



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**MYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA DİĞER
RİSK FAKTÖRLERİ VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN
HASTALIK PROGRESYONUNA ETKİSİ, TEK MERKEZ
SONUÇLARI**

(Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Dr. Emine Gültürk

İstanbul – 2013

T.C.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

**MYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA DİĞER RİSK
FAKTÖRLERİ VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN HASTALIK
PROGRESYONUNA ETKİSİ, TEK MERKEZ SONUÇLARI**

(Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Dr. Emine Gültürk

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Teoman SOYSAL

İstanbul – 2013

ÖNSÖZ

Öncelikle hematoloji eğitimim boyunca motivasyonumu kaybedip sendelediğim her anda, motivasyonumu tazelememe yardımcı olan, tezimin hazırlanışı sırasında bilgi ve tecrübeleri, desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan, tez danışmanım değerli hocam, kıymetli büyüğüm, üstadım Prof. Dr. Teoman Soysal'a,

Hematoloji eğitimim süresince edindiğim bilgilerin olgunlaşmasında desteklerini aldığım, ufkumun tazelenmesine vesile olan değerli hocalarım Prof. Dr. Yıldız Aydın, Prof. Dr. Burhan Ferhanoğlu, Prof. Dr. Zafer Başlar, Doç Dr. Şeniz Öngören'e,

Eğitimim sırasında mesleki birikimime katkılarıyla birlikte, bilgi ve nezaketleriyle üzerimde çok ciddi emekleri olan tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi öğretim üyesi hocalarıma,

Yol arkadaşlarım, kardeşlerim tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Servis ve polikliniklerde özveri ile çalışan, yoğun iş temposuna rağmen nezaket ve güleryüzlülüktten ödün vermeyen tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi birçok şeyi öğrenmemize vesile olan, bizlere çok şey katan hastalarım ve yakınlarıma,

Ayrıca hayat yolunda benden desteklerini hiç esirgemeyen sevgili anneme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Emine GÜLTÜRK

İstanbul, 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. MYELODİSPLASTİK SENDROM	3
1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2. Patogenez	4
3. Sınıflandırma	6
4. Klinik Bulgular ve Tanı	10
5. Prognostik faktörler	12
6. Tedavi	19
B. KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ	20
III. GEREÇ VE YÖNTEM	23
IV. BULGULAR	25
V. TARTIŞMA	42
VI. ÖZET	46
VII. İNGİLİZCE ÖZET	48
VIII. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR VE SİMGELER

ALIP:.....	Olgunlaşmamış öncülerin anormal yerleşimi
AML:.....	Akut Myeloid Lösemi
DNA:.....	Deoksirübo Nükleik Asit
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
EPO:.....	Eritropoetin
EUMNET	European Myelofibrosis Network
FAB:.....	Fransız-Amerikan-İngiliz İşbirliği Grubu
G-CSF:.....	Granülosit koloni uyarıcı faktör
IF:.....	İnterferon
IL:.....	İnterlökin
IMRAW.....	The International MDS Risk Analysis Workshop
IPSS:.....	Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
IPSS-R:.....	Gözden geçirilmiş IPSS
KMML.....	Kronik Myelomonositik Lösemi
MDACC.....	MD Anderson Kanseri Merkezi
MDS.....	Myelodisplastik Sendrom
MDS-F.....	Fibrozisle Seyreden MDS
MDS-h.....	Hiposellüler MDS
MDS/MPN.....	Myelodisplastik/ myeloproliferatif neoplaziler
MDS-U.....	Sınıflandırılmayan MDS
MF:.....	Myelofibrozis
MPN.....	Myeloproliferatif Neoplazm
MPSS.....	MD Anderson Kanseri Merkezi prognostik skorlama sistemi
PMF.....	Primer Myelofibrozis
RA.....	Refrakter Anemi

RAEB..... Artmış Blastlı Refrakter Anemi
RAEB-t..... Transformasyonlu Artmış Blastlı Refrakter Anemi
RARS..... Halka Sideroblastlı Refrakter Anemi
RARS-T:..... Trombositozla birlikte RARS
RCMD..... Çok seride displazi ile seyreden refrakter sitopeni
RCUD..... Tek Seride Displazi ile Seyreden Refrakter Sitopeni
RN:.....Refrakter Nötropeni
RT:.....Refrakter Trombositopeni
t-MDS..... Tedavi sonrası gelişen MDS
TGF..... Transforme edici büyüme faktörü
TNF αTümörnekroze edicifaktör α
WHO:.....Dünya Sağlık Örgütü
WPSS:.....WHO tabanlı Prognostik Skorlama Sistemi

TABLOLAR:

Tablo 1: FAB sınıflaması ve morfolojik özellikler.....	6
Tablo2: 2008 MDS DSÖ sınıflandırmasında periferik kan ve kemik iliği bulguları..	8
Tablo3: Myelodisplastik Sendromda Morfolojik Anormallikler.....	11
Tablo 4. Myelodisplastik Sendromda IPSS.....	13
Tablo 5. IPSS sağkalım ve AML'ye dönüşüm.....	13
Tablo 6. Myelodisplastik Sendromda IPSS-R.....	14
Tablo 7: IPSS-R için sitogenetik risk grupları.....	14
Tablo 8. IPSS-R sağkalım ve AML'ye dönüşüm.....	14
Tablo 9. Myelodisplastik sendromda WPSS.....	15
Tablo 10. WPSS sağkalım ve AML'ye dönüşüm.....	15
Tablo 11.MDS'de MPSS ve MPSS risk gruplarında ortalama sağkalım.....	16
Tablo 12. ECOG Performans Skalası.....	16
Tablo 13. IPSS, WPSS ve MPSS sınıflamalarının avantaj ve kısıtlılıkları.....	17
Tablo 14. MDS'de kötü prognostik özellikler.....	19
Tablo 15. Literatüre uyarlanmış EUMNET kemik iliği fibrozisi evreleme sistemi.....	21
Tablo 16. Demografik Özellikler.....	25
Tablo 17. ECOG Performans Skoruna Göre Hastaların Dağılımı.....	26
Tablo 18. Hemogram ve Biyokimya Ölçümlerinin Dağılımı.....	26
Tablo 19. Kemik İliği Ölçütlerinin Dağılımı	28
Tablo 20. WHO ve FAB Sınıflarına Göre MDS Tipi.....	28

Tablo 21. Tedavi Dağılımı.....	30
Tablo 22. IPSS, IPSS-r, WPSS ve MPSS Skorları ve Risk Gruplarına Göre Hasta Dağılımı.....	33
Tablo 23. Fibrozis derecesi.....	33
Tablo 24. Farlı FAB MDS tiplerinde IPSS skorlarına göre ile fibrozis derecesi.....	34
Tablo 25. WHO MDS tiplerinde WPSS skorlarına göre ile fibrozis derecesi.....	34
Tablo 26. Takip süresi, Mortalite, kemik iliği yetersizliği bulguları, AML'ye dönüşüm.....	35
Tablo 27. Yaş ve cinsiyete ile progresyon ilişkisi.....	36
Tablo 28. ECOG performans skoru, fibrozis derecesi ve sitogenetik ile progresyon ilişkisi.....	37
Tablo 29. IPSS skoru ile progresyon ilişkisi.....	38
Tablo 30. IPSS-R skoru ile progresyon ilişkisi.....	39
Tablo 31. WPSS skoru ile progresyon ilişkisi.....	40
Tablo 32. MDACC skoru ile progresyon ilişkisi.....	41

ŞEKİLLER:

Şekil 1. Kemik iliği hücreselliliği dağılımı.....	27
Şekil 2.Displazi dağılımı.....	27
Şekil 3. FAB ve WHO'ya göre MDS gruplarının dağılımı.....	29
Şekil 4.Sitogenetik grupları dağılımı.....	29
Şekil 5. IPSS risk grupları dağılımı.....	31
Şekil 6. . IPSS-R risk grupları dağılımı.....	31
Şekil 7. . WPSS risk grupları dağılımı.....	32
Şekil 8. MDACC risk grupları dağılımı.....	32
Şekil 9. ECOG performans skoruna göre progresyon dağılımı.....	36
Şekil 10. Fibrozis derecesine göre progresyon dağılımı.....	37
Şekil 11. IPSS skorlarına göre progresyon dağılımı.....	38
Şekil 12. IPSS-R skorlarına göre progresyon dağılımı.....	39
Şekil 13. WPSS skorlarına göre progresyon dağılımı.....	40
Şekil 14. MDACC skorlarına göre progresyon dağılımı.....	41

I. GİRİŞ VE AMAÇ

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

MDS tanımlamaları 80 yılı aşkın bir süredir var olmasına rağmen, yaklaşık 30 yıldır morfolojik sınıflandırma uygulanılmaya başlanmıştır. 1976'da Fransız-Amerikan-İngiliz İşbirliği Grubu (FAB), MDS olarak tanımladığı bir grup hastalığı AML'den ayırmak için ilk tanı ve sınıflandırma rehberini oluşturmuş, 1982'de yeni alt tiplerin eklenmesi ile bu sınıflandırma son şeklini almıştır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), prognostik kullanılabilirliği güçlendirmek için FAB kriterlerinde değişiklikler ile 2001 yılından bu yana yaygın olarak kullanılan ve 2008 yılında güncellenen sınıflandırma sistemini geliştirmiştir (3).

MDS ileri yaş hastalığıdır, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yaş gruplarında sıklığı 100.000 de 3-5'dir (4). Ülkemizde henüz sıklığı belirleyecek geniş epidemiyolojik veri bulunmamaktadır.

MDS'li pek çok hastada etiyolojiyi belirlemek olası değildir. Genetik, çevresel faktörler, radyasyon, toksinler, alkileyici ilaçlar gibi etkenlerin maruziyetine sekonder ortaya çıkabilir (5-9). Hastalar tipik olarak değişik derecelerde sitopeniler ile prezente olup, çoğu transfüzyon bağımlı, kanama veya enfeksiyona duyarlı hale gelir. Bu sendromların doğal seyri, birkaç hafta içinde gelişen ani düşüş ile yıllarca süren ılımlı sitopenilerle giden klinik bir durum arasında değişir.

MDS olgularının belirgin klinik, patolojik ve sitogenetik heterojenliği vardır. Olguların üçte ikisi kemik iliği yetersizliği ve lösemik dönüşüm ile kaybedilirken geri kalan üçte biri sendrom ile doğrudan ilişkili olmayan nedenlerle kaybedilir (10).

Tedavi kararlarının optimize edilmesi için prognostik özelliklerin çok yakından incelenmesi gereklidir.

MDS’de sağ kalım ve AML’ye dönüşümü öngördürebilecek çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiş olup genel olarak kemik iliği blast yüzdesi, karyotip ve sitopeni sayılarını (Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi: IPSS), veya bu değişkenlere ek olarak transfüzyon bağımlılığını (WHO sınıflandırma tabanlı Prognostik Puanlama Sistemi: WPSS) içermektedirler (3,11,12).

Hasta ile ilişkili kronik komorbid durumlar, zayıf performans durumu ve çeşitli anormal organ fonksiyonlarının da sağ kalımı etkilemesi muhtemeldir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, kemik iliği fibrozisi MDS hastalarında kötü sonuçlarla ilişkili ek bilgi sağlar (13-15). Fibrozisin prognostik önemi, IPSS ve diğer prognostik skorlama sistemlerinden bağımsız bulunmuştur (13-17). Kemik iliği fibrozisi riski çeşitli MDS alt tipleri arasında belirgin farklı olup ölümcül kemik iliği yetmezliğine daha hızlı ilerleyerek agresif seyir göstermesi nedeniyle tanı, prognoz ve tedavide dikkate alınmalıdır (16).

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen MDS hastalarında, kemik iliği fibrozisi ile diğer risk faktörlerinin hastalık prognozuna etkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. MYELODİSPLASTİK SENDROM:

1. Tanımı ve Epidemiyolojisi:

Myelodisplastik sendromlar, ilerleyici sitopeni ile beraber, bir veya daha fazla kemik iliği hücre serisinde displastik değişiklikler sonucu gelişen, inefektif hematopoez ile karakterize bir grup klonal hematopoetik hastalıktır.

MDS tanımlamaları 80 yılı aşkın bir süredir mevcuttur. 1938 yılında Rhoades ve Barker (18), herhangi bir sistemik bozuklukla ilgili olmayan refrakter anemili (RA) 60 hasta bildirmiş, Hamilton-Paterson daha sonra, AML gelişme riskini belirtmek için RA yerine *prelösemik anemi* terimini ortaya atmıştır (19). *Prelösemi* terimi 1953 yılında Block ve arkadaşları tarafından bir ya da daha fazla sayıda refrakter sitopenisi olan ve hastalıkları lösemiye dönüşüm potansiyeli içeren hastaları açıklamak için kullanılmıştır (20). Bjorkman, lösemik dönüşümün ender olduğu, kemik iliğindeki halka sideroblastlarla ilişkili olan RA vakalarını tarihsel kayda geçirmiştir (21).

Bin dokuz yüz altmış üç yılında Rheingold ve arkadaşları, subakut bir klinik seyir ile *smoldering lösemi* olarak tanımlanan kemik iliği blastlarının değişken bir yüzdesi ile karakterize lösemi varyantını açıklamıştır (22). Bin dokuz yüz yetmişlerde kronik myelomonositik lösemi (KMML) ayrı bir prelösemik sendrom olarak tanımlanmıştır (23-25). Dreyfus'un (26), RA ile birlikte normalden daha yüksek kemik iliği blast yüzdesi sergileyen hastaların daha hızlı bir şekilde hematolojik kötüleşme yaşadıkları konusunda, gelecekteki gelişmelere temel oluşturan gözlemi, prognostik evreleme sistemlerinde kullanılmaya devam eden, klinik davranış içerisindeki farkları tahmin etmeye yarayan tekrarlanabilen bir ölçüm olarak doğru çıkmıştır.

Bin dokuz yüz yetmiş altı yılında FAB İşbirliği Grubu ilk olarak, artmış blastları olan refrakter anemi (RAEB) ve KMML'nin prelösemik sendromları için tanı kriterlerini oluşturmuştur (2). Bin dokuz yüz seksen ikide FAB, MDS olarak tanımladıkları bir grup hastalığı AML'den ayırmak için ilk tanı ve sınıflandırma

rehberini oluşturmuştur (1). WHO, 2001'den bu yana geniş ölçüde kullanılan ve 2008'de güncellenen sınıflandırma sisteminde, prognostik yararını güçlendirmek için FAB kriterlerinde değişiklikler yapmış olup günümüzde her ikisi de kullanılmaktadır.

MDS insidansı tam olarak bilinmemektedir. AML'ye benzer şekilde, risk, yaşla birlikte artar. Avrupa'da yapılan bir vaka kontrollü çalışmada, 100.000 kişideki yıllık insidansın, 50 yaş altı grup için 0,5; 50-59 yaş arasındaki grup için 5,3; 60-69 yaş arası için 15; 70-79 yaş arasındaki grup için 49 ve 80 yaş üstü için 89 olduğu tahmin edilmiştir (27). Aul ve arkadaşları (28) MDS için yıllık olarak kabaca 100.000'de 4,1; AML için ise 2,1 şeklinde bir insidans raporlamıştır. Birçok serideki medyan yaş ~65'tir ve vakaların çoğunda bir erkek üstünlüğü bulunmaktadır. Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması nadirdir. Siyah veya Asyalılardan ziyade beyaz ırkta daha sık görülür (29-34).

MDS primer bir hastalık olarak görülebilmekle birlikte genetik, çevresel faktörler, radyasyon, toksinler ve alkileyicilerle tedavi sonrası (t-MDS) sekonder olarak da ortaya çıkabilir (5-9).

2. Patogenezi:

MDS patogenezi net değildir. Otoimmün aracılı kemik iliği baskılanması, kemik iliği mikro-çevresine ait bozukluklar, sitokin sinyal anomalileri gibi pek çok faktörün bir arada olması; kemik iliğinde normal ve malign hücrelerin bir arada bulunması ve MDS'ye özgü stabil hücre serileri olmaması hastalık patogenezi çalışmalarını zorlaştırır (35).

