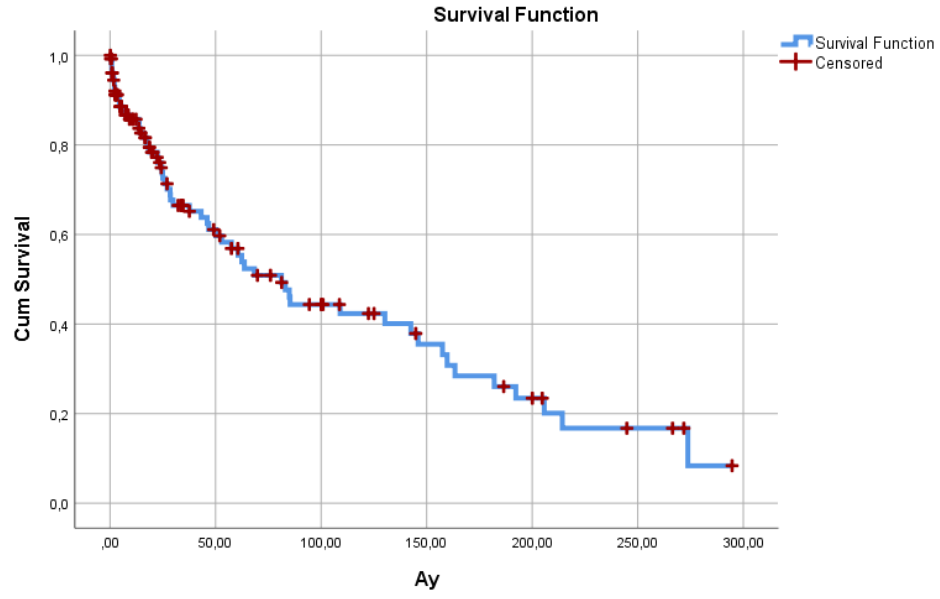
		N	%
Cinsiyet	Kadın	60	46,2
	Erkek	70	53,8
Yaş	<= 45	24	18,5
	46 – 69	70	53,8
	>=70	36	27,7
	Yaş= 59,08 ± 15,93 (min: 18, mak: 86)		

Araştırmada yer alan MDS hastalarının %53,8'i erkek, %46,2'si kadındı. Ayrıca hastaların yaş ortalaması 59,08±15,93 ve 45 yaş altında olan kişiler örneklemin %18,5'ini, 46-69 yaş arasında olan kişiler %53,8'ini, 70 yaş üzerindeki kişiler ise örneklemin %27,7'sini oluşturmaktadır. Hastaların takip sürelerine ilişkin sonuçlar incelendiğinde medyan değeri 23,84 ve minimum ay 0,17, maksimum ay ise 294,67 olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının medyan sağkalımı

Medyan			
Tahmin	Standart hata	95% Güven seviyesi	
		Alt sınır	Üst sınır
81,170	12,540	56,592	105,748

Araştırmaya katılan bireylerin takip süreleri ay olarak değerlendirilmiştir. Buna göre tahmini olarak bir hastanın 57. ay ve 106. ay aralığında ex olması beklenmektedir.



Şekil 1. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının sağkalım grafiği. Sağ kalım grafiği incelendiğinde, 0-50 ay arasında sağ olan hastaların yoğun olduğu görülmektedir. 50. aydan sonra ise sağ kalımların azaldığı gözlemlenmiştir.

Tablo 7. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının tanı anı kan değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

		N	$\bar{X}$	SS	Med	Min	Mak
SAĞ	Tanı anı hemoglobin	69	8,59	2,31	8,60	2,9	13,8
	Tanı anı lökosit	69	3,75	2,50	3,00	0,6	13,7
	Tanı anı nötrofil	50	1,84	1,98	1,45	0,1	8,8
	Tanı anı trombosit	68	101,35	104,25	60,00	7	516
	B12 vitamin	63	703,30	519,87	491,00	71	2000
	Folat	63	8,67	4,85	7,10	3,0	24,8
EXITUS	Tanı anı hemoglobin	61	8,64	2,18	8,40	3,3	13,5
	Tanı anı lökosit	61	5,89	6,70	4,00	1,2	47,9
	Tanı anı nötrofil	46	3,00	3,65	1,90	0,1	20,5
	Tanı anı trombosit	61	125,36	197,86	64,00	4	1326
	B12 vitamin	57	708,72	584,39	426,00	67	2000
	Folat	58	10,30	6,21	8,15	2,5	25,6
TOPLAM	Tanı anı hemoglobin	130	8,61	2,24	8,45	2,9	13,8
	Tanı anı lökosit	130	4,75	5,03	3,40	0,6	47,9
	Tanı anı nötrofil	96	2,39	2,95	1,55	0,1	20,5
	Tanı anı trombosit	129	112,71	155,51	60,00	4	1326
	B12 vitamin	120	705,88	549,12	463,50	67	2000
	Folat	121	9,45	5,58	7,70	2,5	25,6

Tablo 8. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının sitogenetik dağılımı

Hastaların Sitogenetik dağılımı	N	%
Sitogenetik anomali	28	21,5
Uygun metafaz yok	17	13,1
Veri yok	55	42,3
Normal	30	23,1
Toplam	130	100,0

Hastaların sitogenetik dağılımı incelendiğinde %21,5’inde anormali, %13,1’inde uygun elverişli metafaz olmadığından sonuç elde edilmediği , %42,2’ünün verisinin olmadığı , %23,1’inin ise sitogenetik sonucunun normal olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 9. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının dalak boyutu

Dalak boyutu	N	%
Normal	105	80,8
Büyük	25	19,2
Toplam	130	100,0

Hastaların %80,8’inin dalak boyutu normal kabul edilebilen sınırlar içindeyken %19,2’sinde dalağın büyük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 10. Çalışamadaki Myelodisplastik sendrom hastalarının komorbid durumlarına ilişkin bilgilerin dağılımı

Komorbidite hastalıklar		N	%
HT	Yok	86	66,2
	Var	44	33,8
DM	Yok	102	78,5
	Var	28	21,5
KBY	Yok	127	97,7
	Var	3	2,3
KKY	Yok	125	96,2
	Var	5	3,8
KAH	Yok	122	93,8
	Var	8	6,2
KBH	Yok	122	93,8
	Var	8	6,2
Geçirilmiş TBC	Yok	127	97,7
	Var	3	2,3
Epilepsi	Yok	126	96,9
	Var	4	3,1
Anemi	Yok	124	95,4
	Var	6	4,6
Tiroid bezi hastalığı	Yok	122	93,8
	Var	8	6,2
OP	Yok	124	95,4
	Var	6	4,6
AF	Yok	125	96,2
	Var	5	3,8
Romatoidli artrit	Yok	126	96,9
	Var	4	3,1
Chron	Yok	126	96,9
	Var	4	3,1
Panik atak	Yok	128	98,5
	Var	2	1,5
Hepatit	Yok	125	96,2
	Var	5	3,8

Tablo 10 incelendiğinde hastalarda en sık %33, 8 olmakla HT ve ikinci en sık %21, 5 olmakla DM komorbid hastalıkları olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 11. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarına ilişkin tedavi tipi

Hastalara ilişkin tedavi tipi	N	%
Tedavisiz izlem	45	34,6
Hipometile edici	34	26,2
Sitotoksik	32	24,6
İmmunsup	19	14,6
Toplam	130	100,0

Hastaların tedavi tipleri incelendiğinde %34,6'sının tedavisiz izlendiği, %26,2'sinin hipometile edici ajan (azasitabin ve ya desitabin) , %24,6'sının sitotoksik ajan (siklosporin, talidomid ve b.) , %14,6'sının immunsupresif tedavi aldığı anlaşılmıştır.

