



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA
RUTİN GÖNDERİLEN PNH KLONU SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ
BAKILAN HEMOGRAM VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mediha GÜNAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Abdulkadir BAŞTÜRK

KONYA-2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA
RUTİN GÖNDERİLEN PNH KLONU SIKLIĞININ
BELİRLENMESİ
BAKILAN HEMOGRAM VE BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mediha GÜNAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Abdulkadir BAŞTÜRK

KONYA-2020

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez danışmanım

Doç. Dr. Abdulkadir BAŞTÜRK'e,

Eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış

olmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Klinik ve Polikliniklerimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire,

yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimin en başından itibaren her konuda bana destek olan, arkadaştan

öte kardeş bildiğim, Cancağızım'a (Dr. Gökçem YALIN KOCAMAZ)

Arkadaşlıkları ve kendileri benim için kıymetli olan

Dr. Şeyma Çifci, Dr. Duygu Nur KIRICI ve eşkıdemlim Dr. Nuran AY'a

Tez verilerini toplama sürecinde özellikle destekleri olan Göğüs Hastalıkları

bölümünden Dr. Özge ve Dr. Kerim'e

İstatiksel analiz ve değerlendirmede emeği geçen

Dr. Mehtap YÜCEL ve Uzm. Dr. Metin BAĞCI'ya

Beni yetiştiren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güçlü

olmayı kendilerinden öğrendiğim aileme,

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	v
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1 Myelodisplastik Sendromlar	1
1.1.1 Tanımı.....	1
1.1.2 Patogenezi.....	2
1.1.3 Epidemiyoloji	3
1.1.4 Klinik.....	4
1.1.5 Patolojik özellikler.....	5
1.1.6 Tanı.....	11
1.1.7 Sınıflandırma	13
1.1.8 Ayırıcı Tanı.....	23
1.1.9 Prognoz	30
1.1.10 Tedavi	39
1.2 Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri.....	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
2.1 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	53
2.2 Verilerin Analizi.....	53
3. BULGULAR	54
4. TARTIŞMA	65
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
6.KAYNAKLAR	73
ÖZET	83
SUMMARY	86
ÖZGEÇMİŞ	89
EKLER	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

MDS	: Myelodisplastik sendromlar
IPSS	: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
IPSS-R	: Revize - Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
WHO	: World Health Organization
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
AML	: Akut Myeloid Lösemi
DNA, RNA	: Deoksiribonükleik asit, Ribonükleik asit
SEER	: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı
MPN	: Myeloproliferatif Neoplazm
CMML	: Kronik miyelomonositik lösemi
OS	: Genel Sağlıkım
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
PMF	: Primer Myelofibrozis
AA	: Aplastik Anemi
WPSS	: WHO Prognostik Skorlama Sistemi
MDACC	: MD Anderson Kanseri Merkezi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
HCT	: Hematopoietik Hücre Nakli
ANC	: Mutlak Nötrofil Sayısı
ALC	: Mutlak Lenfosit Sayısı
EPO	: Eritropoetin
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimulan Faktör
ESA	: Eritropoetin Uyarıcı Ajan
ATG	: Antitimosit globülin
NGS	: Yeni Nesil Sekanslama

NO : Nitrik Oksit
FLAER : FLuorescent AERolysin
MCV : Ortalama Korpüsküler Hacim
NLR : Nötrofil / Lenfosit Oranı



ŞEKİLLER, TABLOLAR VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1.1: Displastik çekirdekli eritrositler, periferik kan. Anormal nükleer şekil (siyah ok) ve bazofilik noktalanma (kırmızı ok).....	7
Şekil 1.2: Periferik kan yayması, Psödo Pelger-Huet anomalisi. İki lob, ince bir iplikçik (ok) ile bağlanır. Bu nötrofilin, granülasyonu da önemli ölçüde azalmıştır. ..	7
Şekil 1.3: Akut myeloid lösemili bir hastadan periferik yayma. Yüksek nükleer-sitoplazmik orana ve nükleollere sahip büyük hücreler olan iki miyeloblast vardır. Her miyeloblastın, sitoplazmasında (oklar) Auer body izlenmektedir.....	8
Şekil 1.4: MDS li bir hastadan kemik iliği aspiratı. Megakaryositler anormaldir, birden fazla küçük lob birbirinden kopmuş gibi görünür ("pawn ball" değişiklikleri, oklar).....	9
Şekil 1.5: Refrakter anemi ve halka sideroblastları (RARS) olan bir hastada kemik iliğinin prusya mavisi ile boyanması. (bkz. Oklar).....	10
Şekil 1.6: Kronik miyelomonositik lösemi, periferik kan. Monositler artar ve normal hücrelere kıyasla daha yüksek bir nükleus/sitoplazma oranı gösterir.....	29
Tablo 1.1: FAB sınıflandırması	14
Tablo 1.2: Önemi belirsiz durumların tanımları	27
Tablo 1.3: Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS)	32
Tablo 1.4: IPSS'e göre risk gruplarının sağkalım ve AML dönüşüm süreleri.....	32
Tablo 1.5: R-IPSS değişkenleri ve puanları.....	33
Tablo 1.6: WHO prognostik skorlama sistemi değişkenleri	35
Tablo 1.7: WHO prognostik skorlama sistemi risk gruplarına göre sağkalım ve AML dönüşüm yüzdesi	35
Tablo 1.8: MD Anderson Kanseri Merkezi MDS Modeli	36
Tablo 1.9: MDACC MDS Modeli risk gruplarının ortalama sağkalımı	37
Tablo 1.10: Hematolojik iyileşme için yanıt kriterleri.....	46
Tablo 1.11: Tedavi yanıt kriterleri	47
Tablo 3.1: WHO sınıflandırma sistemine göre hasta grupları	54
Tablo 3.2: Tam kan sayımı parametrelerinin ortalama değerleri.....	55
Tablo 3.3: Tam kan sayımı parametreleri oranlarının ortalama değerleri	56
Tablo 3.4: Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri.....	56
Tablo 3.5: Anemi parametrelerinin ortalama değerleri.....	56
Tablo 3.6: Ex olan 60 hastada risk gruplarına göre yaşam süreleri	57
Tablo 3.7: Yaşam süreleri ile anlamlı ilişki saptanan parametreler	58
Tablo 3.8: Periferik yaymada gözyaşı hücresi oranları.....	60
Grafik 3.1: Ex olan 60 hastada risk gruplarına göre yaşam süreleri	57

Grafik 3.2: Lenfosit sayısı için sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri.....	58
Grafik 3.3: Lenfosit sayısı için sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri.....	59
Grafik 3.4 : Lenfosit sayısı için sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri.....	61
Grafik 3.5: Lenfosit sayısı için sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri.....	61



1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Myelodisplastik sendromlar (MDS), lösemik dönüşüm eğilimi olan bir grup heterojen klonal hematopoietik kök hücre bozukluğudur [1]. Kemik iliğinde morfolojik displazi ve periferik sitopeni(ler) ile kendini gösteren etkisiz hematopoez ile karakterizedir [2].

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Primer MDS'li hastaların risk sınıflandırmasının doğru bir şekilde yapılabilmesi için, yıllar içinde resmi prognostik modeller geliştirilmiştir. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) 1997'de tanıtıldı ve bunu 2007'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Prognostik Skorlama Sistemi, 2008'de global MD Anderson Kanser Merkezi MDS Modeli ve 2012'de en son Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R) izledi.

MDS prognostik modelleri, anemi, trombositopeni ve nötropeni, eritrosit transfüzyonu, karyotip, kemik iliği ve periferik kan blast yüzdesi, lökositoz, morfolojik alt tipler, yaş ve performans durumu dahil olmak üzere sitopenilerin sayısını ve şiddetini göz önünde bulundurur [3-5].

MDS'nin klinik seyri oldukça değişkendir; bazı hastalar hızla lösemiye ilerlerken diğerleri yıllarca stabil kalabilir. Bu nedenle, başvuru sırasında hastalık riski sınıflandırması, hastalar için en uygun tedavilerin seçilmesinde önemlidir.

Biz de 2010-2020 yılları arasında takip edilen MDS tanılı hastaların retrospektif olarak verilerini inceledik. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı ve bazı biyokimyasal parametlerinin, risk gruplarına ve sınıflandırmalarına göre sağkalımla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ayrıca bu hastalardan rutin olarak gönderilen Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri (PNH) klonu sıklığını saptamayı amaçladık, ancak PNH klonu az sayıda hastadan gönderildiği için değerlendirme yapılamadı.

1.1 Myelodisplastik Sendromlar

1.1.1 Tanımı

Myelodisplastik sendromlar (MDS), klonal hematopoez, bir veya daha fazla sitopeni (yani anemi, nötropeni ve / veya trombositopeni) ve anormal hücrel

olgunlaşma ile karakterize bir grup hematolojik malignitelerdir. MDS'nin akut myeloid lösemi (AML) ile ortak klinik ve patolojik özellikleri vardır, ancak MDS'nin periferik kan ve kemik iliğinde blast oranı daha düşüktür (tanım gereği < % 20). MDS'li hastalar semptomatik anemi, infeksiyon, kanama kliniği ile gelebilir ve MDS alt tiplerine göre değişen oranlarda AML'ye dönüşme riski mevcuttur.

1.1.2 Patogenezi

MDS, hematopoietik kök hücrelerdeki mutasyonlardan kaynaklanan klonal neoplazmlardır [6]. Hastaların çoğunda mutasyonların kesin nedeni bilinmemektedir, ancak bazılarında sitotoksik kemoterapi öyküsü ve / veya iyonize radyasyona (yani, tedaviye bağlı MDS) veya çevresel toksinlere (örn. Tütün, benzen) maruziyet ile ilişkilidir [7]. Nadiren kalıtsal genetik anormallikler (Örneğin Down Sendromu, Fanconi Anemisi, Bloom Sendromu, Diskeratozis Konjenita ve diğer telomeropatiler, Shwachman-Diamond Sendromu, Ataksi Telanjiektazi) veya diğer hematolojik durumlar (örneğin, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri, Konjenital Nötropeni) MDS gelişimine katkıda bulunmaktadır [8].

Ailesel MDS; RUNX1, ANKRD26, CEBPA, DDX41, ETV6, TERC, TERT, SRP72 ve GATA2'deki germ mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir [9]. Hastalığa sebep olan mutasyonlar, MDS vakalarının % 90'ından fazlasında saptanmıştır. En sık mutasyona uğrayan genler arasında DNMT3A, TET2, IDH, ASXL1, TP53, RUNX1, SF3B1, U2AF1, SRSF2 ve ZRSR2 yer alır [9].

MDS'de mutasyona uğramış genlerin fonksiyonlarına örnekler:

Transkripsiyon faktörleri: RUNX1 normal hematopoietik ve lenfoid hücre gelişimini düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlar; fare modellerinde RUNX1'in değiştirilmesi MDS benzeri anormalliklere sebep olur ve hematopoietik kök hücre homeostazisini bozar [10].

Epigenetik regülatörler: DNMT3A, TET2 ve IDH, DNA (deoksiribonükleik asit) metilasyon regülatörlerini kodlar ve MDS genomları, küresel DNA (Deoksiribonükleik asit) hipometilasyonu ve eş zamanlı gen promotör bölgelerinin hipermetilasyonu ile ilişkilidir [11].

Kohezin kompleksi: MDS'de mutasyona uğramış yüksek dereceli kromatin yapısının regülatörlerini kodlayan genler arasında STAG2, CTFT, SMC3, SMC1A ve RAD21 bulunur. Kohezin gen mutasyonları MDS'nin yaklaşık % 15'inde bulunur [12].

Anormal birleştirme / çeviri: Ekleme regülatörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar çok sayıda mRNA (mesajcı ribonükleik asit) molekülünün yanlış kopyalanmasına neden olabilir, sonuçta ortaya çıkan anormal proteinler MDS patogenezi katkıda bulunabilir [13]. Örnek olarak, RNA (ribonükleik asit) bileşenlerini kodlayan SF3B1'deki somatik mutasyonlar, halka sideroblastlı MDS'nin %60 ile 80'inde meydana gelir [9].

Telomeraz disfonksiyonu: Telomeraz aparatının disfonksiyonu MDS patofizyolojisine katkıda bulunabilir [14].

Değiştirilmiş mikroRNA türleri: MDS ile en sık ilişkili mutasyonlardan daha sonra bahsedilecektir.

Hematopoitik hücrelere ekstrinsik faktörler: Stromal hücrelerde ve T hücrelerindeki anormallikleri MDS patofizyolojisine katkıda bulunabilir [15]. Enflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi ve enflamasyon aktivitesi anemiyi şiddetlendirebilir [16].

1.1.3 Epidemiyoloji

MDS en çok yaşlı erişkinlerde görülür, ancak kesin insidans net tanımlanmamıştır. Ortalama başvuru yaşı 70'tir ve 50 yaşından önce hastalık başlangıcı nadirdir (tedaviye bağlı MDS hariç); çocuklarda nadir vakalar bildirilmiştir [17, 18].

Yaşla birlikte MDS gelişme riski artar. Bir çalışmada, 100.000 kişi başına yıllık insidansı <50, 50-59, 60-69, 70-79 ve ≥80 yaş arası bireyler için sırasıyla 0.5, 5.3, 15, 49 ve 89 olarak değerlendirilmiştir [19]. İzole del 5q MDS kadınlarda daha sık görülürken çoğu MDS grubunda erkek baskınlığı vardır.

Yıllık MDS insidansının 100.000'de 1 ile 5 vaka olduğu tahmin edilmektedir; bununla birlikte, 70 yaşın üzerindeki bireylerde insidans en az 20 vaka / 100.000'dir [20, 21].

Çoğu kanser kayıtlarında MDS'nin yetersiz raporlanması nedeniyle, 65 yaşın üzerindeki bireylerde gerçek yıllık insidansın 75 vaka / 100.000'e yakın olabileceği düşünülmektedir. Örnek olarak, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) Programı'na göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tanı alan 10.000 yeni MDS vakası vardır, ancak aynı zaman diliminden Medicare (Amerika'da 65 yaş üstü hastalar için sağlık sigortası programı) kayıtlarında bu sayı yaklaşık 5 kat daha fazladır [20, 21].

1.1.4 Klinik

MDS'nin klinik belirtileri değişkendir. Bazı hastalar yorgunluk, enfeksiyonlar, morarma, sitopenilerin diğer semptomları veya komplikasyonları ile başvururken, diğerleri asemptomatiktir ve rutin tam kan sayımındaki (CBC) anormallikler nedeniyle başvururlar.

Anemi ve trombositopeni bulguları: Anemi MDS ile ilişkili en yaygın sitopeni olup; yorgunluk, zayıflık, egzersiz intoleransı, anjina, baş dönmesi, kognitif bozukluklar ile bulgu verir [22, 23]. Yorgunluk neredeyse her hastada vardır ve çoğu zaman anemi derecesi ile orantılı olmayabilir [24]. Lökopeni (örneğin enfeksiyonlar, diş eti iltihabı) veya trombositopeni (örn. Kolay morarma, kanama) ile ilişkili komplikasyonlar daha az görülür. Ateş, terleme veya kilo kaybı gibi sistemik semptomlar nadirdir, genellikle MDS'nin geç belirtilerini veya akut lösemiye dönüşümü temsil eder. MDS'nin fiziksel bulguları spesifik değildir, ancak solgunluk, peteşiler, purpura, mukozal ülserasyon / diş eti iltihabı veya enfeksiyonların bulgularını içerebilir. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati nadirdir.

İnfeksiyon: MDS'li hastalarda nötropeni ve granülosit disfonksiyonu ile ilişkili enfeksiyonlar gelişebilir (örneğin, bozulmuş kemotaksi ve mikrobiyal öldürme) [25, 26]. Bakteriyel enfeksiyonlar ön plandadır ve vücutta en sık ciltte gelişir. İmmünoşüpresif tedavi alanlarda mantar, viral ve mikobakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir, immünoşüpresif tedavi almayanlarda nadirdir. Lenfositler genellikle malign klondan gelişmemiştir, ancak adaptif (kazanılmış) bağışıklık anormallikleri ortaya çıkabilir [27]. İmmünoglobulin üretimi, hastaların %13, 30

ve %12'sinde bildirilen hipogamaglobulinemi, poliklonal hipergamaglobulinemi ve monoklonal gammopati ile değişken şekilde etkilenmektedir [28].

Otoimmün anormallikler: MDS hastalarının dörtte birinde otoimmün anormallikler olabilir. Medicare kayıtlarındaki 42.886 kontrol ile MDS'li 2471 hastayı karşılaştıran büyük bir veri tabanı analizinde, MDS'li hastalarda otoimmün anormalliklerin görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%23'e karşı %14) [29]. MDS'li hastalarda en sık görülen otoimmün durumlar kronik romatizmal kalp hastalığı (%7), romatoid artrit (%6), pernisiyöz anemi (%6), psöriazis (%2) ve polimiyalji romatikadır (%2). Diğer otoimmün anormallikler arasında Sweet sendromu, perikardit, plevral efüzyonlar, cilt ülserleri, irit, miyozit, periferik nöropati ve edinsel saf eritroid dizi aplazisi bulunur [30].

Edinilmiş hemoglobin H hastalığı: Edinilmiş hemoglobin H hastalığı (edinilmiş alfa talasemi olarak da adlandırılır) MDS vakalarının % 10'undan azında bildirilmiştir [31]. Mikrositoz, poikilositoz, hipokromi, hemoglobin H içeren eritrositler gibi bazı morfolojik bulguları içerir. Hemoglobin H'nin varlığı ATRX'in (kromatinle ilişkili bir proteini kodlayan X'e bağlı bir gen) somatik mutasyonu ve edinilmiş alfa globin gen delesyonu ile ilişkilendirilmiştir [32].

Kutanöz bulgular: MDS'li hastalarda cilt lezyonları nadirdir. Ancak Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) akut lösemiye dönüşümün habercisi olabilir [33, 34]. Akut Febril Nötrofilik Dermatoz; deride ağrılı, ödemli ve eritemli papüllerin, plakların veya nodüllerin aniden ortaya çıkması ile karakterize nadir görülen bir enflamatuvar bozukluktur. Kutanöz lezyonlara sıklıkla ateş ve lökositoz eşlik eder. Ek olarak, gözlerin, kas-iskelet sisteminin ve iç organların tutulumu olabilir.

Myeloid sarkom gelişimi, akut myeloid lösemi tanısı koydurur.

1.1.5 Patolojik özellikler

Tam kan sayımı: Tam kan sayımında genellikle anemi görülür, ancak nötropeni ve trombositopeni daha değişkendir. İzole anemi sıklıkla görülürken, az sayıda hastada izole nötropeni, trombositopeni veya anemisiz monositoz görülür. Hastaların yarısında tanı sırasında pansitopeni (yani anemi, lökopeni ve trombositopeni) bulunur.

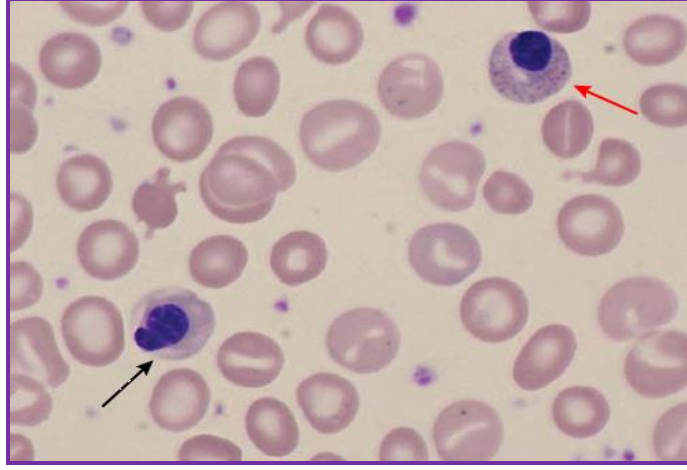
Eritrositler: Anemi tüm hastalarda eşit bir şekilde bulunur ve genellikle anemi derecesine uygun olmayan düşük retikülosit yanıtı ile ilişkilidir. Ortalama korpüsküler hacim (MCV) makrositik (> 100 femtoL) veya normal olabilir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), anizositozu yansıtır ve sıklıkla artar. Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) genellikle normaldir, eritrosit içindeki ortalama hemoglobin değerini gösterir.

Lökositler: Hastaların yaklaşık yarısında, genellikle mutlak nötropeniden kaynaklanan lökopeni vardır. Dolaşımda olgunlaşmamış nötrofiller (miyelositler, promiyelositler ve miyeloblastlar) tanımlanabilir, ancak blastlar lökosit farklılıklarının %20'sinden daha azını oluşturur.

Trombositler: Hastaların yaklaşık dörtte birinde değişken düzeylerde trombositopeni bulunur, ancak izole trombositopeni MDS'nin sık görülen erken dönem belirtisi değildir [35]. Bununla birlikte 20q delesyonunun tek karyotipik anormallik olduğu hastalarda minimal morfolojik displazi ile izole trombositopeni tanımlanmıştır [36]. Trombositoz daha az görülür. Trombositoz, 5q kromozomundaki anormalliklerle ve trombositozun eşlik ettiği ring sideroblastlı refrakter anemi olarak tanımlanan MDS / MPN (myeloproliferatif neoplazm) sendromu ile ilişkilidir. MDS / MPN grubunda trombositoz JAK-2 VE SF3B1 mutasyonlarının aktive olmasıyla ilişkilendirilir [37].

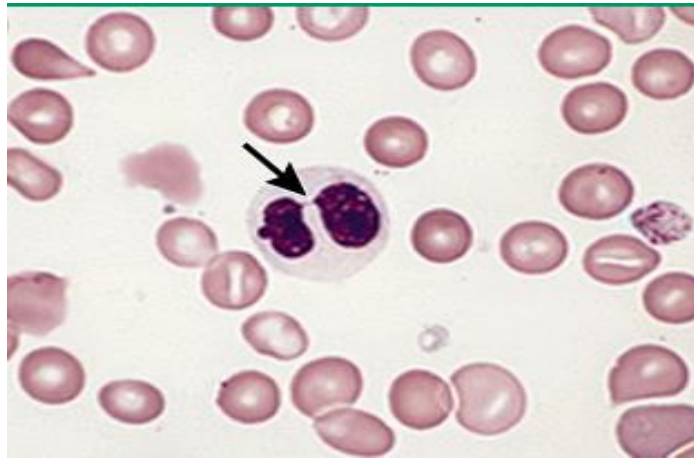
Periferik Kan Yayması

Eritrositler: Eritrositler genellikle normositik veya makrositiktir, ancak bazı hastalarda hipokromik, mikrositik eritrositlerin bir alt popülasyonu olabilir. Ovalomakrositoz en yaygın morfolojik anormalliktir, ancak eliptositler, gözyaşı hücreleri, stomatositler veya akantositler görülebilir. Kan yaymasında bazofilik noktalanma, Howell-Jolly cisimcikleri ve megaloblastoid çekirdekli eritrositler görülebilir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1: Displastik çekirdekli eritrositler, periferik kan. Anormal nükleer şekil (siyah ok) ve bazofilik noktalanma (kırmızı ok)

Lökositler: Displastik nötrofiller periferik yaymada yaygın olarak bulunur. Nötrofiller boyut artışı, anormal nükleer lobulasyon ve anormal granül oluşumu gösterebilir. Granüositler genellikle hiposegmentasyon (Psödo Pelger-Huet anormalliği) gösterir (Şekil 1.2), sıklıkla granülasyon azalmış ya da yoktur, halka veya çubuk şeklinde çekirdekler eşlik eder [38, 39]. Nadiren, Psödo-Chediak-Higashi anomalisi veya miyelokatheksis benzeri özellikler (yani nükleer segmentlerin uzaması ve incilmesi) belirgin olabilir [40, 41]. Monositler olgunlaşmamış gibi görünebilir veya nükleer lobülasyon anormallikleri gösterebilir.



Şekil 1.2: Periferik kan yayması, Psödo Pelger-Huet anomalisi. İki lob, ince bir iplikçik (ok) ile bağlanır. Bu nötrofilin, granülasyonu da önemli ölçüde azalmıştır.

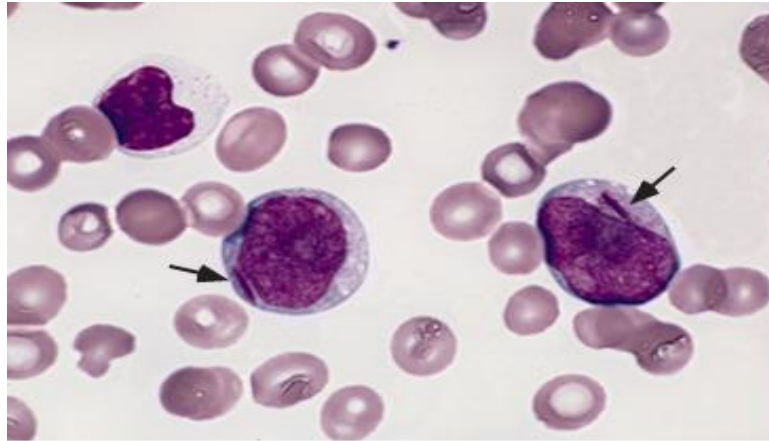
Trombositler: Trombositler genellikle morfolojik olarak normaldir. Daha az yaygın olarak, trombositler normalden daha küçük/daha büyük veya hipergranüler/hipogranüler olabilir.