MDS patogenezi multifaktöriyeldir. Başlangıçta hematopoetik kök hücrede meydana gelen genetik bir olay, MDS klonunun oluşmasına ve böylece morfolojik displazi, hücresel fonksiyon bozukluğu ve proliferasyon artışına yol açar. Bu başlangıç olayı tam tanımlanmamıştır ancak somatik DNA hasarı, defektif DNA onarımı, bozulmuşimmünolojik yanıt ve hücre sinyal iletim bozukluğu, bu süreçten sorumlu olan mekanizmalardır. İlave olarak, başlamış olan klonal bozukluğun, genetik instabiliteye yol açtığına ve ilave genetik bozukluklara yatkınlığı arttırdığına inanılır. Bu mutant klonun çoğalmasının sonraki aşamasında ilerleyici hücresel

fonksiyon bozukluğu ve apoptozis (programlanmış hücre ölümü) meydana gelir. Bozulmuş hücrel farklılaşma ve maturasyona eşlik eden bozulmuş apoptozis MDS'nin karakteristik sitopenilerine katkıda bulunur (36). Dolaşım kanında hücre sayıları normalden az iken paradoksik olarak kemik iliği hipersellülerdir. Bu, kemik iliğinde yapılan hücrelerin, dolaşıma çıkmadan, yine burada yıkıldığını gösterir. Bu duruma inefektif hematopoez denir ve apoptozise bağlıdır. Kemik iliği mikro-çevresinin hematopoetik hücreleri etkilediği gibi, hematopoetik kök hücrelerin intrinsek anormallikleri de hastalığa katkıda bulunur (37).

Düşük riskli veya erken evre MDS'de aşırı apoptozis baskındır. Artan apoptozis inhibitör sitokinlerin (tümör nekrozis faktör α -TNF α - gibi) artışı ile birlikte (38). Hematopoetik öncülerin gelişme ve olgunlaşmasını inhibe eden TNF- α , interleukin (IL)-6, transforme edici büyüme faktörü (TGF) β , interferon (IF) γ ve Fas ligandı gibi proapoptotik diğer sitokinlerin üretimini ve salgılanmasını artabilir. Eritropoetin (EPO) ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi büyüme faktörlerinin kullanımının, bazı hastalarda apoptozis oranını azalttığı gösterilmiştir (39-41). İleri evre MDS'de ise onkojen aktivasyonu ve tümör supresör gen inaktivasyonu baskındır (42).

Transkripsiyonel faktörlerde mutasyonlar MDS gelişimine yol açan sık görülen mekanizmalardandır. RUNX1 geninde delesyon, lenfoid öncülerde azalma, myeloid öncülerde artma ve defektif trombosit maturasyonuna yol açar. EVI1 eritroid farklılaşmayı inhibe etmekte olup overekspresyonu, defektif eritropoez ve trombopoez meydana getirir. P21 ve Bax hücre siklus ve apoptozis düzenleyici genleri için transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon görür. P53, hücrel yaşlanma, hücre siklus kontrol noktası ve apoptozisle ilişkili bir tümör supresör genidir. P53 kaybı hücreleri apoptozise ve hücre ölüm sinyallerine daha dirençli yapar. Böylece transformasyona yatkınlık artar. Kötü prognozlu yüksek riskli MDS ve tedaviye kötü yanıtla ilişkilidir. Mutasyonu MDS' de %10 görülür. Sekonder MDS' de sıklığı artar (43).

Sinyal transdüksiyonu mutasyonları aracılığı ile oluşan proliferatif sinyaller MDS gelişime katkıda bulunabilir. RAS mutasyonları proliferasyon avantajı veya uzamış büyüme sinyalleri meydana getirir. CBL geni inaktivasyonu reseptör sinyal

komplekslerinde akümülayona yol açar, bu da büyüme sinyali artırır ve proliferasyon artışına yol açar (43).

Epigenetik modifikasyonlar da MDS patogeneze katkıda bulunur. MDS’de DNA metilasyonu ile P15INK4b gibi hücre siklus düzenleyicilerini de içeren birçok gende sessizleşme meydana gelmektedir. Artmış metilasyon kötü prognostiktir (43). Son olarak, bu anormal klonun, biriken genetik hasarlarla birlikte devam eden genişlemesi ve kritik hedeflerdeki değişimler neoplastik dönüşüme yol açabilir (36).

MDS’nin diğer bir önemli özelliği hücresel fonksiyonlarda bozulmadır. Eritroid öncülerin EPO’ya azalmış yanıtı anemiye katkıda bulunabilir (44). Ayrıca MDS’de olgun farklılaşmış hücrelerin fonksiyon kusurları da gözlenmiştir. Olgun granülositlerin miyeloperoksidaz aktivitesi azalmış ve trombositlerin agregasyon özellikleri bozulmuş olabilir (45-48).

3. Sınıflandırma:

MDS, 1982 yılında FAB sınıflandırma sistemine göre 5 majör gruba ayrıldı: RA, Halka Sideroblastlı refrakter sitopeni (RARS), RAEB, transformasyonlu RAEB (RAEB-T) ve KMML (1).

FAB sınıflandırması temel olarak, periferik kan ve kemik iliğindeki blast yüzdesi, kemik iliğinde halka sideroblastların varlığı, periferik kanda monositlerin mutlak sayısı kriter alınarak yapıldı (1,49) (Tablo 1).

Tablo 1: FAB sınıflaması ve morfolojik özellikler

TİP	Görülme sıklığı (%)	Kİ’de blast (%)	Ki Halka Sideroblast (%)	Periferik Monositoz (>1000/mm ³)	AML’ye dönüşüm(%)
RA	15-30	<5	<15	Nadir	10
RARS	10-15	<5	≥15	Nadir	5
RAEB	25-30	5-20	Değişik	Nadir	45
RAEB-t	20-29	20-29	Değişken	Değişken	60
KMML	10-20	<20	Değişken	Artmış	15

FAB sınıflamasının yetersiz kaldığı durumları göz önünde bulunduran bilim adamları 2001 yılında WHO bünyesinde toplanmışlar ve yeni bir sınıflama sistemi oluşturmuşlar (50,51). İki bin sekiz yılında ise bu sınıflama sistemi yeniden düzenlenmiştir (52,53) (Tablo 2).

MDS 2008 WHO sınıflandırmasına göre RA, refrakter nötropeni (RN) ve refrakter trombositopeni (RT), tek seride displazi içeren refrakter sitopeni (RCUD) grubuna dahil edilmiş ayrıca sınıflandırılmayan MDS (MDS-U) grubu ilave edilmiştir. MDS-U grubunu (54):

- RCUD veya çok seride displazi ile birlikte refrakter sitopeni (RCMD)'ye uyan fakat periferik kanda %1 blast olan hastalar (periferik kan blast tipi)
- RCUD olup pansitopenik olan hastalar (RCUD / pansitopenik tip)
- Sitopeni(ler), periferik kanda <%1, kemik iliğinde <%5 blast, bir veya daha fazla myeloid seride <%10 displazi olup sitogenetik anormalliğe sahip olan hastalar (sitogenetik anormallikli tip) oluşturmaktadır.

WHO 2008 sürümünde kemik iliğinde <%5 blast olsa bile periferik kanda %2-4 blast olan vakalar RAEB-1, periferik kanda %5-19, kemik iliğinde %10-19 blast olan veya Auer rod olan vakalar RAEB-2 kabul edilmektedir. KMML ve trombositozla birlikte RARS (RARS-T), myelodisplastik/myeloproliferatif (MDS/MPH) hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. KMML iki gruba ayrılmıştır. KMML-1'de blast ve promonositlerin toplamı perifer kanında <%5, kemik iliğinde <%10 iken, KMML-2'de periferik kanda >%5, kemik iliğinde >%10'dur (53,54).

FAB sınıflamasına göre MDS-U blast tipi, perifer kanında %1 blast olması nedeniyle RAEB kabul edilmekteydi. Yine FAB sınıflamasına göre MDS-U sitogenetik anormallikli tip, displazi kriterleri uygun olmadığı için MDS kabul edilmiyordu.

Tablo2:2008 MDS WHO sınıflandırmasında periferik kan ve kemik iliği bulguları

Hastalık	Kan bulguları	Kemik iliği bulguları
RCUD: RA RN RT	Tek veya iki seride sitopeni Blast yok veya <%1	Tek seride displazi: Bir myeloid seride hücrelerin >%10 Blast <%5 Eritroid prekürsörlerin <%15 halka sideroblast
RARS	Anemi Blast yok	Eritroid prekürsörlerin >%15 halka sideroblast Sadece eritroid displazi Blast <%5
RCMD	Sitopeni(ler) Blast yok veya <%1 Auer rod yok Monosit <1x10 ⁹ /L	İki veya daha fazla myeloid seride hücrelerin >%10 displazi Blast <%5 Auer rod yok ±%15 halka sideroblast
RAEB-1	Sitopeni(ler) <%5 blast Auer rod yok Monosit <1x10 ⁹ /L	Tek veya daha fazla seride displazi Blast %5-9 Auer rod yok
RAEB-2	Sitopeni(ler) %5-19 blast + Auer rod Monosit <1x10 ⁹ /L	Tek veya daha fazla seride displazi Blast %5-19 + Auer rod
MDS-U	Sitopeni(ler) <%1 blast	Bir veya daha fazla myeloid seride <%10 displazi olup MDS düşündürecek rekürren kromozomal anormallik olması Blast <%5
İzole del (5q)	Anemi Genellikle normal veya artmış trombosit sayısı Blast yok veya <%1	Hipolobe nükleuslu normal veya artmış megakaryositler Blast <%5 İzole del(5q) sitogenetik anormalliği Auer rod yok

FAB ve WHO sınıflaması arasındaki farklar: (1, 49-54)

a. WHO sisteminde RA ve RARS sadece eritroid seriyile sınırlı (granülosit ve megakaryositer seriyi etkilemeyen) displastik değişiklikleri kapsamaktadır. Bu hastalarda genellikle sağ kalım uzundur ve lösemiye dönüşüm riski düşüktür.

b. WHO sınıflamasında RCMD kemik iliğinde %5 ten daha az blastı olan ve iki veya daha fazla hücre dizisinde displastik değişikliklerin gözlemlendiği olguları tanımlar. Halka sideroblastlar bulunabilir. Bu hastalarda sağ kalım sadece eritroid seride displazi görülen RA ve RARS olgularına göre daha kısadır.

c. RAEB, WHO sınıflamasında blast oranı ve Auer rod varlığına göre RAEB-1 ve RAEB-2 olmak üzere ikiye ayrılır. Sıklıkla birden fazla hücre dizisinde displazi vardır. RAEB’li hastaların sağ kalım süresi RA, RARS, RCMD’ye göre daha kısadır. FAB sınıflamasında yer alan RAEB-t WHO sınıflamasında yer almamaktadır. WHO sisteminde bu kategoriye giren olgular AML olarak sınıflandırılmaktadır. AML tanısı için blast oranı %30’dan %20’ye indirilmiştir.

d. Daha önce bir malignite nedeniyle kemoterapi almış hastalarda ortaya çıkan myelodisplazi WHO sınıflamasında akut myeloid lösemi başlığı altında yer almaktadır. Bu grup hastalık tedaviye bağımlı MDS olarak adlandırılmaktaydı.

e. AML’ye özgü inversiyon 16, t(8,21) veya t(15,17)’den birine sahip olan hastalar, blast sayısı düşük olsa bile AML olarak sınıflandırılır. Daha önce, bu hastalar blast sayıları %30’un altında ise MDS olarak sınıflandırılmaktaydı.

f. WHO sisteminde 5q-sendromu ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır. Bu kategori, sağ kalım süreleri göreceli olarak daha uzun olan ve 5. kromozomun uzun kolunda delesyon (5q-) bulunan hastaları kapsamaktadır.

g. KMML WHO sınıflamasında MDS alt tipi olmaktan çıkarılmış ve MDS/MPN adı altında yeni bir hastalık kategorisi içinde yer almıştır.

h. Tanımlanan hiçbir kategoriye uymayan myelodisplazi olguları sınıflandırılmayan MDS (MDS-U) adı altında toplanmıştır.

4. Klinik bulgular ve tanı:

MDS’li hastaların başvuru sırasındaki belirtileri ve klinik bulguları genellikle periferik sitopenilerle ilgili olup hastalığa özgü değildir. Hastalar genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar, kanama, kolay çürük oluşumu, ilerleyici yorgunluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, baş dönmesi şikayetleri ile doktora başvururlar (55,56). Birçok hasta ise asemptomatiktir ve başka bir nedenle yapılan kan sayımında nötropeni, anemi, trombositopeni veya üçünün bir kombinasyonu saptanarak başvurulabilir.

MDS’nin fizik muayene bulguları spesifik olmayıp solukluk, trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle peteşi, purpura veya diğer kanama bulguları gözlenebilir. Hematomegali, splenomegali ve lenfadenopati nadiren görülebilir (55,56).

Otoimmün ve romatolojik bulgular nadir olmasına karşın MDS seyrinde gözlenebilir (57,58). Hastalarda akut seronegatif oligoartrit veya poliartritin yanı sıra, kutanöz vaskülit, polimiyozit, periferik nöropati belirtileri ortaya çıkabilir (59-61). Erken dönemde ateş, poliartrit, polikondrit, plörit, perikardit, hatta hemolitik anemi gibi lupus benzeri bulgular gözlenebilir (62-65). Bu paraneoplastik süreçler, kortikosteroidler gibi immunsupresif ajanlara duyarlıdır (66).

Monozomi 7 taşıyan hastalarda diabetes insipidus geliştiği bildirilmiştir (67).

MDS’de cilt bulguları oldukça nadirdir. Ateş ve artraljinin eşlik ettiği, boyun yüz ve üst ekstremitelerde gözlenen ağrılı plak benzeri lezyonlarla karakterize Sweet sendromu (nötrofilik dermatoz) en sık gözlenen cilt bulgusudur (68). Diğer cilt bulgularından olan monositik infiltrasyonlar KMML’de gözlenirken, kloroma veya granülositik sarkom AML’ye dönüşüm düşündürür (69).

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

Kan ve kemik iliği aspirasyon yaymaları ile hücreler displazi açısından değerlendirilir. Eritroid, myeloid ve megakaryositik serilerden en az birinde ve en az

%10 hücrede displazi olması ile ilgili seri(ler) displastik kabul edilir (32,70,71) (Tablo3). Displazi görülmesi hastalığın varlığını telkin edebilir fakat spesifik değildir. Megaloblastik anemi, arsenik, alkol gibi toksinlere maruziyet, sitotoksik ve büyüme faktörleri ile tedavilerden sonra, hemolize bağlı stres diseritropoezinde, kemik iliği transplantasyonu veya sitotoksik kemoterapi sonrası kemik iliği rejenerasyonu sırasında da hücresel displazi olabilmektedir. Örneklerde blast, monosit ve halka sideroblast oranı saptanır (70).

Tablo3: Myelodisplastik Sendromda Morfolojik Anormallikler:

Hücre dizisi	Periferik kan bulguları	Kemik iliği bulguları
Eritroid	Ovalomakrositler Poikilositoz Gözyaşı hücreleri Çekirdekli eritrositler Bazofilik noktalanma Howell-Jolly cisimcikleri	Megaloblastik eritropoez Nükleer tomurcuklanmalar Halka sideroblastlar İnternükleer köprüleşmeler Karyoreksis Sitoplazmik vakuolizasyon Multinükleasyon
Myeloid	Pseudo Pelger-Huet anomalisi Hipogranülasyon Hiposegmentasyon Hipersegmentasyon Halka şekilli çekirdekler	Hipogranülasyon Myelosit aşamasında maturasyon defekti Monositoid formlarda artış Olgunlaşmamış öncülerin anormal yerleşimi (ALIP)
Megakaryositik	Dev trombositler Hipogranüler veya agranüler trombositler	Mikromegakaryositler Hipogranülasyon Birden fazla küçük çekirdekli formlar

Kemik iliği biyopsisi ile iliğin sellülaritesi, morfolojisi, infiltratif bir hastalığın var olup olmadığı ve fibrozis değerlendirilir. MDS’de kemik iliği genellikle normo veya hipersellülerdir, ancak az bir kısmında hiposellüler olabilir. Kemik iliği sellülaritesi 60 yaş altında <%30, 60 yaş ve üstünde <%20 ise hiposellüler olarak kabul edilir (70).