Tablo 12. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında hematologların değerlendirdiği kemik iliği aspirasyon dağılımı

Displazi tipi	N	%
Eritroid	21	16,2
Myeloid	9	6,9
Megakaryositik	7	5,4
Bilineage	19	14,6
Multilineage	26	20,0
Yetersiz	2	1,5
Yok	46	35,4
Toplam	130	100,0

Hematologların değerlendirdiği kemik iliği aspirasyonunda displazi serisinin %16,2'sinin eritroid, %6' sının myeloid, % 5'inin megakaryositik, %20'sinin multilineage, %14,6'sının bilineage olduğu, % 1, 5 olguda aspirasyon örneğinin yetersiz olduğu, ayrıca %35,4'ünde de displazi olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 13. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında patoloğların değerlendirdiği kemik iliği biyopsi dağılımı

Displazi tipi	N	%
Eritroid	23	17,7
Myeloid	2	1,5
Megakaryositik	11	8,5
Bilineage	17	13,1
Multilineage	43	33,1
Yetersiz	13	10,0
Yok	21	16,2
Toplam	130	100,0

Patologların değerlendirdiği örneklerde %17,7'sinin eritroid, %1.5' inin myeloid, % 8.5' inin megakaryosit, %33,1'inin multilience, %13,1'inin bilience olduğu, %10 örneğin değerlendirmek için yetersiz olduğu, ayrıca %16,2'sinde de bilgi olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 14. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında hematologların ve patoloğların kemik iliği değerlendirmeleri arasında ilişki

Çapraz tablo			Hematologların değerlendirdiği displazi serisi						
			1	2	3	4	5	6	7
Patoloğların değerdendirirdiği displazi serisi	1) eritroid	N	9	1	3	1	1	0	8
		%	42,9	11,1	42,9	5,3	3,8	0,0	17,4
	2) myeloid	N	0	1	0	0	0	0	1
		%	0,0	11,1	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2
	3) megakaryositik	N	1	0	2	0	1	0	7
		%	4,8	0,0	28,6	0,0	3,8	0,0	15,2
	4) bilineage	N	2	4	0	6	0	0	5
		%	9,5	44,4	0,0	31,6	0,0	0,0	10,9
	5) multilineage	N	2	1	2	8	18	1	11
		%	9,5	11,1	28,6	42,1	69,2	50,0	23,9
	6) yetersiz	N	2	1	0	1	3	1	5
		%	9,5	11,1	0,0	5,3	11,5	50,0	10,9
	7) yok	N	5	1	0	3	3	0	9
		%	23,8	11,1	0,0	15,8	11,5	0,0	19,6
Test değeri: 38,764 p değeri: 0,003									

Hemotologların ve patoloğların aspirasyon değerdendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu da hemotologlar ve patoloğların kararları arasındaki uyumun olmadığını göstermektedir.

Tablo 15. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında patoloğların değerdendirdiğı kemik iliğinde selülerite dağılımı

Selülerite	N	%
Normoselüler	45	35,2
Hiposelüler	18	14,1
Hiperselüler	65	50,8
Toplam	128	100,0

Patoloğların incelediğı örneklerde selülerite dağılımı incelendiğinde %50,82'sinin hiperselüler, %35,2'sinin normaselüler ve %14,1'inin hiposelüler olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 16. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında hematologların değerdendirdiğı kemik iliğı aspirasyon sonucunda selülerite dağılımı

Selülerite	N	%
Normoselüler	21	31,8
Hiposelüler	13	19,7
Hiperselüler	32	48,5
Toplam	66	100,0

Hemotologların incelediğı örneklerde selülerite dağılımı incelendiğinde %48,5'inin hiperselüler, %31,8'inin normaselüler ve %19,7'sinin hiposelüler olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 17. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında kemik iliğinde hematologlar ve patoloğların selülerite değerlendirmeleri arasında ilişki

			Hematolog		
			Normoselüler	Hiposelüler	Hiperselüler
Patolog	Normoselüler	N	13	4	7
		%	61,9	30,8	21,9
	Hiposelüler	N	1	7	1
		%	4,8	53,8	3,1
	Hiperselüler	N	7	2	24
		%	33,3	15,4	75,0
Test değeri: 2,133 p değeri:0,545					

Hematologların ve patoloğların selülerite değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$)

Tablo 18. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında patoloğların incelediği kemik iliğinde blast dağılımı

Blast yüzdesi	N	%
< % 5	34	48,6
% 5-10	23	34,2
> % 10	13	17,2
Toplam	70	100,0

Patoloğların örneklerini incelediği 70 kişiden blast sayısı < %5 olan 34 kişi (%48,6), %5-10 olarak tespit edilen 23 kişi (%34,2), >%10 olan 13 kişi (% 17,2) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 19. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında hematoloğların incelediği kemik iliği aspirasyonunda blast dağılımı

Blast sayısı	N	%
< %5	98	75,4
% 5-10	19	14,6
> % 10	13	10,0
Toplam	130	100,0

Hematologların örneklerini incelediği 130 kişiden blast sayısı <5 olan 98 kişi (% 75,4), %5-10 olarak tespit edilen 19 kişi (%14,6), >10 olan 13 kişi (% 10.0) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 20. Çalışmadaki Myelodisplastik sendrom hastalarında kemik iliğinde hematologlar ve patoloğların blast değerlendirmeleri arasında ilişki

Blast yüzdesi			Patolojik tanı		
			< %5	%5-10	>% 10
Hematologlar	< % 5	N	24	7	7
		%	70,6	50	31,8
	% 5-10	N	6	5	7
		%	17,6	35,7	31,8
	>% 10	N	4	2	8
		%	11,8	14,3	36,4
p değeri:0,044					