Kemik iliği aspirat ve biyopsisi

Morfoloji: Kemik iliği tek veya çok seride displazi gösterir ve genellikle hiperselülerdir [42]. Blastların ve diğer hücrelerin sitolojik değerlendirmesi için yeterli bir kemik iliği aspiratı 500 farklı hücre içermelidir. Kemik iliği değerlendirmesinde displastik değişiklikler net olmadığında, immünofenotipik yöntemlerle desteklenebilir[43, 44].

Kemik iliği incelemesinde MDS'nin karakteristik morfolojik özellikleri şunları içerir:

Blastlar: Myeloblastlar artar, ancak tanım gereği blast yüzdesi %20'nin altındadır. Myeloblastlar; yüksek nükleus / sitoplazma oranı, belirgin nükleoller, ince nükleer kromatin ağ, değişken sitoplazmik bazofili, sitoplazmik granüllerin az olması veya hiç olmaması ve Golgi cisimciğinin olmaması ile tanımlanabilir [45, 46]. Blast içinde auer body nadirdir (Şekil 1.3), ancak bulduklarında, blastların yüzdesine bakılmaksızın artmış blastlı MDS için tanımlayıcı olurlar.



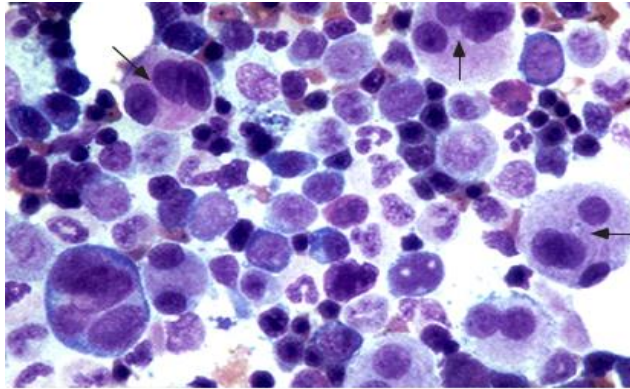
Şekil 1.3: Akut myeloid lösemili bir hastadan periferik yayma. Yüksek nükleer-sitoplazmik orana ve nükleollere sahip büyük hücreler olan iki miyeloblast vardır. Her miyeloblastın, sitoplazmasında (oklar) Auer body izlenmektedir.

Myeloid hücreler: Genellikle myeloid maturasyonu bozulmuştur; miyelosit aşamasında farklı yüzdelerde granülositer öncü hücreleri vardır ve nispi

bir maturasyon duraklaması olabilir [47]. Sitoplazmanın maturasyonu, çekirdek ve granülositik öncüllerden daha hızlı ilerleyebilir; anormal derecede büyük boyut, anormal nükleer şekil ve artmış veya azalmış sitoplazmik granülasyon sık görülür[48]. Kemik iliğinde paratrabeküler alanda gerçekleşen granülopoez daha merkezi alanlara kayabilir; immatür hücre kümeleri, endosteal yüzey boyunca değil, kemik iliğinde merkezi olarak konumlanabilir [49].

Eritroid hücreler: Genellikle eritroid hiperplazi (etkisiz eritropoez ile ilişkili) görülmekle birlikte, eritroid aplazi ve / veya hipoplazi de nadiren görülür [50]. Eritroid öncüllerindeki morfolojik anormallikler boyutlarının büyük olması, nükleer multi-lobülasyon, nükleer tomurcuklanma ve diğer anormal formları içerir. Eritroid öncüllerinin sitoplazması; vakuolizasyon, kaba veya ince periyodik asit-Schiff-pozitif granüller veya halka sideroblastlar içerebilir [51, 52]. Ayrılmış çekirdekleri bağlayan kromatin iplikleri ile karakterize edilen internükleer köprüleşme; bozulmuş mitozu yansıtır[53].

Megakaryositler: Megakaryositler genellikle normal veya sayıca artmıştır, bazen de kümeler halinde izlenir. Büyük veya çok küçük mononükleer formlar (mikromegakaryositler veya "cüce megakaryositler") ve çok sayıda dağılmış çekirdek içeren megakaryositler ('pawm ball' megakaryositler) ve hipogranüler megakaryositler dahil anormal megakaryositler yaygın bulgulardır (Şekil 1.4) [38, 54]. Lobüle olmayan veya mononükleer megakaryositler, özellikle kromozom 5q anormallikleri ile ilişkili olarak tanımlanabilir.



Şekil 1.4: MDS li bir hastadan kemik iliği aspiratı. Megakaryositler anormaldır, birden fazla küçük lob birbirinden kopmuş gibi görünür ("pawm ball" değişiklikleri, oklar).

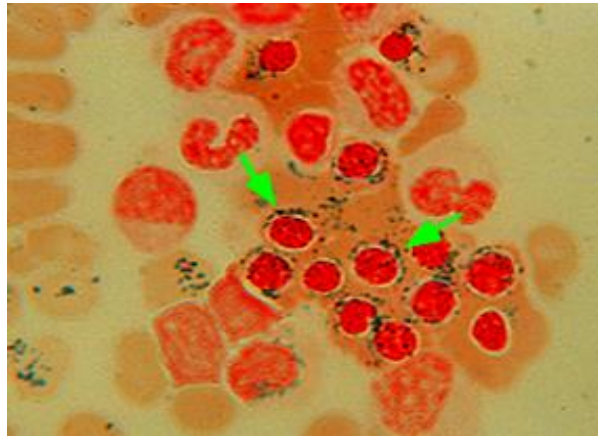
Diğer: Reaktif lenfositoz, lenfoid agregatları, artmış histiyositler ve / veya Psödo-Gaucher histiyositleri görülebilir. Mast hücrelerinin artışı veya iğli veya kümelenmiş mast hücrelerinin artışı, özellikle KIT tirozinindeki mutasyonları aktive eden mutasyonlarla ilişkili MDS ve diğer myeloid neoplazmlara eşlik edebilen sistemik mastositozun göstergesi olabilir [55, 56].

Fibrozis: MDS'li hastaların %50 kadarında hafif ile orta derecede miyelofibroz bildirilir ve %10-15'inde belirgin fibroz bulunur [57]. Miyelofibroz MDS'nin tüm alt tiplerinde görülürken, tedaviye bağlı MDS'de en siktir [58]. Fibroz genellikle retikülin liflerinin sayısı ve / veya kalınlığının artması ile oluşur (en iyi gümüş boyası ile tespit edilir); daha da önemlisi, MDS'de matür kollajenin (trikrom boyama ile saptanan) birikimi nadirdir [59]. Fibroz derecesi Avrupa Konsensus Kriterleri kullanılarak derecelendirilmelidir ve eğer yeterince belirginse MDS / MPN overlap tanısına yönlendirebilir.

Sitokimya ve immünohistokimya

Halka sideroblastları tespit etmek için demir boyama gereklidir (Şekil 1.5). Diğer sitokimyasal ve immünohistokimyasal boyalar, hücre kökeninin ve / veya hücre olgunlaşmanın derecesinin ve anormalliğinin tanımlanması için faydalı ek yöntemler olabilir.

Periyodik asit-Schiff (PAS) boyaması, diseritropoezin saptanmasına yardımcı olabilirken, peroksidaz, Sudan Black B ve alkalın fosfataz anormal veya eksik myeloid farklılaşmayı gösterir.



Şekil 1.5: Refrakter anemi ve halka sideroblastları (RARS) olan bir hastada kemik iliğinin prusya mavisi ile boyanması. (bkz. Oklar)

İmmünohistokimya boyaması aşağıdakiler için yararlı olabilir;

- Eritroid öncülleri ayırt etme
- Myeloblastları ve öncüllerini belirleme
- Displastik veya immatür megakaryositleri tespit etme
- İki veya üç seride displazinin varlığını ve primitif blastların lenfoid kökenli olmadığını doğrulama

Flow sitometrisi: Çok Parametrelili Flow Sitometri, MDS tanısı için gerekli değildir, ancak MDS'nin tanısal ve prognostik özelliklerini değerlendirmek için yararlı olabilir [60, 61]. Flow sitometri, International Flow Cytometry Working Group of the European Leukemia tarafından önerilen standart yöntemlere göre yapılmalıdır [62, 63].

Sitogenetik ve moleküler özellikler: MDS tanısı ve sınıflandırması, prognostik risk grubunun belirlenmesi ve tedavinin seçilmesi için sitogenetik ve moleküler anormalliklerin tanımlanması gereklidir [64]. Kromozomal anormallikler sitogenetik analiz ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile tespit edilirken, gen yeniden düzenlemeleri ve mutasyonları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve hedeflenmiş gen panelleri veya yeni nesil sekanslama ile tespit edilebilir.

1.1.6 Tanı

MDS, açıklanamayan sitopeni veya bununla ilişkili enfeksiyon veya kanama / morarma gibi klinik bulguları olan herhangi bir hastada düşünülmelidir. MDS tanısı, bir veya daha fazla sitopeni varlığına ve en az bir seride çekirdekli hücrelerin %10'undan fazlasının morfolojik olarak displastik olmasına, kan ve kemik iliğinde %20'nin altında blast olmasına ve / veya karakteristik sitogenetik veya moleküler bulgulara dayanır. Bu bulguların alternatif bir nedeni olmamalıdır. MDS, akut myeloid lösemi (AML) ve diğer sitopeni ve / veya displazi nedenleri arasındaki ayırmadan Ayırıcı Tanı kısmında bahsedilmiştir.

MDS tanısı şu kriterlere dayanır;

Sitopeni: Hemoglobin <10 g / dL; mutlak nötrofil sayısı $<1.8 \times 10^9 / l$ (<1800 / mikroL); trombositler $<100 \times 10^9 / l$ (<100.000 / mikroL).

Displazi: Diğer displazi nedenlerinin yokluğunda, periferik yayma veya kemik iliği incelemesinde eritroid öncüllerinin, granülositlerin veya megakaryositlerin % 10'undan fazlasında anlamlı displazinin morfolojik veya immünofenotipik kanıtının olması

Sitogenetik anormallikler: Aşağıdaki kromozomal anormallikler, açıklanamayan refrakter sitopenisi olan ve displazi morfolojik kanıtı olmayan hastalarda MDS'nin olası kanıtıdır.

Dengesiz kromozomal anormallikler:

- Kromozom 7 kaybı veya del (7q)
- del (5q) veya t (5q)
- del (20q)
- İzokromozom 17q veya t (17p)
- Kromozom 13 kaybı veya del (13q)
- del (11q)
- del (12p) veya t (12p)
- del (9q)
- idic (X) (q13)

Dengeli kromozomal anormallikler:

- t (11; 16) (q23.3; p13.3)
- t (3; 21) (q26.2; q22.1)
- t (1; 3) (p36.3; q21.2)
- t (2; 11) (p21; q23.3)
- inv (3) (q21q26.2) veya t (3; 3) (q21.2; q26.2)
- t (6, 9) (p23; q34.1)

Buna karşılık, aşağıdaki sitogenetik / moleküler bulgular MDS tanısını dışlar ve bunun yerine AML tanısı olarak kabul edilir;

- t (8; 21) (q22; q22)
- inv (16) (p13.1q22) veya t (16; 16) (p13.1; q22)
- t (15; 17) (q22; q21.1); PML-RARA

Diğer karyotipik değişiklikler (örn. del (Y), trizomi 8) tanısal özgüllükten yoksundur ve MDS tanısı için yeterli kriter değildir.

1.1.7 Sınıflandırma

Fab Sınıflandırması

FAB (Fransız Amerikan İngiliz) sınıflandırma sistemi, MDS hastalarını kemik iliğindeki blastın yüzdesine göre alt gruplara ayırmıştır [65].

- Refrakter anemi (RA): %5'ten az blast
- Çok seride displazi (RCMD) ile refrakter sitopeni: %5'ten az blast, ancak iki veya üç hücre serisinde orta ile şiddetli displazi
- Halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS): % 5'ten az blast ile birlikte % 15'den fazla halka sideroblast olması
- Artmış blastlı refrakter anemi (RAEB): %5 ile 19 blast olması. RAEB ayrıca alt gruplara ayrılmıştır, RAEB-I; %5 ile 9 ve RAEB-II; %10 ile 19 oranında blast yüzdelere sahiptir [3].
- Kronik miyelomonositik lösemi (CMML): %20'ye kadar olan blast oranına ilave olarak periferik kan monosit sayısının 1000 / mikroL.'nin üzerinde olması ile tanımlanır. CMML iki alt tipe ayrılmıştır: WBC <12.000 / mikroL olan ve MDS olduğu düşünülen hastalar ile WBC > 12.000 / mikroL olan proliferatif tip CMML olan ve kronik miyeloproliferatif bozukluk olarak kabul edilen hastalar [3].

Retrospektif verilere dayanarak, CMML için ayrı prognostik skorlama sistemleri önerilmiştir [66-68]. Diğer MDS kategorilerinden farklı olarak, mutlak lenfosit sayısının 2500 / mikroL üzerinde olması, bir seride CMML'de olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur [66, 69].

•Transformasyonda artmış blastlı refrakter anemi (RAEB-T) : %21 ile 30 oranında blast olması ve / veya Auer body varlığı. Bu kategorideki hastalar WHO sınıflandırma sistemine göre akut lösemili olarak sınıflandırılacaktır.

Tablo 1.1: FAB sınıflandırması

GRUP	BM BLAST %	VEYA	PERİFERİK KAN BLAST %	AUER BODY	MONOSİT>1000/MİCROL	RİNG SİDEROBLAST
RA	<5		1 ve altı	-	-	-
RARS	<5		1 ve altı	-	-	+
RAEB	5-20		<5	-	-	±
CMML	<20		<5	-	+	±
RAEB-T	21-30		5 ve üzeri	±	±	±

MDS'li hastaları tanımlamak için kullanılan sınıflandırma sistemi olmasının yanı sıra, FAB alt tipi prognostik değer sağlar.

FAB sınıflandırma sistemi ve çok sayıda mevcut çalışmanın bir meta-analizi kullanılarak, aşağıdaki notlar elde edilmiştir.

- RAEB ve RAEB-T hastalarının nispeten kötü prognozlu olduğu, ortalama sağkalımlarının 5 ile 12 ay arasında değiştiği gösterilmiştir. Aksine, RA ve RARS hastalarının ortalama sağkalımları yaklaşık üç ile altı yıldır.
- AML'ye dönüşen bireylerin oranı, RAEB ve RAEB-T hastaları için %40 ile 50 iken, RA ve RARS hastalarında %5 ile 15'tir.

Hastalık seyrini değerlendiren ayrı bir çalışmada, bir ve iki yılda AML'ye dönüşüm insidansı RARS'ta sıfır, RA'da %5 ve 10, RAEB'de %25 ve 35 ve RAEB-T'de %55 ve 65 idi [70].

2016 WHO (World Health Organization) Sınıflandırma Sistemi: MDS, WHO sınıflandırma sistemi kullanılarak sınıflandırılır(bkz. Ek-1). WHO Sınıflandırması tedavi seçimi ve prognozu belirlemek için önemlidir.

Sınıflandırma kriterleri: WHO sınıflandırma sisteminde aşağıdaki kriterler kullanılır [71].

- Displastik serilerin sayısı
- Kemik iliği ve periferik kandaki blast yüzdesi
- Sitogenetik bulgular
- Halka sideroblast yüzdesi
- Sitopeni sayısı (IPSS kriterlerine göre) [3, 64].
- Hemoglobin <10 g / dL.
- Trombositler <100.000 / mikroL.
- Mutlak nötrofil sayısı <1800 / mikroL; tüm MDS kategorileri için periferik kan monositleri <1000 / microL olmalıdır. Monositler > 1000 / mikroL olduğunda, vakaya kronik miyelomonositik lösemi veya ilgili bir bozukluk tanısı konulmalıdır.

Çocukluk çağı MDS, WHO sınıflandırma sisteminde ayrı bir durum olarak kabul edilmektedir. Her bir MDS kategorisinin tanı kriterleri, klinik yönleri ve ayırıcı tanısı aşağıdaki bölümlerde açıklanmaktadır.

Tek seride displazili MDS: Tek seride displazili MDS (MDS-SLD) daha önce refrakter anemi, refrakter nötropeni ve refrakter trombositopeniyi içeren refrakter sitopeni olarak adlandırılırdı.

Tanı kriterleri: MDS-SLD, tek bir seride % ≥ 10 displastik hücre ve bir ya da iki seride açıklanamayan sitopeni ile tanımlanır; diğer tanı kriterleri arasında kemik iliğinde <% 5, periferik kanda <% 1 ve Auer body bulunmayan blastlar; halka sideroblastları <% 15 (veya SF3B1 mutasyonu varsa <% 5); ve izole del (5q) MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece sitogenetik bulgular mevcut olabilir.

Sitopeni türü genellikle displastik kökenle uyumludur (örneğin, anemi ve eritroid displazisi), ancak sitopeni ve displazi arasında uyumsuzluk da görülebilir. MDS-SLD vakaları, etkilenen seri (ler) e göre başka alt sınıflandırma

gerektirmez. Sitopeni değerlendirilirken etnik köken ve cinsiyet göz önünde bulundurulmalıdır. MDS'nin kesin morfolojik ve / veya sitogenetik kanıtları varlığında daha hafif sitopeni olması MDS tanısını dışlamaz.

Klonal sitogenetik anormallik yoksa gözlem süresi boyunca daha kesin morfolojik veya sitogenetik kanıt ortaya çıkmadıkça, hastaya MDS-SLD'nin kesin tanısı konmadan önce en az altı ay boyunca gözlemlenmelidir.

Klinik özellikler: MDS-SLD tüm MDS vakalarının %7 ile 20'sini oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 65-70 yıldır ve belirgin bir cinsiyet tercihi yoktur.

Olguların büyük çoğunluğu refrakter anemi veya bisitopeni ile başvurur, diğer izole sitopeniler nadirdir. Hastaların en az %90'ının düşük veya orta-1 IPSS risk skoru ve yaklaşık %85'inin iyi veya çok iyi sitogenetik profilleri vardır [64, 72]. Ortalama genel sağkalım (OS) yaklaşık 66 ay ve beş yılda AML'ye ilerleme oranı %10'dur [72, 73].

Ayrııcı tanı: MDS-SLD aşağıdaki durumlardan ayırt edilmelidir:

MDS'nin diğer kategorileri:

-İki veya üç seride % 10'dan fazla displastik değişiklikleri olan vakalar çok seride displazili MDS olarak sınıflandırılmalıdır.

-Sadece eritroid displazisi ve %15'den fazla halka sideroblastı (veya SF3B1 mutasyonu varsa \geq %5) olan vakalar, halka sideroblastlı ve tek seride displazili (MDS-RS-SLD) MDS olarak sınıflandırılmalıdır.

-Tek seride displazisi ve pansitopeni olan olgular, sınıflandırılmayan MDS (MDS-U) olarak değerlendirilmelidir.

-İki ardışık değerlendirmede periferik kanda % 1 ve kemik iliğinde % 5'den az blast oranı olan vakalar, daha agresif klinik seyir nedeniyle sınıflandırılmayan MDS olarak kategorize edilmelidir [72].

-Periferik kanda % 2 ile % 4 oranında ve kemik iliğinde %5'den az oranda blast olan vakalar, MDS için diğer kriterler mevcutsa, Artmış Blastlı MDS-1 olarak sınıflandırılmalıdır.

Diğer durumlar:

-İlaç ve toksin maruziyeti, büyüme faktörü tedavisi, viral infeksiyonlar, immünolojik bozukluklar, konjenital bozukluklar, vitamin veya temel element eksiklikleri dahil olmak üzere diğer displazi ve / veya sitopeni nedenleri hariç tutulmalıdır

-MDS tanısı için gerekli morfolojik kriterleri bulundurmayan, önemi belirsiz olan idiyopatik sitopeniden (ICUS) ayırt edilmelidir [74].

-Tek başına mutasyonların varlığı, tek sitopenisi olan bir hastada bile, bir seride % 10'dan fazla displastik hücre olmaması halinde MDS-SLD tanısı için yeterli değildir; bunun yerine belirsiz potansiyeli olan klonal hematopoez (CHIP) veya belirsiz önemi olmayan klonal sitopeni (CCUS) olarak değerlendirilir.

Çok seride displazili MDS: Çok seride displazili MDS (MDS-MLD) daha önceleri çok seride displazili refrakter sitopeni olarak adlandırılırdı.

Tanı kriterleri: MDS-MLD, iki veya üç seride %10'dan fazla displastik hücre olması ve bir ile üç sitopeni olması ile tanımlanır; diğer tanı kriterleri arasında kemik iliğinde <% 5, periferik kanda <% 1 ve Auer body bulunmayan blastlar; halka sideroblastları <% 15 (veya SF3B1 mutasyonu varsa <% 5); ve izole del (5q) MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece sitogenetik bulgular mevcut olması yer alır. Çok seride displaziyi belgelemek için en az 200 eritroid öncülü, 200 nötrofil öncülü ve 30 megakaryosit değerlendirilmelidir; displastik kemik iliğini normal kemik iliğinden ayırmanın en güvenilir yolu megakaryositlerin %30 ile 40'ının mikromegakaryosit olduğunun veya displazi varlığının gösterilmesidir [75-77].

Sitopeni değerlendirilirken etnik köken ve cinsiyet göz önünde bulundurulmalı ve MDS'nin kesin morfolojik ve / veya sitogenetik kanıtları mevcutsa daha hafif sitopeni MDS tanısını dışlamaz.

Klinik özellikler: MDS-MLD tüm MDS vakalarının yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır. Ortalama başvuru yaşı 67-70 yıldır ve erkeklerde görülme sıklığı yüksektir. Klinik seyir değişkendir ve karyotip ile sitopeni ve displazinin derecesinden etkilenir [72, 78-80]. MDS-MLD'li hastaların yaklaşık %40'ında

düşük IPSS risk skoru ve yaklaşık % 50'sinde orta-1 risk skoru vardır; yaklaşık % 75'i iyi karyotip risk grubunda, % 8'i ara grupta ve % 17'si kötü risk grubundadır [64, 72]. Bu MDS kategorisinde belirli mutasyonların prognozu etkilediğine dair kesin bir kanıt yoktur. 1010 hastanın MDS-MLD veri tabanına göre AML'ye dönüşüm iki yılda yaklaşık % 15 ve beş yılda yaklaşık % 28 idi ve ortalama OS 36 ay idi. Kompleks karyotipleri olan hastaların sonuçları, artmış blastlı MDS'li hastaların sonuçları ile benzerdir [72].

Ayrırtıcı tanı: MDS-MLD aşağıdakilerden ayrırt edilmelidir:

MDS'nin diğer kategorileri:

-İki ardışık değerlendirmede periferik kanda %1 ve kemik iliğinde %5'in altında blast içeren vakalar, daha agresif klinik seyir nedeniyle sınıflandırılmayan MDS olarak kategorize edilmelidir [72].

-MDS-MLD özelliklerini gösteren ve kanda %2 ile 4 blast oranı olan ve Auer body bulundurmeyen vakalar kemik iliğinde blast oranı %5'in altında olsa bile artmış blastlı MDS-1 olarak sınıflandırılmalıdır; Kanda %5 ile 19 oranında blast içeren vakalar ve / veya Auer body içerenler, kemik iliği blast oranı %5'in altında olsa bile artmış blastlı MDS-2 olarak sınıflandırılmalıdır.

-Çok seride displazi ve % 15'ten fazla halka sideroblastı (veya SF3B1 mutasyonu varsa ≥ 5) olan vakalar, halka sideroblastlı ve çok seride displazili MDS (MDS-RS-MLD) olarak sınıflandırılmalıdır.

Halka sideroblastlı MDS: Halka sideroblastlı MDS (MDS-RS) daha önceleri halka sideroblastlı refrakter anemi olarak adlandırılırdı. Bu kategori ayrıca displastik serilerin sayısı ile karakterize edilir (yani tek seriden çok seriye kadar).

Tanı kriterleri: Bu kategori için ayrırt edici kriter kemik iliğinde %15'den fazla halka sideroblastı olmasıdır; Olguların %80 ile 90'ı SF3B1 mutasyonu ile ilişkilidir ve mutasyon tespit edildiğinde %5'den fazla halka sideroblastı olması halinde MDS-RS tanısını alır. Halka sideroblastlar, nükleusun çevresinin üçte birinden fazlasını çevreleyen beş veya daha fazla demir yüklü mitokondriye sahip eritroid öncülleridir [45, 81]. Diğer tanı kriterleri arasında kemik iliğinde < 5 ,

kanda < % 1 ve Auer body içermeyen blastların olması; ve izole del 5q MDS için tüm kriterleri karşılamayan sitogenetik bulguların mevcut olması bulunur.