Sitogenetik inceleme ile hastalık tanısı konabilir, sınıflandırma ve risk tayini yapılabilir (71). Klinik ve diğer laboratuvar bulguları MDS ile uyumlu olup, morfolojik bulguları uyumlu olmasa da spesifik klonal kromozomal anormalliklerin varlığı ile muhtemel MDS tanısı konabilir. De novo MDS'lerin %30-50 sinde, sekonder MDS'lerin %80'inde klonal sitogenetik bozukluklar bulunmaktadır (72,73). Gözlenen kromozomal anormalliklerin yaklaşık yarısı kromozom kayıplarıdır. Kısmi kromozom kayıpları arasında del 5q en fazla gözlenip bunu 20q, 11q, 7q izler. Del 13q en az görülenidir. Total kromozom kayıpları ise esas olarak monozomi 7 ve daha az sıklıkla diğer kromozomlarda (5, 17, 21, X) görülür. Kromozom kazançlarından en fazla görüleni trizomi 8 olup bunu trizomi 11 ve kazanılmış trizomi 21 izler. Translokasyonlar MDS'de en az gözlenen kromozom bozukluğu olup, en sık kromozom 1, 3, 5, 7 ve 17'yi ilgilendiren dengeli olmayan translokasyonlar görülür. Kompleks karyotip; 3 veya daha fazla sayıda klonal kromozomal anormallik varlığıdır. Kompleks sitogenetik anomaliler MDS'lerin %15'inde görülür (73).

Kemik iliğinde displazi, artmış myeloid blastlar, halka sideroblastlar ve karakteristik sitogenetik anormallikler varlığında MDS tanısı konabilir. Bununla birlikte kemik iliğinde sadece tek seride displazi var, ancak tekrarlayıcı sitogenetik anormallikler, periferik kan ve/veya kemik iliğinde blast artışı yok ve kemik iliğinde halka sideroblast eritroid prekürsörlerin %15'inden az ise bu grup hastalar MDS tanısı konmadan önce en az 6 aylık bir takip periyoduna alınmalı ve bu dönemin sonunda tekrar değerlendirilmelidir (3).

5. Prognostik faktörler:

MDS tanı ve sınıflamasının ardından tedavi planını çizmek için prognostik evreleme gerekir. MDS hastalarında geliştirilmiş ve onaylanmış üç ana prognostik sistem vardır:

- IPSS ve gözden geçirilmiş IPSS (IPSS-R)
- WHO prognostik skorlama sistemi (WPSS)
- MD Anderson Kanseri Merkezi prognostik skorlama sistemi (MPSS)

IMRAW (The International MDS Risk Analysis Workshop), yedi büyük çalışmadan elde edilen klinik, morfolojik ve sitogenetik verileri toplamış; kemik iliği

blast oranı, sitogenetik durum, sitopenilerin sayısı ve derecesini MDS’de en önemli prognostik belirleyiciler olarak kabul ederek IPSS’i geliştirmiştir (Tablo4,5) (11,74). IPSS, en basit ve en yaygın kullanılan prognostik skorlama sistemidir (75).

Tablo 4. Myelodisplastik Sendromda IPSS

Değişken	0	0.5	1	1.5	2
Kemik iliği blast(%)	<5	5-10	--	11-20	21-30
Karyotip*	İyi	Orta	Kötü		
Sitopeniler**	0-1	2-3			
IPSS risk grubu		Skor			
Düşük		0			
Orta-1		0.5-1.0			
Orta-2		1.5-2.0			
Yüksek		2.5-3.5			

*: İyi: Normal, del(5q), del(20q), -Y. Kötü: Kompleks (>2) anormallikler, kromozom 7 anormallığı.

Orta: Diğer anormallikler

** : Hemoglobin <10g/dl, Nötrofil sayısı <1.8 x 10⁹/L, Trombosit sayısı <100 x 10⁹/L

Tablo 5. IPSS sağkalım ve AML’ye dönüşüm

Risk grup	Düşük	Orta-1	Orta-2	Yüksek
Ortanca Sağkalım (yıl)	5.7	3.5	1.2	0.4
AML’ye dönüşüm süresi (yıl)	9.4	3.3	1.1	0.2

İki bin on iki yılında, FAB ve WHO sınıflandırma sistemleri kullanılarak teşhis edilmiş 2902 primer MDS tanılı hasta ve 1632 kohort grubu kullanılarak IPSS-R için yeni sitogenetik kategoriler geliştirilmiştir (76). IPSS-R yeni tanı almış hastalarda, 5 ayrı kategoriye ayrılmış daha fazla sitogenetik anormallik ve daha düşük nötrofil sayısı limiti ile (<800/mm³) farklı MDS klinik tablolarının sonuçlarını daha iyi tahmin edebilmektedir (Tablo 6) (77).

Tablo 6: Myelodisplastik Sendromda IPSS-R

Değişken	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Sitogenetik	Çok iyi		İyi		Orta	Kötü	Çok Kötü
Kemik iliği blast yüzdesi	≤2		2-<5		5-10	>10	
Hemoglobin	≥10		8-<10		<8		
Trombosit	≥100	50-99	<50				
ANC	≥800	<800					
IPSS risk grubu			Skor				
Çok Düşük			0-2				
Düşük			2-3,5				
Orta			3,5-5				
Yüksek			5-6				
Çok Yüksek			>6				

Tablo 7: IPSS-R için sitogenetik risk grupları

Prognostik Sitogenetik Gruplar	Sitogenetik Anormallik
Çok İyi	-Y, del (11q)
İyi	Normal, del (5q), del (12p), del (20q), del(5q) içeren iki bozukluk
Orta	Del (7q), +8, +19, +21, i(17q), tek veya çift bağımsız klon
Kötü	-7, inv(3), der(3)q21/q26, del (7q) veya -7 içeren çift klon, kompleks karyotip (≤3 anormallik)
Çok kötü	Kompleks karyotip (>3 anormallik)

Greenberg ve arkadaşları tarafından IPSS-R, yeni tanı almış, en az iki ay kan sayımları stabil kalmış, kemik iliğinde %30 ve altında, periferik kanda %19 ve altında blast gözlenen, 7012 primer MDS hastasına uygulandı. Hastalar AML dönüşümü veya ölüme ilerleme kadar gözlendi (Tablo8) (77).

Tablo 8. IPSS-R sağkalım ve AML'ye dönüşüm

Risk grup	Çok Düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
Ortanca Sağkalım (yıl)	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
%25 AML'ye dönüşüm süresi (yıl)	NR	10.7	4.0	1.4	0.7

Malcovati ve arkadaşları tarafından, WHO kategorisi, sitogenetik durum ve transfüzyon gerekliliği en önemli prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır. WHO sınıflaması bazlı bu skorelama sisteminde 5 farklı risk grubunda hastaların sağkalımı ve lösemik progresyonu değerlendirilmektedir (Tablo 9,10) (12,78,79).

Tablo 9. Myelodisplastik sendromda WPSS

Değişken	0	1	2	3
WHO kategorisi	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotip*	İyi	Orta	Kötü	-
Şiddetli anemi**	Yok	Var	-	-
WPSS risk grubu	Skor			
Çok düşük	0			
Düşük	1			
Orta	2			
Yüksek	3-4			
Çok yüksek	5-6			

*: İyi: Normal, del(5q), del(20q), -Y. Kötü: Kompleks (>2) anormallikler, kromozom 7 anormallığı. Orta: Diğer anormallikler. **: Orijinal kriter olan transfüzyon gerekliliği, şiddetli anemi ile değiştirilmiştir. (Erkeklerde Hb<9g/dl, kadınlarda Hb<8g/dl)

Tablo 10. WPSS sağkalım ve AML'ye dönüşüm

Risk grup	Çok Düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
Ortanca Sağkalım (ay)	141	66	48	26	9
AML Progresyon Kümülatif Olasılığı%					
2 yıl	3	6	21	38	80
5 yıl	3	14	33	54	84

Kantarjian ve arkadaşları her iki sınıflamada mevcut olan kısıtlılıklardan yola çıkarak yeni bir MDS sınıflama modeli geliştirmişlerdir. MD Anderson Prognostik Skorelama Sisteminde (MPSS) diğer sınıflamalardan farklı olarak 8 değişken mevcuttur. Primer ve sekonder MDS ile KMML'ye uygulanabilen bir sistemdir (Tablo 11) (79,80).

Tablo 11. Myelodisplastik sendromda MPSS ve MPSS risk gruplarında ortalama sağkalım

Değişken		1	2	3
Performans durumu*			≥2	<30 Kromozom 7 anomalisi veya kompleks (>2) karyotip
Yaş		60-64	≥65	
Trombosit, x109/L		50-199	30-49	
Hemoglobin, g/dl			<12	
Kemik iliği blast		% 5-10	11-29	
Lökosit, x109/L			>20	
Karyotip				
Önceki transfüzyon		Evet		
MPSS risk grubu	Skor	Sağkalım		
		Ortalama (ay)	3 yıllık (%)	6 yıllık (%)
Düşük	0-4	54	63	38
Orta-1	5-6	25	34	13
Orta-2	7-8	14	16	6
Yüksek	≥9	6	4	0,4

*:Performans durumu belirlenmesinde Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)performans skalası kullanılmıştır (81) (Tablo 12).

Tablo 12. ECOG Performans Skalası (81):

Puan	Performans Durumu
0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

Üç sınıflama sisteminin de kendine özgü avantaj ve kısıtlılıkları vardır. Tablo 13'de incelenmiştir.

Tablo 13. IPSS, WPSS ve MPSS sınıflamalarının avantaj ve kısıtlılıkları

	Avantajları	Kısıtlılıkları
IPSS	•Üç değişken olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı kolaydır (79). •En yaygın olarak kullanılan sınıflama ve risk değerlendirme rehberidir (79). •Tedavi seçiminde rehberdir (79).	•Tanı anındaki riskin değerlendirilmesi için dizayn edilmiştir (82). •Tedavi almamış hastalardan geliştirilmiştir ve ortalama sağkalım, tedavi almış hastaların sonuçlarını yansıtmaz (79,82). •Primer MDS'li hastalar içindir (80). •Skorlamaya, artık AML kabul edilen grup ile MDS / MPH olarak sınıflanan hastalar da dahildir (8;79). •MDS'de kötü prognostik faktörler olan anemi şiddeti ve transfüzyon ihtiyacını göz önünde bulundurmaz (79). •Çoklu seride displazi hesaba katılmaz (82).
WPSS	•Üç değişken olması nedeniyle klinik pratikte kullanımı kolaydır. •Değerlendirme 5 risk grubunda yapılır (79). •Dinamik bir sınıflama sistemi olup takibin herhangi bir anında sağkalım ve lösemik progresyonu tahmin ettirebilir (79,82). •MDS'de post-transplantasyon sonuçlarında prognostik önemi vardır (79,83). •Şiddetli anemiye tanımlamakta kullanılan spesifik Hb eşik değeri WPSS ile değer kazanmıştır (79).	•Primer MDS için geliştirilmiştir, sekonder vakalara ve KMML'ye uygulanamaz (79,80). •Daha önce tedavi almamış MDS hastaları için uygulanan bir sınıflamadır (80). •Çok dizide displazi değerlendirilmesini gerektirir ve her merkezde tecrübeli bir hematopatolog olmaması nedeniyle uygulanabilirliği tartışmalıdır (79,82).
MPSS	•Tedavi edilmiş ve edilmemiş MDS hastalarına uygulanabilir(79,80). •KMML ve tedavi ilişkili MDS hastaları için uygulanabilir(79,80).	•Sekiz değişken olması klinik kullanımda biraz daha zordur (79). •Günümüzde artık AML olarak kabul edilen vakaları da içermektedir (79). •MDS'de en iyi tanısal yaklaşımı sağlayan ve prognostik önemi olan WHO sınıflamasını göz ardı eder. •Hemoglobin eşik değeri 12g/dl biraz fazla yüksek tutulmuştur(79).

Sonuç olarak, risk değerlendirmesinde en basit yaklaşıım (84):

1. İzole Del 5q hastaları mutlaka tespit edilmelidir

2. IPSS skorlaması daha objektif ve basittir. Bu skorlamanın yapılmasına mutlaka çaba gösterilmelidir. Eğer hasta IPSS orta-yüksek veya yüksek riskli ise WPSS'in daha fazla bilgi sağlaması söz konusu olmayacaktır. Hasta yüksek riskli kabul edilmelidir.

3. Hasta IPSS düşük veya düşük-orta riskli ise bu düşük riskin WPSS ile de teyit edilmesi uygun olacaktır.

4. Sekonder vakalarda ve KMML'de MPSS ile risk tayini yapılabilir.

Prognostik skorlama sistemlerine dahil edilmemiş olup prognoza etkisi gösterilmiş birçok ek faktör belirlenmiştir. Bunların klinik kullanıma nasıl dahil edileceği henüz net değildir. Bunlardan en iyi bilineni transfüzyon süre ve derecesini yansıtan ferritin seviyesidir. Birçok MDS hastasının uzun süren anemi nedeniyle kompanse edilemeyen artmış demir emilimi veya demir replasmanı nedeniyle başlangıç ferritin değerleri yüksektir (78). Şelasyon tedavisi ile serum ferritin seviyelerini düşürmenin prognoz üzerine etkisi net değildir (85).

Son çalışmalar MDS'de kemik iliği fibrozisinin sıklığı ve önemine açıklık kazandırmışlardır (13,14). MDS tanı anında hafif fibrozis (grade 0-1) yaygın bir özellik olup klinik özelliklerle korele değildir. Tersine orta ve şiddetli fibrozis (grade 2-3) %10-20 hastada gözlenir ve çok seride displazi, kötü sitogenetik özellikler, derin sitopeni, artmış transfüzyon ihtiyacı ile birlikte (13). Orta-şiddetli fibrozisi olan hastalarda kemik iliği yetersizliği nedeniyle ölüm ve lösemik dönüşüm riski yüksek bulunmuştur (13,14)

Prognostik skorlama sistemlerinde bulunmayabilen ancak prognostik önemi olan ilave faktörler Tablo 14'de özetlenmiştir (13,86-92).

Tablo14.MDS’de kötü prognostik özellikler

Kötü prognostik özellikler	
Klinik / demografik	İleri yaş Erkek cinsiyet Kötü performans durumu İlave hastalıklar Yüksek serum ferritini
Laboratuvar değerleri	LDH yüksekliği
Kemik iliği	Kemik iliği fibrozisi ALIP CD34+ kümeler
İmmunofenotiplendirme	HLA-Dr CD13 CD45 CD34 CD11b düşük ekspresyonu Yüksek ekspresyonu
Sitogenetik	İlave kromozomal anormallikler Kromozomal instabilite
Telomerler	Kısa telomerler
Apoptozis	Yüksek telomerase aktivitesi Bcl2 artışı Hücre yaşlanması Caspase 3 artışı
Genetik / epigenetik / moleküler	LEF1 down-regülasyonu ASXL1 mutasyonu Artmış metilasyon 6 gen kötü risk işareti Mutant olmayan TET2

6. Tedavi:

MDS’de tedavi seçenekleri destek tedavisinden, düşük yoğunluklu tedaviler, agresif kemoterapi ve allojeneik kemik iliği nakline kadar geniş bir yelpazededir. Eritosit, trombosit transfüzyonları ve antibiyotikler genel olarak destek tedavisini oluşturur. Eritroid stimulan ajanlar, büyüme faktörleri, demir şelasyon tedavileri, hipometile edici ajanlar, lenalidomide aktif olarak kullanılan diğer tedavi seçenekleridir (42,92,93). Tek küratif tedavi allojeneik kemik iliği transplantasyonudur ancak hastaların önemli bir kısmı ileri yaş, ek komorbiditeler, kötü performans gibi nedenlerle transplantasyon için uygun değildir. Son yıllarda tedavi modalitelerinde sağlanan iyileşmeler sayesinde sağ kalım eskiye oranla daha iyi olmakla beraber MDS tedavisi halen zordur ve küratif değildir.

B. KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ:

Yapısal fibriller, kemik iliği mikro-çevresi ve bağ dokuda bulunan hemopoetik öncü hücreler için destek sağlayan fizyolojik bir bileşendir. Kemik iliğinde en sık gözlenen lifler retikülin ve kollajen tip I/III'tür (94). Sağlıklı bireylerden alınan kemik iliği örneklerinde retikülin boyanması %70 kadardır.