5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında yürütülen çalışmamızda 130 hastanın verileri tarandı. Çalışma sonuçlarımızda hematologların eritroid, selülerite değerlendirmede patoloğlarla benzer sonuç raporladığı görüldü. Fakat hematologlar myeloid, megakaryositik seri tanımda patoloğlar referans alındığında bu serileri yeterince tanıyamamıştır. Ayrıca, blast sayma da hematologlarda daha düşük bulunmuştur. Blast değerlendirmesinde patoloğlar ve hematologlar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu izlenmiştir. Hematologların özellikle myeloid, megakaryositik serileri daha az tanımlaya bilmişler, ancak patoloğların değerlendirdiği yetersiz örnek yüzdesinin de hematologlardan daha fazla olduğu görülmektedir. Patolojik tanıda hematologlar tarafından aspirasyon değerlendirmesinde blast oranı $<5\%$ sayılan hasta $75,4\%$ iken bu değer biyopsi tanısında $48,6\%$ olarak izlenmiştir. Hematologların değerlendirdiği kemik iliği aspirasyonunda displazi serisinin $16,2\%$ 'sinin eritroid, 6% 'sının myeloid, 5% 'inin megakaryositik, 20% 'sinin multilineage, $14,6\%$ 'sının bilineage olduğu, $1,5\%$ olguda aspirasyon örneğinin yetersiz olduğu, ayrıca $35,4\%$ 'ünde de displazi olmadığı tespit edilmiştir. Patoloğların değerlendirdiği örneklerde ise $17,7\%$ 'sinin eritroid, $1,5\%$ 'inin myeloid, $8,5\%$ 'inin megakaryosit, $33,1\%$ 'inin multilineage, $13,1\%$ 'inin bilineage olduğu, 10% örneğin değerlendirmek için yetersiz olduğu, ayrıca $16,2\%$ 'sine ait bilgi olmadığı tespit edilmiştir. Hematologların ve patoloğların aspirasyon değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu da hematologlar ve patoloğların kararları arasındaki uyumun olmadığını göstermektedir. Hematologların değerlendirdiği örneklerde 6% 'sında myeloid displazi raporlamasına karşın, patoloğların değerlendirdiği örneklerin $1,5\%$ 'inde myeloid displazi raporlanmıştır. Patoloğların değerlendirdiği örneklerin $8,5\%$ 'inde megakaryositik displazi raporlamasına karşın hematologlar örneklerin 5% 'inde megakaryositik displazi tanıya bilmiştir. Hematologların incelediği örneklerde selülerite dağılımı incelendiğinde $48,5\%$ 'inin hiperselüler, $31,8\%$ 'inin normaselüler ve $19,7\%$ 'sinin hiposelüler olduğu tespit edilmiştir. Patoloğların incelediği örneklerde ise selülerite dağılımı incelendiğinde $50,82\%$ 'sinin hiperselüler, $35,2\%$ 'sinin normaselüler ve $14,1\%$ 'inin hiposelüler olduğu tespit

edilmiştir. Hematologlar ve patoloğların değerlendirdiği sonuçlara bakıldığında hematologların selüleriteyi tanıma gücünün patoloğlarla benzer olduğu görüldü. Hemotologların örneklerini incelediği 130 kişiden blast sayısı < %5 olan 98 kişi (%75,4), % 5-10 olarak tespit edilen 19 kişi (%14,6), >% 10 olan 13 kişi (%10,0) olarak hesaplanmıştır. Patoloğların örneklerini incelediği 70 kişiden blast sayısı <%5 olan 34 kişi (%48,6), %5-10 olarak tespit edilen 23 kişi (%34,2), >% 10 olan 13 kişi (%17, 2) olarak hesaplanmıştır. Hematologlar 130, patoloğlar ise 70 hastanın blast sayısı değerlendirmiştir. Örneklerde blast değerlendirme yüzdelere bakıldığında patoloğlar referans alındığında hematologların blast tanıma gücünün düşük olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen 18 yaş üstü hastaların %53,8'i erkek, %46,2'si kadındı. Araştırmaya katılan bireylerin takip süreleri ay olarak değerlendirildi ve tahmini olarak hastaların 57. ay ve 106. ay aralığında mortalite riskinin yüksek olduğunu gördük. Sağkalım grafiğini (şekil1) incelediğimizde de ilk 50 ayda mortalitenin daha az olduğu gözükmemektedir. Hastaların tanı anındaki kan değerleri incelendiğinde sağ olan 69 hastalarının median hemogloblin değerinin 8,6 g/dL , exitus olmuş 63 hastanın median hemogloblin değerinin 8,4 g/dL olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca tanı anında B12 düzeyinin median değeri sağ hastalarda 491 pg/mL, vefat etmiş kişilerde 463 pg/mL olarak ölçülmüştür. Hastaların sitogenetik dağılımı incelendiğinde %21,5'inde anormali, %23,1'inin ise sitogenetik sonucunun normal olduğu tespit edilmiştir. Uygun metafaz elde edilememesi ve bazı veriler sistemde bulunmadığından hastaların %13,1'inde uygun elverişli metafaz olmadığından sonuç elde edilmediği , %42,2'ünün verisinin olmadığı anlaşılmaktadır. Sitogenetik sonucu incelenmiş ve sitogenetik anomalisi olan 28 hastanın 3'ünde (%10,8) 5q delesyonu saptanmıştır. Çalışmada hastaların dalak boyutu da incelenmiştir, hastaların fizik muayene notları ve USG raporları incelenmiş olup radyoloji bölüm raporlarında 13 cm üzeri boyutun dalak büyümesi olarak yorumlandığı teyit edilmiştir. 130 hastanın 25'inde (%19,2) dalak büyük, 105 hastada (% 80,8) ise normal boyutlarda bulunmuştur. Hastaların eşlik eden komorbiditelerine bakıldığında 130 hastadan 44'ünde (%33,8) HT, 28'inde (%21,5) DM tanısı olduğu ve en sık bu iki komorbid duruma rastlandığı anlaşılmıştır. Hastaların tedavi tipleri incelendiğinde %34,6'sının tedavisiz izlendiği, %26,2'sinin hipometile edici ajan (azasitabin ve ya desitabin) , %24,6'sının sitotoksik ajan

(siklosporin, talidomid ve b.) , %14,6'sının immunsupresif tedavi aldığı anlaşılmıştır.

Myelodisplastik sendrom ineftif eritropoez ve sitopeniler ile karakterize heterojen bir klonal kök hücre bozukluğudur. Görölme sıklığı yaş ile birlikte artar ve tanıda ortanca yaş 70-75 yıldır. MDS oldukça heterojen bozukluklar içermesi nedeni ile tedavide rutin bir yaklaşım yoktur. Uygun tedavi seçenekleri hasta ilişkili faktörler (hastanın performans durumu, yaş ve eşlik eden morbiditeler) ve hastalık ilişkili faktörlerden (sitogenetik durum, sitopenilerin sayısı, kemik iliği blast sayısı ve transfüzyon ihtiyacı) etkilenir. MDS hastalarında tanıda makrositar anemi, nötropeni, trombositopeni, azalmış retikulosit sayısı ola biliyor, fakat kesin tanısında eritroid, myeloid ve ya megakaryosit serilerinin en az birinde %10 ve üzeri displazi ve eritroid seride %15 ring sideroblast ve ya %5-19 myeloblast oranının görölmesi önemlidir. Ayrıca tipik sitogenetik anomalilerin (5q delesyonu, 20q delesyonu, monosomi 7, trisomi 8 ve b.) görölmesi destekleyicidir. Kemik iliği incelemesinde blast yüzdesi, ring sideroblast, displazi serilerinin değeriendirilmesi için en ez 100 eritroblast, 100 granulositik hücre ve 30 megakaryositik hücre değeriendirilmelidir (163).