İki MDS-RS kategorisi tanınır:

MDS-RS-SLD (eritroid seriyle sınırlı anemi + displazi)

MDS-RS-MLD (iki veya daha fazla seride herhangi bir sayıda sitopeni ve %10'dan fazla displazi olması).

Klinik özellikler: MDS-RS, tüm MDS vakalarının %3 ile 11'ini oluşturur; MDS-RS-MLD daha yaygın alt tiptir. Ortalama başvuru yaşı 60-73 yaş arasındadır ve erkek ve kadınlarda benzer bir insidans vardır [73, 78, 82]. Geçmişte eritrosit transfüzyonu olsun veya olmasın, artan demir yükü ile ilgili klinik bulgular gelişebilir.

MDS-RS-SLD için, vakaların yaklaşık %1 ile 2'si AML'ye dönüşmektedir ve ortalama OS 69 ile 108 aydır [83]. MDS-RS-MLD için, ortalama OS 28 aydır ve yaklaşık %8'i AML'ye ilerler [82-84]. MDS-RS-SLD için düşük veya çok düşük IPSS-R risk kategorileri sırasıyla %64 ve %34 olarak değerlendirilmiştir. MDS-RS-MLD hastalarının sıklıkla IPSS-R risk skoru daha yüksektir [85].

MDS-RS'de olumsuz prognostik özellikler arasında düşük riskli karyotip, çok seride displazi ve trombositopeni bulunur; SF3B1 mutasyonunun çok seride displaziden bağımsız olup olmadığı belirsizdir [86-88]. RUNX1 mutasyonu daha düşük sağkalım ile ilişkilidir [87].

Yüzde 15 halka sideroblast eşiği isteğe bağlı olup, halka sideroblast yüzdesinin prognostik önemi olup olmadığı net değildir. %1'den fazla halka sideroblastı olan artmış blastlı olmayan 200 MDS hastasında yapılan bir çalışmada, halka sideroblastların yüzdesinin lösemisiz sağkalım veya OS için bağımsız bir belirleyici olmadığı belirtildi [89].

Ayırıcı tanı: Halka sideroblastların sekonder nedenleri hariç tutulmalıdır; Çoğu durumda SF3B1 mutasyonunun varlığı başka bir nedenden daha çok MDS-RS tanısını destekler. Halka sideroblastların neoplastik olmayan nedenleri arasında alkol, toksinler (örn. Kurşun, benzen), ilaçlar (örn. İzoniazid),

bakır eksikliği (çinko uygulamasından veya gastro-duodenal bypass veya rezeksiyondan sonra malabsorbsiyondan kaynaklanabilir) ve Konjenital Sideroblastik Anemi vardır [90].

MDS-RS'den farklı olarak, konjenital sideroblastik anemi çok daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir ve makrositik değil, mikrositik anemi mevcuttur [91].

Halka sideroblastlar, diğer MDS tiplerinde ve AML dahil diğer myeloid neoplazmlarda görülebilir [92, 93]. Periferik kan veya kemik iliğinde halka sideroblast ve artmış blastlar varlığında, artmış blastlı MDS olarak sınıflandırılır.

İzole del (5q) MDS kriterlerini karşılayan vakalar, halka sideroblastları ve / veya SF3B1 mutasyonu mevcut olsa bile bu şekilde sınıflandırılmalıdır.

İzole del (5q) MDS: İzole del (5q) MDS daha önce 5q sendromu olarak adlandırılıyordu. Klinik ve terapötik olarak farklı bir sendromdur.

Tanı kriterleri: Bu sendrom anemi, eşlik edebilen diğer sitopeniler ve / veya trombositoz ile izole del (5q) veya ek bir genetik anormallik (kromozom 7 kaybı veya del (7q) hariç) ile tanımlanır.

Diğer tanı kriterleri arasında kemik iliği blast oranının %5'den az olması, periferik kanda blastların %1'den az olması ve Auer body olmaması; bir ile üç displastik seri; bir veya iki sitopeni ve herhangi bir oranda halka sideroblast olması bulunur. Kemik iliğinde genellikle mono-lobüle ve bi-lobüle çekirdekli mikromegakaryositler izlenir ve sıklıkla eritroid hiperplazi görülür [94].

Bir ek sitogenetik anormalliği olan vakalar (monosomi 7 veya del (7q) hariç), benzer klinik özellikler ve sonuçlar nedeniyle bu sendroma dahil edilir [95-97].

Klinik özellikler: İzole del (5q) MDS öncelikle yaşlı kadınlarda görülür; tanıdaki ortalama yaş 65-70 arasında olup, kadın erkek oranı 7 / 3'tür. İzole del (5q) MDS tipik olarak refrakter makrositik anemi, normal veya artmış trombosit sayısı ve belirgin nötropenin olmaması ile kendini gösterir; pansitopeni nadirdir [98]. Tipik olarak trombositopeni ve belirgin nötropenin olmaması nedeniyle, bu hastalarda kanama ve infeksiyon insidansı

düşüktür, ancak sıklıkla eritrosit transfüzyonu gereklidir. Bu sendrom, nispeten iyi seyirlidir ve akut lösemiye dönüşme insidansı düşüktür [98-100].

Ayırıcı tanı: 5q delesyonunun, monozomi 7 veya del (7q) ile birlikte olduğu durumlar bu sendroma dahil edilmemiştir ve bunun yerine diğer patolojik özelliklere göre başka bir MDS kategorisinde sınıflandırılmalıdır.

Artmış blastlı MDS: Artmış blastlı MDS (MDS-EB) daha önceleri artmış blastlı refrakter anemi (RAEB) olarak adlandırılırdı. MDS-EB kemik iliği ve periferik kandaki blast yüzdelere göre MDS-EB-1 veya MDS-EB-2 olarak ayrılır.

Tanısal kriterler: MDS-EB, kemik iliğinde %5 ile 19 veya kanda %2 ile 19'luk blast oranlarıyla tanımlanır, ancak blast oranı hem kan hem de kemik iliği için %20'nin altında olmalıdır. Displazi tipik olarak tüm serilerde görülür ve kemik iliği genellikle hiperselülerdir. Vakaların yaklaşık %15'inde önemli derecede fibrozis vardır. MDS-EB'nin iki alt kategorisi tanımlanmıştır:

MDS-EB-1, kemik iliğinde %5 ile 9 veya kanda %2 ile 4 oranında blast varlığı ile tanımlanır ve Auer body yoktur.

MDS-EB-2, kemik iliğinde %10 ile 19 veya kanda %5 ile 19 oranında blast varlığı ile tanımlanır [3]. Auer body varlığı, blast yüzdesine bakılmaksızın vakayı MDS-EB-2 olarak belirler [101].

Diğer kriterler arasında bir ile üç displastik seri, bir ile üç sitopeni, herhangi bir halka sideroblast yüzdesi ve herhangi bir sitogenetik bulgu olması bulunur.

Klinik özellikler: MDS tipik olarak sitopeni ile ortaya çıkar ve kemik iliği yetmezliği ile karakterizedir; MDS-EB-1'in yaklaşık %25'i ve MDS-EB-2'nin %33'ü AML'ye ilerlemektedir. Ortalama OS, MDS-EB-1 için yaklaşık 16 ay, MDS-EB-2 için 9 ay, sadece Auer body varlığı ile teşhis edilen MDS-EB-2 için 12 ay ve kandaki blast oranı %5 ile 19 arasında olan hastalar için 3 ile 8 aydır [73, 102-104].

MDS-EB, spesifik sitogenetik bulgulardan veya özel mutasyonlardan bağımsız olarak farklı bir hastalık fenotipine sahiptir [105]. MDS-EB vakalarının %30 ile 50'sinde klonal sitogenetik bulgular mevcuttur [A]. En sık sitogenetik bulgular arasında +8, del (5q) veya t (5q), kromozom 7 kaybı veya del (7q) ve del (20q) bulunur. Kompleks karyotipler görülebilir [73].

Yaygın mutasyonlar arasında IDH1, IDH2, ASXL1, CBL, RUNX1, RAS yolağı genleri ve kohezyon kompleks genleri yer alır [105-107]. FLT3 ve NPM1 mutasyonları MDS-EB'de nadir görülür, ancak mevcut olduklarında AML'ye dönüşüm riski artar [107-109].

Ayırıcı tanı: MDS-EB, AML ile morfolojik olarak benzerdir, ancak AML'den kemik iliğinde ve kanda blast oranının %20'nin altında olması ve yukarıda açıklanan spesifik sitogenetik özelliklerin yokluğu ile ayırt edilir.

Belirgin fibrozis durumlarında, MDS-EB miyeloproliferatif neoplazmlar (örneğin, primer miyelofibroz, esansiyel trombositemi, polisitemi vera), tedavi ile ilişkili myeloid neoplazmlar ve çeşitli reaktif durumlardan (örneğin, otoimmün durumlar, infeksiyonlar) ayırt edilmelidir [110]

Sınıflandırılmayan MDS: Sınıflandırılmayan MDS (MDS-U); ayırt edici morfolojik özelliklere sahip değildir ve aşağıda gibi alt kategorilere ayrılır.

Tanı kriterleri: MDS-U aşağıdaki gibi tanımlanır ve sınıflandırılır:

%1 blast içeren MDS-U: En az iki ayrı zamanda periferik kanda %1'den fazla blast olması, kemik iliğinde %5'in altında blast olması ve Auer body olmaması; bir ile üç seride displazi; bir ile üç sitopeni; herhangi bir oranda halka sideroblast olması ve herhangi bir sitogenetik bulgu olması ile tanımlanır.

SLD ve pansitopeni ile MDS-U: Pansitopeni ile birlikte bir seride displazi varlığı ile karakterize edilir; kemik iliğinde %5'in altında, periferik kanda %1'in altında blast olması ve Auer body olmaması; herhangi bir oranda halka sideroblast olması ve herhangi bir sitogenetik bulgu olması ile tanımlanır.

Tanımlayıcı bir sitogenetik anormallik temelli MDS-U: MDS'nin olası kanıtı olduğu düşünülen sitogenetik anormalliklerin bulunması; kanda %2'nin, kemik iliğinde %5'in altında blast olması ve anlamlı displazinin olmaması (Herhangi bir seride %10'un altında displazi) veya displazi ile ilgili diğer kesin kanıtların olmaması ile karakterize edilir. Takipte MDS'nin başka bir alt tipinin özellikleri gelişirse, vaka buna göre yeniden sınıflandırılmalıdır.

Klinik özellikler: MDS-U için sonuçlar MDS-MLD ile benzerdir. Ortalama sağkalım ve beş yıllık AML'ye ilerleme riski şu şekildedir:

%1 kan blast oranı olan MDS-U; 35 ay ve %14

MDS-U ve pansitopeni; 30 ay ve %18

Tanımlayıcı bir sitogenetik anormallik temelli MDS-U; belirsizdir [72].

Ayrırtıcı tanı: MDS-U aşağıda anlatılan diğer MDS kategorilerinden ayrırt edilmelidir:

%1 kan blast oranı olan MDS-U, %1 blast ile MDS-SLD, MDS-MLD, MDS-RS veya izole del (5q) içeren MDS'den ayrılır.

SLD ve pansitopenili MDS-U, MDS-SLD, MDS-RS ve tek seri displazisinden ve pansitopeni varlığı ile izole del (5q) içeren MDS'den ayrılır.

Tanımlayıcı bir sitogenetik anormalliğe sahip MDS-U, diğer MDS kategorilerinin özelliklerinin yokluğu, ancak tanımlayıcı bir sitogenetik anormalliğin varlığı ile tanımlanır.

1.1.8 Ayrırtıcı Tanı

MDS; displazi, sitopeni ve / veya klonalite ile ilişkili diğer durumlardan ayrırt edilmelidir; ayrırtıcı tanıda bazı durumlar bu özelliklerin birden fazlasını gösterir.

Displazi nedenleri: Morfolojik displazi (belirgin olsa bile) malign veya klonal bir bozukluğun kesin kanıtı değildir; ayrırtıcı tanı beslenme yetersizlikleri, toksik maruziyetler ve ilaçlar da dahil olmak üzere malign olmayan nedenleri

içerir. MDS'nin ayırıcı tanısı morfolojik bulguların; klinik prezentasyon, maruziyet ve aile öyküsü ile ilişkilendirilmesi, laboratuvar testleri (örn. Vitaminler, mineraller, toksinler ve seroloji analizleri), sitogenetik ve moleküler testleri gerektirir. MDS'den ayırt edilmesi gereken displazi ile ilişkili malign (yani klonal) bozukluklar aşağıda anlatılmıştır.

Hematolojik displazi ayırıcı tanısı geniştir ve şunları içerir;

Beslenme yetersizlikleri: B12 vitamini, folik asit, bakır eksikliği veya çinko fazlalığı (aşırı çinkonun neden olduğu bakır emiliminin bozulması nedeniyle) klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri ile dışlanmalıdır.

Toksik maruziyetler: Ağır metal maruziyeti (örn. Arsenik, kurşun, çinko) ve aşırı alkol tüketimi anamnez ve laboratuvar testleri ile dışlanmalıdır.

İlaçlar ve biyolojik ajanlar: Displazi ile ilişkili ilaç ve biyolojik ajan örnekleri arasında çeşitli kemoterapötik ajanlar, takrolimus veya mikofenolat mofetil, valproik asit, gansiklovir, alemtuzumab, izoniazid ve granülosit koloni uyarıcı faktör bulunur [111-116]. İlaçlarla ilişkili displastik değişiklikler kemik iliği incelemesinde her üç seride de görülebilir ve buna makrositoz, azalmış nötrofil lobülasyonu ve sitopeni eşlik edebilir. Çoğu durumda, displastik değişiklikler neden olan ilacın azaltılmasından veya kesilmesinden sonra haftalar içerisinde geri dönebilir. Bazı durumlarda iyileşmeyi doğrulamak için tekrar kemik iliği incelemeleri gerekebilir.

İnfeksiyon: HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu displastik hematopoez ve değişken derecelerde sitopeni ile ilişkilidir; HIV enfeksiyonu seroloji taraması ile dışlanmalıdır. HIV enfeksiyonu ile yaşayan insanlarda displazi; ilaçlar, fırsatçı enfeksiyon ve / veya HIV'in hematopoietik öncül hücreler üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklanabilir.

HIV enfeksiyonu ile yaşayan insanlarda gelişen MDS'de kompleks sitogenetik (monosomi 7 ve del (7q) dahil) bulunma olasılığı daha yüksektir ve HIV ile enfekte olmayan hastalara kıyasla daha kısa sağkalım ile ilişkilidir [117].

Parvovirüs B19 retikülositopeni, eritroblastopeni ve dev pronormoblastlarla ilişkili olabilir.

Konjenital bozukluklar: Hem konjenital diseritropoietik anemi hem de Pelger-Huet anomalisi tek başına eritroid seriunda displaziye neden olabilir.

Sideroblastik anemiler: Sideroblastik anemiler, hem sentezi ve mitokondriyal fonksiyonun çeşitli anormalliklerinden kaynaklanan, edinilmiş ve kalıtsal eritropoietik bozuklukların bir spektrumunu içerir. Halka sideroblastların saptanması, edinilmiş sideroblastik aneminin diğer nedenlerinin (örn. Bakır eksikliği, ilaçlar, aşırı alkol kullanımı) hariç tutulmasını gerektirir.

Kadınlar, X'e bağlı sideroblastik anemi (XLSA) açısından değerlendirilmelidir, çünkü erişkin dönemde halka sideroblastlı MDS'den ayırt edilemeyen patolojik özelliklere sahiptir.

Sitopeniler: Sitopenilerin sayısız nedeni vardır ve değerlendirilmesi; öykü, fizik muayene, laboratuvar çalışmalarını içerir, kemik iliği incelemesi ve diğer özel tetkikleri gerektirebilir.

Beslenme: B12 vitamini, folik asit veya bakır eksikliği veya çinko fazlalığı, klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri ile dışlanmalıdır.

İlaçlar: Çok sayıda ilaç tek sitopeni veya pansitopeni ile ilişkilidir.

Önemi belirsiz idiyopatik sitopeni (ICUS) ve önemi belirsiz klonal sitopeni (CCUS): ICUS; anlamlı displazisi olmayan, diğer hematolojik veya hematolojik olmayan sitopeni kanıtlarını göstermeyen, MDS için spesifik sitogenetik anormalliklerin hiçbirini bulundurmeyen kalıcı sitopenidir. Benzer durum CCUS; açıklanamayan sitopeni ve MDS veya başka bir hematolojik neoplazm kriterlerini karşılamayan klonal mutasyonu olan hastaları tanımlar.

Miyelofibrozis: MDS'li hastalarda hafif ile orta derecede kemik iliği fibrozisi yaygındır ve az bir kısmında primer miyelofibrozu (PMF) hastalara benzer şekilde belirgin fibroz görülür. Her iki durum da pansitopeni ile ilişkilidir,

ancak fibrotik MDS, belirgin displazi, tanısal kromozomal anormallikler, splenomegali yokluğu ve PMF ve diğer miyeloproliferatif neoplazmlar için karakteristik olan mutasyonların olmaması ile PMF'den ayırt edilebilir. PMF'li hastaların %90'ından fazlasında JAK2, CALR veya MPL mutasyonları bulunurken, MDS'de sadece JAK2 mutasyonu bulunur ve bu vakaların sadece %5'inde görülür [118].

Aplastik anemi (AA) / paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH):

MDS'li hastaların çoğunda hiperselüler kemik iliği vardır, ancak az oranda AA'ya benzeyen hipoplastik MDS vardır. MDS genellikle karakteristik displazi, halka sideroblastlar ve / veya karyotipik / moleküler anormallikler ile AA'dan ayırt edilebilir. Bununla birlikte, AA ve MDS'li her iki hasta grubu da PNH'nin karakteristiği olan hücre popülasyonlarına sahip olabilir, ancak MDS'li birkaç hastada tipik PNH klinik bulguları görülür [119].

Klonal bozukluklar: Klonal bozukluklar malign (ör. AML) veya benign (ör. CHIP) olabilir ve sitopeni ve / veya displazi ile ilişkili olabilir.

Belirsiz potansiyelli klonal hematopoezi (CHIP): CHIP, hematolojik malignitelerle ilişkili genlerin somatik mutasyonlarını ifade eder ancak hematolojik malignite için diğer tanı kriterlerini karşılamaz [120]. CHIP'li bireyler MDS, PNH, önemi bilinmeyen monoklonal gammopati veya monoklonal B hücreli lenfositoz kriterlerini karşılamamaktadır. Benzer durum CCUS; açıklanamayan sitopeni ve MDS veya başka bir hematolojik neoplazm kriterlerini karşılamayan klonal mutasyonu olan hastaları tanımlar.

Tablo 1.2: Önemi belirsiz durumların tanımları (tablo grafikte açıklama üst kısma yazılacak)

	Tanımı
Belirsiz önemi olan idiyoPATİK sitopeni (ICUS)	Kemik iliği de dahil olmak üzere uygun değerlendirmeye rağmen açıklanamayan tek veya çoklu kan sitopenileri. Varsa displazi belirgin değildir (Her bir seride hücrelerin <% 10'u). Klonal bozukluğu olduğu bilinmemektedir.
Belirsiz potansiyelin klonal hematopoezi (CHIP)	Hematolojik neoplazm için WHO kriterlerini karşılamayan bir kişide hematolojik neoplazi ile ilişkili klonal mutasyonun tanımlanması CHIP'li bireyler genellikle normal tam kan sayımlarına veya minimal ve klinik olarak önemsiz sitopenilere sahiptir. Varsa displazi belirgin değildir (Her bir seride hücrelerin <% 10'u).
Belirsiz önemi olan klonal sitopeni (CCUS)	Klinik olarak anlamlı açıklanamayan sitopenilere (ICUS) sahip olan ve ayrıca klonal mutasyona sahip oldukları bulunan, ancak MDS veya başka bir hematolojik neoplazm için WHO tarafından tanımlanan başka hiçbir kritere uymayan hastalar.

Akut myeloid lösemi (AML): AML ve MDS arasındaki fark, blast yüzdesine ve / veya AML tanısı koyan belirli sitogenetik / moleküler özelliklerin varlığına dayanır. WHO sınıflandırma sistemi %20'nin üzerinde blast içeren formları AML olarak tanımlamaktadır [71]. Ek olarak, myeloid sarkomun veya aşağıdaki genetik anormalliklerden herhangi birinin varlığı, blast yüzdesine bakılmaksızın AML tanısı olarak kabul edilir;

•T (8; 21) (q22; q22) ile AML; *RUNX1-RUNX1T1*

•İnv (16) (p13.1q22) veya t (16; 16) (p13.1; q22) ile AML

•T (15; 17) (q24.1; q21.1) ile akut promiyelositik lösemi (APL); *PML-RARA*

Artmış blastlı MDS'yi AML'nin erken döneminden ayırmak mümkün olmayabilir. Bu ayırım, 30 günlük gözlemden sonra daha güvenilir bir şekilde yapılabilir; genel olarak, periferik kan ve / veya kemik iliği blast yüzdesi AML'de artmaya devam etmeli ve MDS'de nispeten sabit kalmalıdır.

MDS / MPN sendromları: Myelodisplastik Sendrom / miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS / MPN), hem displastik hem de proliferatif özelliklerin bir arada bulunduğu bozuklukları içerir. Belirgin displastik ve miyeloproliferatif özelliklere sahip olgular MDS yerine MDS / MPN olarak sınıflandırılmalıdır.

Miyeloproliferatif özellikler arasında trombositoz (yani trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9 / L$), megakaryositik proliferasyon ve belirgin splenomegali ile birlikte olan veya olmayan lökositoz (beyaz kan hücre sayısı $\geq 13 \times 10^9 / L$) yer alır.

Halka sideroplastlı ve trombositozlu MDS / MPN: Ring sideroplastlı MDS özelliklerine ilave trombositozu olan ve esansiyel trombositoye benzer şekilde megakaryositlerle ortaya çıkan, WHO sınıflamasında ayrıca belirtilen bir sendromdur. Halka sideroplastlı ve trombositozlu MDS / MPN'nin tanısı aşağıdakilerin tümünü gerektirir [71].

Çok seride olan veya olmayan eritroid displazi ile ilişkili anemi, %15'in üzerinde halka sideroplast bulunması (SF3B1 mutasyonu mevcut olsa bile), periferik kanda %1'in altında, kemik iliğinde %5'in altında blast olması

Trombosit sayısı $\geq 450 \times 10^9 / L$ olan kalıcı trombositoz olması

SF3B1 mutasyonunun varlığında ya da yokluğunda, yakın zamanda sitotoksikite veya büyüme faktörü tedavisi öyküsü olmaması

SF3B1 mutasyonunun JAK-2, CAL-R veya MPL ile birlikte bulunması halka sideroplastlı ve trombositozlu MDS / MPN tanısını güçlü bir şekilde destekler.

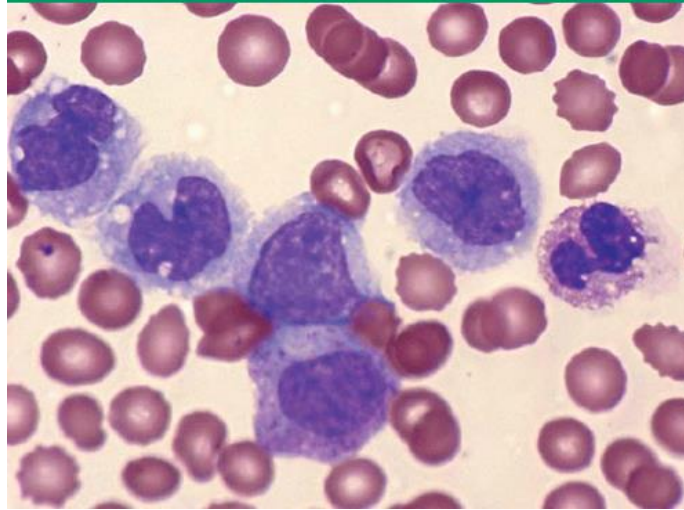
BCR-ABL1 veya PCM1-JAK2 füzyon geni ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 yeniden düzenlenmesinin olmaması; t (3; 3) (q21; q26), inv (3) (q21; q26) veya del (5q) yokluğu.

Hastalarda MPN, MDS (halka sideroplastlı MDS hariç) veya diğer MDS / MPN geçmişi yoktur.

Bu gruba ait hastaların 2/3'ünde ve tipik MDS'li 89 hastanın sadece 2'sinde JAK-2 mutasyonunun bulunması, bu bozukluğun bir MDS formu yerine JAK2 mutasyonu ile ilişkili kronik MPN olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir [121-124].