Çok çeşitli benign durumlar ve malign hastalıklar kemik iliğinde patolojik lif artışı ile birliktedir. Kollajen fibroz olmaksızın retikülin fibroz oluşumu, tüylü hücreli lösemi, HIV enfeksiyonu, pulmoner hipertansiyon, viseral leishmaniyaz, hematopoetik büyüme faktörleriyle tedavi durumlarında görülür. Bununla beraber birçok hastalıkta hem retikülin lif, hemde kollajen lif beraber artabilir. Malign hastalıklar, kronik idyopatik myelofibroz, myelodisplastik sendromlar, akut lösemi, lenfoproliferatif hastalıklar, multipl myelom, tüberküloz ve diğer granülomatöz hastalıklar yaygın myelofibrozun (MF) görüldüğü hastalıklara örnektir (94,95).

MF patolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok hastalıkta fibrozis trombosit ve megakaryositlerin sayı ve/veya fonksiyon bozukluğu ile birliktedir (96). Megakaryosit ve trombositlerden kaynaklanan sitokinler fibrozis için gerekli görülmekle birlikte yeterli değildir. Giderek artan kanıtlar göstermektedir ki; TGF- β fibroblastların kollajen sentezinin güçlü bir uyarıcısı olup kemik iliğinde stromal liflerin patolojik birikiminde anahtar rol oynar. Muhtemelen diğer hücre tipleri, sitokinler ve büyüme faktörleri de olaya katkıda bulunur(96).

Retikülin lif artışının klinik sonuçları kollajen lif artışınınkinden farklıdır. Kemik iliği retikülin miktarı altta yatan hematolojik hastalığın ciddiyeti ile küçük bir korelasyon gösterirken, kollajen liflerin miktarı anormal kan sayımları ve kötü prognoz ile güçlü bir korelasyon gösterir. Ayrıca retikülin fibrozis genellikle tedavi ile geri dönüşlüdür, ancak kollajen fibrozisin tedavi ile değişme olasılığı düşüktür (94).

Kemik iliği biyopsilerinde stromal lifler bir gümüş emdirme yöntemi olan Gomori metodu ile incelenir (95). MF'in histolojik tanımında net bir terminoloji kullanmak çok önemlidir. Yakın zamana kadar fibrozis değerlendirmesi patoloğun

subjektif değerlendirmesine dayalı olup değişik derecelendirme sistemleri kullanılıyordu (94,97). 2005 yılında bir grup Avrupalı uzman, Avrupa MF Ağı (European Myelofibrosis Network, EUMNET) altında toplanarak, kemik iliği fibrozisi değerlendirmesinde semi-kantitatif bir formülde uzlaşmışlardır (15). MF derecelendirmesi normal retikülün dansiteyi de içeren dört kategoriye ayrılarak basitleştirilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Literatüre uyarlanmış EUMNET kemik iliği fibrozisi evreleme sistemi (15,98,99)

Derece	Açıklama*
MF 0	Normal kemik iliği, kavşak içermeyen dağınık, çizgisel retikülün
MF 1	Özellikle perivasküler alanlarda olmak üzere, birçok kavşak içeren gevşek retikülün ağı
MF 2	Yaygın kavşaklar içeren diffüz ve yoğun retikülün artışı, bazen buna fokal kollajen demetleri ve fokal osteoskleroz eşlik edebilir
MF 3	Yoğun kavşaklar içeren diffüz ve yoğun retikülün lif artışı ile birlikte kalın kollajen demetleri ve belirgin osteoskleroz

* Lif yoğunluğu hematopoetik (hücrese) alanlarda değerlendirilmelidir.

Myeloid malignitelerde kemik iliği fibrozisi tipinin belirlenmesi hem tanısal hem de prognostik açıdan önemlidir (100). Primer myelofibrozisde kemik iliğinde tip I kollajen varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir (101). Esansiyel trombositemide artmış retikülün düzeyleri artmış tromboz, majör kanama ve myelofibroz dönüşüm riski ile birlikte (102).

FAB sınıflandırması döneminde MDS’de kemik iliği fibrozis varlığı ve klinik önemini konu alan çeşitli çalışmalar yapılmış ancak hastaların ve fibrozis derecelendirme sistemlerinin heterojenliği nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda fibrozis vakaların %12-50’sinde tespit edilmiş olup olumsuz prognostik gösterge olarak kabul edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır (103).

WHO sınıflandırmasında tanı ve prognostik öngörüğü artırmak adına kemik iliğinin morfolojik değerlendirilmesinin yanında histolojik değerlendirilmesi de

önerilmiştir. Ancak WHO sınıflamasında fibrozisle giden MDS (MDS-F) için bir alt kategori yoktur, MDS-U altında yer almaktadır.

Son çalışmalar MDS’de kemik iliği fibrozisi sıklığı ve önemine netlik kazandırmışlardır (13,14). MDS tanı anında hafif fibrozis (grade 0-1) yaygın bir özellik olup klinik özelliklerle korele değildir. Tersine orta ve şiddetli fibrozis (grade 2-3) %10-20 hastada gözlenir ve çok seride displazi, kötü sitogenetik özellikler, derin sitopeni, artmış transfüzyon ihtiyacı ile birlikte (13). Orta-şiddetli fibrozisi olan hastalarda kemik iliği yetersizliği nedeniyle ölüm ve lösemik dönüşüm riski yüksek bulunmuştur (13,14).

III. YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğine Ocak 1999-Aralık 2012 tarihleri arasında toplam 13 yıllık süre içerisinde başvurup MDS tanısı alan, 18 yaş üstü 215 olgunun dosyası retrospektif olarak incelendi. Dosyasında verileri yeterli olup düzenli poliklinik takiplerine gelen 55 (%26) hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak,
- MDS tanısı alıp, düzenli aralıklarla poliklinik takibine gelmiş olmak,
- Hasta kayıtlarının (poliklinik ve servis dosyaları, hastane laboratuvar sonuç sistemi, patoloji raporları ve sitogenetik sonuçları) çalışma için gerekli parametreleri karşılıyor olması.

Olgular demografik karakteristikleri, cinsiyet, alta yatan risk faktörleri, prognostik parametreleri ile kemik iliği fibrozisi derecesi, olguların AML'ye progresyon ve ölüm oranları ile ölüm nedenleri değerlendirildi.

Patolojik sınıflandırmada hem FAB kriterleri hem de DSÖ 2008 kriterleri kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların dosyalarında bulunan sitogenetik sonuçlarının tamamı değerlendirmeye alındı. Sitogenetik verilerine göre hastalar iyi, orta, kötü olarak sınıflandırıldı (Tablo 4,7).

Myelofibrozis EUMNET'e uygun olarak 0, 1, 2, 3 olarak derecelendirildi. Derece 0 ve 1 hafif-orta, 2 ve 3 orta-şiddetli olarak tanımlandı (Tablo 15).

Prognostik skarlama sistemi olarak IPSS, IPSS-R, WPSS ve MDACC kullanılarak kemik iliği fibrozisi derecesi ile karşılaştırmalı değerlendirme yapıldı (15,98,99). Kemik iliği fibrozisinin hastalık progresyonu üzerine etkisi değerlendirildi.

Progresyon kriterleri olarak:

- AML'ye dönüşüm
- AML'ye dönüşüm ve/ veya kemik iliği yetersizliği nedeniyle ölüm
- Başlangıçta yok iken takibinde kemik iliği yetersizliği bulguları gelişmesi (Hemoglobin erkeklerde <9g/dl, kadınlarda <8 g/dl, Nötrofil sayısı <0.8 x 10⁹/L, Trombosit sayısı <100 x 10⁹/L) alındı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity Correction (Yates) Ki-Kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı Klinik ve Polikliniğine Ocak 1999-Aralık 2012 tarihleri arasında başvurup MDS tanısı alan, 18 yaş üstü olup dosyasında verileri yeterli olan ve düzenli poliklinik takiplerine gelen 55 hasta alındı.

Olguların 35'i (%63,6) erkek, 20'si (%36,4) kadın olup; yaşları 49 ile 92 yıl arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 70,95±9,80 yıl, medyanı 72 yıldır. (Tablo 16).

Tablo 16: Demografik Özellikler

		Min-Max	Ort±SD (Medyan)
Yaş (yıl)		49-92	70,95±9,80 (72,0)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	35	63,6
	Kadın	20	36,4
Ek Hastalık	Yok	24	43,6
	Var	31	56,4
	Malignite öyküsü	7	22,6

Olguların 24'ünde (%43,6) ek hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı) yokken, 31'inde (%56,4) ek hastalık görülmektedir. Ek hastalık görülen olguların da 7'sinde (%22,6) malignite (2 olguda papiller tiroid karsinomu, 1 olguda folliküler tiroid karsinomu, 2 olgu prostat karsinomu, 1 olgu mesane karsinomu, 1 olgu akciğer adenokarsinomu) öyküsü saptanmıştır. Hiçbir olgunun tanı öncesinde kemoterapi öyküsü olmayıp tiroid malignitesi olan üç olgunun tanı öncesinde sırasıyla 3, 4 ve 6 kez radyoaktif iyot aldığı öğrenildi.

Olguların 15'inde (%27,3) ECOG performans skoru 0; 22'sinde (%40,0) ECOG 1; 16'sında (%29,1) ECOG 2 ve 2'sinde (%3,6) ECOG 3 olduğu öğrenildi (Tablo 12, 17).

Tablo 17: ECOG Performans Skoruna Göre Hastaların Dağılımı

ECOG	n	%
0	15	27,3
1	22	40,0
2	16	29,1
3	2	3,6

Başvuru esnasında 34 (% 61,8) olguda anemi (Hb 10 gr/dl altında), 32 (%58,1) olguda nötropeni [nötrofil sayısı 20 olguda(%36,3) 1800/mm³ altında, 12 olguda (%21,8) 800/mm³ altında], 24 (% 43,6) olguda trombositopeni (trombosit sayısı 100 bin/mm³ altında) mevcuttu. Olguların MCV düzeyleri 59,50 ile 121 fL arasında değişmekte olup, ortalaması 97,42±12,71'dir.

Ferritin düzeyleri 14 ile 2001 gr/dl arasında değişmekte olup, ortalaması 740,03±692,50'dir. Ferritin değeri normalden düşük bulunan RCMD tanılı tek olguda demir eksikliği anemisi mesane malignitesi nedeniyle kronik kayıba bağlanmıştır.

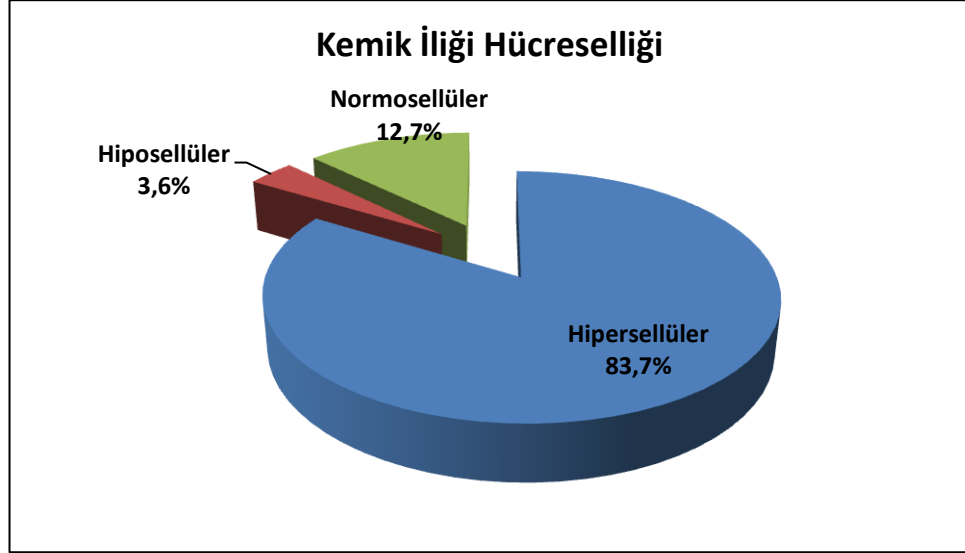
Hemogram ve biyokimya ölçümlerinin dağılımı Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Hemogram ve Biyokimya Ölçümlerinin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SD
Hgb (gr/dl)	3,80-14,20	9,17±2,27
MCV (fL)	59,50-121,00	97,42±12,71
WBC (/mm ³)	700-42000	4780,00±5656,85
NEU (/mm ³)	110-25700	2300,36±3600,44
LYM (/mm ³)	500-4350	1777,82±948,91
MON (/mm ³)	0-11300	600,00±1514,97
PLT (/mm ³)	6000-472000	134045,45±100409,27
Ferritin (25-350ng/ml)	14*-2001	740,03±692,50
LDH	127-1130	324,07±226,66

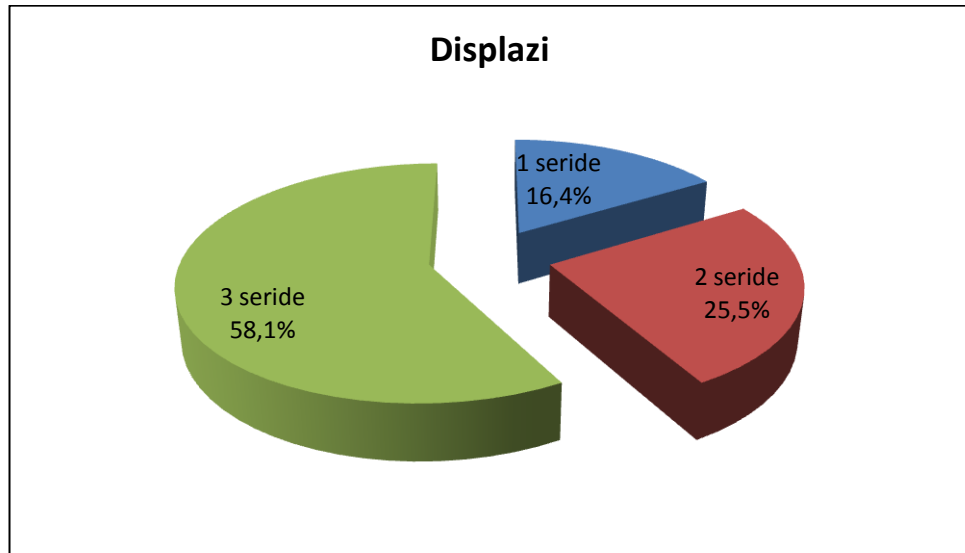
*Ferritin değeri normalden düşük bir olgu saptanmıştır.

Kemik iliği hücreliliği incelendiğinde; 46 (%83,7) olguda hipersellüler, 2 (%3,6) olguda hiposellüler, 7 (%12,7) olguda ise normosellüler olarak görülmektedir. Kemik iliği blast düzeyleri %0 ile %28 arasında değişmektedir (Tablo 19) (Şekil 1).



Şekil 1: Kemik iliği hücreliliği dağılımı

Olguların 9'unda (%16,4) 1 seride, 14'ünde (%25,5) 2 seride, 32'sinde de (%58,1) 3 seride displazi görülmektedir (Tablo 19) (Şekil 2).



Şekil 2: Displazi dağılımı

Tablo 19: Kemik İliği Ölçütlerinin Dağılımı

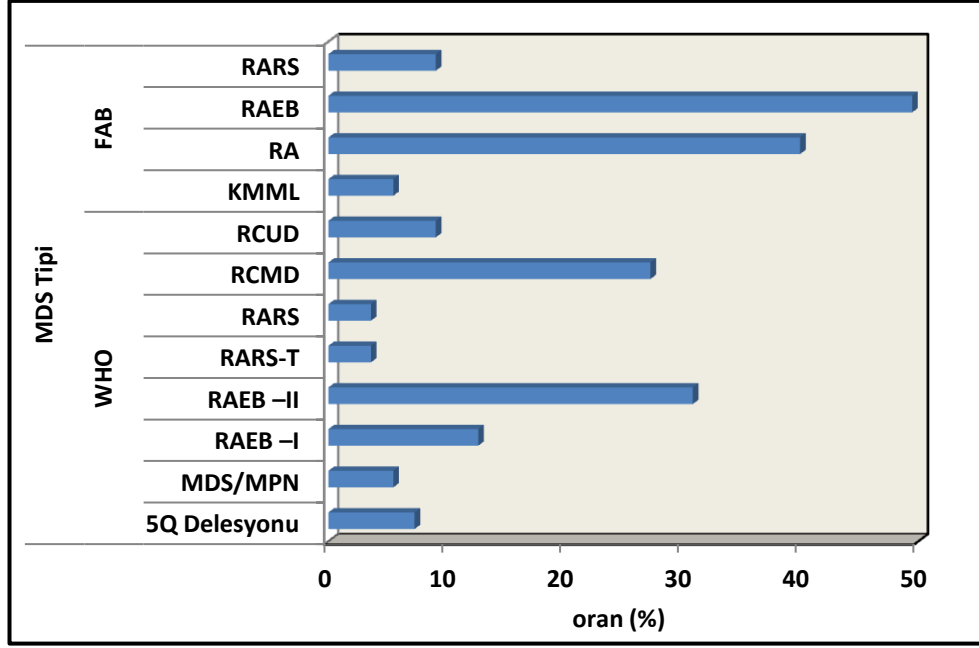
		Min-Max	Ort±SD
Kemik İliği Blast (%)		0,00-28,00	7,09±6,34
		N	%
Kemik İliği	Hipersellüler	46	83,6
Hücresellliği	Hiposellüler	2	3,6
	Normosellüler	7	12,7
Displazi	1 seride	9	16,4
	2 seride	14	25,5
	3 seride	32	58,2

FAB sınıflamasına göre MDS tipleri incelendiğinde; 22 (%40) olgu RA, 5 (%9,1) olgu RARS, 25 (%49,5) olgu RAEB, 3 (%5,5) olgu KMML grubuna dahil olmuştur (Tablo 20) (Şekil 3).