Bonadies ve arkadaşlarının 2001 ve 2012 yılları arasında MDS tanısı alan hastalarda sağkalım, mortalite, vaka ve sınıflandırma çalışmasında 1231 erkek (%57,6), 907 kadın (%42,4) olmakla 2138 hasta incelenmiştir. Bizim çalışmaya dahil edilen 18 yaş üstü hastaların %53,8'i erkek, %46,2'si kadındı. Bahsedilen çalışmada yaş grupları 65 yaş altı (%18), 65-74 yaş arası (%24,9), 75-84 yaş arası (%39,7) , 85 yaş ve üstü (%17,4) olarak ayrılmıştı, biz 45 yaş ve altı (% 18,5), 46-69 yaş arası (%53,8), 70 yaş ve üstü (%27,7) olarak ayırdık. Çalışmada hastalık daha büyük yüzdeyle 75-84 yaş arası rastlanmış, bizim çalışmadaysa en büyük yüzde 46-69 yaş grubundadır. Ayrıca sitogenetik analizde bahsedilen çalışma 37 hastada (%1,7) 5q delesyonu bulmuş, bizim çalışmadaysa sitogenetik anomalisi olan 28 hastadan 3 hastada 5q delesyonu bulunmuştur. Anlatılan çalışmada median tanı yaşı 76 yaş, bizim çalışmadaysa $59,08 \pm 15,93$ (min: 18, mak: 86) olmuştur (164).

Maşima ve arkadaşlarının eritroid hiperplazili MDS hastalarının kemik iliğinde blast yüzdesini nukleuslu hücreler ve non eritroid hücrelerle karşılaştırılmasıyla ilgili çalışmasında median hemoglobin değeri sırasıyla 7,6 ve 8,5 olmuştur, bizim

çalışmadaysa 8,45 olmuştur. Bu çalışmada median sağkalım gruplara göre 75,5 ve 52,6 ay olmuştur, bizim çalışmadaysa tahmini olarak bir hastanın 57. ay ve 106. ay aralığında exitus olması beklenmektedir (tablo 6) (165).

MDS hastalarının tedavisinde FDA onaylı lenalidomid, azasidin ve desitabin gibi ilaçlarının yanısıra eritropoetin, darbopoetin de kullanılmaktadır. IPSS risk skorlamasına göre hastalar 5 gruba (2 yüksek, 2 düşük ve orta risk) ayrılmaktadır. Tedavi risk skorlaması, komorbid durumlar dikkate alınarak verilmektedir. Bilinmektedir ki hastaların IPSS risk skorları düşük ve replasman ihtiyaçları yok ise tedavisiz izlenebilir. Bizim çalışmamızdaki hastalar azasidin, desitabin, talidomid, lenalidomid , siklosporin, danazol eritropoetin, darbopoetin, hidroksiüre, steroid, IVIG, ATG gibi tedaviler almıştır. Hastaların tedavi tipleri incelendiğinde % 34,6'sının tedavisiz- destek tedaviyle izlenmiştir.

MDS hastalığında rastlanan sitogenetik anomalilerden özellikle kromosom sayısal azalmalardan 5q delesyonu, 7q delesyonu / monozomi 7 , 20q delesyonu, -y kromosom kaybı, kromosom artışlarından trizomi 8 sıktır. Rafia Mahmood ve arkadaşlarının Pakistanda 2013 ve 2017 yılları arasında Rawalpindi Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü Hematoloji Departmanı'nda sürdürdüğü MDS hastalarındaki klinikohematolojik özellikler, sitogenetik profil ve risk stratifikasyonunu araştırdığı çalışmasında 178 hastadan 95' inde (%53,4) normal karyotip, 83 hastada ise (%46,6) anormal karyotip görülmüştür. Bunlar arasında, en sık görülenler trizomi 8, kompleks karyotip ve 5q delesyonu idi. Bahsedilen çalışmada 83 sitogenetik anomalili hastanın 19' unda kompleks anomali varken (%10,7) , bizim çalışmamızda 28 hastanın 10'nunde (%36,0) kompleks anomali saptanmıştır. Bahsedilen çalışmada en sık trizomi 8 olmakla 23 hastada (%12 ,9) , takibinde del 5q 13 hastada (%7, 3), monozomi 7 ise 10 hastada (% 5, 6) bulunmuştur, bizim çalışmadaysa 6 hastada trizomi 8 (% 21,6) , 3 hastada 5q delesyonu (% 10,8) , 2 hastada monozomi 7 (% 7,2), 1 hastadaysa hem trizomi 8, hem monozomi 7 (%3,6) saptanmıştır (166).

MDS hastalığı genellikle ileri yaşta sık rastlandığı için genellikle bu hastaların yandaş hastalıkları oluyor. Hem komorbid durumlar , hem de hastaların bu komorbid hastalıklar için kullandığı ilaçlara bağlı olarak hastalığı seyri etkilenmiş oluyor. Castelli ve arkadaşları 2018 yılında düşük riskli MDS hastalarında anemi,

transfüzyon ihtiyacı, komorbiditeler ve polifarmasinin ileri yaşda etkisini araştırmıştır. Bu araştırmada 65 yaş altı 78 hasta, 65 yaş ve üstü 75 hasta incelenmiştir. 65 yaş altı hastalardan 14'ünde (%18) , 65 yaş üstü hastaların 19'unda (%25,3) kardiyak komorbidite (aritmî, kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği) bulunmuştur. Bizim çalışmada ise hastaların en sık % 33.8 olmakla HT ve ikinci en sık % 21.5 olmakla DM komorbid hastalıkları olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca KKY 5 hastada (% 3,8), KAH 8 hastada (%6,2), AF 5 hastada (%3,8) komorbid durum olmuştur. Bahsedilen çalışmada 3 hastanın ritm bozukluğu (%3,9), 4 hastanın koroner arter hastalığı (%4,3), 20 hastanın konjestif kalp yetmezliği (%26,2) olmuştur. Bizim çalışmada ikinci sıklıkla en sık rastlanan komorbid hastalık DM (%21.5) olmaktadırken bahsedilen çalışmada 8 hastanın (%10,6) DM tanısı vardı. Bizim araştırmada 11 hastanın (%8,5) renal hastalığı varken, bahsedilen çalışmadaki hastaların 4'ünün (%5,3) renal hastalığı vardı (167).