Diğer MDS / MPN sendromları:

Kronik miyelomonositik lösemi (CMML): CMML, genellikle anemi ve / veya trombositopeni eşliğinde olgun monositik hücrelerin ve bazen displastik nötrofillerin aşırı üretimi ile karakterize bir MDS/MPN sendromudur. CMML'de kan monosit sayısı 1000 / mikroL'nin üzerindedir ve hastalar splenomegali, lökositoz ve konstitusyonel semptomlar gibi özelliklere sahip olabilir (Şekil 1.6); MDS'de monosit sayısı daha azdır. Monosit displazisi, MDS'ye kıyasla CMML'de daha azdır ve genellikle mononükleer hücrelerin %10'undan azında bulunur.



Şekil 1.6: Kronik miyelomonositik lösemi, periferik kan. Monositler artar ve normal hücrelere kıyasla daha yüksek bir nükleus/sitoplazma oranı gösterir.

Atipik kronik myeloid lösemi (KML), BCR-ABL1 negatif: Olgular genellikle eşlik eden disgranülopoez ile birlikte belirgin nötrofili ile karakterizedir.

Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML): Bu nadir bebeklik ve erken çocukluk dönemi bozukluğu, disgranülopoez kanıtı olan veya olmayan hepatosplenomegali ve lenfadenopati ile karakterizedir.

Sınıflandırılmayan MDS / MPN: Sınıflandırılmayan MDS / MPN, MDS kategorilerinden birinin klinik / morfolojik özellikleri ile tanımlanır;

Kan ve kemik iliğinde %20'nin altında blast oranı olması

MPN'nin klinik ve morfolojik özellikleri; Trombosit sayısının 450,000 / microL'nin üzerinde olması ve bununla ilişkili kemik iliği megakaryositik proliferasyonu ve / veya lökosit sayısı $\geq 13,000$ / microL olması

MDS / MPN özelliklerini açıklayabilecek yakın zamanlı sitotoksikite veya büyüme faktörü tedavisi öyküsü olmaması, PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 yeniden düzenlemelerinin ve PCM1-JAK2 mutasyonunun olmaması [71].

Ayrı bir olgu olarak görülmemekle birlikte, MDS / MPN ve izole izokromozom 17p olan hastalarda, AML'ye dönüşüm riski yüksektir. Periferik kan ve kemik iliği incelemesinde bulgular lökositoz, anemi, trombositopeni, mikromegakaryositler, fibrozisdir ve splenomegali vardır [125].

1.1.9 Prognoz

MDS'li hastaların öyküsü değişkendir. Bu heterojenite, MDS içindeki spesifik alt tiplerin patobiyolojisinin ve hasta ile ilgili özelliklerin (örn. yaş ve kemoterapiye önceden maruz kalma gibi) hem bilinen hem de bilinmeyen farklılıklarını yansıtır. Patolojik sınıflandırma sistemleri (örn. Fransız Amerikan İngiliz sınıflandırma sistemi ve WHO sınıflandırma sistemi) tanı için değerli olmakla birlikte, prognozun belirlenmesi için yararı daha azdır.

Sonuç olarak; yaş ve cinsiyet, morfolojik özellikler, blast yüzdesi, klinik özellikler, sitopeni varlığı, transfüzyon gereksinimleri ve sitogenetik anormallikler gibi değişkenler dikkate alınarak prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

MDS hastalarında geliştirilmiş ve onaylanmış üç ana prognostik sistem vardır:

- Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS) ve revize IPSS (IPSS-R)

- WHO prognostik skorlama sistemi (WPSS)
- MD Anderson Kanseri Merkezi (MDACC) MDS modeli

IPSS en basit ve en yaygın kullanılanıdır. Bununla birlikte, her sistemin gözden geçirilecek güçlü yönleri ve kısıtlılıkları vardır. Sonuç olarak tüm prognostik sistemler değişkenliğin sadece küçük bir kısmını açıklamaktadır.

Prognostik skorlama sistemleri; tedavisiz hastalık seyrinin gözlenmesi, bireyin hastalığının seyri ve prognozu hakkında, özellikle de düşük riskli asemptomatik hastalar için yararlı bilgiler sağlayabilir.

Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS)

Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) MDS için en yaygın kullanılan prognostik sınıflandırma sistemidir. 1997 yılında yayınlanan orjinal IPSS, Fransız Amerikan İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemine dayanan 816 primer (de novo) MDS hastasının sağkalım verilerinden elde edilmiştir ve hastalar genel olarak önceden yayınlanmış yedi çalışma kapsamında yalnızca destekleyici tedavi ile takip edilmiştir [3].

2012 yılında, FAB veya Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmaları kullanılarak teşhis edilen ve 1632 hastanın bağımsız bir kohortunda doğrulanan, 2902 primer MDS hastasının verilerine dayanarak revize edilmiş IPSS (IPSS-R) için yeni sitogenetik kategoriler geliştirilmiştir [97].

IPSS-R, beş prognostik kategoriden oluşur, daha fazla sayıda sitogenetik anormallik, mutlak nötrofil sayısı için daha düşük bir sınır değeri (<1800/ microL yerine <800/microL) ve yeni tanı hastalarda farklı öneme sahip klinik parametreleri içerir [64].

Orjinal IPSS: MDS'li hastalarda IPSS skorunu hesaplamak için, üç değişkenin her biri için sıfırdan ikiye kadar puan belirlenir [3]. IPSS skoru bu üç değerin her birinin toplamına eşittir.

Tablo 1.3: Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS)

Kemik iliği blast yüzdesi	<5 (0 puan) 5-10 (0.5 puan) 11-20 (1.5 puan) 21-30 (2 puan)
Karyotip	İyi (0 puan); normal karyotip, -Y, del (5q), del (20q) Orta (0.5 puan); diğer anormallikler Kötü (1 puan); kompleks karyotip (≥ 3 anormallikleri) veya 7. Kromozom anormallikleri
Sitopeni	Hb <10 g / dL (100 g / L) Mutlak nötrofil sayısı <1800 / microL Trombosit sayısı <100,000 / microL 0-1 sitopeni; 0 puan 2-3 sitopeni; 0.5 puan

Tablo 1.4: IPSS'e göre risk gruplarının sağkalım ve AML dönüşüm süreleri

Risk grubu	Puan	Sağkalım (yıl)	AML'e dönüşme süresi (yıl)
Düşük risk	0	5.7	9.4
Orta-1 risk	0.5-1	3.5	3.3
Orta-2 risk	1.5-2	1.2	1.1
Yüksek risk	2.5-3.5	0.4	0.2

IPSS yüksek grupta olan birçok hasta, WHO sınıflandırma sistemine (%20'lik blast oranı eşiği kullanan) göre AML tanısı için kriterleri zaten karşılamaktadır. MDS'li çoğu hasta, IPSS orta-2 riski olanlar bile, AML'ye dönüşümden çok kemik iliği yetmezliğinin sonuçları nedeniyle ölmektedir.

IPSS ayrıca sağkalımı hasta yaşı ile de ilişkilendirmiştir [3]. Yüksek riskli hastaların medyan sağkalımı yaştan bağımsız, düşük riskli hastaların ortalama sağkalımları yaşa kuvvetle bağlıydı.

Revize IPSS: MDS'li hastalarda revize edilmiş IPSS'yi hesaplamak için, beş değişkenin her biri için sıfırdan dörde kadar bir skor belirlenir [64]. IPSS-R skoru bu beş değer her birinin toplamına eşittir ve hem genel sağkalım hem de AML gelişimi için beş risk grubu tanımlar.

Tablo 1.5: R-IPSS değişkenleri ve puanları

Kemik iliği blast yüzdesi	≤ 2 (0 puan) > 2 ile < 5 (1 puan) 5 ile 10 (2 puan) > 10 (3 puan)
Karyotip	Çok iyi karyotip (0 puan): -Y veya del (11q) içerir İyi karyotip (1 puan): normal karyotip, del (5q), del (12p), del (20q) veya del (5q) içeren bir çift anormallik olması Orta karyotip (2 puan): del (7q), +8, +19, i (17q) ve diğer herhangi bir tek veya çift bağımsız klonu olması Kötü karyotip (3 puan): -7, inv (3) / t (3q) / del (3q), -7 / del (7q) dahil çift anormallik veya üç anormallik olması Çok kötü karyotip (4 puan): kompleks karyotip (≥ 3 anormallikleri)
Hemoglobin (g / dL):	≥ 10 (0 puan) 8 ile 10 arası (1 puan) < 8 (1,5 puan)
Trombositler (hücreler / mikroL)	≥ 100.000 (0 puan) 50.000 - 100.000 (0,5 puan) < 50.000 (1 puan)
Mutlak nötrofil sayısı (hücreler /mikroL)	≥ 800 (0 puan); < 800 (0,5 puan)

IPSS-R, en az iki ay stabil kan sayımı, $\leq 30\%$ kemik iliği blast oranı ve $\leq 19\%$ periferik kan blast oranı olan ve AML dönüşümü veya ölüm gerçekleşene kadar kadar gözlenen primer MDS'li 7012 hasta grubuna uygulandı

[64]. Ortalama 3.9 yıllık bir takipten sonra, risk grubuna göre tahmini ortalama OS ve hastaların %25'inin AML'ye dönüştüğü ortalama süreler aşağıdaki gibiydi.

- Çok düşük risk ($\leq 1,5$ puan); sırasıyla 8,8 yıl ve $> 14,5$ yıl
- Düşük risk (> 1.5 ile 3 puan); sırasıyla 5.3 yıl ve > 10.8 yıl
- Orta risk (> 3 ile 4,5 puan); sırasıyla 3,0 yıl ve 3,2 yıl
- Yüksek risk (> 4.5 ile 6 puan); sırasıyla 1.6 yıl ve 1.4 yıl
- Çok yüksek risk (> 6 puan); sırasıyla 0.8 yıl ve 0.7 yıl

Bu model ayrı gruplar tarafından da onaylanmıştır [64, 126]. Sağkalımı etkileyen ancak AML'ye dönüşümü etkilemeyen diğer faktörler; daha ileri yaş, düşük performans durumu, artmış serum ferritin ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyidir.

WHO prognostik skorlama sistemi (WPSS)

WHO sınıflandırma sistemi, MDS için tercih edilen sınıflandırma sistemi haline gelmiştir. IPSS, FAB sınıflandırmasına göre MDS tanısı konulan hastalarda kullanılmak üzere tanımlanmışken, WHO Prognostik Skorlama Sistemi (WPSS), WHO sınıflandırmasına göre MDS tanısı konulan hastalar için tasarlanmıştır. Bu sistem, MDS hastaları için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilen eritrosit transfüzyonu gereksinimi hakkında bilgi içerecek şekilde tasarlanmıştır [80, 127].

WPSS başlangıçta de novo MDS'li 426 hastanın verileri kullanılarak geliştirilmiş ve başka bir kurumdan de novo MDS'li 739 hastanın ikinci kohortunda onaylanmıştır [80].

WPSS, IPSS'ye göre hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda kullanılabilme avantajına sahiptir ve MDS hastalarında hematopoietik hücre nakli sonrası prognostik değere sahiptir [128].

Hesaplama ve sonuçlar: WPSS'yi hesaplamak için, üç değişkenin her biri için sıfırdan üçe kadar bir puan belirlenir [80].

Tablo 1.6: WHO prognostik skorum sistemi değişkenleri

WHO sınıflandırması	Refrakter anemi, halka sideroblastlı refrakter anemi veya izole del 5q MDS (0 puan) Çok seride displazi ile refrakter sitopeni, halka sideroblastlı çok seride displazi ile refrakter sitopeni (1 puan) Artmış blastlı refrakter anemi-1 (2 puan) Artmış blastlı ile refrakter anemi-2 (3 puan)
Sitogenetik	İyi (0 puan): diploid, -Y, del (5q), del (20q) Orta (1 puan): iyi veya kötü olarak sınıflandırılmamış olanlardır Kötü (2 puan): > 3 anormallik (yani kompleks) veya kromozom 7 değişikliği
Eritrosit transfüzyonu ihtiyacı	Yok (0 puan) Düzenli (1 puan), en az dört aylık bir süre boyunca her sekiz haftada bir eritrosit transfüzyonu olarak tanımlanır.

Tablo 1.7: WHO prognostik skorum sistemi risk gruplarına göre sağkalım ve AML dönüşüm yüzdesi

Risk grubu	Puan	Sağkalım (yıl)	AML'e dönüşen hastaların yüzdesi (%)
Çok Düşük risk	0	141	3
Düşük risk	1	66	14
Orta risk	2	48	33
Yüksek risk	3-4	26	54
Çok yüksek risk	5-6	9	84

MD Anderson Kanseri Merkezi MDS Modeli

MD Anderson Kanseri Merkezi (MDACC) MDS modeli, de novo veya tedaviyle ilişkili MDS hastalarında kullanılmak ve düşük riskli olduğu düşünölen

hastaların sonuçlarını daha iyi tahmin etmek için oluşturulmuştur [129]. Düşük riskli MDS için ayrı bir prognostik model olarak; IPSS'e göre düşük veya orta-1 risk grubunda olan 856 hastanın retrospektif analizine dayanılarak geliştirilmiştir [130].

Bu sistem sitogenetik, yaş, anemi, trombositopeni derecesi ve kemik iliği blastını önemli prognostik ölçümler olarak tanımladı. MDACC, de novo veya sekonder MDS hastalarında kullanılacak MDACC MDS modelini oluşturmak için bunları ve diğer prognostik önlemleri daha da geliştirmiştir. Bu prognostik modeli oluşturmak için 958 hastadan oluşan bir başlangıç hasta kohortu kullanıldı; bu daha sonra 957 hastadan oluşan bir test grubunda onaylandı [131]. Model daha sonra başka bir kurumda tedavi edilen 775 MDS hastasının retrospektif bir çalışmasında onaylanmıştır [132].

Hesaplama ve yorumlama: MDACC MDS modeli hasta özellikleri, tümör yükü belirteçleri ve tümör özelliklerine göre hesaplanır. Puanlar aşağıdaki nedenlere dayanmaktadır [131].

Tablo 1.8: MD Anderson Kanseri Merkezi MDS Modeli

Performans durumu	≥2 (2 puan)
Yaş	60 ile 64 yaş için 1 puan ≥65 ise 2 puan
Trombosit sayısı	30000 için 3 puan 30000 ile 49000 için 2 puan 50000 ile 199000 için 1 puan 200000 üzeri için puan yok
Hemoglobin	<12 g / dL (2 puan)
Kemik iliği patlama yüzdesi	%5 ile 10 ise 1 puan %11 ile 29 ise 2 puan
WBC	> 20 x 10 ⁹ / L (2 puan)
Karyotip	Kromozom 7 anormalliği veya kompleks karyotip (3 puan)
Önceden transfüzyon öyküsü	Varsa (1 puan)

Hastada mevcut olan yukarıdaki özelliklerin her biri için, sıfırdan 17'ye kadar puan verilir. Bu sistem 1915 MDS'li hastanın ilk grubuna uygulandığında, ortalama genel sağkalım tablodaki gibiydi [131].

Tablo 1.9: MDACC MDS Modeli risk gruplarının ortalama sağkalımı

Puan	Hasta yüzdesi	Ortalama OS (ay)
0-4	16	54
5-6	24	25
7-8	24	14
9 ve üzeri	36	6

Diğer Prognostik Faktörler

Diğer birçok faktörün, prognostik skorlama sistemlerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

En kolay elde edilebilen prognostik faktörler arasında, MDS'li hastanın eritrosit transfüzyonuna bağlı olduğu süreyi ve dereceyi yansıtan serum ferritin konsantrasyonudur [78, 127]. Birçok MDS hastasında, kompensatuar demir emiliminin artması ve tanı netleşmeden önce uygunsuz demir takviyesi verilmesi nedeniyle tanı anında ferritin düzeyi yüksek olacaktır. Yüksek ferritin düzeyleri (örneğin > 1000) düşük riskli hastaların prognozunu düşük ferritin düzeylerine göre daha fazla kötüleştirme eğilimindedir [130].

MDS'deki diğer bir prognostik özellik, tümör baskılayıcı gen TP53'te mutasyon ve / veya heterozigotluk kaybıdır. TP53 alellerindeki bu tür değişiklikler MDS'de özellikle yaşlı hastalarda ve alkilleyici ajanlara maruz kalanlarda sık saptanmıştır [133]. Varlıkları kompleks karyotipik değişiklikler, AML'ye dönüşme eğiliminde artış, kemoterapiye verilen yanıtların azalması ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [133-136].

Hipoplastik MDS, aplastik aneminin özelliklerine benzeyen, ancak aplastik anemiden daha kötü prognoza sahip, nadir görülen bir MDS alt tipidir [137].

Retrospektif bir analizde, hipoplastik MDS'li 253 hastanın genel sağkalım eğrisi, hiperselüler veya normoselüler MDS'li 1725 hastanıninkine benzerdi [138].

Hipoplastik MDS olanlarda düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek IPSS risk skorları olan hastalar için ortalama sağkalım sırasıyla 28, 22, 16 ve 7 aydı. İki yıllık sağkalım için karşılık gelen oranlar sırasıyla %77, 47, 35 ve 8 idi. Bununla birlikte, tedaviyi ve diğer ortak değişkenleri açıklayan çok değişkenli analizler mevcut değildir. Bu nedenle, MDS prognozunun kemik iliği hücreliliğine göre değişip değişmediği belirsizdir. Ayrıca, hücreliliğin yorumlanmasında patologlar arasındaki farklılıklar nedeniyle bu bilgilerin hastalara bireysel olarak uygulanması zordur. Bu hastalarda ne zaman tedaviye başlanacağı ve hematopoietik hücre nakli ne zaman düşünüleceği ile ilgili sorular da dahil olmak üzere tanı ve tedavi kararsızlıkları mevcuttur.

Normal karyotipli hastalarda anormal tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPS) varlığı, bu tür anormal SNPS'si olmayan normal karyotipli hastalara göre daha kötü bir prognoz sergilemektedir [139].

MDS için çok sayıda olumsuz prognostik faktör ve risk modeli bildirilmiştir; bunların çoğunun IPSS ve / veya WPSS'nin prognostik değerini arttırdığı gösterilmiştir. Bunlar:

- Artan hasta yaşı [131].
- Kötü performans durumu [131, 140, 141], Komorbidite varlığı [142].
- Toplam lökosit sayısı > 20.000 / mikroL [131].
- Eozinofili (> 350 / mikroL) ve bazofili (> 250 / mikroL) [143].
- Mutlak lenfosit sayısı <1200 / mikroL [144].
- Aneminin şiddeti [145].
- Refrakter veya şiddetli (<30.000 / mikroL) trombositopeni [146].
- Transfüzyon bağımlılığı [147, 148].
- Desitabin ile tedavi başarısızlığı [149].

- Eritrosit ortalama korpüsküler hacim <100 fL [150, 151].
- Wilms tümör geninin (WT1) ekspresyonunun artması [152, 153].
- Artmış serum beta-2 mikroglobulin konsantrasyonu [130, 154].
- TP53, TET2, DNMT3A, FLT3, EZH2, ETV6, EZH2 veya BCOR genlerinin mutasyonları [155].
- Diğer kromozomal değişikliklerle birlikte monozomi 5 veya del (5q) [156].
- Artmış tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa seviyeleri [157].
- Trombosit kütleinde azalma (yani ortalama trombosit hacmi x trombosit sayısı) [158-160].
- Kemik iliği fibrozu varlığı [161-163].

1.1.10 Tedavi

MDS'li tüm hastalar acil tedavi gerektirmez. Bunun başlıca nedeni:

MDS, sadece destekleyici tedavi ile yaşam süresi on yıl veya daha uzun süre olan bazı hasta alt gruplarına sahip heterojen bir hastalıktır.

Allojenik hematopoietik hücre nakli (HCT) hariç, MDS'de mevcut tedavi seçenekleri ile kür sağlanamaz.

MDS'li çoğu hastada, özellikle düşük riskli hastalığı olanlarda, tedavinin ana hedefleri, semptomları kontrol etmek ve tedavinin toksisitesini en aza indirerek yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Asemptomatik, düşük riskli hastalara tedavi verilmesinin uzun süreli sağkalımı iyileştirdiğine dair kanıt yoktur.

Acil tedavi, daha yüksek riskli hastalığı olanlar veya aşağıdaki durumlarla ilgili komplikasyonları olan hastalar için gereklidir;

- Semptomatik anemi
- Semptomatik trombositopeni (örn. Tekrarlayan kanama atakları)
- Şiddetli nötropeni durumunda tekrarlayan enfeksiyonlar (mutlak nötrofil sayısı [ANC] <500)

Hematolojik Komplikasyonların Tedavisi

MDS'li hastalar semptomatik anemi, infeksiyonlar, kanama, değişken kemik iliği yetmezliği ve AML'ye ilerleme riski altındadır. Morbidite ve mortalitenin nedeni, AML'ye dönüşümden ziyade sitopenilerin sonuçlarıdır. Sitopeni ve ilişkili komplikasyonlar, destekleyici tedavi veya MDS'nin kesin tedavisi ile giderilebilir.

Anemi: Anemi, MDS'li hastaların dörtte üçünden fazlasında bulunur ve hastaların yarısında hemoglobin 10 gr/dl'nin altındadır [164]. MDS'li hastaların ortalama başvuru yaşı 65 üzerinde olup ileri yaşlarda görülür ve ek komorbiditeleri vardır, bu nedenle MDS'nin yanı sıra diğer faktörler anemiye katkıda bulunabilir.

Semptomatik hastalar; tedavi kararında eritrosit üretimi ve EPO (Eritropoetin) düzeyi bilgileri kullanılır.

Çok düşük, düşük ve orta riskli hastalar;

Azalmış eritrosit üretimi ve serum EPO ≤ 500 mU / mL olanlarda; tekrarlayan transfüzyonlar yerine ilk tedavi seçeneği olarak Eritropoietin uyarıcı ajan (ESA) ya da ESA+ granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) kombinasyonu önerilmektedir.

Normal eritrosit üretimi veya serum EPO > 500 mU / mL olanlarda kan transfüzyonları ya da ESA, ESA+GCSF kombinasyonları denenebilir. Normal eritrosit üretimi olduğu durumda kan kaybının veya hemoliz nedenlerinin araştırılması özellikle önemlidir. Transfüzyonlar semptomları hızla iyileştirebilir, ancak kronik transfüzyon tedavisi alloimmünizasyon riskleri ve diğer olumsuz etkilerle ilişkilidir.

Yüksek / çok yüksek riskli olan hastalar;

İlk yaklaşım olarak altta yatan hastalığın kesin tedavisi ile birlikte kronik transfüzyon tedavisi öneriliyor, çünkü ESA tedavinin (tek başına veya bir myeloid

büyüme faktörü ile birlikte) faydalı olma olasılığı daha düşüktür. Diğer katkıda bulunan faktörler (örn. Kanama, hemoliz) düzeltilmelidir.

Epoetin alfa ve Darbepoetin alfa (ESA'lar): MDS ile ilişkili anemiyi iyileştirir, eritrosit transfüzyon ihtiyacını azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir, ancak bazı hastalarda trombotik olay riskini artırabilir. ESA tedavisine yanıt, başlangıç serum EPO düzeyi ve transfüzyon bağımlılığının derecesinden etkilenir [164]. Tercih edilen bir ESA (yani epoetin alfa ve darbepoetin alfa'ya karşı) veya optimal bir doz / uygulama programı konusunda bir görüş birliği yoktur. Tedavinin etkisiz olduğu sonucuna varmadan önce ESA ile en az 6 ila 12 hafta tedavi verilmesi önerilir. Eritroid yanıtı beklerken semptomları yönetmek için transfüzyon gerekebilir. ESA rejimi, eritrosit transfüzyonlarını önlemek için yeterli olan en düşük Hb / Hct seviyesini koruyacak şekilde ayarlanmalıdır. Örnek olarak, Hb'nin yükselmesi, herhangi bir iki haftalık dönemde transfüzyonları önlemek veya $> 1 \text{ g / dL}$ 'yi artırmak için yeterliyse, doz azaltılabilir.

Asemptomatik hastalar; bu hastalarda semptom takibi yapılır, ek komorbiditesi olanlar hasta bazında değerlendirilir.

Kanama: MDS'li bir hastada kanama trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı olabilir.

Trombosit transfüzyonu: Asemptomatik hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu trombosit sayısı $< 10.000 / \text{mikroL}$ için önerilmektedir. Hastalarda aktif kanama veya ateş, şiddetli enfeksiyon, koagülopati veya serebrovasküler olaylar olması halinde trombosit sayılarının daha yüksek seviyede tutulması önerilir [165].

Trombopoetin mimetik ajanlar (romiplostim): Romiplostim trombosit sayısını geçici olarak artırabilse de, özellikle artmış blastlı MDS'de blast sayısını artırma ve AML'ye ilerlemeyi hızlandırma potansiyeli konusunda tartışmalar vardır [166, 167]. Transfüzyonlara trombositopeni nedeniyle sürekli kanaması olan düşük riskli MDS'li hastalar için, romiplostim veya başka bir trombopoietin mimetiğini kabul edilebilir bir seçenektir.