WHO sınıflamasına göre MDS tipleri incelendiğinde; 5 (%9,1) olgu RCUD, 15 (%27,3) olgu RCMD, 2 (%3,6) olgu RARS, 7 (%12,7) olgu RAEB-I, 17 (%30,9) olgu RAEB-II, 4 (%7,3) olgu izole 5q delesyonlu MDS, 3 (%5,5) olgu MDS/MPN, 2 (%3,6) olgu RARS-T sınıfına dahil olmuştur (Tablo 20) (Şekil 3).

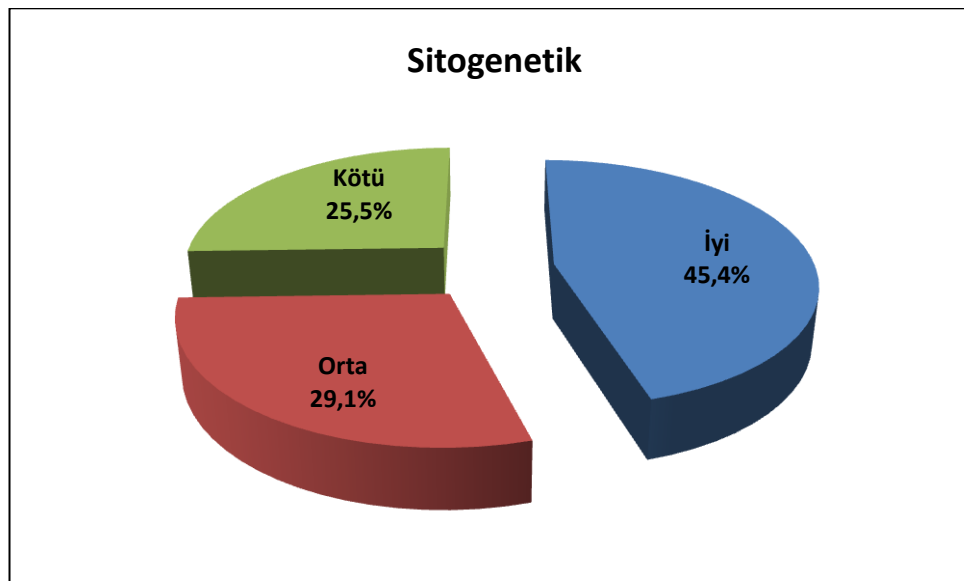
Tablo 20: WHO ve FAB Sınıflarına Göre MDS Tipi

MDS Tipi		n	%
WHO	RCUD	5	9,1
	RCMD	15	27,3
	RARS	2	3,6
	RAEB –I	7	12,7
	RAEB –II	17	30,9
	5Q Delesyonu	4	7,3
	RARS-T	2	3,6
	MDS/MPN	3	5,5
FAB	RA	22	40,0
	RARS	5	9,1
	RAEB	25	49,5
	KMML	3	5,5



Şekil 3: MDS tiplerinin dağılımı

Sitogenetik analizde hastaların % 45,4'ü (n: 25) iyi riskli idi. 25 hastanın 22'si (tüm hastaların %40'ı) normal karyotipe, 3'ü (% 5,4) izole 5q delesyonuna ve 1'i (% 1,8) Y kromozom kaybına sahipti. Hastaların %29,1 (n:16) orta riskli iken, %25,4'i (n:14) kötü riskli idi. Kötü riskli hastaların 13'ü (tüm hastaların %23,6'sı) kompleks karyotipe, biri (%1.8) 7. kromozom kaybına sahipti (Tablo 4,7) (Şekil 4).



Şekil 4: Sitogenetik dağılımı

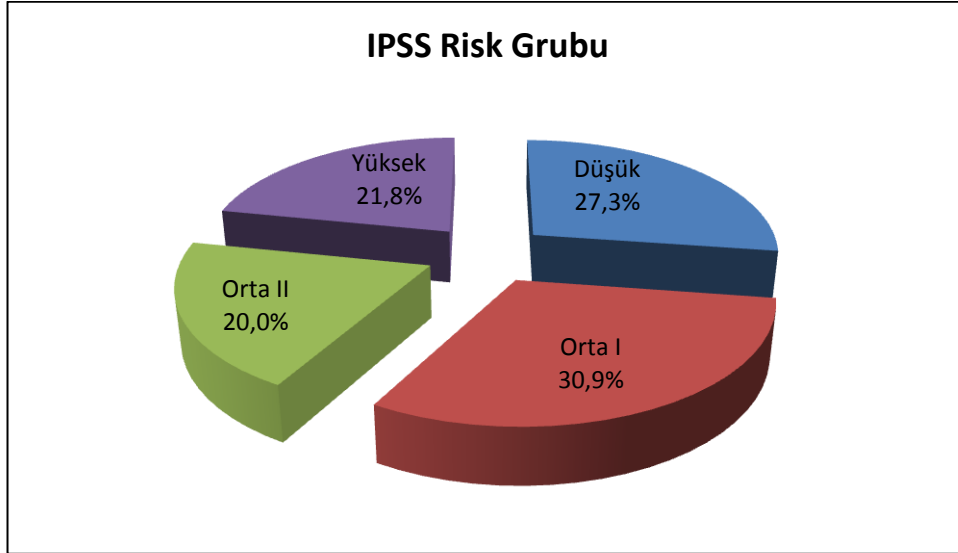
Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 21’te gösterilmektedir.

Tablo 21. Tedavi Dağılımı

Tedavi	n	%
B Kompleks± Folik Asit	4	9,2
Anabolizan	1	2,3
Sadece Transfüzyon	5	11,4
EPO± G-CSF	11	22,8
Kortikosteroid	1	2,3
Demir Şelasyon Tedavisi	4	7,3
Hipometile edici ajanlar	17	39,6
Desitabine	2	4,5
5-Azacitidine	15	34,1
Lenalidomide	2	4,5
Hirdoksiüre	2	4,5
Kemoterapi		
Düşük Doz ARA-C	1	2,3
3-7 KT*	1	2,3
Allogeneik Nakil	1	2,3

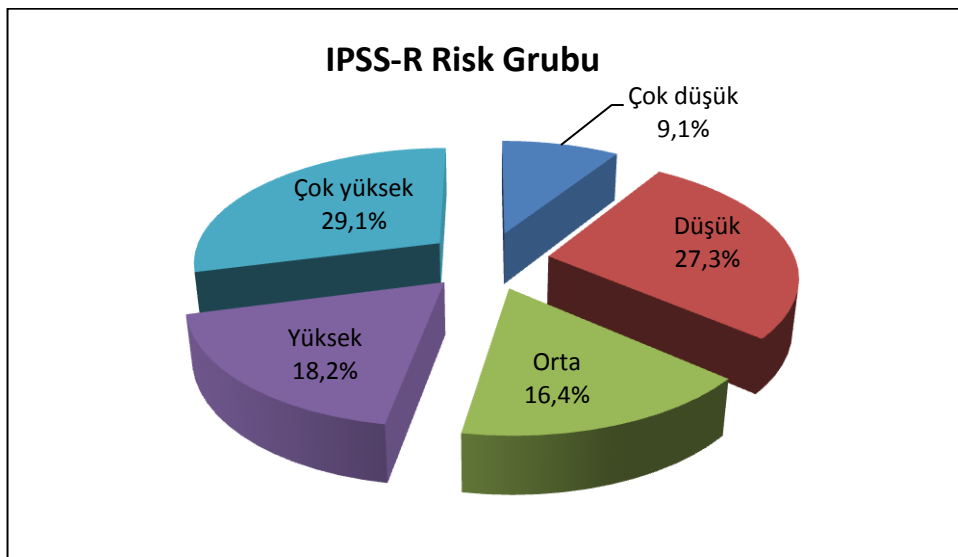
*3-7 kemoterapisi: Antrasiklin (3 gün) + ARA-C (7 gün)

IPSS skorları 0 ile 3,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,19 \pm 1,06$; medyanı 1'dir. Düşük risk grubunda 15 (%27,3) olgu, orta I risk grubunda 17 (%30,9) olgu, orta II risk grubunda 11 (%20,0) olgu, yüksek risk grubunda 12 olgu (%21,8) bulunmaktadır (Tablo 22) (Şekil 4).



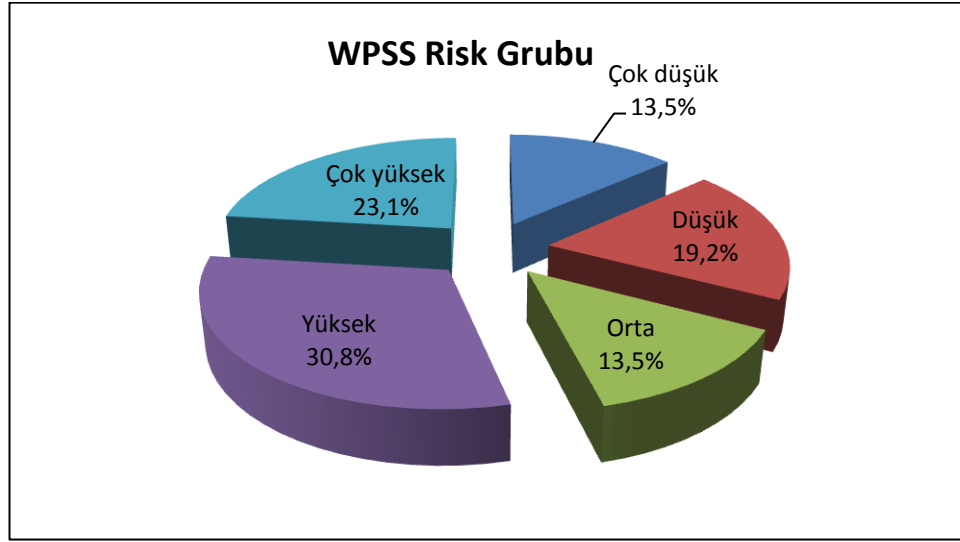
Şekil 5: IPSS risk grubu dağılımı

IPSS-R skorları 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması $4,54 \pm 2,41$; medyanı 4'tür. Çok düşük risk grubunda 5 (%9,1) olgu, düşük grupta 15 (%16,4) olgu, orta grupta 9 (%16,4) olgu, yüksek grupta 10 (%18,2) olgu, çok yüksek grupta 16 (%29,1) olgu bulunmaktadır (Tablo 22) (Şekil 5).



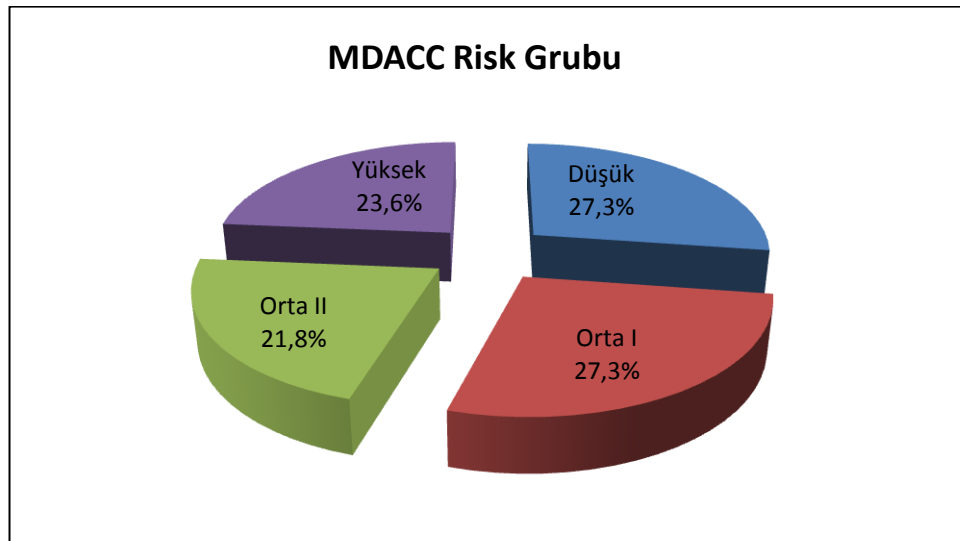
Şekil 6: IPSS-R risk grubu dağılımı

WPSS skorları 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalaması $2,77 \pm 1,92$; medyanı 3'tür. Çok düşük risk grubunda 7 (%13,5) olgu, düşük grupta 10 (%19,2) olgu, orta grupta 7 (%13,5) olgu, yüksek grupta 16 (%30,8) olgu, çok yüksek grupta 12 (%23,1) olgu bulunmaktadır (Tablo 22) (Şekil 6). KMML tanılı 3 olguda WPSS skorlaması yapılamamıştır.



Şekil 7: WPSS risk grubu dağılımı

MDACC skorları 1 ile 15 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,62 \pm 2,97$; medyanı 6'dır. Düşük risk grubunda yer alan 15 (%27,3) olgu, orta I grubunda yer alan 15 (%27,3) olgu, orta II grubunda yer alan 12 (%21,8) olgu, yüksek risk grubunda da 13 (%23,6) olgu bulunmaktadır (Tablo 22) (Şekil 7).



Şekil 8: MDACC risk grubu dağılımı

Tablo 22: IPSS, IPSS-r, WPSS ve MDACC Skorları ve Risk Gruplarına Göre Hasta Dağılımı

		Min-Max	Ort±SD (medyan)
IPSS		0-3,5	1,19±1,06 (1)
IPSS-r		1-10	4,54±2,41 (4)
WPSS		0-6	2,77±1,92 (3)
MDACC		1-15	6,62±2,97 (6)
		n	%
IPSS Risk	Düşük	15	27,3
	Orta I	17	30,9
	Orta II	11	20,0
	Yüksek	12	21,8
IPSS-r Risk	Çok düşük	5	9,1
	Düşük	15	27,3
	Orta	9	16,4
	Yüksek	10	18,2
	Çok yüksek	16	29,1
WPSS Risk*	Çok düşük	7	13,5
	Düşük	10	19,2
	Orta	7	13,5
	Yüksek	16	30,8
	Çok yüksek	12	23,1
MDACC Risk	Düşük	15	27,3
	Orta I	15	27,3
	Orta II	12	21,8
	Yüksek	13	23,6

*KMML tanılı 3 hastada WPSS skorlaması yapılmamıştır

Olguların 6'sında (%10,9) fibrozis derecesi 0 olup; 34'ünde (%61,8) 1. derece ; 11'inde (%20,0) 2. derece ; 4'ünde (%7,3) 3. derecedir (Tablo 15, 23).

Tablo23: Fibrozis Derecesi

		n	%
Fibrozis Derecesi	0	6	10,9
	1	34	61,8
	2	11	20,0
	3	4	7,3

Farklı FAB MDS tiplerinde IPSS skorlarına göre fibrozis derecelerinin dağılımı Tablo 24’da gösterilmektedir.

Tablo 24: Farklı FAB MDS Tiplerinde IPSS Skoruna Göre Fibrozis Derecesi

FAB MDS Tiplerinde IPSS	Fibrozis Derecesi			
	0	1	2	3
	IPSS; Ort±SD (n)	IPSS; Ort±SD (n)	IPSS; Ort±SD (n)	IPSS; Ort±SD (n)
KMML (n=3)	-	-	1,50±1,41 (2)	2,00 (1)
RA (n=22)	0,25±0,35 (2)	0,53±0,62 (17)	0,17±0,29 (3)	-
RAEB (n=25)	1,87±0,75 (4)	2,00±0,98 (15)	1,80±0,57 (5)	3,00 (1)
RARS (n=5)	-	0,50±0,71 (2)	0,00 (1)	0,00±0,00 (2)

WHO MDS tiplerinde WPSS skorlarına göre fibrozis derecelerinin dağılımı Tablo 25’da gösterilmektedir.