MDS tanısının konması kemik iliği incelenmesine dayanır. Kemik iliği retikulin ve Prusya mavisiyle boyanarak incelenir. Kemik iliğinde blastlar değerlendirilirken ilk vizual değerlendirilir. CD 34 hücrelerinin flow sitometriyle değerlendirilmesi sonucu yanıtla bilir çünkü tüm blast hücreleri CD 34 eksprese etmeye bilir ve flow sitometri analizi örneğin periferik kanla dilue olmasından etkilene bilir. İncelemede myeloblast, monoblast, promonosit, megakaryoblastlar blast olarak değerlendirilmeli, displastik megakaryositler ve proeritroblastlar saf akut eritrolösemi dışında blast olarak kabul edilmemelidir. Blast serisi flow sitometri, sitokimya, immunositokimya yollarıyla değerlendirilmelidir. Kemik iliğinde monoblast ve promonositlerin olması MDS de nadir olup daha çok monositik differansiye KMML ve AML' yi düşündürür. Ring sideroblastlar displastik değişiklere daha spesifik kabul edilmektedir. Ring sideroblastlar mitokondriyel ferritin gibi bazı depozitler dahil mitokondride demir birikiminin sonucu olarak en az 1/3 nuklear halkanın çevrelediği en az 5 siderotik granül olan eritroblast olarak tanımlanır. Çalışmamızda hematologlar ring sideroblastları tanıyamamışlar. Hematologlar ve patoloğlar eritroid serini benzer olarak raporlamışlar ve bu hematologların eritroid serini tanımasının iyi olduğunu ve patoloğlarla korele raporladığını göstermektedir. Myeloid serilerin yüzdesine bakıldığında ise hematologların myeloid serini tanıma yüzdesinin düşük olduğu görülmektedir. Benzer

olarak megakaryosit seri için de bu geçerlidir. İki ve ya üç seride displazinin tanınması da hematologlarda daha düşük olmuştur. Patologların değerlendirdiği örneklerden ise yetersiz örneklerin olması hematologlardan daha fazla olmuştur. Bu sonuçlar hematologlar ve patologlar arasında uyumsuzluğu göstermektedir. Hematologların örneklerini incelediği 130 kişiden blast sayısı $< \%5$ olan 98 kişi (%75,4), $\%5-10$ olarak tespit edilen 19 kişi (%14,6), $> \%10$ olan 13 kişi (%10,0) olarak hesaplanmıştır. Patologların örneklerini incelediği 70 kişiden blast sayısı $< \%5$ olan 34 kişi (%48,6), $\%5-10$ olarak tespit edilen 23 kişi (%34,2), $> \%10$ olan 13 kişi (%17, 2) olarak hesaplanmıştır. Burdan da görüldüğü gibi hematologlar blast sayısı $< \%5$ olan 98 kişi (%75,4) , patologlar ise blast sayısı $< \%5$ olan 34 kişi (%48,6) olarak yorumlamıştır ve patologlar tanıda referans olarak alındığında hematologların daha az blast saydıkları anlaşılmaktadır.

MDS hastalarının kemik iliği patolojik değerlendirilmesinde selülerite, displazi serileri, blast yüzdesi, ring sideroblastlar değerlendirilir. Hastalarda immunfenotip değerlendirildiğinde flow sitometri ayırıcı tanı, minimal rezidü hastalık monitorizasyonu için ve benzer neoplazmların immunfenotipik subklasifikasyonu için yeterli olmalıdır. Paraffin immunhistokimyasal analiz kemik iliği aspirasyon örneği yeterli olmayan durumlarda kullanışlı, immunhistokimyasal dizilemede CD 34, CD 20, CD 3 bakılması, ayrıca, CD34, CD 117, MPO, CD 71, CD 61, triptaz içeren immunhistokimyasal dizilemeyle daha fazla myeloid neoplazm odaklıdır. Genetik incelemede karyotip belirlenir, floresan hibridizasyon hızlı tanı, ayırıcı tanı, standart karyotiple prezente olmayan durumlarda tanı, gizli sitogenetik bulguların olduğu durumlarda, tedavi cevabı monitorizasyonu, düşünülen tanının karyotiple uyumlu olmadığı durumlarda kullanılır. Moleküler testler tanı, prognoz, tedavi cevabı monitorizasyonu, hedef tedavi seçiminde önemlidir. Bizim çalışmamızda MDS hastalığında Patoloji bir model izlediği için ‘altın standart’ olarak alınmış ve karşılaştırma bu yönde yapılmıştır.

Hematolojik hastalıklarda periferik kan bulguları incelendiğinde sitopeniler (anemi- hemoglobin düşüklüğü, nötropeni, trombositopeni, pansitopeniler) , blastlar ve yüzdesi, eritrosit, granulosit ve trombositlerde displazi değerlendirilir. Kemik iliği incelendiğinde aspirasyon örneğinde blast yüzdesi, neoplastik lenfositler ve plazma hücreleri ayrı olmakla hücre sayımları, displazi yüzdesi incelenir. Displazi serilerini

değerlendirilmesi için iyi kaliteli aspirasyon yayma örneği ve örneğin 2 saatten daha uzun süre antikoagulyasyona maruz kalmaması gerekiyor. Değerlendirilen biyopsi örneğinin tanı için yeteri olması için en az 1,5 cm boyutunda olması gerekiyor. Biyopsi örneğinde selülerite (hiperselüler, normoselüler, hiposelüler), blastlar (myeloblast, monoblast, megakaryoblast) değerlendiriliyor. Megakaryositik displazi biyopsi örneğinde aspirasyon örneğine göre daha iyi değerlendiriliyor. Özellikle mikromegakaryositler MDS hastalığında daha sıktır ve spesifiktir. Hem aspirasyon örneğini değerlendiren hematologlar, hem de biyopsi örneğini değerlendiren patologlar periferik yayma ve kemik iliği morfolojisini karşılaştırarak değerlendirmiştir. İleri deneysel ve klinik çalışmalar MDS hastalarının kemik iliği aspirasyon morfolojisi, kemik iliği biyopsi histopatolojisi, tam kan sayımı, periferik kan tablosu ve yeni nesil dizileme yoluyla genetik incelemesinin paralellik derecesi ortaya konmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Hematologlar eritroid, selülerite değerlendirmede patoloqlarla benzer sonuç raporlamıştır, fakat myeloid, megakaryositik seri tanımda patoloqlar referans alındığında bu serileri yeterince tanıyamamıştır. Literatürde özellikle megakaryositik seri aspirasyondan çok biyopsi örneğinde daha iyi anlaşılmaktadır.

2.Ayrıca, blast sayma da hematoloqlarda daha düşük bulunmuştur.

3.Blast değerlendirmesinde patoloqlar ve hematoloqlar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu izlenmiştir. Patolojik tanıda hematoloqlar tarafından aspirasyon değerlendirmesinde blast oranı <%5 sayılan hasta %75,4 iken bu değer biyopsi tanısında %48, 6 olarak izlenmiştir. Patoloqların değerlendirdiği örnekler içinde yetersiz örnek yüzdesi hematoloqlara göre daha fazla olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2018;93(1):129-47.
2. Komrokji RS, Bennett JM. What Is “WHO “? Myelodysplastic Syndromes Classification. *Clinical Leukemia*. 2008;2(1):20-7.
3. Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Jabbour N, Xie XY, Molldrem J, Barrett AJ, et al. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(4):979-87.
4. Stasi R, Pagano A, Terzoli E, Amadori S. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus erythropoietin for the treatment of cytopenias in patients with myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1999;105(1):141-8.
5. Kelaidi C, Park S, Brechignac S, Mannone L, Vey N, Dombret H, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leukemia research*. 2008;32(7):1049-53.
6. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83(1):71-86.
7. Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome (s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leukemia research*. 2003;27(2):95-120.
8. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. 1995.
9. Scott BL, Pasquini MC, Logan B, Wu J, Devine S, Porter DL, et al. Results of a phase III randomized, multi-center study of allogeneic stem cell transplantation after high versus reduced intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML): Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 0901. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2015.
10. List AF, Baer MR, Steensma DP, Raza A, Esposito J, Martinez-Lopez N, et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(17):2134-9.
11. Bunn HF. *Pathophysiology of blood disorders*: Mcgraw-hill; 2013.
12. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *The American journal of medicine*. 2012;125(7):S2-S5.

13. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;109(8):1536-42.
14. Cogle CR, Iannacone MR, Yu D, Cole AL, Imanirad I, Yan L, et al. High rate of uncaptured myelodysplastic syndrome cases and an improved method of case ascertainment. *Leukemia research*. 2014;38(1):71-5.
15. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(26):7121-5.
16. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *European journal of cancer*. 2012;48(17):3257-66.
17. Gologan R. Epidemiological data on myelodysplastic syndrome patients under 50 years in a single center of Romania. *Leukemia research*. 2010;34(11):1442-6.
18. Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, et al. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Annals of hematology*. 2013;92(1):1-9.
19. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):428-34.
20. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(21):1542-51.
21. Niemeyer CM, Kratz CP, Hasle H. Pediatric myelodysplastic syndromes. Current treatment options in oncology. 2005;6(3):209-14.
22. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003;17(2):277-82.
23. Hyde RK, Liu PP. GATA2 mutations lead to MDS and AML. *Nature genetics*. 2011;43(10):926.
24. Bagby GC, Lipton JM, Sloand EM, Schiffer CA. Marrow failure. *ASH Education Program Book*. 2004;2004(1):318-36.
25. Kelaidi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O, Raffoux E, Quesnel B, Guerci A, et al. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica*. 2010;95(6):892-9.

26. Strom SS, Gu Y, Gruschkus S, Pierce S, Estey E. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005;19(11):1912-8.
27. Rushton L, Schnatter A, Tang G, Glass DC. Acute myeloid and chronic lymphoid leukaemias and exposure to low-level benzene among petroleum workers. *British journal of cancer*. 2014;110(3):783-7.
28. Owen CJ, Toze CL, Koochin A, Forrest DL, Smith CA, Stevens JM, et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(12):4639-45.
29. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *British journal of haematology*. 2010;150(2):179-88.
30. Hahn CN, Chong C-E, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, Li X-C, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nature genetics*. 2011;43(10):1012.
31. Horwitz MS. GATA2 deficiency: flesh and blood. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(6):799-800.
32. Holme H, Hossain U, Kirwan M, Walne A, Vulliamy T, Dokal I. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2012;158(2):242-8.
33. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, Patel SY, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood*. 2011;118(10):2653-5.
34. Hirabayashi S, Strahm B, Urbaniak S, Karow A, Cseh A, Van Den Heuvel M, et al. Unexpected high frequency of GATA2 mutations in children with non-familial MDS and monosomy 7. *American Society of Hematology*; 2012.
35. Vas V, Senger K, Dörr K, Niebel A, Geiger H. Aging of the microenvironment influences clonality in hematopoiesis. *PloS one*. 2012;7(8).
36. Henry CJ, Marusyk A, DeGregori J. Aging-associated changes in hematopoiesis and leukemogenesis: what's the connection? *Aging (Albany NY)*. 2011;3(6):643.
37. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015;518(7540):552-5.
38. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011;478(7367):64-9.
39. Visconte V, Rogers HJ, Singh J, Barnard J, Bupathi M, Traina F, et al. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic

- syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(16):3173-86.
40. Wu S-J, Kuo Y-Y, Hou H-A, Li L-Y, Tseng M-H, Huang C-F, et al. The clinical implication of SRSF2 mutation in patients with myelodysplastic syndrome and its stability during disease evolution. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(15):3106-11.
 41. Payne EM, Virgilio M, Narla A, Sun H, Levine M, Paw BH, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del (5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(11):2214-24.
 42. Gadji M, Awe JA, Rodrigues P, Kumar R, Houston DS, Klewes L, et al. Profiling three-dimensional nuclear telomeric architecture of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia defines patient subgroups. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(12):3293-304.
 43. Delhommeau F, Dupont S, Valle VD, James C, Trannoy S, Masse A, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(22):2289-301.
 44. Matsuura S, Komeno Y, Stevenson KE, Biggs JR, Lam K, Tang T, et al. Expression of the runt homology domain of RUNX1 disrupts homeostasis of hematopoietic stem cells and induces progression to myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(19):4028-37.
 45. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2505.
 46. Steensma DP, Bennett JM, editors. *The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
 47. Noël P, Solberg Jr LA. Myelodysplastic syndromes: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1992;12(3):193-215.
 48. Choi J, Kim Y, Fujino M, Ito M. Significance of fetal hemoglobin-containing erythroblasts (F blasts) and the F blast/F cell ratio in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2002;16(8):1478-83.
 49. Kornberg A, Goldfarb A. Preleukemia manifested by hemolytic anemia with pyruvate-kinase deficiency. *Archives of internal medicine*. 1986;146(4):785-6.
 50. Lopez M, Bonnet-Gajdos M, Reviron M, Janvier D, Huet M, Salmon C. An acute leukaemia augured before clinical signs by blood group antigen abnormalities and low levels of A and H blood group transferase activities in erythrocytes. *British journal of haematology*. 1986;63(3):535-9.
 51. de Morphologie Hematologique GF. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and cksassufued. *Cancer*. 1987;60:1385-94.

52. Economopoulos T, Stathakis N, Maragoyannis Z, Gardikas E, Dervenoulas J. Myelodysplastic syndrome. *Acta haematologica*. 1981;65(2):97-102.
53. Shetty VT, Mundle SD, Raza A. Pseudo Pelger-Huet anomaly in myelodysplastic syndrome: hyposegmented or apoptotic neutrophil? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(4):1273-5.
54. Langenhuijsen M. Neutrophils with ring-shaped nuclei in myeloproliferative disease. *British journal of haematology*. 1984;58(2):227-30.
55. Linman JW, Bagby GC. The preleukemic syndrome: Clinical and laboratory features, natural course, and management. *Hemopoietic Dysplasias (Preleukemic States)*: Springer; 1997. p. 11-31.
56. Clark R, Smith S, Jacobs A. Myeloid surface antigen abnormalities in myelodysplasia: relation to prognosis and modification by 13-cis retinoic acid. *Journal of clinical pathology*. 1987;40(6):652-6.
57. Cech P, Markert M, Perrin L. Partial myeloperoxidase deficiency in preleukemia. *Blut*. 1983;47(1):21-30.
58. Schofield K, Stone P, Kelsey P, Leyland M, Stuart J. Quantitative cytochemistry of blood neutrophils in myelodysplastic syndromes and chronic granulocytic leukaemia. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*. 1983;1(2):92-6.
59. Elghetany MT, Peterson B, MacCallum J, Nelson DA, Varney JF, Sullivan AK, et al. Deficiency of neutrophilic granule membrane glycoproteins in the myelodysplastic syndromes: a common deficiency in 216 patients studied by the Cancer and Leukemia Group B. *Leukemia research*. 1997;21(9):801-6.
60. Ruutu P. Granulocyte function in myelodysplastic syndromes. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1986;36(S45):66-70.
61. Pamphilon D, Aparicio S, Roberts B, Menys V, Tate G, Davies J. The myelodysplastic syndromes-A study of haemostatic function and platelet ultrastructure. *Scandinavian journal of haematology*. 1984;33(5):486-91.
62. Rasi V, Lintula R. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1986;36(S45):71-3.
63. Mufti G, Figs A, Hamblin T, Oscier D, Copplestoni J. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *British journal of haematology*. 1986;63(1):143-7.
64. Anderson RW, Volsky DJ, Greenberg B, Knox SJ, Bechtold T, Kuszynski C, et al. Lymphocyte abnormalities in preleukemia—I. Decreased NK activity, anomalous immunoregulatory cell subsets and deficient EBV receptors. *Leukemia research*. 1983;7(3):389-95.
65. Kerndrup G, Meyer K, Ellegaard J, Hokland P. Natural killer (NK)-cell activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in primary preleukemic syndrome. *Leukemia research*. 1984;8(2):239-47.