İnfeksiyon: Enfeksiyonlar MDS hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Nötropenik hasta (yani, mutlak nötrofil sayısı <500 / mikroL): Acilen değerlendirilmeli ve kan kültürleri alındıktan hemen sonra ve diğer araştırmalar tamamlanması beklenmeden ampirik antibakteriyel tedavi başlanmalıdır.

Nötropenik olmayan hasta: Klinik değerlendirme ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen verilere göre tedavi kararı verilmelidir.

Tedaviye karar verirken hastalarda herpes simpleks veya varisella zoster virüsü re-aktivasyonu gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi Seçenekleri

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

Destekleyici tedavi, sırasıyla semptomatik anemi ve trombositopeni için eritrosit ve trombosit transfüzyonları ve enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımını içerir. Profilaktik antibiyotikler genellikle yararlı değildir ve bu strateji antibiyotik direncine yol açabilir.

Düşük yoğunluklu tedaviler; hematopoietik büyüme faktörleri (örn. Epoetin alfa), azasitidin ve desitabin (hipometilesyon ajanları), immünosüpresif tedavi ve lenalidomidi içerir. Bunlar poliklinik şartlarında uygulanabilir ve tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riski düşüktür. Düşük yoğunluklu tedaviler semptom ve yaşam kalitesini iyileştirebilir, sağkalımı uzatabilir, ancak küratif değildir.

Azasitidin: DNA metiltransferazı inhibe edebilen, hücre farklılaşmasını uyarabilen ve anormal kemik iliği hematopoietik hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etkiye sahip pirimidin nükleosid analogudur [168]. Hastalara subcutan ya da intravenöz olarak, 75 mg/m²/gün dozunda, 7 gün boyunca, 28 günlük döngülerle verilir. Yanıt değerlendirmesi 2 ya da 4 kür sonrası yapılabilir [169].

Desitabin: DNA metilasyonunu inhibe eden, hücre farklılaşmasını uyarabilen ve klinik olarak etkili olan sitidin pirimidin nükleosid analogudur [168]. Desitabin, hastaların yaklaşık yarısında ve üçte birinde hematolojik ve sitogenetik yanıtlar sağlayabilir [170]. Hastalara subcutan ya da intravenöz olarak, 20 mg/m²/gün dozunda, ardışık 5 gün boyunca ya da 10 mg/m²/gün dozunda, ardışık 10 gün boyunca, 4-6 haftalık döngülerle uygulanır. Yanıt değerlendirmesi 4 kür sonrası yapılabilir.

Lenalidomid: Düşük riskli MDS için etkili olan bir immünomodülatör ilaçtır. Del (5q) içeren MDS için özellikle etkilidir, ancak del (5q) içermeyen düşük riskli MDS için de etkilidir. Lenalidomid del (5q) hastalarının üçte ikisinde transfüzyon ihtiyacını azaltır, ancak AML'ye ilerlemeyi geciktirmez; del (5q) olmayan hastaların yaklaşık dörtte biri için transfüzyon ihtiyacını azaltır [171, 172].

Luspatercept: Geç evre eritropoezi artırarak MDS'de anemiyi iyileştirebilen bir eritroid olgunlaşma ajanıdır. Transforme edici büyüme faktörü (TGF) beta ligandlarına bağlanarak etki gösterir [173]. Halka sideroplastlı MDS'de en etkilidir. Luspatercept, halka sideroplastlı MDS veya halka sideroplastlı ve trombositozlu MDS'nin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

İmmünesüpresif tedavi: Antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin gibi immünesüpresif ajanlar MDS'de hematolojik yanıtlar elde edebilir [174, 175]. ATG'nin tek başına veya daha yaygın olarak siklosporin ve steroidlerle kombinasyon halinde uygulanması çoklu sitopenili hastalar için etkili olabilir.

İmmünesüpresif ajanlara yanıtla ilişkili klinik ve patolojik özellikler şunları içerir [176];

HLA-DR15 pozitifliği

Akış sitometrisinde PNH klonu varlığı

Hiposelüler kemik iliği

Kemi iliği blast oranının < %5 olması

Semptomatik anemi, transfüzyon bağımlılığı

Yaş < 60 olması

Yüksek yoğunluklu tedaviler; Yoğun kombinasyon kemoterapisi ve allojenik hematopoietik hücre nakli (HCT)'dir. Hastaneye yatmayı gerektirir ve tedaviye bağlı morbidite ve mortalite açısından önemli risk taşırlar. Bununla birlikte, bu tedaviler kan sayımını, düşük yoğunluklu tedavilerden daha hızlı iyileştirebilir, MDS'den ölüm riskini azaltabilir ve hastalığın seyrini değiştirebilirler.

AML'de olduğu gibi, daunorubisin ve sitarabin kombinasyonları normal sitogenetik ve de novo MDS hastaları için uygulanmalıdır.

Risk Gruplarına Göre Tedavi

Düşük / çok düşük IPSS-R: Çok düşük ($\leq 1,5$ puan) veya düşük ($> 1,5$ ile 3 puan) IPSS-R skoru ve yaşam kalitesi iyi olan hastalarda öncelikle destekleyici tedaviler kullanılır. Azasitidin veya desitabin, lenalidomid veya immünsüpresif tedaviler; ilerleyici sitopeni, transfüzyon gereksinimleri ve yaşam kalitesinde bozulma durumunda tedaviye eklenebilir.

Orta IPSS-R: Orta (> 3 ile 4,5 puan) IPSS-R skoru olan hastalar için düşük yoğunluklu tedaviler veya yüksek yoğunluklu tedaviler kabul edilebilir ve tedavi seçenekleri semptomların derecesi, tıbbi uygunluk ve tedavi hedeflerine göre değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda, uzun süreli sağkalım ve olası kür amacıyla yoğun tedavi seçilebilir. Diğerlerinde, yaşam süresini uzatmak, semptomları hafifletmek veya yaşam kalitesini iyileştirmek için daha düşük yoğunluklu yaklaşımlar seçilebilir.

Yüksek / çok yüksek riskli IPSS-R: Yüksek ($> 4,5$ ile 6 puan) veya çok yüksek (> 6 puan) IPSS-R skorlu performans durumu iyi olan hastalarda azasitidin / desitabin / yüksek yoğunluklu kemoterapi kombinasyonu

veya allojenik HCT, hastalık seyrini değiştirmek için veya HCT durumunda hastalığın kúratif tedavisi için kullanılabilir.

Tedavi seçiminde özel dikkat gerektiren bazı durumlar;

Tedavi ilişkili MDS'li hastalar özellikle kötü prognoza sahiptir ve tedavi ilişkili akut myeloid lösemili hastalara benzer şekilde tedavi edilir veya IPSS -R skoru ve komorbiditelere bağlı olarak palyatif bakım için yönlendirilebilir.

Delesyon (5q) olan hastalar lenalidomid ile trombosit türevi büyüme faktörü reseptörü beta (PDGFRB) füzyon geni gösteren nadir kronik miyelomonositik lösemili hastalar imatinib ile tedavi edildiğinde iyi sonuçlar elde edilmiştir.

MDS'li hastaların yönetiminde, klinik olarak tek veya çoklu sitopeni veya sekelleri ile başvuran; geleneksel kemoterapiyi tolere edemeyen veya cevap vermeyen genellikle yaşı bireylerde (ortalama yaş 65 ile 70) komorbid durumların dikkate alınması gerekir. MDS'de ölüm nedeni olarak AML'ye dönüşüm kemik iliği yetmezliğinden daha azdır. Ancak MDS'li önemli sayıda hasta, standart tedaviye sıklıkla de novo AML'den daha az yanıt veren bir AML formuna dönüşür. İleri yaş, bu hastaların HCT ile veya HCT olmadan standart kombinasyon kemoterapisini tolere etme olasılığını azaltır. Blastaya dönüşmüş hücrelerin olumsuz biyolojik özellikleri de bu kötü prognoza önemli bir katkıda bulunur.

Hasta Takibi

Hastalar, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve hastalık seyrini gözlemek için düzenli olarak takip edilir. Yayınlanmış çalışmalar ile daha iyi karşılaştırmalar yapılmasını sağlamak ve tedaviyi yönlendirmek için kemik iliği ve periferik kan analizlerini kullanan standart yanıt kriterleri geliştirilmiştir.

Tüm hastalar tam kan sayımı ile takip edilmeli ve hematolojik iyileşmeyi değerlendirmek için tedaviye başlamadan önce ve sonra transfüzyon sıklığı kaydedilmelidir.

Hücre sayıları, beklenenden daha fazla etkilenirse olası progresyonu (yüksek riskli MDS'ye veya AML'ye) değerlendirmek için, biyopsiyle veya kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirme yapılır. Alternatif olarak, iki ile dört kemoterapi küründen sonra kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılabilir.

Yanıt kriterleri: MDS'de klinik olarak anlamlı yanıtları değerlendirmek için ilk olarak 2000 yılında yayınlanan ve 2006 yılında değiştirilen Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) tarafından standardize edilmiş kriterler kullanılır [177, 178].

Tablo 1.10: Hematolojik iyileşme için yanıt kriterleri

Eritroid yanıt (tedavi öncesi <11 gr/dl)	Hb'deki artışın $\geq 1,5$ g/dl Tedavi öncesi 8 haftada transfüzyon mutlak sayısı ile karşılaştırıldığında en azından 4 eritrosit transfüzyonu/ 8 haftadan daha az transfüzyon yapıldığının gösterilmesi Eritrosit transfüzyonu değerlendirildiğinde sadece Hb < 9 g/dl iken verilenler dikkate alınmalıdır
Trombosit yanıt (tedavi öncesi <100.000)	Başlangıç trombosit sayısı > 20.000/ mm ³ olanlar için mutlak artışın $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ olması En azından %100 artış ve <20.000/mm ³ 'den >20.000/mm ³ 'e artışların olması
Nötrofil yanıt (tedavi öncesi <1000 mm ³)	En azından %100 artış ve mutlak artışın >500 mm ³ olması

Tablo 1.11: Tedavi yanıt kriterleri

Tam remisyon (CR)	Tüm hücre serilerinde normal maturasyonla birlikte kemik iliğinde \leq %5 myeloblastlar, Displazi sebat etmeyecek Periferik kanda; Hb \geq 11 g/dl Trombositler \geq 100 000/mm ³ Nötrofiller \geq 1000 /mm ³ Blastlar % 0
Kısmi remisyon	Tedaviden önce anormal olanların tümünün düzelmesi dışında; Kemik iliği blastlarında tedavi öncesine göre \geq %50'nin üzerinde bir azalma olması ancak hala $>$ %5 olması Sellülarite ve morfoloji gerekli değil
Kemik iliği tam remisyonu Kemik iliğinde CR olan ancak periferik kan sayımları düzelmeyen hastaları tanımlamak için geliştirilmiştir.	Miyeloblastların yüzdesi, tedavi öncesine göre \geq %50 azalmıştır Kemik iliği \leq %5 myeloblast içerir Periferik kan sayımlarında iyileşme olmaması
Stabil hastalık	En azından kısmi remisyon elde edilememesi, Ancak en az sekiz hafta boyunca progresyon kanıtı olmamasıdır
Hastalık progresyonu	Blastlarda %50 den fazla artış olması Granülositlerde veya trombositlerde maksimum remisyon / yanıtta en az %50 azalma Hemoglobindeki artışın \geq 1.5 g / dL'den az olması veya transfüzyon bağımlılığı olması
Sitogenetik yanıt	Önceki kromozomal anormallikleri yenileri ortaya çıkmadan kaybolması (tam) Kromozomal anormallikte en az %50 azalma (kısmi)

Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD): Çok parametrelili flow sitometrisi ile tespit edilen anormal antijen ekspresyonunun veya PCR veya "yeni nesil

sekanslama" (NGS) tarafından tespit edilen mutasyonların hematopoietik hücrelerinde kalıcılığını ifade eder.

Hematolojik progresyon veya hematolojik iyileşme sonrası nüks; akut infeksiyon, tekrarlanan kemoterapi, gastrointestinal kanama, hemoliz veya diğer nedenlerin yokluğunda granülositler veya trombositlerde en az %50 azalma, hemoglobinde >1,5 g / L azalma veya transfüzyon bağımlılığı olması ile tanımlanır.

Nüks Veya Refrakter Hastalığın Tedavisi

Tekrarlayan veya refrakter MDS'nin tedavisi için genel olarak etkili tedavide kısıtlılık vardır. Başlangıçta ESA ile tedavi edilen hastaların yarısı tedaviye yanıt verecek olsa da, çoğunda nüks gelişecektir.

Sık karşılaşılan bir sorun, hastalık erken bir yanıtta sonra tekrarladığında yapılması gereken değerlendirmenin kapsamıdır. Değerlendirmenin kapsamının ne olacağı nüks sırasındaki klinik bulgulara bağlıdır. Örnek olarak, düşük riskli MDS'si olan bir hastada başlangıçta bir ESA'ya yanıt verdikten sonra hafif kötüleşen anemi varsa, ESA + G-CSF gibi başka bir tedaviyi denemeden önce herhangi bir yeniden evreleme değerlendirmesi yapılması gerekli olmayabilir. Buna karşılık, eğer bir hastada periferik yaymada blast gelişirse veya daha yüksek riskli hastalığı olan bir hastada kan sayımlarında ani bir düşüş olursa, tekrar sitogenetik ve moleküler genetik değerlendirmeyi içeren kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapılması uygundur.

Klinik pratikte, tekrarlayan veya refrakter MDS'li hastaların yönetimi büyük ölçüde hastanın önceki tedavisine bağlıdır. Hastalarda MDS'nin ilk tedavisini dirençten ziyade intolerans nedeniyle kesmek gerekebilir. Henüz azasitidin veya desitabin ile tedavi edilmemiş olan hastalara (örneğin, daha önce bir ESA, lenalidomid, transplantasyon veya immünoşüpresif tedavi ile tedavi edilen) bu ajanlardan birinin denenmesi önerilebilir. Azasitidin başarısızlığından sonra desitabin kullanımı ile ilgili veri eksikliği vardır veya bunun tersi de geçerlidir.

1.2 Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), olağandışı klinik bulgulara sahip nadir görülen bir hematopoietik kök hücre bozukluğudur.

PNH nadir görülen bir hastalıktır. Klinik olarak anlamlı hastalık insidansı, her bir milyon popülasyonda 1 ile 10 vaka arasındadır, ancak bir alt grubun teşhis edilmeden kalması muhtemel olduğundan bu sonuçlar düşük olabilir [179, 180].

Çocukluk çağında vakalar bildirilmesine rağmen PNH çoğunlukla yetişkinlerin bir hastalığıdır [181, 182]. Ortanca başlangıç yaşı otuzlardır [183, 184]. PNH erkekleri ve kadınları neredeyse eşit derecede etkiler [185].

PNH dünyanın neredeyse her ülkesinden rapor edilmiştir; bilinen bir etnik veya coğrafi dağılım yoktur [183-185]. Bununla birlikte, etnik / coğrafi faktörler PNH'lı bireylerde tromboz ve kemik iliği yetmezliği risklerini değiştirmektedir [186].

PNH, multipotent bir hematopoietik kök hücre veya öncü hücrede edinilmiş bir genetik mutasyondan kaynaklanır. Piga gen mutasyonu; hücre yüzeyindeki proteinlerin alt gruplarına bağlanan glikozilfosfotidilinositol (GPI) çapasının sentezinde ilk basamaktan sorumlu olan PIGA (fosfotidilinositol glikan biyosentezi, sınıf A) geninde meydana gelir [187].

PNH de novo veya aplastik anemi (AA), myelodisplastik sendrom (MDS) veya primer miyelofibroz (PMF) gibi altta yatan bir kemik iliği bozukluğu durumunda ortaya çıkabilir [186].

Anemi: PNH'daki anemi genellikle multifaktöriyeldir ve eritrosit yıkımı (hemoliz) ve altta yatan kemik iliği yetmezliği, demir eksikliğine bağlı olabilir.

Kompleman aracılı hemoliz

CD59 kaynaklı intravasküler hemoliz

CD55 kaynaklı ekstravasküler hemoliz

Tromboz: PNH, atipik bölgelerde tromboz ile karakterizedir. Arteriyel tromboz vakaları bildirilmiş olmasına rağmen venöz tromboz arteriyel trombozdan anlamlı olarak daha yaygındır (örneğin serebral, koroner) [188, 189]. Venöz tromboz bölgeleri arasında hepatik ven (yani Budd-Chiari sendromu), portal, mezenterik ve splenik ven, inferior vena kava gibi karın içi damarlar ve serebral damarlar yer alır.

Düz Kas Distonisi: PNH'daki çeşitli semptomlar, dolaşımdaki nitrik oksit (NO) seviyelerinin azalmasının neden olduğu vazospazmdan kaynaklanmaktadır [190]. Nitrik oksit, hemolize uğrayan eritrositlerden salınan serbest hemoglobin tarafından indirgenir. NO birçok vasküler yatakta vazodilatör görevi görür; bu nedenle PNH'da azalmış NO seviyeleri vasküler ve düz kas tonusunun artmasına neden olur. Aşağıdaki belirtiler azalmış NO'nun bir sonucudur:

- Karın ağrısı
- Erektile disfonksiyon
- Yorgunluk
- Özofagus spazmı

Tanı: Coombs negatif hemolitik anemi, aplastik anemi, miyelodisplazi veya açıklanamayan tromboz ile birlikte sitopeni veya hemoliz olan hastalar PNH açısından taranmalıdır. Diğer tanımlara yönelik testler yapıldıktan sonra PNH için FLAER (FLuorescent AERolysin) testi kullanılır. Bazı klinisyenler ayrıca PNH gelişimi takibi açısından zeminde kemik iliği bozukluğu (örneğin AA, MDS) olan hastaları taramak için yıllık flow sitometri kullanırlar.

Tedavi: Klasik (Hemolitik) PNH'lı hastalar için, allojenik HCT ve kompleman inhibisyonu yapan Eculizumab uygulanan tedavilerdir [187]. Hemolizle ilişkili anlamlı hastalık belirtileri olan, yorgunluğu, transfüzyon bağımlılığını, sık ağrı ataklarını, trombozu, kötüleşen böbrek yetmezliğini veya diğer end-organ komplikasyonlarını olan hastalar için Eculizumab önerilir [191]. Tromboz semptomları olan hastalar hemen değerlendirilmeli ve Eculizumab'ın yanı sıra

terapötik antikoagülasyon ile tedavi edilmelidir. Primer trombozun önlenmesi için profilaktik antikoagülasyon kullanılmasını önerilmiyor.

PNH klonu ile şiddetli aplastik anemi (AA / PNH) kriterlerini karşılayan hastalar, allojenik HCT veya AA için immünosüpresif ajanlarla tedavi edilmelidir.

Myelodisplastik sendrom (MDS) ve PNH klonu (MDS / PNH) olan hastalar, MDS'lerinin belirlediği şekilde uygun destekleyici tedavi veya allojenik HCT yapılabilir.

Şiddetli hemoliz hastalarında kullanımının aksine, anti-kompleman tedavisinin hemoliz olmayan AA veya MDS olan hastalarda yararlı olduğu kanıtlanmamıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.01.2010 – 01.01.2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve takip edilen myelodisplastik sendrom tanılı 105 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak taranmış, başvuru anı ve güncel kontrollerindeki değerleri çalışma kapsamında incelenerek, değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

Hastaların tanı anındaki hemogram parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, MCV, trombosit, nötrofil / lenfosit oranı, lenfosit / monosit oranı, trombosit / lenfosit oranı) ve bazı biyokimyasal parametreleri (üre, kreatinin, albümin, total protein, ürik asit, LDH, bilirubinler, vit-B12, folik asit, ferritin, eritropoietin) kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki verileri kullanılarak WHO 2016 sınıflandırma sistemine göre sınıflandırıldı, IPSS ve R-IPSS prognostik skorlama sistemleri kullanılarak düşük ve yüksek riskli gruplara ayrıldı. Kemik iliği biyopsisi blast oranları; karyotip analizleri not edildi. Aylık eritrosit transfüzyon ihtiyaçları belirlendi. Eşlik eden komorbiditeler belirlendi. Poliklinik takipleri devam eden, hastalardan 15'inin periferik yaymaları gözyaşı hücresi oranları açısından incelendi. Takiplerde 20 hastadan gönderilen PNH – FLAER testi sonuçları kaydedildi.

Ex olan hastaların yaşam süreleri; 30.06.2020 tarihi itibarıyla takibi devam eden hastaların takip süreleri hesaplandı, ay olarak kaydedildi.

R-IPSS skoru 3 ve 3'ten az olanlar düşük riskli, 3'ten fazla olanlar yüksek riskli olarak gruplandırıldı. IPSS'e göre düşük ve orta-1 riskli olanlar düşük riskli, orta-2 ve yüksek riskli olanlar yüksek riskli olarak gruplandırıldı.

2.1 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 01.2010 - 01.2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen Myelodisplastik Sendrom tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Polikliniğimize birkez başvurup takibe devam etmeyen hastalar ve eşlik eden malignitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

2.2 Verilerin Analizi

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 21.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin özetlenmesinde; aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maximum değerleri, kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher testi kullanıldı. Sayısal verilerle kategori değişkenleri arasındaki ilişki Student- T ve Man-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Sıralı kategorik değişkenlerin korelasyonları Spearman ve Pearson korelasyon katsayısı ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 kabul edildi.

3. BULGULAR

Demografik veriler

Çalışmaya dahil edilen 105 hastanın %55.2 (58)'si erkek ve %44.8 (47)'si kadındı. Tarih olarak 30.06.2020 itibariyle poliklinik takibi devam eden 45 hasta (%42.9), ex kaydı bulunan 60 hasta (%57.1) vardı. Hastaların tanı anındaki yaşlarının ortalaması 67.6 ± 11.69 olarak tespit edildi.

Eşlik eden komorbiditeler değerlendirildiğinde hastaların %25 (26)'inde diabetes mellitus (DM), %34 (36)'ünde hipertansiyon (HT), %14 (15)'ünde kronik böbrek hastalığı (KBH), %26 (27)'sında koroner arter hastalığı (KAH) vardı (1 hastanın ek hastalığı bilinmiyordu).

IPSS'e göre risk sınıflaması yapıldığında tüm hastaların % 54.2'si düşük riskli; %40'ı orta-1; %4.7'si orta-2; % 0.9'u yüksek riskli idi. R-IPSS'e göre risk sınıflaması yapıldığında % 30.4'ü çok düşük riskli; %52.3'ü düşük riskli; % 8.5'i orta riskli; %8.5'u yüksek riskli idi, çok yüksek riskli hasta yoktu.

Hastaların sınıflandırılmasında WHO 2016 sınıflandırma sistemi kullanıldı. Bu sınıflandırmaya göre hasta grupları tablodaki gibidir (Patoloji sonucunda yeterli açıklama olmayanlar tanımsız olarak kaydedildi). Buna göre %37.1 ile en sık görülen grup MDS-MLD; %21.9 ile ikinci en sık görülen grup MDS-SLD idi.

Tablo 3.1: WHO sınıflandırma sistemine göre hasta grupları

SINIFLANDIRMA	N	%
MDS SLD	23	21.9
MDS MLD	39	37.1
MDS RSMLD	1	1.0
MDS EB1	3	2.9
MDS EB2	7	6.7
DEL 5Q	5	4.8
MDS U	4	3.8
TANIMSIZ	23	21.9

Kemik iliği örneklerinden bakılan karyotip analizinde 60 hastada normal karyotip, 10 hastada çeşitli anormallikler vardı. Hastaların 26'sında metafaz sayısı yetersiz olduğu için karyotip analizi yapılamamış. Karyotip anormalliği olanlardan; 2 hastada del 20q, 1 hastada del 7q, 5 hastada del 5q, bir hastada +19, bir hastada +8 anomalileri mevcut idi.

Hastaların kan grupları incelendiğinde en fazla olan gruplar sırasıyla A Rh (+), 0 Rh (+), B Rh (+) ve yüzdeleri %37.9; %35.6; %16.1 olarak saptandı. Türkiye genelinde kan grubu yüzdeleri ve sıklık sıralaması benzerdir. Analizleri ilerleyen aşamalarda verilecektir.

Hastalar transfüzyon bağımlılığı (transfüzyon ihtiyacının ayda 2 Ü ve daha fazla olması) açısından değerlendirildiğinde 18 hastanın verileri elde edilemedi. Transfüzyon bağımlılığı olan 41 hasta, olmayan 46 hasta vardı. Risk gruplarına göre analizleri ilerleyen aşamalarda verilecektir.

Hepatomegali ve splenomegali açısından değerlendirildiğinde hastaların %23.8'inde splenomegali, %19'unda hepatomegali mevcuttu. Hastaların 15'inin bu konuda verilerine ulaşılamadı.

Tüm hastalardan tanı anında bakılan hemogram ve biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri tablolardaki gibidir(Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4 ve Tablo 3.5).