Tablo 25: WHO MDS tiplerinde WPSS skorlarına göre fibrozis dereceleri

WHO MDS Tiplerinde WPSS	Fibrozis Derecesi			
	0	1	2	3
	WPSS; Ort±SD (n)	WPSS; Ort±SD (n)	WPSS; Ort±SD (n)	WPSS; Ort±SD (n)
5Q Delesyonu	-	1,25±1,26 (4)	-	-
MDS/MPN	-	-	-	-
RAEB –I	-	3,80±1,09 (5)	4,00±1,41 (2)	-
RAEB –II	3,25±0,50 (4)	5,44±0,53 (9)	4,00±0,00 (3)	6,00 (1)
RARS-T	-	-	1,00 (1)	1,00 (1)
RARS	-	0,00 (1)	-	1,00 (2)
RCMD	-	2,00±0,85 (12)	1,67±0,58 (3)	-
RCUD	0,00±0,00 (2)	0,00±0,00 (3)	-	-

Hastaların takip süreleri 2 ile 98 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 24,07±19,31 ay, medyanı 22 aydır.

Mortalite görülen 22 (%40) olgu, AML dönüşümü görülen 12 (%21,8) olgu ve başlangıçta yok iken takibinde kemik iliği yetersizliği bulguları gelişen 24 (%43,6) olgu bulunmaktadır (Tablo 26).

Hastaların % 40'ında (n:22) AML'ye dönüşüm ve/veya başka nedenler ile ölüm gelişmiş olup; AML'ye dönüşüm nedeniyle ölen hastaların oranı %21,8 (n:12), başka nedenlerle ölen hastaların oranı % 18,2 (n:10) idi. AML dışı ölümlerin 7'si nötropenik enfeksiyon, akciğer adenokarsinomu ile birlikte olan bir olguda masif hemoptizi, KMML tanılı bir olguda lökostatiz, bir olguda ise travma nedeniyle olmuştur.

Tablo 26: Takip Süresi, Mortalite, Kemik İliği Yetersizliği Bulguları ve AML Dönüşümü

	Min-Max	Ort±SD (medyan)
Takip Süresi (ay)	2,00-98,00	24,07±19,31 (22)
	n	%
Mortalite	22	40
Yeni Gelişen Kemik İliği		
Yetersizliği Bulguları	24	43,6
AML Dönüşümü	12	21,8

AML dönüşümü, AML dönüşümü ve/veya kemik iliği yetersizliği nedeniyle ölümler ve başlangıçta yok iken yeni gelişen kemik iliği yetersizliği bulguları progresyon başlığı altında toplandığında,

Yaş ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 27).

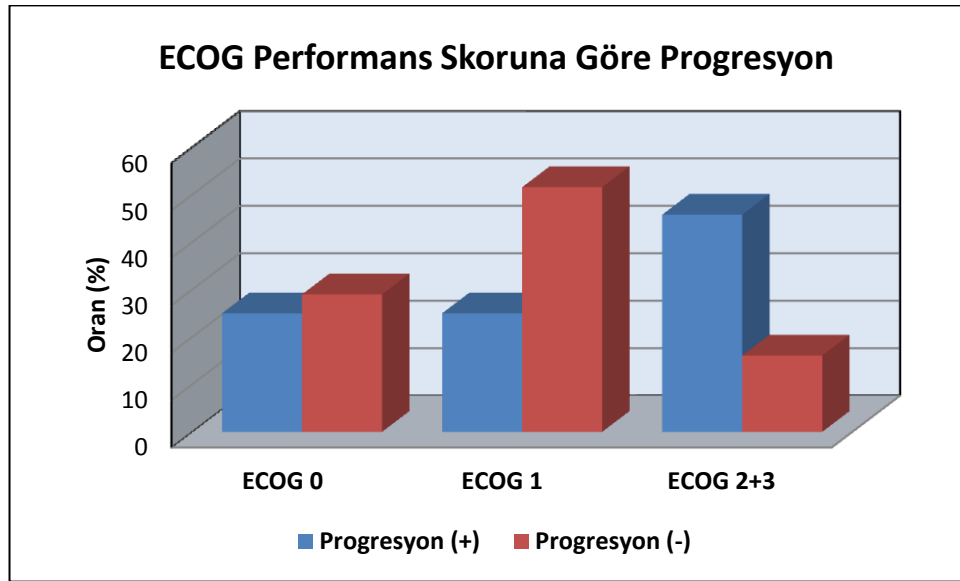
Cinsiyet ile progresyon arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Yaş ve cinsiyete ile progresyon ilişkisi

		Progresyon		P
		Yok (n=31)	Var (n=24)	
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		70,65±9,06	71,33±10,86	¹ 0,799
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	20 (%64,5)	15 (%62,5)	² 1,000
	Erkek	11 (%35,5)	9 (%37,5)	

¹Student t test ²Contiunity Correction (Yates) test

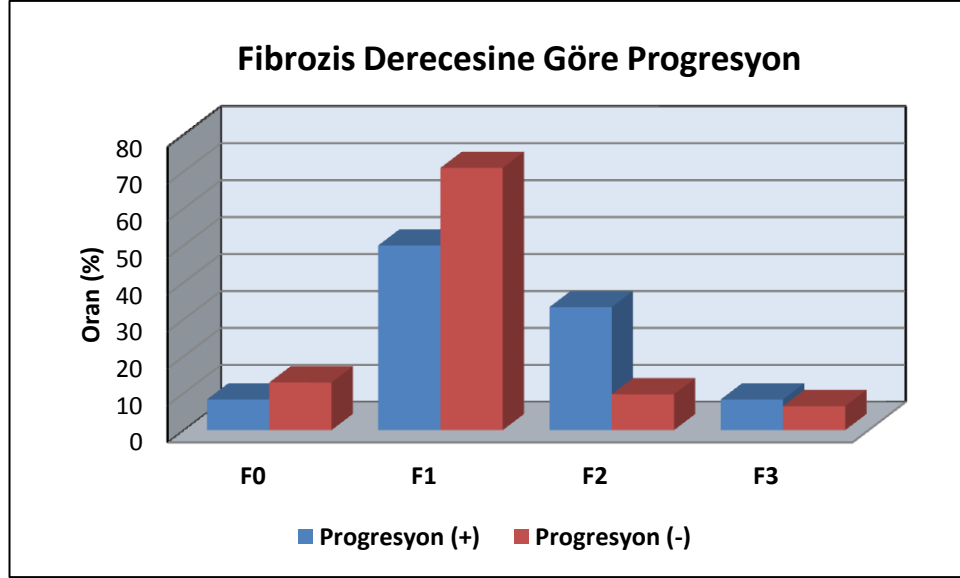
ECOG performans skorları ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. ECOG 2+3 olan grupta progresyon riski 4,17 kat fazla saptanmıştır (ODDS Ratio: 4,17; %95CI: 1,25-13,80) (Tablo 28) (Şekil 8)



Şekil 9: ECOG performans skoruna göre progresyon dağılımı

Sitogenetik ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 28)

Kemik iliği fibrozis dereceleri ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Fibrozis derecesi 2 olan grupta progresyon riski 4,67 kat fazla saptanmıştır (ODDS Ratio: 4,67; %95CI:1,08-20,14) (Tablo 28) (Şekil 9)



Şekil 10: Fibrozis derecesine göre progresyon dağılımı

Tablo 28: ECOG performans skoru, fibrozis derecesi ve sitogenetik ile progresyon ilişkisi

		Progresyon		<i>p</i>	ODDS Ratio (%95 CI)
		Var (n=24)	Yok (n=31)		
		n (%)	n (%)		
ECOG	0	6 (%25,0)	9 (%29,0)	² 0,978	-
	1	6 (%25,0)	16 (%51,6)	² 0,085	0,313 (0,098-0,999)
	2+3	11 (%45,8)	5 (%16,1)	² 0,035*	4,167 (1,258-13,800)
Fibrozis Derecesi	0	2 (%8,3)	4 (%12,9)	³ 0,686	-
	1	12 (%50,0)	22 (%71,0)	² 0,191	0,409 (0,134-1,247)
	2	8 (%33,3)	3 (%9,7)	³ 0,043*	4,667 (1,081-20,138)
	3	2 (%8,3)	2 (%6,5)	³ 1,000	1,318 (0,172-10,105)
Sitogenetik	İyi	8 (%33,3)	17 (%54,8)	² 0,188	-
	Orta	8 (%33,3)	8 (%25,8)	² 0,756	1,438 (0,446-4,629)
	Kötü	8 (%33,3)	6 (%19,4)	² 0,385	2,083 (0,609-7,131)

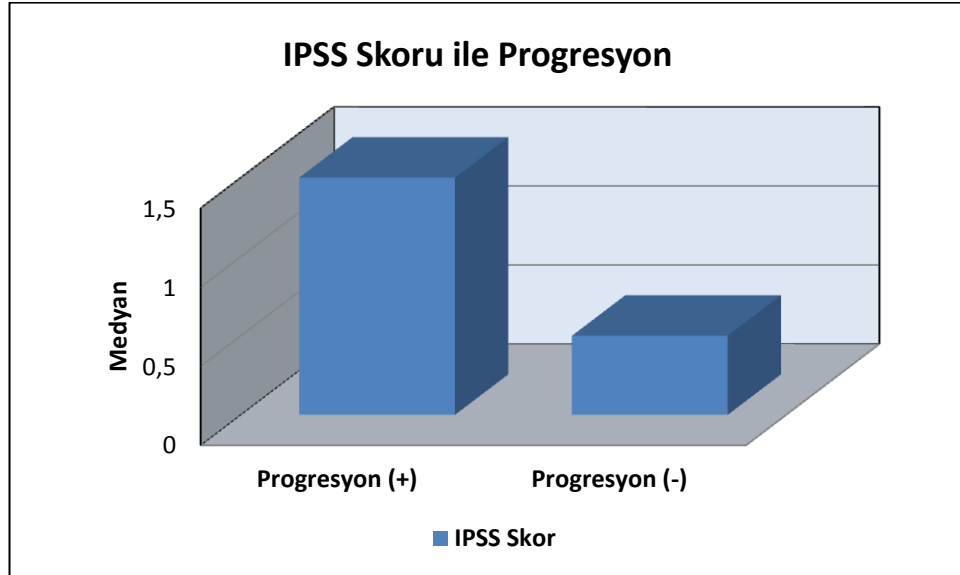
²Contiunity Correction (Yates) test ³Fisher's Exact test **p*<0,05

Tablo29: IPSS Skoru İle Progresyon İlişkisi

		Progresyon		p	ODDS Ratio (%95 CI)
		Var (n=24)	Yok (n=31)		
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)		
IPSS Skoru		1,65±1,02 (1,5)	0,84±0,96 (0,5)	⁴ 0,004**	-
		n (%)	n (%)		
IPSS	Düşük	3 (%12,5)	12 (%38,7)	² 0,063	-
Risk	Orta I	6 (%25,0)	11 (%35,5)	² 0,589	0,606 (0,186-1,974)
Grubu	Orta II	6 (%25,0)	5 (%16,1)	³ 0,505	1,733 (0,458-6,556)
	Yüksek	9 (%37,5)	3 (%9,7)	² 0,032*	5,600 (1,314-23,858)

⁴Mann-Whitney U test ²Contiunity Correction (Yates) test ³Fisher's Exact test *p<0,05 **p<0,01

Progresyon görülen olgularda IPSS skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,01). IPSS yüksek risk grubundaki olgularda progresyon görülme riski 5,60 kat fazla saptanmıştır (ODDS Ratio: 5,60; %95 CI: 1,31-23,86).

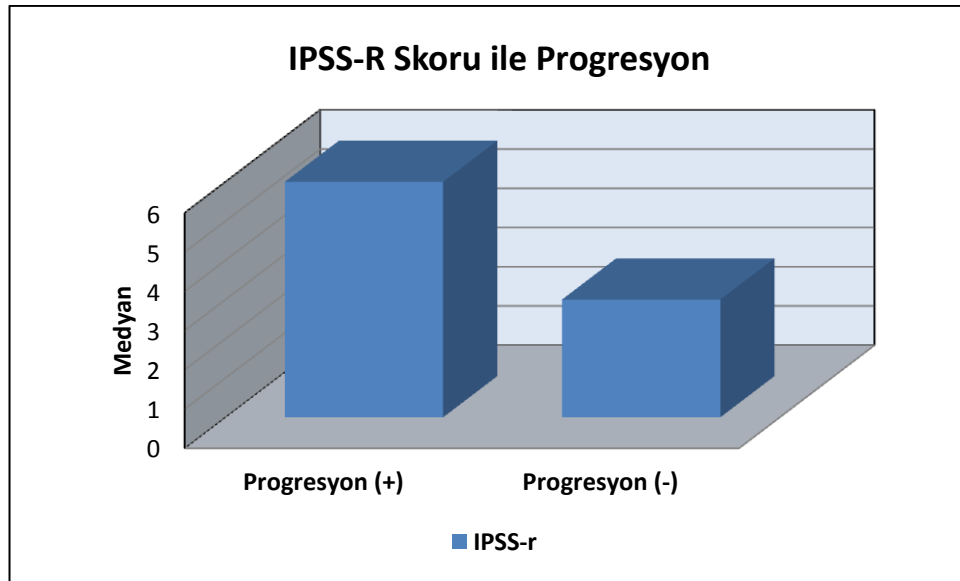
**Şekil 11: IPSS skorlarına göre progresyon dağılımı**

Tablo 30: IPSS-r ile Progresyon İlişkisi

		Progresyon		p	ODDS Ratio (%95 CI)
		Var (n=24) Ort±SD (medyan)	Yok (n=31) Ort±SD (medyan)		
IPSS-r		5,74±2,28 (6)	3,61±2,12 (3)	⁴ 0,001**	-
		n (%)	n (%)		
IPSS-r Risk Grubu	Çok Düşük	0 (%0)	5 (%16,1)	³ 0,061	-
	Düşük	4 (%16,7)	11 (%35,5)	² 0,212	-
	Orta	3 (%12,5)	6 (%19,4)	³ 0,716	0,595 (0,132- 2,674)
	Yüksek	6 (%25,0)	4 (%12,9)	³ 0,304	2,250 (0,556- 9,112)
	Çok Yüksek	11 (%45,8)	5 (%16,1)	² 0,035*	4,400 (1,261- 15,347)

⁴Mann-Whitney U test ²Contiunity Correction (Yates) test ³Fisher's Exact test *p<0,05 **p<0,01

Progresyon görülen olgularda IPSS-R skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,01). IPSS-R çok yüksek risk grubundaki olgularda progresyon görülme riski 4,40 kat fazla saptanmıştır (ODDS Ratio: 4,40; %95 CI: 1,26-15,35).