66. Takagi S, Kitagawa S, Takeda A, Minato N, Takaku F, Miura Y. Natural killer-interferon system in patients with preleukaemic states. *British journal of haematology*. 1984;58(1):71-81.
67. Knox S, Greenberg B, Anderson R, Rosenblatt L. Studies of T-lymphocytes in preleukemic disorders and acute nonlymphocytic leukemia: in vitro radiosensitivity, mitogenic responsiveness, colony formation, and enumeration of lymphocytic subpopulations. 1983.
68. Epling-Burnette P, Painter J, Rollison D, Ku E, Vendron D, Widen R, et al. Prevalence and clinical association of clonal T-cell expansions in Myelodysplastic Syndrome. *Leukemia*. 2007;21(4):659-67.
69. Piva E, De Toni S, Caenazzo A, Pradella M, Pietrogrande F, Plebani M. Neutrophil NADPH oxidase activity in chronic myeloproliferative and myelodysplastic diseases by microscopic and photometric assays. *Acta haematologica*. 1995;94(1):16-22.
70. Delacrétaz F, Schmidt P-M, Piguet D, Bachmann F, Costa J. Histopathology of myelodysplastic syndromes: the FAB classification (proposals) applied to bone marrow biopsy. *American journal of clinical pathology*. 1987;87(2):180-6.
71. Fohlmeister I, Fischer R, Mödder B, Rister M, Schaefer H. Aplastic anaemia and the hypocellular myelodysplastic syndrome: histomorphological, diagnostic, and prognostic features. *Journal of clinical pathology*. 1985;38(11):1218-24.
72. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, Glnnai I, Ichimaru M. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*. 1986;63(4):665-9.
73. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(5):754-62.
74. Bellamy WT, Richter L, Sirjani D, Roxas C, Glinsmann-Gibson B, Frutiger Y, et al. Vascular endothelial cell growth factor is an autocrine promoter of abnormal localized immature myeloid precursors and leukemia progenitor formation in myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(5):1427-34.
75. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(9):3386-90.
76. Smith WB, Ablin A, Goodman JR, Brecher G. Atypical megakaryocytes in preleukemic phase of acute myeloid leukemia. *Blood*. 1973;42(4):535-40.
77. Della Porta M, Travaglino E, Boveri E, Ponzoni M, Malcovati L, Papaemmanuil E, et al. Minimal morphological criteria for defining bone

- marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2015;29(1):66-75.
78. Ribatti D, Polimeno G, Vacca A, Marzullo A, Crivellato E, Nico B, et al. Correlation of bone marrow angiogenesis and mast cells with tryptase activity in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2002;16(9):1680-4.
 79. Della Porta M, Malcovati L, Rigolin GM, Rosti V, Bonetti E, Travaglino E, et al. Immunophenotypic, cytogenetic and functional characterization of circulating endothelial cells in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008;22(3):530-7.
 80. Font P, Loscertales J, Benavente C, Bermejo A, Callejas M, Garcia-Alonso L, et al. Inter-observer variance with the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) following the 2008 WHO classification. *Annals of hematology*. 2013;92(1):19-24.
 81. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(5):937-51.
 82. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
 83. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40.
 84. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano F, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2671-7.
 85. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
 86. Sekeres M. How to manage lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2012;26(3):390-4.
 87. Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(21):4280-6.
 88. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1456-65.

89. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin+ granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *British journal of haematology*. 2003;120(6):1037-46.
90. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarrok A, Jankowska A, Hasrouni E, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia*. 2014;28(1):78-87.
91. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2011;25(7):1147-52.
92. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003;102(8):3025-7.
93. Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, Mufti GJ, Fenaux P, Jia C, et al. Development and validation of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2014;167(3):337-45.
94. Westers TM, Alhan C, Chamuleau ME, van der Vorst MJ, Eeltink C, Ossenkoppele GJ, et al. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(9):1779-84.
95. Saft L, Karimi M, Ghaderi M, Matolcsy A, Mufti GJ, Kulasekararaj A, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del (5q). *haematologica*. 2014;99(6):1041-9.
96. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2496-506.
97. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, De Castro CM, Deeg HJ, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2013;11(7):838.
98. Lindquist K, Danese M, Mikhael J, Knopf K, Griffiths R. Health care utilization and mortality among elderly patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of oncology*. 2011;22(5):1181-8.
99. Hellström-Lindberg E, Malcovati L, editors. Supportive care and use of hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Seminars in hematology*; 2008: Elsevier.

100. Oliva EN, Schey C, Hutchings AS. A review of anemia as a cardiovascular risk factor in patients with myelodysplastic syndromes. *American journal of blood research*. 2011;1(2):160.
101. Fakhry SM, Fata P. How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Critical Care*. 2004;8(2):S11.
102. Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2007;109(9):1705-14.
103. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del (5q) predict disease progression. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(15):1971-9.
104. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *British journal of cancer*. 2009;101(S1):S11-S4.
105. Bergmann OJ, Mogensen SC, Ellermann-Eriksen S, Ellegaard J. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(6):2269-74.
106. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):348-59.
107. Steensma DP, Stone RM. Practical recommendations for hypomethylating agent therapy of patients with myelodysplastic syndromes. *Hematology/Oncology Clinics*. 2010;24(2):389-406.
108. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes—coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005;352(6):536-8.
109. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*. 2007;31:S2-S6.
110. Chee CE, Steensma DP, Wu W, Hanson CA, Tefferi A. Neither serum ferritin nor the number of red blood cell transfusions affect overall survival in refractory anemia with ringed sideroblasts. *American journal of hematology*. 2008;83(8):611-3.
111. Leitch HA, Chan C, Leger CS, Foltz LM, Ramadan KM, Vickars LM. Improved survival with iron chelation therapy for red blood cell transfusion dependent lower IPSS risk MDS may be more significant in patients with a non-RARS diagnosis. *Leukemia research*. 2012;36(11):1380-6.
112. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(2):574-82.
113. Rigolin GM, Porta MD, Ciccone M, Bugli AM, Bragotti LZ, Mauro E, et al. In patients with myelodysplastic syndromes response to rHuEPO and G-CSF