Tablo 3.2: Tam kan sayımı parametrelerinin ortalama değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	N
Lökosit	6.4468	7.51181	105
Nötrofil	4.23905	6.612838	105
Lenfosit	1.53243	.937098	105
Monosit	0.55798	.809077	105
Hemoglobin	9.44381	2.092474	105
MCV	93.00476	12.436140	105
Trombosit	163.59286	133.691843	105

Tablo 3.3: Tam kan sayımı parametreleri oranlarının ortalama değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	N
Nötrofil/lenfosit	3.1242	5.47126	105
Lenfosit/monosit	8.6964	20.92818	105
Trombosit/lenfosit	132.3933	149.35892	105

Tablo 3.4: Biyokimyasal parametrelerin ortalama değerleri

	Ortalama	Standart sapma	N
Kreatinin	1.0516	.88749	105
Üre	43.6362	25.66993	105
Albumin	3.8519	.67490	105
Total protein	6.7867	.90097	105
Ürik asit	5.7971	2.05026	105
LDH	258.58	255.350	105
Total bilirubin	1.0255	.70428	105
İndirek bilirubin	0.6875	.60767	105
Direk bilirubin	0.3360	.17560	105
Sedimentasyon	26.8627	23.95335	102

Tablo 3.5: Anemi parametrelerinin ortalama değerleri

	Ortalama	Standart sapma	N
B12 Vitamini	653.3524	461.84237	105
Folik Asit	10.3894	5.38429	105
Ferritin	579.2016	583.15174	105
Eritropoietin	313.5156	573.79045	105

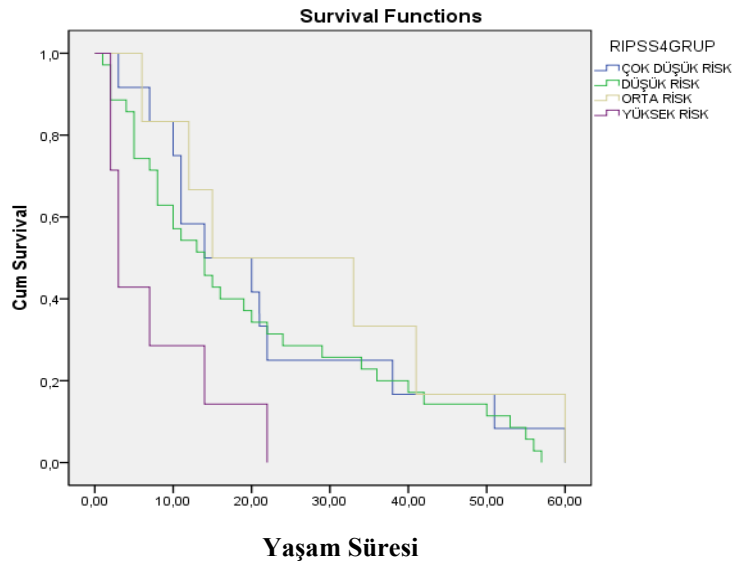
Sağkalım Değerlendirmeleri;

R-IPSS'e göre gruplandırıldığında ex olan hastalardan; çok düşük riskli 12 hasta, düşük riskli 36 hasta, orta riskli 6, yüksek riskli 6 hasta vardı, çok yüksek risk grubunda hasta yoktu. Hastaların yaşam süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.083).

Tablo 3.6: Ex olan 60 hastada risk gruplarına göre yaşam süreleri

R-IPSS risk grupları	Hasta sayısı	Ortalama yaşam süresi (ay)
Çok düşük risk	12	22.3
Düşük risk	36	20
Orta risk	6	27.8
Yüksek risk	6	7.5
Çok yüksek risk	0	-

Grafik 3.1: Ex olan 60 hastada risk gruplarına göre yaşam süreleri



Hastaların sağkalım değerlendirmeleri ex olan 60 hasta ve bu hastaların içinde R-IPSS skoru 3 ve altında olup düşük riskli olarak tanımlanan 48 hasta için ayrı ayrı yapıldı.

Ex olan 60 hasta ile yapılan değerlendirmeler;

Hastaların ortalama yaşam süresi 19.8 aydı.

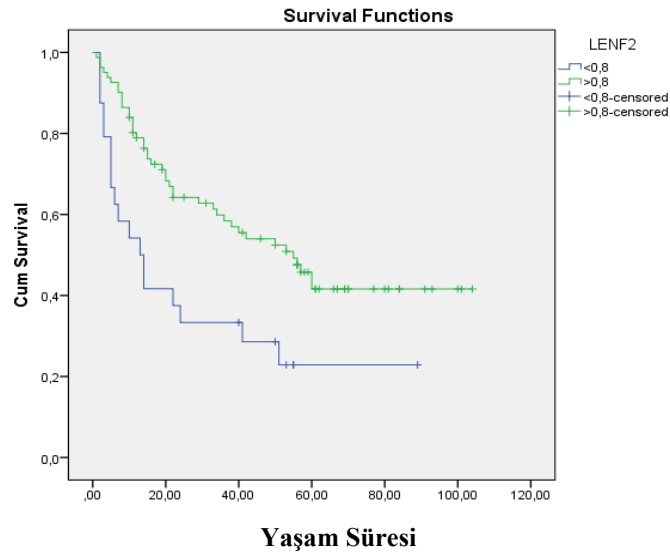
Tanı anında bakılan hemogram ve biyokimyasal parametrelerin yaşam süreleri ile ilişkisine bakıldığında; trombosit sayısı (p değeri: 0.049), lenfosit sayısı (p değeri: 0.019) ve albümin (p değeri: 0.037) değeri ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo 3.7: Ex olan 60 hastada yaşam süreleri ile anlamlı ilişki saptanan parametreler

	Yaşam süresi	
	p değeri	Korelasyon katsayısı
Trombosit sayısı	0.049	.255*
Lenfosit sayısı	0.019	.301*
Albümin	0.037	.345**

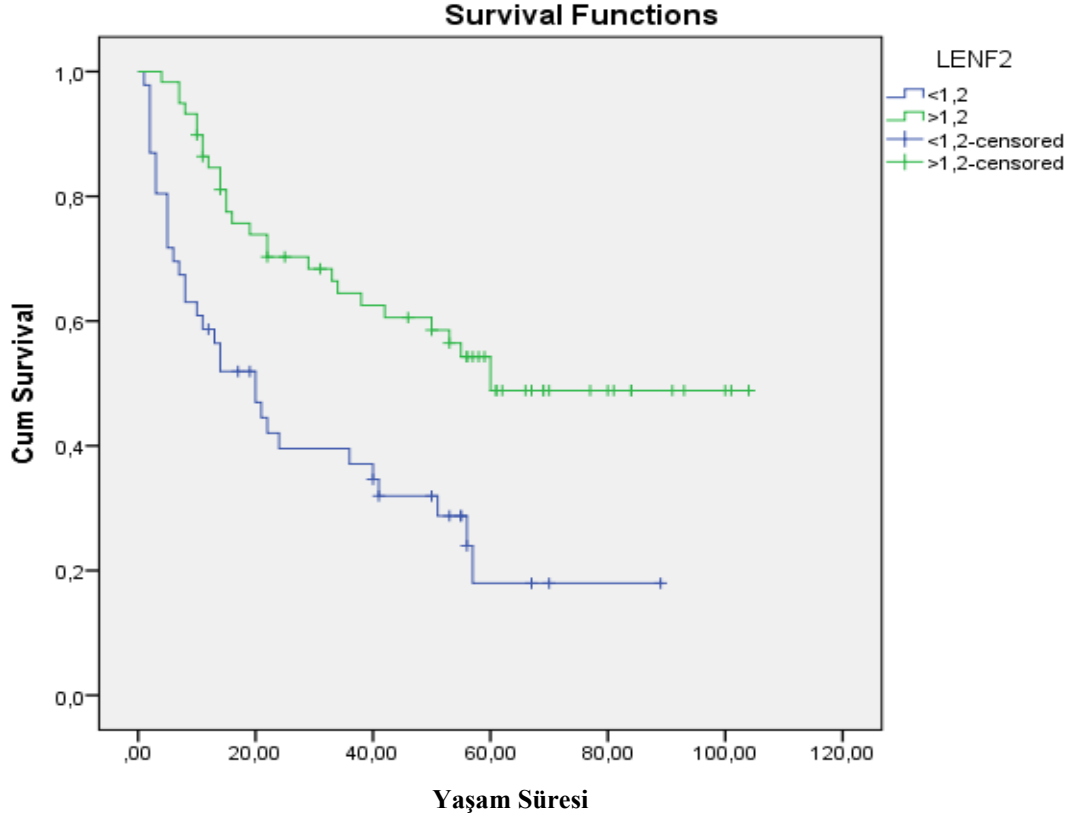
Lenfosit sayısı için sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında ortalama yaşam süresi; lenfosit sayısı $< 0.8 \times 10^9/L$ olanlarda 30.9 ay, lenfosit sayısı $> 0.8 \times 10^9/L$ olanlarda 58 ay, tüm hastalarda 52 ay saptandı. Her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptandı (p değeri: 0.005).

Grafik 3.2: Lenfosit sayısı için sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri



Lenfosit sayısı için sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında ortalama yaşam süresi; lenfosit sayısı $< 1.2 \times 10^9/L$ olanlarda 32.2 ay, lenfosit sayısı $> 1.2 \times 10^9/L$ olanlarda 64.6 ay, tüm hastalarda 52 ay saptandı. Her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptandı (p değeri: 0.001).

Grafik 3.3: Lenfosit sayısı için sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri



Ek komorbiditeler (DM için p değeri: 0.726; HT için p değeri: 0.969; KBH için p değeri: 0.599; KAH için p değeri: 0.728) açısından yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Transfüzyon bağımlılığı olan ve olmayan iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.198)

Hepatomegali ve splenomegali olan ve olmayan iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (hepatomegali için p değeri: 0.918; splenomegali için p değeri: 0.895).

LDH için 300 U/L değeri sınır olarak alındığında her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.148)

Ferritin için 210 ng/dl, 300 ng/dl ve 400 ng/dl değerleri sınır olarak alındığında yaşam süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.675, 0.755, 0.641).

Kan gruplarına bakıldığında 8 hastanın kan grubu not edilmemişti. Diğerlerinden 23 hasta A Rh (+), 16 hasta 0 Rh (+), 8 hasta B Rh (+) ve diğer kan gruplarından birer hasta mevcuttu. Kan grupları açısından yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.445).

Ex olan düşük riskli (R-IPSS'e göre çok düşük riskli + düşük riskli) 48 hasta ile yapılan değerlendirmeler;

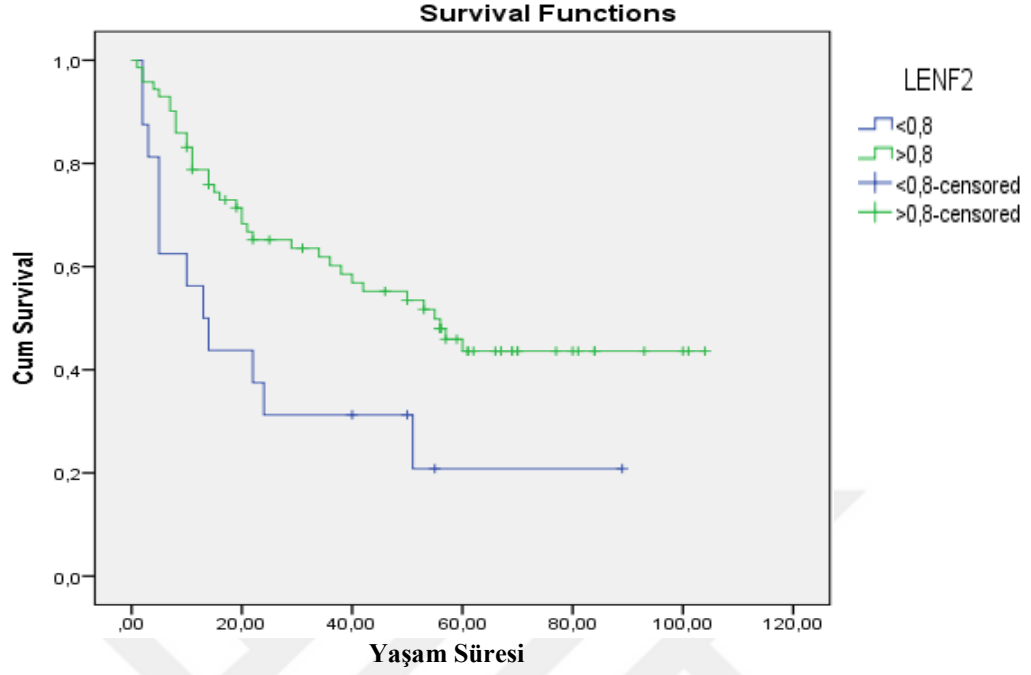
Hastaların ortalama yaşam süresi 20.2 aydı.

Tanı anında bakılan her bir parametre ile yaşam süreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde üre değeri dışında anlamlı korelasyon saptanmadı.

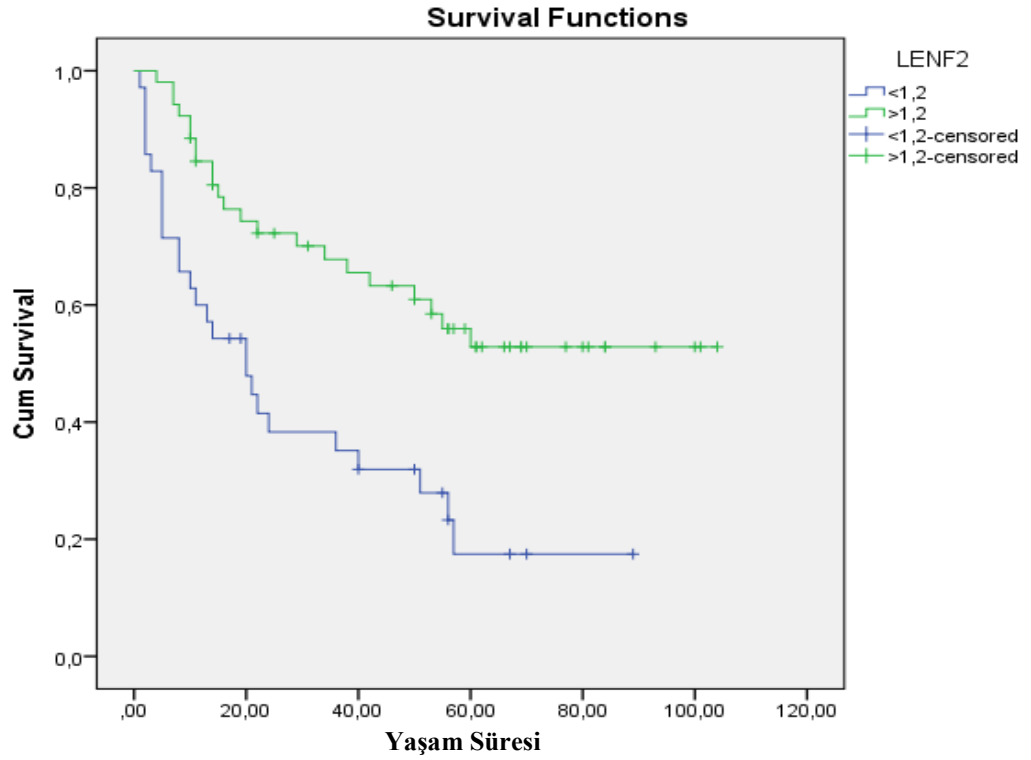
Lenfosit sayısı için sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında ortalama yaşam süresi; lenfosit sayısı $< 0.8 \times 10^9/L$ olanlarda 30.4 ay, lenfosit sayısı $>0.8 \times 10^9/L$ olanlarda 59.3 ay, tüm hastalarda 54.5 ay saptandı. Her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptandı (p değeri: 0.016).

Lenfosit sayısı için sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında ortalama yaşam süresi; lenfosit sayısı $< 1.2 \times 10^9/L$ olanlarda 32 ay, lenfosit sayısı $> 1.2 \times 10^9/L$ olanlarda 67.2 ay, tüm hastalarda 54.5 ay saptandı. Her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptandı (p değeri: 0.000).

Grafik 3.4 : Lenfosit sayısı için sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri



Grafik 3.5: Lenfosit sayısı için sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında yaşam süreleri



Ek komorbiditeler (dm için p değeri:0.632; ht için p değeri:0.702; kbh için p değeri:0.719; kah için p değeri:0.658) açısından yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Transfüzyon bağımlılığı olanların ortalama yaşam süresi 17 ay; transfüzyon bağımlılığı olmayanların ortalama yaşam süresi 24 ay olarak tespit edildi, ancak hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.228)

Hepatomegali ve splenomegali olan ve olmayan iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (hepatomegali için p değeri: 0.890; splenomegali için p değeri: 0.900).

LDH için 300 U/L değeri sınır olarak alındığında her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.116).

Ferritin için 210 ng/dl, 300 ng/dl ve 400 ng/dl değerleri sınır olarak alındığında yaşam süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.447; 0.933; 0.796)

Ex olan yüksek riskli (R-IPSS'e göre orta riskli + yüksek riskli) 12 hasta için yapılan değerlendirmeler:

Bu hastalar için tanı anındaki bazı hemogram ve biyokimyasal parametreler ile yaşam süreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı korelasyon saptanmadı (lenfosit için p değeri: 0.157).

Lenfosit sayısı sınır değeri $0.8 \times 10^9/L$ olarak alındığında ortalama yaşam süresi; lenfosit sayısı $< 0.8 \times 10^9/L$ olanlarda 22.8 ay, lenfosit sayısı $> 0.8 \times 10^9/L$ olanlarda 44 ay, tüm hastalarda 36.8 ay saptandı. Lenfosit sayısı düşük olanların ortalama yaşam süresi daha kısa ancak hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı farklılık saptanmadı. lenfosit sayısı sınır değeri $1.2 \times 10^9/L$ olarak alındığında da anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri:0.417)

Yaşam süreleri için sınır değerleri 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl alınarak yapılan değerlendirmeler: Yaşam süreleri için sınır değerleri 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıl alınarak, tanı anındaki her bir parametre açısından gruplar arasında fark olup olmadığına

bakıldı. Bu analizler; R-IPSS'e göre yüksek riskli olan hastalar değerlendirme dışında bırakılarak, düşük riskli 87 hasta üzerinden yapıldı.

Yaşam süresi sınırı 1 yıl olarak alındığında (1 yıldan daha az yaşayan ex olmuş hastalar ile 1 yıldan daha uzun yaşayan ex olmuş hastalar ve 1 yıldan daha uzun süredir takipli olan hastalar); iki grup arasında hemoglobin, lenfosit, trombosit, nötrofil / lenfosit oranı, sedimentasyon, üre-kreatinin, albümin değerlerinde anlamlı farklılık saptandı.

Bir yıldan az yaşayanlarda hemoglobin (p değeri: 0.021), trombosit (p değeri: 0.034), lenfosit (p değeri: 0.046), albümin (p değeri: 0.042) değerleri anlamlı olarak daha düşük tespit edildi; üre (p değeri: 0.001), kreatinin (p değeri: 0.006), sedimentasyon (p değeri: 0.021) değerleri ve nötrofil / lenfosit oranı (p değeri: 0.021) anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Yaşam süresi sınırı 2 yıl olarak alındığında her iki grup arasında hemoglobin (p değeri: 0.021), trombosit (p değeri: 0.032), lenfosit (p değeri: 0.006), albümin (p değeri: 0.004), nötrofil / lenfosit oranı (p değeri: 0.007), üre (p değeri: 0.000) ve kreatinin (p değeri: 0.001) değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. İki yıldan az yaşayanlarda hemoglobin, lenfosit, trombosit ve albümin değerleri anlamlı olarak daha düşük; üre-kreatinin değerleri ve nötrofil / lenfosit oranları anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Yaşam süresi sınırı 3 yıl olarak alındığında her iki grup arasında hemoglobin (p değeri: 0.008), trombosit (p değeri: 0.09), lenfosit (p değeri:0.039), albümin (p değeri: 0.04), üre (p değeri: 0.02) ve kreatinin (p değeri: 0.05) değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Nötrofil / lenfosit oranı (p değeri: 0.055) anlamlı değildi.

3 farklı yaşam süresi sınırına göre bakıldığında sonuçlarda benzer parametrelerde anlamlı farklılık saptandı. Yaşam süresi sınırı 2 yıl olarak alındığında; lenfosit ve nötrofil / lenfosit oranı en anlamlı değere sahipti.

Poliklinik takipleri devam eden 15 hastanın periferik yayma değerlendirmesinde gözyaşı hücresi oranlarına bakıldı. Ancak bakılan periferik yayma sayısının yetersiz olması nedeniyle anlamlı istatistiki değerlendirme yapılamadı.

Tablo 3.8: Periferik yaymada gözyaşı hücresi oranları

Py gözyaşı hücresi oranı	N
Sıfır	7
1/300	3
1/100	3
2/100	1

Takipte 20 hastadan rutin olarak gönderilen PNH-FLAER testi negatif sonuçlanmış. Test gönderilen hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiki değerlendirme yapılamadı.

Hastalardan 5 tanesi 5q sendromu olarak sınıflandırıldı. Bu hastaların 4'ü kadın, 1'i erkekti. Hastaların 4'ü ex olmuş, birinin takibi devam etmektedir. Hastalardan ikisinin yaşam süresi 60 ay; diğer ikisinin 6 ay kadardı. Takibi devam eden hastanın takip süresi 17 aydı. Ex olan hastalardan ikisinde AML dönüşümü olmuş, bu hastaların yaşam süreleri her ikisi için 60 aydı. Hastalardan birinin tanı anındaki kemik iliği biyopsisinde blast oranı %5-10 arası iken diğerlerinin <%5 idi. Hastalarda ek bir genetik anomali saptanmadı.

4. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda, dahil edilen 105 hastanın %55.2 (58)'si erkek ve %44.8 (47)'si kadındı. Hastaların tanı anındaki yaşlarının ortalaması 67.6 ± 11.69 olarak tespit edildi. WHO 2016 sınıflandırma sistemi kullanılarak yapılan değerlendirmede %37.1 ile en sık görülen grup MDS-MLD; %21.9 ile ikinci en sık görülen grup MDS-SLD idi.

Pakistan'da Ocak 2013'ten Ocak 2017'ye kadar Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü, Rawalpindi'de Hematoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada; 119 erkek (% 66.9) ve 59 kadın (% 33.1) olmak üzere toplam 178 MDS vakası analiz edilmiş, 103 (% 57.9) hastada en sık rastlanan grup multilineage displazili MDS olarak saptanmış [192]. Erkek hasta sayısının daha fazla olması ve en sık görülen grubun MDS-MLD olması açısından bizim çalışmamız ile benzerdir.

Çalışmamızda karyotip analizi yetersiz olan 26 hasta dışında 69 hastanın normal karyotip; 10 hastanın da çeşitli anormallikler içermekteydi. Bu çalışmada ise karyotipik anormallik oranı çok daha fazla tespit edilmiş. Hastaların 95'inde (% 53.4) normal bir karyotip görülürken 83'ünde (% 46.6) tanı sırasında klonal karyotipik anormallikler saptanmış. Bunlardan sık görülen anormallikler trizomi 8, kompleks karyotip ve del 5q iken çalışmamızda en sık görülen del 5q idi [192].

Çalışmamızda ex olan 60 hasta ve ex olan düşük riskli 48 hasta için ayrı ayrı bakıldığında; eşlik eden diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

İtalya'da 2016 yılında yapılan bir çalışmada; tanıda komorbidite değerlendirmesi olan ve ardışık olarak Registro Ligure delle Mielodisplasie'ye kayıtlı 318 hasta analiz edilmiş. Eşlik eden komorbiditeler HCT-CI (hemotopoetik kök hücre transplantasyonu spesifik komorbidite indeksi) ve MDS-CI (MDS spesifik komorbidite indeksi) komorbidite indekslerine göre değerlendirilmiş. AML dönüşümü olmayan hastalarda genel sağkalım ve ölüm olasılığı değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda eşlik eden komorbiditelerin sağkalım üzerine anlamlı olumsuz etkisi gösterilmiş [193].

Çalışmamızda ek komorbidite durumunun yaşam sürelerini etkilemediği yönünde sonuç alınması, tanı anında eşlik eden komorbiditelerin şiddetini belirleyecek detaylı değerlendirme yapılamamasından kaynaklı olabilir.

R-IPSS'e göre gruplandırıldığında ex olan hastalardan; çok düşük riskli 12 hasta, düşük riskli 36 hasta, orta riskli 6, yüksek riskli 6 hasta vardı, çok yüksek risk grubunda hasta yoktu. Sırasıyla ortalama yaşam süreleri; 22.3 ay, 20 ay, 27.8 ay, 7.5 ay olarak hesaplandı. Hastaların yaşam süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri: 0.083). Orta riskli hastaların ortalama yaşam süresinin düşük ve çok düşük riskli hastalara kıyasla daha fazla olmasının nedeni hasta sayısının çok az olması ve bu grupta iki hastanın del 5 q ile birlikte olması gibi birçok faktör bulunabilir.