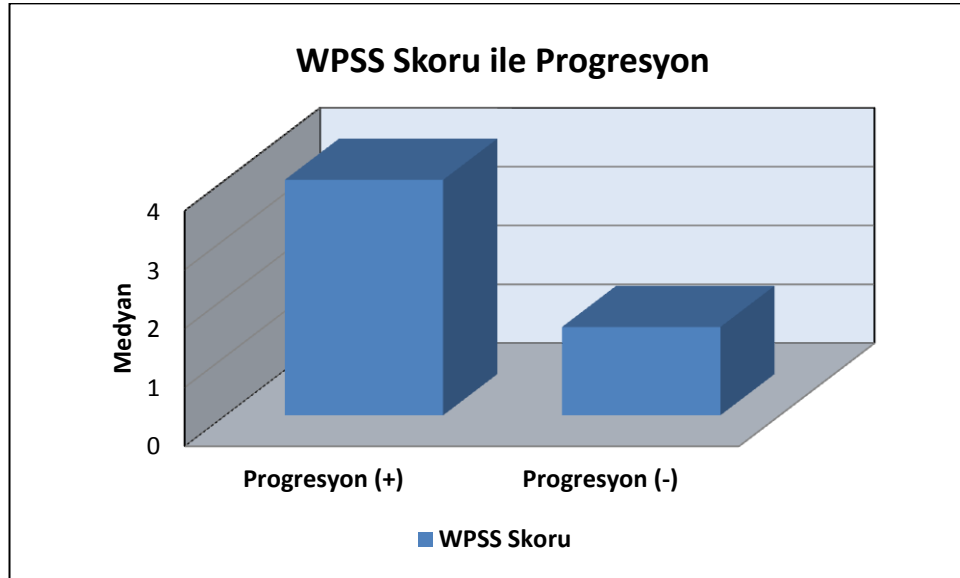
Şekil 12: IPSS-R skorlarına göre progresyon dağılımı

Tablo 31: WPSS ile Progresyon İlişkisi

		Progresyon		p	ODDS Ratio (%95 CI)
		Var (n=24) Ort±SD (medyan)	Yok (n=31) Ort±SD (medyan)		
WPSS Skoru		3,86±1,64 (4)	1,97±1,71 (1,5)	⁴ 0,001**	-
		n (%)	n (%)		
WPSS Risk Grubu	Çok Düşük	1 (%4,5)	6 (%20,0)	³ 0,122	-
	Düşük	1 (%4,5)	9 (%30,0)	³ 0,031*	-
	Orta	2 (%9,1)	5 (%16,7)	³ 0,451	0,473 (0,083-2,681)
	Yüksek	10 (%45,5)	6 (%20,0)	² 0,132	2,976 (0,892-9,933)
	Çok Yüksek	8 (%36,4)	4 (%13,3)	² 0,136	3,375 (0,875-13,021)

⁴Mann-Whitney U test ²Contiunity Correction (Yates) test ³Fisher's Exact test *p<0,05 **p<0,01

Progresyon görülen olgularda WPSS skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,01).Yüksek risk ve çok yüksek risk gruplarında progresyon görülme riskleri yüksek olmasına rağmen bu grupların ODDS oranlarına ait güven aralıkları 1'i kapsadığından dolayı bu riskler önemli bulunmamıştır.

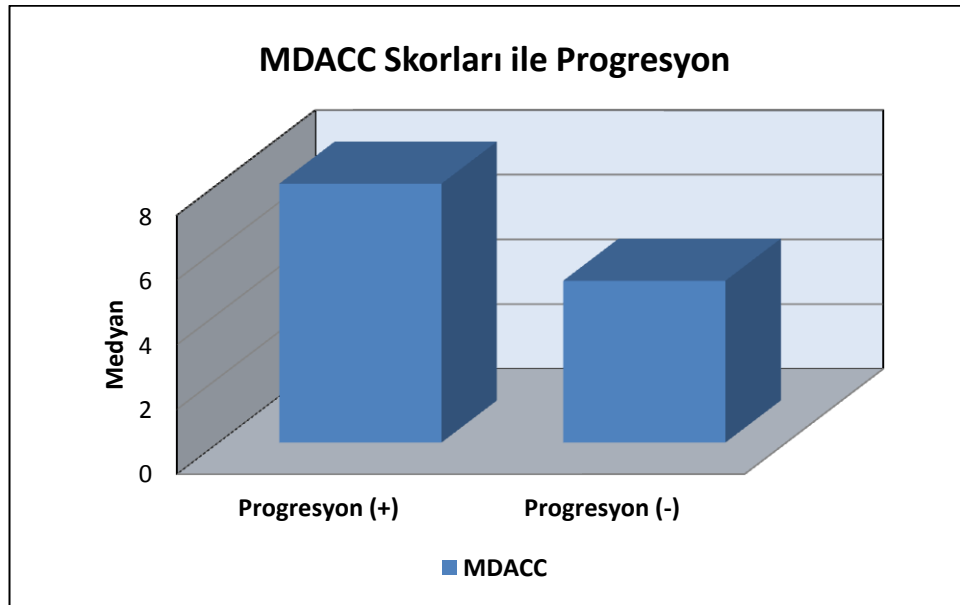
**Şekil 13: WPSS skorlarına göre progresyon dağılımı**

Tablo 32: MDACC Skoru ile Progresyon İlişkisi

		Progresyon		<i>p</i>	ODDS Ratio (%95 CI)
		Var (n=24) Ort±SD (medyan)	Yok (n=31) Ort±SD (medyan)		
MDACC		7,96±2,74 (8)	5,58±2,74 (5)	⁴ 0,002**	-
		n (%)	n (%)		
MDACC Risk	Düşük	3 (%12,5)	12 (%38,7)	² 0,063	0,226 (0,055-0,926)
	Orta I	6 (%25,0)	9 (%29,0)	² 0,978	0,815 (0,244-2,722)
	Orta II	6 (%25,0)	6 (%19,4)	² 0,862	1,389 (0,385-5,013)
	Yüksek	9 (%37,5)	4 (%12,9)	² 0,070	4,050 (1,064-15,409)

⁴Mann-Whitney U test ²Contiunity Correction (Yates) test ***p*<0,01

Progresyon görülen olgularda MDACC skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (*p*<0,01). MDACC'yi kategorize ederek değerlendirdiğimizde; MDACC risk grupları progresyona göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05). Burada olgularımız dört grup altında incelendiğinden bazı gözlerde 3 ve 4 gibi beş olgunun altında değer alanlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda düşük ve yüksek risk gruplarında da sayılarının az olmasından dolayı, düzeltilmiş Ki kare değerleri alınmış bu değerlerde anlamlılığa yakın bulunmuştur.

**Şekil 14: MDACC skorlarına göre progresyon dağılımı**

V. TARTIŞMA

Myelodisplastik sendromlar periferik sitopeni, hipersellüler kemik iliği ve inefektif hematopoez ile karakterize hematolojik hastalıkların bir grubudur. MDS olgularının belirgin klinik, patolojik ve sitogenetik heterojenliği vardır. Olguların üçte ikisi kemik iliği yetersizliği ve lösemik dönüşüm ile kaybedilirken geri kalan üçte biri sendrom ile doğrudan ilişkili olmayan nedenlerle kaybedilir (10). Tedavi kararlarının optimize edilmesi için prognostik özelliklerin çok yakından incelenmesi gereklidir.

MDS ileri yaş hastalığıdır. Genellikle 60 yaş üzerinde görülmekte olup, çeşitli çalışmalarda yaş ortalaması 70 ila 75 yıl olarak bulunmuştur (105,106). Çalışmaların çoğunda hastalarda erkek üstünlüğü bulunmaktadır (28-34). Çalışmamıza alınan 55 hastanın %36'sı kadın, % 64'ü erkekti. Hastalarımızdan en genç olanı 49, en yaşlısı 92 yaşında idi. Ortalama yaş 70,9 olup medyan yaş 72 saptandı.

Malcovati ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (107). Morel ve arkadaşlarının çalışmasında ise erken yaşlarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (112). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

İleri yaşlarda görülebilen ek faktörlerin varlığı MDS hastalarının doğal seyri ve tedavi kararları üzerinde etkilidir. Çeşitli çalışmalarda MDS seyrinde komorbiditelerin etkisi analiz edilmiştir. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların % 51'inde ek hastalık saptanmış ve bunların MDS hastalarının sağkalımı üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (108). Ciddi komorbiditeleri olan hastaların sağkalımı, kendi yaş ve IPSS risk grubundaki hastalara göre % 50 azalmıştır (109). Çalışmamızda olguların 24'ünde (%43,6) ek hastalık yokken, 31'inde (%56,4) ek hastalık (hipertansiyon, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı vb.) görülmektedir. Ek hastalık görülen olguların da 7'sinde (%22,6) malignite (2 olgu papiller tiroid karsinomu, 1'i folliküler tiroid karsinomu, 2 olgu prostat karsinomu, 1 olgu mesane karsinomu, 1 olgu akciğer adenokarsinomu)

öyküsü saptanmıştır. Hiçbir olgunun tanı öncesinde kemoterapi öyküsü olmayıp, tiroid malignitesi olan üç olguya tanı öncesinde sırasıyla 3, 4 ve 6 kez ^{131}I verildiği öğrenilmiştir. Tiroid kanseri için ^{131}I ile tedavi sonrası sekonder MDS ve/veya AML nadirdir. Dottorini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 627 hastaya tiroid hastalıkları nedeniyle ^{131}I verilmiş olup hiçbir hastada ikincil MDS veya AML gelişmemiştir (109). Benzer şekilde, Hall ve arkadaşları, teşhis veya tedavi amaçlı kümülatif dozda ^{131}I 'e maruz kalmış 46.988 hastanın sonuçlarını yorumlamış ve bu nüfus içinde lösemi insidansı genel nüfus ile uyumlu bulunmuştur. Ancak kümülatif doz olan 800 mCi'yi aşan hastalarda MDS ve lösemi nadir de olsa gözlenmiştir (110). Tiroid malignitesi nedeniyle ^{131}I alan 3 olgumuzdan doz bilgisi alınamamıştır.

Prognostik skorlama sistemlerine dahil edilmemiş olup prognoza etkisi gösterilmiş en iyi bilinen ek faktör transfüzyon süre ve derecesini yansıtan ferritin seviyesidir. Birçok MDS hastasının uzun süren anemi nedeniyle kompensatuvar artmış demir emilimi veya demir replasmanı nedeniyle başlangıç ferritin değerleri yüksektir (78). Olgularımızın başlangıç ferritin düzeyleri genel olarak yüksek bulunmuş olup, normalden düşük bulunan RCMD tanılı tek olguda demir eksikliği anemisi mesane malignitesi nedeniyle kronik kayıba bağlanmıştır.

Hastalarımızın sitogenetik bulguları araştırıldığında %60 olguda anormallik saptanmıştır. Literatüre baktığımızda MDS hastalarında yapılan çalışmalarda sitogenetik bozukluk insidansı %30 ila 50 arasında değişmektedir (71,82,). Maura ve arkadaşlarının yaptığı 40 kişilik çalışmada %35, Halima ve arkadaşlarının yaptığı 117 kişilik çalışmada %55 ve Lin ve arkadaşlarının yaptığı 351 kişilik çalışmada %67,5 oranında sitogenetik bozukluk saptanmıştır (113-115).

Haase ve arkadaşları tarafından yapılan MDS'li 2124 hasta kohortunda sitogenetik değişiklikler ve klinik etkileri değerlendirilmiş, 684 farklı sitogenetik bulgu saptanmıştır. IPSS iyi sitogenetik grubundaki olguların medyan sağkalım süresi 53,4 ay iken kötü sitogenetik grubundaki olguların sağkalımı 8,7 ay bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda ise sitogenetik risk grubu ile progresyon (AML dönüşümü, AML dönüşümü ve/veya kemik iliği yetersizliği nedeniyle ölümler ve başlangıçta yok iken yeni gelişen kemik iliği yetersizliği bulguları progresyon başlığı altında toplanmıştır) arasında istatistiksel anlamlı ilişki

saptanmamış olup vaka sayımızın azlığı ve sitogenetik verilerin tek bir laboratuvar'da bakılmamış olması nedeniyle literatürden farklı saptanmış olabilir.

MDS hastalarında sağkalım ve AML'ye dönüşümü öngörme amaçlı geliştirilmiş üç ana prognostik skorlama sistemi olup hepsinin kendine özgü kısıtlılıkları ve avantajları mevcuttur. Ancak hepsinde orta-yüksek ve yüksek risk grubundaki (gruba özgü yüksek risk skoru olan) hastaların prognozu kötü bulunmuştur (75-82). Bizim çalışmamızda da progresyon görülen olgularda IPSS, IPSS-R, WPSS ve MDACC skoru anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 24 aydır. Bu sürede mortalite görülen 22 (%40) olgu, AML dönüşümü görülen 12 (%21,8) olgu ve başlangıçta yok iken takibinde kemik iliği yetersizliği bulguları gelişen 24 (%43,6) olgu bulunmaktadır (Tablo 26).

Kazuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RAEB-1'in AML'ye dönüşümü % 37,5 iken RAEB-2'nin AML'ye dönüşüm oranı %50 saptanmıştır (116). Bizim vakalarımızdan AML'ye dönüşenlerin 10'u (genelin %18,2'si, AML'ye dönüşenlerin % 83,3'ü) WHO sınıflamasına göre RAEB I-II (FAB RAEB) iken, 1'i MDS/MPN (FAB KMML), 1 vaka ise izole 5q delesyonlu MDS idi.

Olgularımızın % 40'ında (n:22) AML'ye dönüşüm ve/veya başka nedenler ile ölüm gelişmiş olup; AML'ye dönüşüm nedeniyle ölen hastaların oranı %21,8'dir (n:12). Başka nedenlerle ölen hastaların oranı % 18,2 (n:10) olup AML dışı ölümlerin 7'si nötropenik enfeksiyon (2'si RCMD, 5'i RAEB I-II), akciğer adenokarsinomu ile birlikte olan RAEB II tanılı bir olguda masif hemoptizi, KMML tanılı bir olguda lökostatiz, bir olguda ise travma nedeniyle olmuştur.

Myelofibrozis MDS de dahil olmak üzere malign veya benign birçok durumda gelişebilir. Primer MDS tanısı almış hastalarda yaklaşık %5-10 oranında ve tedavi ilişkili MDS grubunda %50'nin üzerinde retikülin liflerde anlamlı artış (grade 2-3 fibrozis) görülür. Çalışmamızda olguların tümü primer MDS olup, %27,3'ünde grade 2-3 fibrozis gözlenmiştir.

Myelofibrozisli MDS hastalarında prognoz fibrozis olmayanlara göre daha kötüdür. Maschek ve arkadaşları tarafından yapılan 352 MDS hastasının tarandığı retrospektif bir çalışmada, fibrozis olmayan veya hafif olan hastaların medyan sağkalımı 17,4 ay olarak bildirilmiş olup, fibrozis orta ve şiddetli hastalarda ise 9,6 aydır (105). Ancak, bu çalışma IPSS'in geliştirilmesinden önce gerçekleştirilmiş olup gruplar, günümüzde MDS prognozunu etkilediği bilinen diğer özelliklere göre sınıflandırılmamıştır.

Myelofibrozin MDS'de IPSS sınıflamasından bağımsız prognostik önemi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (13-17). Bu çalışmalarda genel olarak fibrozisli MDS vakalarının yaşam süreleri daha kısa bulunmuştur. Çalışmamızda da myelofibrozis ile progresyon arasında anlamlı ilişki saptanmış olup grade 2-3 fibrozisi olan grupta mortalite 4,67 kat fazla saptanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, miyelodisplastik sendrom tanısı almış hastalarımızın bilinen prognostik faktörlerinin ve prognostik sistemlerde yer almayıp, yaşam süresi üzerine etkisi olduğu bilinen kemik iliği fibrozisinin hastalık progresyonuna etkisini analiz etmektir. Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve sitogenetik ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmamış olup vaka sayısının azlığı nedeniyle literatürden farklı saptanmış olabilir. Olgularımızın biri hariç ferritin düzeyi transfüzyondan bağımsız olarak tanı anında yüksek bulunmuştur. Prognostik skorlama sistemlerinde orta-yüksek ve yüksek risk grubu hastaların prognozu kötü olup bizim çalışmamızda da progresyon görülen olgularda IPSS, IPSS-R, WPSS ve MDACC skoru anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Olgularımızın % 40'ında AML'ye dönüşüm ve/veya başka nedenler ile ölüm gelişmiştir. AML'ye dönüşüm nedeniyle ölen hastaların oranı %21,8 olup çoğu literatüre uyumlu şekilde WHO RAEB I-II alt grubunda yer almaktadır. Çalışmamızda olguların %27,3'ünde anlamlı kemik iliği fibrozisi gözlenmiş ve myelofibrozis ile progresyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

VII. ÖZET

Myelodisplastik sendrom; inefektif eritropoez, sitopeniler ve akut myeloid lösemiye dönüşüm gösterebilen bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Elli yaş öncesinde MDS görülme sıklığı çok azdır. Radyoterapi ve kemoterapi uygulananlarda erken yaşlarda tedaviye bağlı olarak MDS görülebilir. Tedavide hastanın yaşı, performansı, ek komorbid durumları ve hastalık riskine göre büyüme faktörleri, vitaminler, hipometle edici ajanlar, düşük doz veya yoğun sitotoksik tedavi ve kök hücre nakli uygulanabilmektedir.