- treatment is related to an increase of cytogenetically normal CD34+ cells. *British journal of haematology*. 2004;126(4):501-7.
114. Musto P, Matera R, Minervini MM, Checchia-de Ambrosio C, Bodenizza C, Falcone A, et al. Low serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 beta in myelodysplastic syndromes responsive to recombinant erythropoietin. *Haematologica*. 1994;79(3):265-8.
 115. Wallvik J, Stenke L, Bernell P, Nordahl G, Hippe E, Hast R. Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *European journal of haematology*. 2002;68(3):180-6.
 116. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2010;2010(1):338-47.
 117. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(4):1175-9.
 118. Negrin R, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. 1996.
 119. Steensma DP, Gattermann N. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2013;26(4):431-44.
 120. Steensma DP, Stone RM. Myelodysplastic syndromes. *Abeloff's Clinical Oncology*: Elsevier; 2020. p. 1798-820. e11.
 121. Steensma DP. The relevance of iron overload and the appropriateness of iron chelation therapy for patients with myelodysplastic syndromes: a dialogue and debate. *Current hematologic malignancy reports*. 2011;6(2):136-44.
 122. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood reviews*. 2011;25(1):17-31.
 123. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *International journal of hematology*. 2008;88(1):24-9.
 124. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology*. 2008;83(11):858-61.
 125. Di Tucci AA, Matta G, Deplano S, Gabbas A, Depau C, Derudas D, et al. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias. *haematologica*. 2008;93(9):1385-8.

126. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(26):5251-5.
127. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen U, et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *British journal of haematology*. 2010;149(2):244-9.
128. Sloand EM, Rezvani K, editors. *The role of the immune system in myelodysplasia: implications for therapy*. Seminars in hematology; 2008: Elsevier.
129. Yazji S, Giles F, Tsimberidou AM, Estey E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Antithymocyte globulin (ATG)-based therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2003;17(11):2101-6.
130. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *British journal of haematology*. 2003;120(4):679-84.
131. Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*. 2012;157(3):312-20.
132. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, Choudhary DR, Mahapatra M, Saxena R, et al. Cyclosporin A in myelodysplastic syndrome: a preliminary report. *Annals of hematology*. 2005;84(9):565-8.
133. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, Uchiyama T, Mori H, Tomonaga M, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leukemia research*. 2003;27(9):783-8.
134. Moreno-Aspitia A. N998B: multicenter phase II trial of thalidomide (Thal) in adult patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 2002;100:96a.
135. Zorat F, Shetty V, Dutt D, Lisak L, Nascimben F, Allampallam K, et al. The clinical and biological effects of thalidomide in patients with myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2001;115(4):881-94.
136. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(14):3765-76.
137. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, Wride K, Knight R, Raza A, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(36):5943.

138. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(1):86-93.
139. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(14):3361-9.
140. de Vos D, editor *Epigenetic drugs: a longstanding story*. Seminars in oncology; 2005: Elsevier.
141. Palii SS, Van Emburgh BO, Sankpal UT, Brown KD, Robertson KD. DNA methylation inhibitor 5-Aza-2'-deoxycytidine induces reversible genome-wide DNA damage that is distinctly influenced by DNA methyltransferases 1 and 3B. *Molecular and cellular biology*. 2008;28(2):752-71.
142. Baer MR, Gojo I. Novel agents for the treatment of acute myeloid leukemia in the older patient. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(3):331-5.
143. Garcia-Manero G. Demethylating agents in myeloid malignancies. *Current opinion in oncology*. 2008;20(6).
144. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The lancet oncology*. 2009;10(3):223-32.
145. Daskalakis M, Nguyen TT, Nguyen C, Guldberg P, Köhler G, Wijermans P, et al. Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(8):2957-64.
146. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(8):1211-8.
147. Prébet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3322.
148. Jabbour E, Garcia-Manero G, Batty N, Shan J, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy. *Cancer*. 2010;116(16):3830-4.
149. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, Baer MR, Sekeres MA, Roboz GJ, et al. Overall survival and subgroup analysis from a randomized phase III study of intravenous rigosertib versus best supportive care (BSC) in patients (pts)

with higher-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) after failure of hypomethylating agents (HMAs). American Society of Hematology Washington, DC; 2014.

150. Komrokji RS, Raza A, Lancet JE, Ren C, Taft D, Maniar M, et al. Phase I clinical trial of oral rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2013;162(4):517-24.
151. Singh V, Sharma P, Capalash N. DNA methyltransferase-1 inhibitors as epigenetic therapy for cancer. *Current cancer drug targets*. 2013;13(4):379-99.
152. Coral S, Parisi G, Nicolay HJ, Colizzi F, Danielli R, Fratta E, et al. Immunomodulatory activity of SGI-110, a 5-aza-2'-deoxycytidine-containing demethylating dinucleotide. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2013;62(3):605-14.
153. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged > 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007;110(2):345-52.
154. de la Rubia J, Regadera AI, Martín G, Cervera J, Sanz GF, Martínez JA, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leukemia research*. 2002;26(8):725-30.
155. Marcondes M, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): when, how and for whom? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2008;21(1):67-77.
156. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, Deeg HJ, Engelhardt C, Heptinstall KV, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(2):137-72.
157. Hahn T, McCarthy Jr PL, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2437.
158. Pollyea D, Artz A, Stock W, Daugherty C, Godley L, Odenike O, et al. Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(11):1027-32.
159. Campregher P, Gooley T, Scott B, Moravec C, Sandmaier B, Martin P, et al. Results of donor lymphocyte infusions for relapsed myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(10):965-71.
160. Barrett AJ, Savani BN, editors. *Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome*. Seminars in hematology; 2008: Elsevier.

161. Wattel E, Solary E, Leleu X, Dreyfus F, Brion A, Jouet J, et al. A prospective study of autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation after intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1999;13(4):524-9.
162. Viola A, Falco C, D'Elia R, D'Amico MR, Vicari L, Tambaro FP, et al. An antecedent diagnosis of refractory anemia with excess blasts has no influence on mobilization of peripheral blood stem cells and hematopoietic recovery after autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *European journal of haematology*. 2007;78(1):41-7.
163. Invernizzi R, Quaglia F, Della Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2015;7(1).
164. Bonadies N, Feller A, Rovo A, Ruefer A, Blum S, Gerber B, et al. Trends of classification, incidence, mortality, and survival of MDS patients in Switzerland between 2001 and 2012. *Cancer epidemiology*. 2017;46:85-92.
165. Mashima K, Ikeda T, Kawaguchi S-i, Toda Y, Ito S, Ochi S-i, et al. Comparison of blast percentage calculated based on bone marrow all nucleated cells and non-erythroid cells in myelodysplastic syndromes with erythroid hyperplasia. *Annals of hematology*. 2019;98(5):1127-33.
166. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinicohematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turkish Journal of Hematology*. 2018;35(2):109.
167. Castelli R, Schiavon R, Deliliers GL. The impact of anaemia, transfusion dependency, comorbidities and polypharmacy in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Medical Oncology*. 2018;35(3):33.