Çalışmamızda ex olan 60 hasta için hemogram parametrelerinden lökosit alt birimlerine bakıldığında lenfosit sayısı ile yaşam süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Ex olan düşük riskli 48 hastada bakıldığında lenfosit sayısı ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yaşam süresi sınırı 1 yıl ve 2 yıl olarak alındığında lenfosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranı açısından yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Diğer oranlar (lenfosit/monosit ve trombosit/lenfosit oranı) için anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda ex olan 60 hasta ve ex olan düşük riskli 48 hastada lenfosit sayısı sınır değerleri 0.8×10^9 ve 1.2×10^9 alınarak gruplar arasında yaşam süreleri açısından farklılık olup olmadığına bakıldı. Her iki grupta da her iki sınır değeri için yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Ex olan yüksek riskli hastalarda bakıldığında yaşam süreleri arasında fark var ancak hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı ilişki saptanmadı.

Amerikan Hematoloji Derneği'nde 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada; 1996-2007 yılları arasında Mayo Kliniğinde değerlendirilen ve 5q delesyonu olmayan MDS'li 503 hastanın klinikopatolojik verileri, bu hastaların tanısında mutlak lenfosit (ALC) sayısının prognostik etkisini belirlemek için incelenmiş. Tanıdaki mutlak lenfosit sayısı $\geq 1.2 \times 10^9$ olan hastalar; lenfosit sayısı $< 1.2 \times 10^9$ olanlara göre daha iyi bir genel sağkalımla ilişkilidir (p değeri: 0.001) [194].

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde lenfosit sayısı $\geq 1.2 \times 10^9$ olan hastaların yaşam süreleri anlamlı olarak farklı saptandı.

Journal Clinical Oncology'de 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada; Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nden 282 MDS hastası retrospektif olarak incelenmiş, ortalama yaşam süresi 105 ay olarak saptanmış. Sonuçta; yüksek NLR, MDS hastalarında bağımsız kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiş (p değeri: 0.031) [195]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NLR değeri daha yüksek olanların yaşam süreleri anlamlı olarak daha kısaydı.

Konakçı bağışıklığının bir temsilcisi olarak ALC, akut myeloid lösemi ve myelom için olog kök hücre nakli sonrasında erken hematopoietik iyileşme (nakil sonrası 15. günde ALC ≥ 500 hücre / μ l olması) ve daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir[196-198].

Yaygın büyük B hücreli lenfomada yapılan bir çalışmada hastaların ilk nüks sırasındaki lenfosit sayılarının prognostik değeri araştırılmış. Lenfosit sayısı $>1.0 \times 10^9 / L$ olanların ortalama yaşam süresi, Lenfosit sayısı $<1.0 \times 10^9 / L$ olanlara göre anlamlı olarak daha iyi sağkalımla ilişkilendirilmiş [196, 199].

Nötrofil/ lenfosit oranının birçok farklı hastalıkta özellikle malignitelerde prognostik değeri olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalara örnekler;

Türkiye'de 2014 yılında akciğer kanseri olan 81 hastanın cerrahi ya da medikal tedavi öncesi kaydedilen hemogram parametreleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve NLR akciğer kanseri olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (p = 0.001) [200].

Annals of Surgical Oncology'de 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada; veri tabanında 1990-2012 yılları arasında pankreas rezeksiyonu uygulanan ve ayrıntılı kan sayımı parametreleri bulunan 442 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş. Yapılan analizler sonucunda yüksek NLR'nin (p değeri: 0.012) bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu gösterilmiş [201].

Türkiye'de 2014 yılında MDS tanısı ile takip edilen 40 hasta ile yapılan bir çalışmada; tanı anındaki NLR ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamış [202]. Bu durumun, MDS patogenezinin; tüm serileri etkileyen

sitopenilerle birlikte kan hücrelerinin fonksiyonel anormalliklerini içermesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş, sadece NLR'yi hesaplamanın prognostik faktör olarak yeterli olmayacağını belirtmişlerdir.

Yüksek NLR, lenfositlerin nispi azalması ve nötrofillerin nispi artışı ile açıklanabilir, bu da hücre mikro-ortam dengesinin bozulmasına neden olur, enflamatuvar reaksiyon meydana gelir ve bu da kötü prognoza yol açar [203].

NLR'nin artışı nötrofil artışı ile ilişkili düşünülmüş. Nötrofil sayısındaki artışın immatür hücre artışına bağlı olduğu, gelişen nötrofil fonksiyon bozukluğunun immunsupresif ortam oluşturduğu ve malign durumun ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir [204].

Çalışmamızda da yaşam süresi sınırı 1 ve 2 yıl olarak alındığında iki grup arasında NLR değerlerinde anlamlı farklılık saptanmış olup NLR değeri daha yüksek olan hastaların yaşam süreleri daha kısaydı. NLR'nin MDS için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ex olan 60 hastada bakıldığında trombosit sayısı ile yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki (p değeri: 0.049) saptandı. Ayrıca, yaşam süresi için 1 yıl, 2 yıl, 3 yıl sınırları alındığında trombosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Sınır değerlerinden daha az yaşayanların trombosit sayısı anlamlı olarak düşük saptandı.

2011'de İspanya'da 2565 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada 842 hasta (% 32.8)'da trombositopeni tespit edilmiş. Trombosit sayısı $<30 \times 10^9 / L$ (şiddetli trombositopeni) ve $\geq 30 \times 10^9 / L$ olan hastaların ortalama genel sağkalımı sırasıyla 16 ay ve 71 ay olarak tespit edilmiş (P<.0001). Şiddetli trombositopeni önemli prognostik risk faktörü olarak belirlenmiş [205]. Literatürde trombositopeni ile ilgili çalışmalar daha çok trombositopeninin şiddeti ile ilgilidir.

Çalışmamızda serum albümin düzeyi ortalaması 3.8+0.6 olup; ex olan 60 hastaya bakıldığında yaşam süreleri ile arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon (p değeri:0.037) saptandı.

American Journal of Hematology’de 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada; serum albümin (SA) ile genel sağkalım (OS) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ocak 2001 ile Aralık 2009 arasında Moffitt Kanser Merkezinde tedavi edilen 767 hastanın kayıtları analiz edilmiş. SA düzeyi, düşük ve yüksek IPSS risk gruplarında ve MD Anderson risk modelinde pozitif prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir. [206]. Sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda serum laktat dehidrogenaz düzeyi ortalaması 258.58 olarak saptandı. Ex olan 60 hastada ve ex olan düşük riskli 48 hastada bakıldığında serum LDH düzeyleri ile yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki grupta LDH düzeyi 300 U/l sınır alınarak değerlendirildiğinde yaşam süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Nisan 2001’ de yapılan bir çalışmada, MDS’li 180 hastanın (ortanca yaş 71 yıl) kohortunda LDH aktivitesinin prognostik değeri incelenmiş, FAB grupları arasında ve özellikle IPSS grupları arasında LDH aktivitelerinde önemli farklılıklar bulunmuştur ($P < 0.05$). $LDH > 300$ U/l seviyesinin (10.3 ay), < 300 U / l (33.7 ay; $P < 0.01$) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha kısa bir medyan sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş. Ayrıca, ≥ 300 U / l’lik bir LDH aktivitesi MDS hastalarında AML’siz sağkalımın azaldığını göstermiş ($P < 0.01$) [207]. Bu çalışmada düşük riskli hastaların hepsinde LDH düzeyleri < 300 U/l olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık 1/5 kadarında $LDH > 300$ olması nedeniyle anlamlı farklılık saptanmadığını düşünülebilir.

Çalışmamızda tanı anındaki serum ferritin düzeyi ortalama değeri 579.20 idi. Ex olan 60 hastada ve ex olan düşük riskli 48 hastada serum ferritin düzeyi ile yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki grupta serum ferritin düzeyleri için 210 ng/dl, 300 ng/dl ve 400 ng/dl sınır değerleri alınarak sınırın altında ve üstünde oluşan gruplar arasında yaşam süresi açısından fark olup olmadığına bakıldı, ancak anlamlı farklılık saptanmadı.

Japonya’da 2019 yılında yapılan bir çalışmaya MDS’li 107 hasta (72 erkek ve 35 kadın, ortanca yaşı 70 olan) dahil edilmiş. Tanıda ortalama serum ferritin düzeyi 204 ng / mL olarak saptanmış; 210 ng / mL’lik bir sınır kullanarak ferritin

grupları düşük ve yüksek olarak ayrılmış. Yüksek ferritin grubunun 3 yıllık genel sağkalımının (OS) düşük ferritin grubundan (sırasıyla% 66 ve % 79) önemli ölçüde daha kısa olduğu ortaya koyulmuştur [208].

Türkiye’de 2016 yılında 62 MDS hastasının retrospektif olarak incelenmesiyle yapılan bir çalışmada; transfüzyon öyküsü olmayan MDS hastalarında bazal ferritin değerlerinin prognoz ve sağkalım üzerine etkisi araştırılmış. Ortalama sağkalım süresi 61.1 ± 4.8 ay olarak saptanmış. Takip süresi boyunca 34 (% 54.8) hasta ölmüş. Ortalama ferritin seviyesi 358 ng / mL olarak saptanmış. Mortalite ile ilişkili serum ferritin seviyesi 400 ng / mL olarak belirlenmiş. Serum ferritin düzeyleri ≥ 400 ng / mL olan 29 (% 46.8) hasta varmış. Ferritin düzeyleri ≥ 400 ng / ml olan hastaların yaşam süreleri daha kısalmış. Ferritin ≥ 400 ng / mL, altı kat daha fazla mortalite ile ilişkili bulunmuş (P = 0.001) [209].

Diğer çalışmalarda ferritin sınır değeri için ortalama ferritin düzeyine yakın değerler seçilmiş. Çalışmamızda, mevcut sınır değerleri ile yapılan analizlerde anlamlılık saptanmaması, tanı anındaki serum ferritin düzeyi ortalamasının daha yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda ex olan düşük riskli 48 hastada transfüzyon bağımlılığı olanların ortalama yaşam süresi 24 ay; transfüzyon bağımlılığı olmayanların ortalama yaşam süresi 17 ay olarak tespit edildi, ancak hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

İtalya’da 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada 1997 ve 2007 yılları arasında kayıtları bulunan, nakilli 357 MDS’li hastanın nakil öncesi transfüzyon geçmişi retrospektif olarak incelenmiş. Transfüzyon bağımlılığı, bağımsız olarak azalmış genel sağkalım (P = 0.017) ve nüks dışı mortalite artışı (P = 0.024) ile ilişkili bulunmuş [210].

Amerikan Hematoloji Derneği’nde 2008 de yayınlanan bir çalışmada; 2994 hastada aşırı demir yükü ve transfüzyon bağımlılığının; sağkalım ve AML’e dönüşüm riski üzerine bağımsız etkisi incelenmiş. Hastalar; Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS)’ne göre düşük (861 hasta), orta-1 (748), orta-

2 (311) ve yüksek riskli (154) gruplardan oluşuyormuş. Yapılan analizler sonucunda demir aşırı yüklenmesinin OS ve AML dönüşüm riskinde artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiş [211].

Amerikan Hematoloji Derneği tarafından 2012 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada IPSS temel alınarak oluşturulan R-IPSS skoru değerlendirilmiş [4]. Klinik sonuç verilerine dayanarak IPSS'ye benzer şekilde, düşük riskli hastalar IPSS-R'de çok düşük ve düşük kategorilerinde oluşur; yüksek riskli hastalar yüksek ve çok yüksek kategoriler altında toplanır. Çalışmamızda da IPSS ile R-IPSS skorları arasında korelasyon saptandı.

Klinik pratikte MDS'li hastaların periferik yaymalarında belirgin gözyaşı hücreleri gözlenmiştir. Periferik yaymada gözyaşı hücresi görülmesi; myelofibrozisle, solid tm kemik iliği metastazıyla, ekstramedüller hematopoezle ilgili olabilir. Birçok hematolojik hastalıkta görülebilmekle birlikte MDS'nin ileri döneminde de görülebilir. Gözyaşı hücrelerinin artışının kötü prognozla ilişkili olup olmayacağını tespit etmek amacıyla poliklinik takipleri devam eden 15 hastanın periferik yaymalarında gözyaşı hücresi oranlarına bakıldı. Ancak bakılan periferik yayma sayısının yetersiz olması nedeniyle anlamlı istatistikî değerlendirme yapılamadı. Daha çok sayıda hastanın periferik yayması incelenebilir, gözyaşı hücre oranları ile kemik iliği biyopsisi fibrozis dereceleri arasındaki ilişki araştırılabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tanı anındaki lenfosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranı ile yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki saptanması, bu değerlerin prognostik faktör olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Bu amaçla daha çok sayıda MDS'li hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Periferik yaymada gözyaşı hücresi oranları için daha fazla sayıda hasta ile çalışmalar yapılması, kemik iliği fibrozisi ile birlikte değerlendirilmesi önerilebilir.

PNH testi sadece 20 hastadan gönderilmişti. Retrospektif verilerimiz; MDS hastalarında PNH klonunun tespiti için literatürde önerildiği gibi tüm hastalara yılda bir kez rutin olarak FLAER testinin yapılması gerekliliğini göstermiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Gangat, N., et al. *Primary myelodysplastic syndromes: the Mayo Clinic experience with 1000 patients*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. Elsevier.
2. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood*, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.
3. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
4. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2012. **120**(12): p. 2454-2465.
5. Kantarjian, H., et al., *Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2008. **113**(6): p. 1351-1361.
6. Walter, M.J., et al., *Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(12): p. 1090-8.
7. Schnatter, A.R., et al., *Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(22): p. 1724-37.
8. Ma, X., et al., *Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort*. *Am J Epidemiol*, 2009. **169**(12): p. 1492-9.
9. Yoshida, K., et al., *Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia*. *Nature*, 2011. **478**(7367): p. 64-9.
10. Matsuura, S., et al., *Expression of the runt homology domain of RUNX1 disrupts homeostasis of hematopoietic stem cells and induces progression to myelodysplastic syndrome*. *Blood*, 2012. **120**(19): p. 4028-37.
11. Sperling, A.S., C.J. Gibson, and B.L. Ebert, *The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia*. *Nat Rev Cancer*, 2017. **17**(1): p. 5-19.
12. Mazumdar, C., et al., *Leukemia-Associated Cohesin Mutants Dominantly Enforce Stem Cell Programs and Impair Human Hematopoietic Progenitor Differentiation*. *Cell Stem Cell*, 2015. **17**(6): p. 675-688.
13. Pellagatti, A., et al., *Impact of spliceosome mutations on RNA splicing in myelodysplasia: dysregulated genes/pathways and clinical associations*. *Blood*, 2018. **132**(12): p. 1225-1240.
14. Gadji, M., et al., *Profiling three-dimensional nuclear telomeric architecture of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia defines patient subgroups*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(12): p. 3293-304.
15. Aanei, C.M., et al., *Intrinsic growth deficiencies of mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndromes*. *Stem Cells Dev*, 2012. **21**(10): p. 1604-15.
16. Ping, Z., et al., *Activation of NF- κ B driven inflammatory programs in mesenchymal elements attenuates hematopoiesis in low-risk myelodysplastic syndromes*. *Leukemia*, 2019. **33**(2): p. 536-541.
17. *French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of the 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. Groupe Francais de Morphologie Hematologique*. *Cancer*, 1987. **60**(6): p. 1385-94.
18. Kuendgen, A., et al., *Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(34): p. 5358-65.
19. Williamson, P.J., et al., *Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome*. *Br J Haematol*, 1994. **87**(4): p. 743-5.
20. Ma, X., et al., *Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States*. *Cancer*, 2007. **109**(8): p. 1536-42.
21. Cogle, C.R., et al., *Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries*. *Blood*, 2011. **117**(26): p. 7121-5.

22. Foucar, K., et al., *Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases*. Cancer, 1985. **56**(3): p. 553-61.
23. Goldberg, S.L., et al., *Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries*. J Clin Oncol, 2010. **28**(17): p. 2847-52.
24. Abel, G.A., et al., *Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS)*. Haematologica, 2016. **101**(6): p. 781-8.
25. Pomeroy, C., et al., *Infection in the myelodysplastic syndromes*. Am J Med, 1991. **90**(3): p. 338-44.
26. Boogaerts, M.A., et al., *Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1983. **55**(2): p. 217-27.
27. Prchal, J.T., et al., *A common progenitor for human myeloid and lymphoid cells*. Nature, 1978. **274**(5671): p. 590-1.
28. Pardanani, A., et al., *Polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict survival in myeloid neoplasms*. J Clin Oncol, 2012. **30**(10): p. 1087-94.
29. Anderson, L.A., et al., *Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions*. Br J Cancer, 2009. **100**(5): p. 822-8.
30. Kawakami, T., et al., *Frequent STAT3 mutations in CD8(+) T cells from patients with pure red cell aplasia*. Blood Adv, 2018. **2**(20): p. 2704-2712.
31. Steensma, D.P., et al., *Prevalence of erythrocyte haemoglobin H inclusions in unselected patients with clonal myeloid disorders*. Br J Haematol, 2007. **139**(3): p. 439-42.
32. Steensma, D.P., et al., *Acquired somatic ATRX mutations in myelodysplastic syndrome associated with alpha thalassemia (ATMDS) convey a more severe hematologic phenotype than germline ATRX mutations*. Blood, 2004. **103**(6): p. 2019-26.
33. Vignon-Pennamen, M.D., et al., *Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases*. Arch Dermatol, 2006. **142**(9): p. 1170-6.
34. Cohen, P.R., M. Talpaz, and R. Kurzrock, *Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature*. J Clin Oncol, 1988. **6**(12): p. 1887-97.
35. Najean, Y. and T. Lecompte, *Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of the myelodysplastic syndrome*. Cancer, 1989. **64**(12): p. 2506-10.
36. Gupta, R., et al., *Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation*. Br J Haematol, 2007. **139**(2): p. 265-8.
37. Jeromin, S., et al., *High frequencies of SF3B1 and JAK2 mutations in refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis strengthen the assignment to the category of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms*. Haematologica, 2013. **98**(2): p. e15-7.
38. Kuriyama, K., et al., *Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huët anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome*. Br J Haematol, 1986. **63**(4): p. 665-9.
39. Hast, R., et al., *Diagnostic significance of dysplastic features of peripheral blood polymorphs in myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 1989. **13**(2): p. 173-8.
40. Gallardo, R. and R.N. Kranwinkel, *Pseudo-Chédiak-Higashi anomaly*. Am J Clin Pathol, 1985. **83**(1): p. 127-9.
41. Rassam, S.M., et al., *A myelokathexis-like variant of myelodysplasia*. Eur J Haematol, 1989. **42**(1): p. 99-102.
42. Della Porta, M.G., et al., *Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2015. **29**(1): p. 66-75.
43. Parmentier, S., et al., *Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors*. Haematologica, 2012. **97**(5): p. 723-30.
44. Senent, L., et al., *Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2013. **98**(4): p. 568-75.
45. Mufti, G.J., et al., *Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts*. Haematologica, 2008. **93**(11): p. 1712-7.
46. Goasguen, J.E., et al., *Morphological evaluation of monocytes and their precursors*.

- Haematologica, 2009. **94**(7): p. 994-7.
47. Doll, D.C. and A.F. List, *Myelodysplastic syndromes*. West J Med, 1989. **151**(2): p. 161-7.
 48. Beris, P., *Primary clonal myelodysplastic syndromes*. Semin Hematol, 1989. **26**(3): p. 216-33.
 49. Tricot, G., et al., *Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS*. Br J Haematol, 1984. **58**(2): p. 217-25.
 50. Williamson, P.J., et al., *Red cell aplasia in myelodysplastic syndrome*. J Clin Pathol, 1991. **44**(5): p. 431-2.
 51. Matsushima, T., et al., *Myelodysplastic syndrome with eosinophilia in bone marrow. Gunma Haematology Study Group*. Br J Haematol, 1993. **84**(4): p. 636-8.
 52. Matsushima, T., et al., *Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia*. Blood, 2003. **101**(9): p. 3386-90.
 53. Head, D.R., et al., *Pathogenetic implications of internuclear bridging in myelodysplastic syndrome. An Eastern Cooperative Oncology Group/Southwest Oncology Group Cooperative Study*. Cancer, 1989. **64**(11): p. 2199-2202.
 54. Mathew, P., et al., *The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients*. Blood, 1993. **81**(4): p. 1040-5.
 55. Pardanani, A., et al., *Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies*. Blood, 2009. **114**(18): p. 3769-72.
 56. Craig, J.W., et al., *Detection of the KIT(D816V) mutation in myelodysplastic and/or myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes predicts concurrent systemic mastocytosis*. Mod Pathol, 2020. **33**(6): p. 1135-1145.
 57. Ohyashiki, K., et al., *Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes developing myelofibrosis*. Cancer, 1991. **68**(1): p. 178-83.
 58. Michels, S.D., et al., *Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases*. Blood, 1985. **65**(6): p. 1364-72.
 59. Manoharan, A., R. Horsley, and W.R. Pitney, *The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults*. Br J Haematol, 1979. **43**(2): p. 185-90.
 60. van de Loosdrecht, A.A., et al., *Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2009. **94**(8): p. 1124-34.
 61. van de Loosdrecht, A.A., et al., *Rationale for the clinical application of flow cytometry in patients with myelodysplastic syndromes: position paper of an International Consortium and the European LeukemiaNet Working Group*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(3): p. 472-5.
 62. Westers, T.M., et al., *Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group*. Leukemia, 2012. **26**(7): p. 1730-41.
 63. Porwit, A., et al., *Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes-proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS*. Leukemia, 2014. **28**(9): p. 1793-8.
 64. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
 65. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
 66. Onida, F., et al., *Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients*. Blood, 2002. **99**(3): p. 840-9.
 67. Beran, M., et al., *Prognostic factors and risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia: validation study of the M.D. Anderson Prognostic Scoring System*. Leuk Lymphoma, 2007. **48**(6): p. 1150-60.
 68. Such, E., et al., *Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia*. Blood, 2013. **121**(15): p. 3005-15.
 69. Germing, U., et al., *New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia*.