Biz çalışmamızda Ocak 1999-Aralık 2012 arasında MDS tanısı ile takip ettiğimiz hastaların dosyalarını geriye dönük olarak inceleyip hastaların başlangıç kemik iliği fibrozisi ile diğer prognostik sınıflama sistemlerinin hastalık progresyonuna etkisini saptamayı ve bulgularımızın literatürle uyumluluğunu karşılaştırmayı amaçladık. Ellibeş hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 72 olup tanı anında WHO kriterlerine göre sınıflandırıldığında 5 olgu (%9,1) RCUD; 15'i (% 27,3) RCMD; 2'si (% 27,3) RARS; 7'si (%12,7) RAEB-1; 17 (%30,9) olgu RAEB-2; 4'ü (% 7,3) olgu izole 5q delesyonlu MDS; 2'si (%3,6) RARS-T ve 3 % (5,5) olgu MDS/MPN sınıfına dahil olmuştur. Sitogenetik analizde hastaların % 45,4'ü (n:25) iyi risk grubunda idi. 25 hastanın 22'si (tüm hastaların %40'ı) normal karyotipe, 3'ü (% 5,4) izole 5q delesyonuna ve 1'i (% 1,8) Y kromozom kaybına sahipti. Hastaların %29,1 (n:16) orta riskli iken, %25,4'i (n:14) kötü risk grubunda idi. Kötü riskli hastaların 13'ü (tüm hastaların %23,6'sı) kompleks karyotipe, biri (%1.8) 7. kromozom kaybına sahipti. Takip süreleri 2 ile 98 ay arasında değişmekte olup medyan takip süresi 22 aydır. Hastaların %21,8'inde (n:12) AML'ye dönüşüm nedeniyle; % 18,2'sinde (n:10) başka nedenlerle ölüm gerçekleşmiş olup AML dışı ölümlerin 7'si nötropenik enfeksiyon, akciğer adenokarsinomu ile birlikte olan bir olguda masif hemoptizi, KMML tanılı bir olguda lökostat, bir olguda ise travma nedeniyle olmuştur. AML dönüşümü, AML dönüşümü ve/veya kemik iliği yetersizliği nedeniyle ölümler ve başlangıçta yok iken yeni gelişen kemik iliği yetersizliği bulguları progresyon başlığı altında toplandığında; kemik iliği fibrozis dereceleri ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Fibrozis derecesi yüksek olan grupta progresyon

riski 4,67 kat fazla saptanmıştır. Progresyon görülen olgularda IPSS, IPSS-R, WPSS ve MDACC skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik sendrom, myelofibrosis, prognoz

VIII. ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome is a term that is used to determine ineffective erythropoiesis, cytopenias and a group of clonal diseases that can transform to acute myeloid leukemia. The frequency of MDS is rare before fifty age. MDS can be seen in earlier ages at people who receive radiotherapy and chemotherapy dependently to treatment. Treatment is planned by considering patient's age, general situation, MDS's subtype and the blast rate in bone marrow. In treatment; growth factors, vitamins, hypomethylation low dose or extensive cytotoxic treatment and stem cell transplantation can be performed.

In our study, we aimed to determine our results by examining patients' files who were followed up by MDS diagnosis between January 1999- December 2012 as retrospectively who were followed by the onset of bone marrow fibrosis in patients with other prognostic classification systems to determine the impact of disease progression and to compare the compatibility of our findings with the literature. Fifty-five patients were included in the study. Our patients' age average was 72 and when classified according to WHO criterios at the diagnosis time, % 9,1 of cases got diagnosed with RCUD, % 27,3 with RCMD, % 3,6 with RARS, %12,7 with RAEB-1, % 30,9 with RAEB-2, % 7,3 with MDS 5q-, %3,6 with RARS-T and % 5,5 with MDS/MPN. Cytogenetic analysis of patients was the % 45,4 with good risk group. Twenty two of 25 patients (40% of all patients), normal karyotype, 3 (5.4%) isolated 5q deletion, and 1 (1.8%) had a loss of Y chromosome. Percent 29,1 of patients (n = 16), were moderate risk group, 25,4% (n = 14) were poor-risk group. Poor-risk patients, 13 (23.6% of all patients per cent) were complex karyotype, and one (1.8%) was 7 loss of chromosomes. The follow-up period was ranged between 2 and 98 months and median follow-up was 22 months. Percent 40 of the patients died, causes of death in 21.8% of patients (n = 12) due to transformation to AML, 18.2% of patients (n = 10) for other reasons. Deaths were due to non-AML, 7 patients neutropenic infection, in a patient with adenocarcinoma of the lung with massive hemoptysis, in a patient diagnosed with CMML leukocytosis in one patient trauma. Progression is defined as AML transformation, AML transformation and / or death due to bone marrow failure and while not initially newly developed signs of

bone marrow failure. Between the degree of bone marrow fibrosis and progression, a statistically significant correlation was found. Risk of progression increased 4.67 times in the group of with a high degree fibrosis. Especially in the cases of progression, IPSS, IPSS-R, WPSS and MDACC scores were statistically significantly higher.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, myelofibrosis, prognosis

IX. KAYNAKLAR:

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451–58.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
4. Radison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndrome and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 112:45-52.
5. Aul C, et al. Increasing incidence of myelodysplastic syndromes: Real or fictitious? *Leuk Res* 1998;22:93-100.
6. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leuk Res* 1992;16:61-5
7. Farrow A, Jacobs A, West RR: Myelodysplasia, chemical exposure, and other environmental factors. *Leukemia* 1989;3:33-5.
8. Ratain MJ, et al: Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Blood* 1987;70:1412-17.
9. Rothman N, et al: Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C→T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 1997; 57:2839-42.
10. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-95
11. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
12. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10

13. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27(5):754-62.
14. Buesche G, Teoman H, Wilczak W, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22(2):313-22.
15. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128-32.
16. Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 1991;78(2):161-6.
17. Kroger N, Zabelina T, van Biezen A, Brand R, Niederwieser D, Martino R, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2010;96(2):291-7.
18. Rhoades and Barker, Refractory anemia: An analysis of one hundred cases, *JAMA* 1938,794-795.
19. Hamilton-Paterson JL. Pre-leukaemic anaemia. *Acta Haematol* 1949;2:309-16.
20. Block M, Jacobson LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. *JAMA* 1953;152:1018-28.
21. Bjorkman SE. Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases. *Blood* 1956;11:250-59.
22. Rheingold JJ, et al: Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med* 1963;268:812.
23. Miescher PA, Farguet JJ. Chronic myelomonocytic leukaemia in adults. *Semin Hematol* 1974;11:129-39.
24. Geary CG, Catovsky D, Wiltshaw E, et al. Chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1975;30:289-302.
25. Zittoun R. Annotation: subacute and chronic myelomonocytic leukaemia: a distinct haematological entity. *Br J Haematol* 1976; 32:1-7.
26. Dreyfus B. Preleukemic states: I. Definition and classification. II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia). *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1976; 17:33-55.
27. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994;87:743-45

28. Aul C, Gattermann N, Schneider W: Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82:358-67.
29. Greenberg PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood* 1983;61:1035-44.
30. Koeffler HP, Golde DW. Human preleukemia. *Ann Intern Med* 1980;93:347-53.
31. Noel P, Solberg LA Jr. Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992;12:193-215.
32. Doll DC, List AF. Myelodysplastic syndromes. *West J Med* 1989;151:161-67.
33. Jacobs RH, Cornbleet MA, Vardiman JW, et al. Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986;67:1765-72.
34. Weisdorf DJ, Oken MM, Johnson GJ, et al. Chronic myelodysplastic syndrome: short survival with or without evolution to acute leukaemia. *Br J Haematol* 1983;55:691-700.
35. Kerbauiy DB, Deeg HJ: Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol* 2007;35:1739-1746.
36. Nishino HT, Chang CC: Myelodysplastic syndromes: clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Me* 2005;129:1299-1310.
37. Greenberg PR: Pathogenetic mechanisms underlying myelodysplastic syndromes; in Greenberg PR (ed): *Myelodysplastic syndromes: Clinical and biological advances*. Cambridge University press, 2005, pp 63-93.
38. Peetre C, et al: Effects of recombinant tumor necrosis factor on proliferation and differentiation of leukemic and normal hemopoietic cells in vitro. Relationship to cell surface receptor. *J Clin Invest* 1986; 78:1694.
39. Greenberg PL, Negrin R, Nagler A: Effects of CSFs in preleukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6(Suppl 1):121.
40. Negrin RS, Greenberg PL: Therapy of hematopoietic disorders with recombinant colony-stimulating factors. *Adv Pharmacol* 1992; 23:263.

41. Negrin RS, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993; 82:737.
42. Sekeres M, List A: Alternative treatments for myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2005;42:S32-S37.
43. Shih AH, Levine RL: Molecular biology of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 2011;38:613-620.
44. Merchav S, et al: In vitro studies of erythropoietin-dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1990; 4:771.
45. Ruutu T: In vitro culture of hematopoietic progenitors in the diagnosis of blood disorders. *Leuk Res* 1992; 16:423.
46. Martin S, et al: Defective neutrophil function and microbicidal mechanisms in the myelodysplastic disorders. *J Clin Pathol* 1983; 36:1120.
47. Partanen S, Juvonen E, Ruutu T: In vitro culture of haematopoietic progenitors in myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol Suppl* 1986; 45:98.
48. Rasi V, Lintula R: Platelet function in the myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol Suppl* 1986;45:71.
49. May SJ, Smith SA, Jacobs A, et al. The myelodysplastic syndrome: analysis of laboratory characteristics in relation to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985;59:311–319.
50. Harris NL, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
51. Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., & Vardiman, J. W., eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press. 2001.
52. 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*. 2009;114(5):937-51.
53. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, et al. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Haematol*, 2008, 87: 691- 699

54. Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, Vardiman JW and Hellstrom-Linberg E. Myelodysplastic Syndromes/ neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J and Vardiman JW, World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2008. Pp 88-93
55. Juneja SK, Imbert M, Jouault H, et al. Haematological features of primary myelodysplastic syndromes (PMDS) at initial presentation: a study of 118 cases. *J Clin Pathol* 1983; 36:1129–1135.
56. Foucar K, et al: Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer* 1985; 56:553.
57. Castro M, et al: Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991; 18:721.
58. Hamblin T: Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:571.
59. George SW, Newman ED: Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21:345.
60. Enright H, Miller W: Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997; 24:483.
61. Green AR, et al: Cutaneous vasculitis in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1990; 74:364.
62. Hebbar M, et al: Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases. Report of seven new cases and review of the literature. *Leukemia* 1997; 11:2188.
63. Giannouli S, et al: Autoimmune manifestations in human myelodysplasia: A positive correlation with interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:578.
64. Giannouli S, et al: Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: A 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:626.
65. Saitoh T, et al: Myelodysplastic syndromes with nephrotic syndrome. *Am J Hematol* 1999; 60:200.

66. Enright H, et al: Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: Response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995; 91:403.
67. Heaney ML, Golde DV. Medical progress: Myelodysplasia. *NEJM* 1999;340:1649-1660
68. Avivi I, et al: Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: A review of the literature. *Leuk Res* 1999;23:323.
69. Duguid JK, Mackie MJ, McVerry BA: Skin infiltration associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1983;53:257.
70. Vardiman JW: Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;199-204.
71. Komrokji R, Bennett JM: Myelodysplastic syndromes: Molecular biology, pathology, and cytogenetics; in Sekeres MA, Kalaycio ME, Bolwell BJ (eds): *Clinical malignant hematology*. McGraw-Hill, 2007, pp 367-375.
72. Nowel PC. Chromosome abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992;19:25-33
73. Fenaux P, Morel M, Luc Lai J. Cytogenetics in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:127-138
74. Estey E, Thall P, Beran M, et al. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia (AML) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997;90:2969-77
75. Mittelman M, Oster HS, Hoffman M, Neumann D: The lower risk MDS patient at risk of rapid progression. *Leuk Res* 2010;34:1551-55.
76. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012; 30:820.
77. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454.
78. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, 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;96:1433-40.
79. Cazzola M, Della Porta MG, Travaglino E, Malcovati L: Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 2011;38:627-34.
 80. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, List A, Fenaux P, Sanz G, Issa JP, Freireich EJ, Garcia-Manero G: Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 15-9-2008;113:1351-61.
 81. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mc Fadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
 82. Komrokji RS, Zhang L, Bennett JM: Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:443-457.
 83. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008;112:895-902.
 84. Bektas O, Uz B, Eliacik E, Buyukasik Y: Miyelodisplastik sendromlardapatogenez, sınıflama ve risk değerlendirmesi. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011;4:29-36.
 85. Remacha AF, Arrizabalaga B, Del Cañizo C, et al. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol* 2010; 89:147.
 86. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010; 21:114.
 87. Breccia M, Federico V, Latagliata R, et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res* 2011; 35:159.
 88. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96:441.

89. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011; 29:2240.
90. Starczynowski DT, Vercauteren S, Telenius A, et al. High-resolution whole genome tiling path array CGH analysis of CD34+ cells from patients with low-risk myelodysplastic syndromes reveals cryptic copy number alterations and predicts overall and leukemia-free survival. *Blood* 2008; 112:3412.
91. Mills KI, Kohlmann A, Williams PM, et al. Microarray-based classifiers and prognosis models identify subgroups with distinct clinical outcomes and high risk of AML transformation of myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009; 114:1063.
92. Shen L, Kantarjian H, Guo Y, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2010;28:605-12.
93. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, et al. The heterogeneous prognosis of patients with myelodysplastic syndrome and chromosome 5 abnormalities: how does it relate to the original lenalidomide experience in MDS? *Cancer* 2009; 115:5202-14.
94. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol.* 2007;139(3):351-62.
95. Gomori G. Silver impregnation of reticulum in paraffin sections. *Am J Pathol.* 1937;13(6):993-1002.
96. 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.* 2009;114(5):937-51.
97. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8520-30.
98. Bauermeister DE. Quantitation of bone marrow reticulin--a normal range. *Am J Clin Pathol.* 1971;56(1):24-31.
99. Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1979; 43:185-90.

100. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2003;120(2):187-200.
101. Vener C, Fracchiolla NS, Gianelli U, Calori R, Radaelli F, Iurlo A et al. Prognostic implications of the European consensus for grading of bone marrow fibrosis in chronic idiopathic myelofibrosis. *Blood.* 2008;111(4):1862-5.
102. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, et al. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27 (18): 2991-9.
103. Lambertenghi-Delilieri G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol.* 1991;78(2):161-6.
104. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 2001;98: 2935–41
105. Maschek H, Georgii A, Kaloutsi V, et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: A retrospective study of 352 patients. *European Journal of Haematology* 1992;48(4):208-14
106. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112:45–52.
107. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic Factors in MDS. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-603.
108. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2009;33:1594-98.
109. Guillermo Garcia-Manero. Prognosis of Myelodysplastic Syndromes. *Am S of Hematol* 2010: 330-37
110. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, et al. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1995;36:21–27.

111. Hall P, Boice JD Jr, Berg G, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet*. 1992;340:1–4. Secondary Myelodysplastic Syndrome and Leukemia Following 131I-Metaiodobenzylguanidine Therapy for Relapsed Neuroblastoma
112. Morel P, Declercq C, Hebbar M, et al: Prognostic factors in myelodysplastic syndromes: Critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify a very-low-risk group using Standard mortality ratio techniques. *Br J Haematol* 94:116-119, 1996
113. Maura Romeo, Maria de Lourdes Chauffaille, Maria Regina R. Silva, Daniella M.M. Bahia, José Kerbaux Comparison of cytogenetics with FISH in 40 myelodysplastic syndrome patients *Leukemia Research* 26 (2002) 993–96.
114. Halima Sennana Sendi , Haifa Hichri , Hatem Elghezal , Moez Gribaa , Adnène Laatiri ,Moez Elloumi , Raihane Ben Lakhal , Ali Saad Cytogenetic survey of 117 Tunisian patients with de novo myelodysplastic syndrome. *Annales de Génétique* 45 (2002) 131–35
115. Lin Li , Xu-Ping Liu, Ling Nie, Ming-Hua Yu, Yue Zhang, Tie-Jun Qin, Zhi-Jian Xiao. Unique cytogenetic features of primary myelodysplastic syndromes in Chinese patients *Leukemia Research* 33 (2009) 1194–1198
116. Kazuma Ohyashiki, Jiroh Nishimaki, Nahoko Shoji, Keisuke Miyazawa, Yukihiro Kimura, Junko H. Ohyashiki Re-evaluation of refractory anemia with excess blasts in transformation. *Leukemia Research* 25 (2001) 933–939