- Blood, 2002. **100**(2): p. 731-2; author reply 732-3.
70. Sanz, G.F., et al., *Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients*. Blood, 1989. **74**(1): p. 395-408.
 71. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
 72. Maassen, A., et al., *Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts*. Leuk Res, 2013. **37**(1): p. 64-70.
 73. Germing, U., et al., *Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2006. **91**(12): p. 1596-604.
 74. Wimazal, F., et al., *Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface*. Leuk Res, 2007. **31**(11): p. 1461-8.
 75. Germing, U., et al., *Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 2012. **36**(6): p. 727-34.
 76. Matsuda, A., et al., *Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification*. Leukemia, 2007. **21**(4): p. 678-86.
 77. Verburgh, E., et al., *A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification*. Leukemia, 2007. **21**(4): p. 668-77.
 78. Malcovati, L., et al., *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7594-603.
 79. Della Porta, M.G., et al., *Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM)*. Leukemia, 2015. **29**(7): p. 1502-13.
 80. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3503-10.
 81. Cazzola, M., et al., *Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia*. Blood, 2003. **101**(5): p. 1996-2000.
 82. Breccia, M., et al., *Usefulness and prognostic impact on survival of WHO reclassification in FAB low risk myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 2006. **30**(2): p. 178-82.
 83. Germing, U., et al., *Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients*. Leuk Res, 2000. **24**(12): p. 983-92.
 84. Ghesquieres, H., et al., *Genome-Wide Association Study of Event-Free Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy*. J Clin Oncol, 2015. **33**(33): p. 3930-7.
 85. Patnaik, M.M. and A. Tefferi, *Refractory anemia with ring sideroblasts and RARS with thrombocytosis*. Am J Hematol, 2015. **90**(6): p. 549-59.
 86. Patnaik, M.M., et al., *SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value*. Blood, 2012. **119**(2): p. 569-72.
 87. Malcovati, L., et al., *SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts*. Blood, 2015. **126**(2): p. 233-41.
 88. Cui, R., et al., *Clinical importance of SF3B1 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts*. Leuk Res, 2012. **36**(11): p. 1428-33.
 89. Patnaik, M.M., et al., *Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts*. Blood, 2012. **119**(24): p. 5674-7.
 90. Alcindor, T. and K.R. Bridges, *Sideroblastic anaemias*. Br J Haematol, 2002. **116**(4): p. 733-43.
 91. Ohba, R., et al., *Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia:*

- comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol*, 2013. **92**(1): p. 1-9.
92. Germing, U., et al., *Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction*. *Br J Haematol*, 2000. **108**(4): p. 724-8.
 93. Juneja, S.K., et al., *Prevalence and distribution of ringed sideroblasts in primary myelodysplastic syndromes*. *J Clin Pathol*, 1983. **36**(5): p. 566-9.
 94. Washington, L.T., et al., *Myeloid disorders with deletion of 5q as the sole karyotypic abnormality: the clinical and pathologic spectrum*. *Leuk Lymphoma*, 2002. **43**(4): p. 761-5.
 95. Germing, U., et al., *Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study*. *Leukemia*, 2012. **26**(6): p. 1286-92.
 96. Mallo, M., et al., *Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q*. *Leukemia*, 2011. **25**(1): p. 110-20.
 97. Schanz, J., et al., *New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(8): p. 820-9.
 98. Boulwood, J., S. Lewis, and J.S. Wainscoat, *The 5q-syndrome*. *Blood*, 1994. **84**(10): p. 3253-60.
 99. Patnaik, M.M., et al., *WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations*. *Leukemia*, 2010. **24**(7): p. 1283-9.
 100. Nimer, S.D., *Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(16): p. 2576-82.
 101. Germing, U., et al., *Refractory anaemia with excess of blasts (RAEB): analysis of reclassification according to the WHO proposals*. *Br J Haematol*, 2006. **132**(2): p. 162-7.
 102. Strupp, C., et al., *Refractory anemia with excess of blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO proposals*. *Leuk Res*, 2003. **27**(5): p. 397-404.
 103. Amin, H.M., et al., *Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias*. *Leukemia*, 2005. **19**(9): p. 1567-72.
 104. Willis, M.S., et al., *Low blast count myeloid disorders with Auer rods: a clinicopathologic analysis of 9 cases*. *Am J Clin Pathol*, 2005. **124**(2): p. 191-8.
 105. Malcovati, L., et al., *Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia*. *Blood*, 2014. **124**(9): p. 1513-21.
 106. Patnaik, M.M., et al., *Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic study of 277 patients*. *Leukemia*, 2012. **26**(1): p. 101-5.
 107. Rocquain, J., et al., *Combined mutations of ASXL1, CBL, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1, TET2 and WT1 genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias*. *BMC Cancer*, 2010. **10**: p. 401.
 108. Daver, N., et al., *FLT3 mutations in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia*. *Am J Hematol*, 2013. **88**(1): p. 56-9.
 109. Bains, A., et al., *FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes: Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia*. *Am J Clin Pathol*, 2011. **135**(1): p. 62-9.
 110. Vergara-Lluri, M.E., et al., *Autoimmune myelofibrosis: an update on morphologic features in 29 cases and review of the literature*. *Hum Pathol*, 2014. **45**(11): p. 2183-91.
 111. Banerjee, R., et al., *Neutrophil dysplasia caused by mycophenolate mofetil*. *Transplantation*, 2000. **70**(11): p. 1608-10.
 112. Kennedy, G.A., et al., *Neutrophil dysplasia characterised by a pseudo-Pelger-Huet anomaly occurring with the use of mycophenolate mofetil and ganciclovir following renal transplantation: a report of five cases*. *Pathology*, 2002. **34**(3): p. 263-6.
 113. Singh, N.K. and S. Nagendra, *Reversible neutrophil abnormalities related to supratherapeutic valproic acid levels*. *Mayo Clin Proc*, 2008. **83**(5): p. 600.
 114. Taetmeyer, A.B., et al., *Neutrophil dysplasia (acquired pseudo-pelger anomaly) caused by ganciclovir*. *Transplantation*, 2005. **80**(1): p. 127-30.

115. Gibbs, S.D., et al., *Severe and prolonged myeloid haematopoietic toxicity with myelodysplastic features following alemtuzumab therapy in patients with peripheral T-cell lymphoproliferative disorders*. *Br J Haematol*, 2005. **130**(1): p. 87-91.
116. Schmitz, L.L., et al., *Morphologic and quantitative changes in blood and marrow cells following growth factor therapy*. *Am J Clin Pathol*, 1994. **101**(1): p. 67-75.
117. Takahashi, K., et al., *Clinical and cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndrome in patients with HIV infection*. *Leuk Res*, 2012. **36**(11): p. 1376-9.
118. Steensma, D.P., et al., *The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2005. **106**(4): p. 1207-9.
119. Pu, J.J., et al., *The small population of PIG-A mutant cells in myelodysplastic syndromes do not arise from multipotent hematopoietic stem cells*. *Haematologica*, 2012. **97**(8): p. 1225-33.
120. Steensma, D.P., et al., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2015. **126**(1): p. 9-16.
121. Szpurka, H., et al., *Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation*. *Blood*, 2006. **108**(7): p. 2173-81.
122. Gattermann, N., et al., *High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count >600x10⁹/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable*. *Blood*, 2007. **109**(3): p. 1334-5.
123. Hussein, K., et al., *Different lineage involvement in myelodysplastic/myeloproliferative disease with combined MPLW515L and JAK2V617F mutation*. *Br J Haematol*, 2009. **145**(5): p. 673-5.
124. Broséus, J., et al., *Age, JAK2(V617F) and SF3B1 mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis*. *Leukemia*, 2013. **27**(9): p. 1826-31.
125. Kanagal-Shamanna, R., et al., *Myeloid neoplasms with isolated isochromosome 17q represent a clinicopathologic entity associated with myelodysplastic/myeloproliferative features, a high risk of leukemic transformation, and wild-type TP53*. *Cancer*, 2012. **118**(11): p. 2879-88.
126. Voso, M.T., et al., *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(21): p. 2671-7.
127. Remacha, A.F., et al., *Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements*. *Ann Hematol*, 2010. **89**(2): p. 147-54.
128. Alessandrino, E.P., 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**(3): p. 895-902.
129. Garcia-Manero, G., *Prognosis of myelodysplastic syndromes*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. **2010**: p. 330-7.
130. Garcia-Manero, G., et al., *A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome*. *Leukemia*, 2008. **22**(3): p. 538-43.
131. Kantarjian, H., et al., *Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System*. *Cancer*, 2008. **113**(6): p. 1351-61.
132. Komrokji, R.S., et al., *Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for patients with myelodysplastic syndrome*. *Cancer*, 2012. **118**(10): p. 2659-64.
133. Christiansen, D.H., M.K. Andersen, and J. Pedersen-Bjergaard, *Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(5): p. 1405-13.
134. Haase, D., et al., *TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups*. *Leukemia*, 2019. **33**(7): p. 1747-1758.
135. Kita-Sasai, Y., et al., *International prognostic scoring system and TP53 mutations are*

- independent prognostic indicators for patients with myelodysplastic syndrome.* Br J Haematol, 2001. **115**(2): p. 309-12.
136. Wattel, E., et al., *p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies.* Blood, 1994. **84**(9): p. 3148-57.
 137. Koh, Y., et al., *Hypoplastic myelodysplastic syndrome (h-MDS) is a distinctive clinical entity with poorer prognosis and frequent karyotypic and FISH abnormalities compared to aplastic anemia (AA).* Leuk Res, 2010. **34**(10): p. 1344-50.
 138. Tong, W.G., et al., *Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease-specific prognostic score system.* Cancer, 2012. **118**(18): p. 4462-70.
 139. Tiu, R.V., et al., *Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies.* Blood, 2011. **117**(17): p. 4552-60.
 140. Itzykson, R., et al., *Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine.* Blood, 2011. **117**(2): p. 403-11.
 141. Itzykson, R., et al., *Long-term outcome of higher-risk MDS patients treated with azacitidine: an update of the GFM compassionate program cohort.* Blood, 2012. **119**(25): p. 6172-3.
 142. Sperr, W.R., 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**(1): p. 114-9.
 143. Wimazal, F., et al., *Evaluation of the prognostic significance of eosinophilia and basophilia in a larger cohort of patients with myelodysplastic syndromes.* Cancer, 2010. **116**(10): p. 2372-81.
 144. Jacobs, N.L., et al., *Host immunity affects survival in myelodysplastic syndromes: Independent prognostic value of the absolute lymphocyte count.* Am J Hematol, 2010. **85**(3): p. 160-3.
 145. Kao, J.M., A. McMillan, and P.L. Greenberg, *International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes.* Am J Hematol, 2008. **83**(10): p. 765-70.
 146. Breccia, M., et al., *Refractory cytopenia with unilineage dysplasia: analysis of prognostic factors and survival in 126 patients.* Leuk Lymphoma, 2010. **51**(5): p. 783-8.
 147. Cazzola, M. and L. Malcovati, *Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis.* N Engl J Med, 2005. **352**(6): p. 536-8.
 148. Balducci, L., *Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life.* Cancer, 2006. **106**(10): p. 2087-94.
 149. Jabbour, E., et al., *Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy.* Cancer, 2010. **116**(16): p. 3830-4.
 150. Tennant, G.B., A.I. Al-Sabah, and A.K. Burnett, *Prognosis of myelodysplastic patients: non-parametric multiple regression analysis of populations stratified by mean corpuscular volume and marrow myeloblast number.* Br J Haematol, 2002. **119**(1): p. 87-96.
 151. Wang, H., et al., *Mean corpuscular volume predicts prognosis in MDS patients with abnormal karyotypes.* Ann Hematol, 2010. **89**(7): p. 671-9.
 152. Cilloni, D., et al., *Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International Prognostic Scoring System Score in patients with myelodysplastic syndromes.* J Clin Oncol, 2003. **21**(10): p. 1988-95.
 153. Galimberti, S., et al., *WT1 expression levels at diagnosis could predict long-term time-to-progression in adult patients affected by acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes.* Br J Haematol, 2010. **149**(3): p. 451-4.
 154. Gatto, S., et al., *Contribution of beta-2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS).* Blood, 2003. **102**(5): p. 1622-5.
 155. Bejar, R., et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes.* N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2496-506.
 156. Kantarjian, H., 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**(22): p. 5202-9.

157. Tsimberidou, A.M., et al., *The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes*. *Cancer*, 2008. **113**(7): p. 1605-13.
158. Bowles, K.M., B.A. Warner, and T.P. Baglin, *Platelet mass has prognostic value in patients with myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2006. **135**(2): p. 198-200.
159. Germing, U., et al., *Platelet morphology, platelet mass, platelet count and prognosis in patients with myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2007. **138**(3): p. 399-400.
160. Palmer, S.R., et al., *Platelet count is an IPSS-independent risk factor predicting survival in refractory anaemia with ringed sideroblasts*. *Br J Haematol*, 2008. **140**(6): p. 722-5.
161. Della Porta, M.G., et al., *Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(5): p. 754-62.
162. Buesche, G., et al., *Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes*. *Leukemia*, 2008. **22**(2): p. 313-22.
163. Thiele, J., et al., *European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity*. *Haematologica*, 2005. **90**(8): p. 1128-32.
164. Steensma, D.P., *Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment*. *Mayo Clin Proc*, 2015. **90**(7): p. 969-83.
165. Schiffer, C.A., et al., *Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(5): p. 1519-38.
166. Kantarjian, H., et al., *Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(3): p. 437-44.
167. Prica, A., M. Sholzberg, and R. Buckstein, *Safety and efficacy of thrombopoietin-receptor agonists in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Br J Haematol*, 2014. **167**(5): p. 626-38.
168. Fandy, T.E., H. Carraway, and S.D. Gore, *DNA demethylating agents and histone deacetylase inhibitors in hematologic malignancies*. *Cancer J*, 2007. **13**(1): p. 40-8.
169. Silverman, L.R., et al., *Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes*. *Cancer*, 2011. **117**(12): p. 2697-702.
170. Lübbert, M., et al., *Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine*. *Br J Haematol*, 2001. **114**(2): p. 349-57.
171. Kuendgen, A., et al., *Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis*. *Leukemia*, 2013. **27**(5): p. 1072-9.
172. Oliva, E.N., et al., *Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy*. *Leuk Lymphoma*, 2013. **54**(11): p. 2458-65.
173. Suragani, R.N., et al., *Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis*. *Nat Med*, 2014. **20**(4): p. 408-14.
174. Killick, S.B., et al., *A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia*. *Br J Haematol*, 2003. **120**(4): p. 679-84.
175. Jonášova, A., et al., *Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow*. *Br J Haematol*, 1998. **100**(2): p. 304-9.
176. Sauntharajah, Y., et al., *HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome*. *Blood*, 2002. **100**(5): p. 1570-4.
177. Cheson, B.D., et al., *Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2000. **96**(12): p. 3671-4.
178. Cheson, B.D., et al., *Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia*. *Blood*, 2006. **108**(2): p. 419-25.
179. Gulbis, B., et al., *Epidemiology of rare anaemias in Europe*. *Advances in experimental medicine and biology*, 2010. **686**: p. 375.
180. Borowitz, M.J., et al., *Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal*

- nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry*. Cytometry Part B: Clinical Cytometry, 2010. **78**(4): p. 211-230.
181. Naithani, R., et al., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence--a retrospective analysis of 18 cases*. Indian J Pediatr, 2008. **75**(6): p. 575-8.
 182. Curran, K.J., et al., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients*. Pediatr Blood Cancer, 2012. **59**(3): p. 525-9.
 183. Schrezenmeier, H., et al., *Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry*. Haematologica, 2014. **99**(5): p. 922-9.
 184. Socié, G., et al., *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors*. French Society of Haematology. Lancet, 1996. **348**(9027): p. 573-7.
 185. Dacie, J.V. and S.M. Lewis, *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease*. Ser Haematol, 1972. **5**(3): p. 3-23.
 186. Parker, C., et al., *Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2005. **106**(12): p. 3699-709.
 187. Brodsky, R.A., *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2014. **124**(18): p. 2804-11.
 188. Hill, A., R.J. Kelly, and P. Hillmen, *Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2013. **121**(25): p. 4985-96; quiz 5105.
 189. von Stuckrad-Barre, S., et al., *Cerebral arterial thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. J Neurol, 2003. **250**(6): p. 756-7.
 190. Rosse, W.F., P. Hillmen, and A.D. Schreiber, *Immune-mediated hemolytic anemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: p. 48-62.
 191. Brodsky, R.A., *How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Blood, 2009. **113**(26): p. 6522-7.
 192. Mahmood, R., et al., *Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinicohematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification*. Turkish Journal of Hematology, 2018. **35**(2): p. 109.
 193. Balleari, E., et al., *Age and comorbidities deeply impact on clinical outcome of patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia research, 2015. **39**(8): p. 846-852.
 194. Jacobs, N.L., et al., *Host immunity affects survival in myelodysplastic syndromes: Independent prognostic value of the absolute lymphocyte count*. American journal of hematology, 2010. **85**(3): p. 160-163.
 195. Mushtaq, M.U., et al., *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in myelodysplastic syndromes*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(15_suppl): p. 7062-7062.
 196. Porrata, L.F., et al., *Absolute lymphocyte count at the time of first relapse predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma*. American journal of hematology, 2009. **84**(2): p. 93-97.
 197. Porrata, L., et al., *Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia*. Leukemia, 2002. **16**(7): p. 1311-1318.
 198. Porrata, L.F., et al., *Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2001. **98**(3): p. 579-585.
 199. Porrata, L., et al., *Lymphopenia assessed during routine follow-up after immunochemotherapy (R-CHOP) is a risk factor for predicting relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Leukemia, 2010. **24**(7): p. 1343-1349.
 200. Kemal, Y., et al., *Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis*. Asian Pacific journal of cancer prevention, 2014. **15**(6): p. 2651-2654.
 201. Sierzega, M., et al., *Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2017. **24**(3): p. 808-815.
 202. Akinci, S., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio--not an independent prognostic factor in patients with the myelodysplastic syndrome*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**: p. 10883-5.

203. Elyasina, F., et al., *Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer*. Acta Med Iran, 2017. **55**(4): p. 228-232.
204. Pillay, J., et al., *Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences*. Cell Mol Life Sci, 2013. **70**(20): p. 3813-27.
205. Gonzalez-Porras, J.R., et al., *Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome*. Cancer, 2011. **117**(24): p. 5529-5537.
206. Komrokji, R.S., et al., *Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes*. American journal of hematology, 2012. **87**(11): p. 1006-1009.
207. Wimazal, F., et al., *Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes*. Leukemia research, 2001. **25**(4): p. 287-294.
208. Kawabata, H., et al., *Serum ferritin levels at diagnosis predict prognosis in patients with low blast count myelodysplastic syndromes*. International Journal of Hematology, 2019. **110**(5): p. 533-542.
209. Yikilmaz, A.S., et al., *In myelodysplastic syndrome cases, what should be the level of ferritin which has prognostic value?* Transfusion Clinique et Biologique, 2019. **26**(4): p. 217-223.
210. Alessandrino, E.P., et al., *Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study*. Haematologica, 2010. **95**(3): p. 476-484.
211. Sanz, G., et al., *Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome*. 2008, American Society of Hematology.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MİYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARDA RUTİN GÖNDERİLEN PNH KLONU SIKLIĞININ BELİRLENMESİ BAKILAN HEMOGRAM VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mediha GÜNAY

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi / Konya, 2020**

Amaç: Çalışmamızda hastaların tanı anındaki tam kan sayımı ve bazı biyokimyasal parametrelerinin, risk gruplarına ve sınıflandırmalarına göre sağkalımla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu hastalardan rutin olarak gönderilen Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) klonu sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 01.01.2010 – 01.01.2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen myelodisplastik sendrom tanılı 105 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite etik kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak taranmış, başvuru sırasındaki ve güncel kontrollerindeki değerleri çalışma kapsamında incelenmiştir. Hastaların tanı anındaki hemogram parametreleri (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, MCV, trombosit, nötrofil / lenfosit oranı, lenfosit / monosit oranı, trombosit / lenfosit oranı) ve bazı biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin,

albümin, total protein, ürik asit, LDH, bilirubinler, vit-B12, folik asit, ferritin, eritropoietin) not edildi. Her bir parametrenin sağkalımla ilişkisine bakıldı. Sayısal verilerin özetlenmesinde; aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher testi kullanıldı. Sayısal verilerle kategori değişkenleri arasındaki farklılık Student- T ve Man-Whitney U testleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 105 hastanın %55.2 (58)'si erkek ve %44.8 (47)'si kadındı. Tarih olarak 30.06.2020 itibariyle poliklinik takibi devam eden 45 hasta (%42.9), ex kaydı bulunan 60 hasta (%57.1) vardı. Hastaların tanı anındaki yaşlarının ortalaması 67.6 ± 11.69 yıl olarak tespit edildi. IPSS'e göre risk sınıflaması yapıldığında tüm hastaların % 54.2'si düşük riskli; %40'ı orta-1; %4.7'si orta-2; % 0.9'u yüksek riskli idi. R-IPSS'e göre risk sınıflaması yapıldığında % 30.4'ü çok düşük riskli; %52.3'ü düşük riskli; % 8.5'i orta riskli; %8.5'u yüksek riskli idi, çok yüksek riskli hasta yoktu. Ex olan 60 hasta için, tanı anında bakılan hemogram ve biyokimyasal parametrelerin yaşam süreleri ile ilişkisine bakıldığında; trombosit sayısı (p değeri: 0.049), lenfosit sayısı (p değeri: 0.019) ve albümin (p değeri: 0.037) değeri ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Yaşam süresi sınırı 1 yıl olarak alındığında; iki grup arasında, hemoglobin (p değeri: 0.021), trombosit (p değeri: 0.034), lenfosit (p değeri: 0.046) değerleri ve nötrofil / lenfosit oranı (p değeri: 0.021) için anlamlı farklılık saptandı. Yaşam süresi sınırı 2 yıl olarak alındığında; iki grup arasında hemoglobin (p değeri: 0.021), trombosit (p değeri: 0.032), lenfosit (p değeri: 0.006) değerleri ve nötrofil / lenfosit oranı (p değeri: 0.007) için anlamlı farklılık saptandı. Hemoglobin, lenfosit, trombosit değerleri daha yüksek olanların yaşam süreleri anlamlı olarak daha uzunken; nötrofil / lenfosit oranı daha yüksek olanların yaşam süreleri anlamlı olarak daha kısaydı. Çalışmamızda ex olan 60 hasta ve ex olan düşük riskli 48 hastada lenfosit sayısı sınır değerleri 0.8×10^9 ve 1.2×10^9 alınarak gruplar arasında yaşam süreleri açısından farklılık olup olmadığına bakıldığında her iki grupta da her iki sınır değeri için yaşam süreleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Gözyaşı hücrelerinin artışının kötü prognozla ilişkili olup olmayacağını tespit etmek amacıyla poliklinik takipleri devam eden

15 hastanın periferik yaymalarında gözyaşı hücresi oranlarına bakıldı. Ancak bakılan periferik yayma sayısının yetersiz olması nedeniyle anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ayrıca PNH testinin de sadece 20 hastadan gönderilmesi nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Sonuç: Çalışmamızda tanı anındaki lenfosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranı ile yaşam süreleri arasında anlamlı ilişki saptanması, bu değerlerin prognostik faktör olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Bu amaçla daha çok sayıda MDS'li hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. PNH testi sadece 20 hastadan gönderilmişti. Retrospektif verilerimiz; MDS hastalarında PNH klonunun tespiti için literatürde önerildiği gibi tüm hastalara yılda bir kez rutin olarak FLAER testinin yapılması gerekliliğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Myelodisplastik Sendromlar, sağkalım, lenfosit sayısı, nötrofil / lenfosit oranı

SUMMARY
DETERMINATION OF THE FREQUENCY OF PNH CLONE SENDING
ROUTINE IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME
THE RELATIONSHIP BETWEEN HEMOGRAM AND SOME
BIOCHEMICAL PARAMETERS

Aim: In our study, it was aimed to research the relationship between survival and blood counts, some biochemical parameters according to risk groups and classifications. In addition, it was aimed to determine the frequency of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) clone routinely sent from these patients.

Methods: 105 patients diagnosed with myelodysplastic syndrome followed by Selcuk University Faculty of Medicine Hematology Department between 01.01.2010 - 01.01.2020 were included in this study. The files of the patients included in this study were retrospectively scanned from the hospital database in accordance with the relevant university ethics committee and institution permissions, and their values during the application and their current controls were examined within the scope of the study. Hemogram parameters at the time of diagnosis (leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, hemoglobin, MCV, platelet, neutrophil / lymphocyte ratio, lymphocyte / monocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio) and some biochemical parameters (urea, creatinine, albumin, total protein, uric acid, LDH, bilirubins, vit-B12, folic acid, ferritin, erythropoietin) were noted. The relationship of each parameter to survival was examined. In summarizing the numerical data; arithmetic mean, standard deviation, minimum and maximum values, frequency distributions and percentages were used to summarize categorical data. Chi-square test or Fisher test was used to compare categorical data. The difference between numerical data and category variables was evaluated with StudentT and Man-Whitney U tests.

Results: Of the 105 patients included in the study, 55.2% (58) were male and 44.8% (47) were female. As of 30.06.2020, there were 45 patients (42.9%) with an outpatient follow-up and 60 patients (57.1%) with an ex record. The average age of the patients at the time of diagnosis was 67.6 ± 11.69 years. When risk

classification is made according to IPSS, 54.2% of all patients are at low risk; 40% of them are intermediate-1; 4.7% are intermediate-2; 0.9% were at high risk. When risk classification is made according to R-IPSS, 30.4% is very low risk; 52.3% are low risk; 8.5% are at intermediate risk; 8.5% were at high risk, there were no very high risk patients. For 60 patients which were died, when the relationship between hemogram and biochemical parameters examined at the time of diagnosis and life span; There was a positive correlation with platelet count (p value: 0.049), lymphocyte count (p value: 0.019) and albumin (p value: 0.037). When the life span cut-off value is taken as 1 year; There was a significant difference between the two groups for hemoglobin (p value: 0.021), platelet (p value: 0.034), lymphocyte (p value: 0.046) values and neutrophil / lymphocyte ratio (p value: 0.021). When the life span cut off value is taken as 2 years; There was a significant difference between the two groups for hemoglobin (p value: 0.021), platelet (p value: 0.032), lymphocyte (p value: 0.006) values and neutrophil / lymphocyte ratio (p value: 0.007). While the life span of those who had higher hemoglobin, lymphocyte and platelet values was significantly longer; Those with higher neutrophil / lymphocyte ratio had significantly shorter lifespan. In our study, when the lymphocyte count cut-off values of 0.8×10^9 and 1.2×10^9 were taken in 60 patients which were died and 48 patients with low risk which were died, there was a significant difference between the life span for both cut-off values in both groups. In order to determine whether the increase of tear cells will be associated with poor prognosis, the tear cell ratios were evaluated in the peripheral smears of 15 patients who continued their outpatient follow-up. However, because of the insufficient number of peripheral smears examined, statistical evaluation could not be made. In addition, because of the PNH test sent from only 20 patients, no statistical evaluation was made.

Conclusions: In our study, a significant relationship between lymphocyte count and neutrophil / lymphocyte ratio at the time of diagnosis and life span showed that these values can be used as prognostic factors. For this purpose, studies with more patients with MDS are needed. The PNH test was sent from only 20 patients. Our retrospective data; As suggested in the literature for the detection of

PNH clone in MDS patients, it has shown that all patients should routinely perform FLAER testing once a year.

Keywords: Myelodysplastic Syndromes, survival, lymphocyte count, neutrophil / lymphocyte ratio



ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Mediha GÜNAY

Doğum Tarihi ve Yeri : 26.11. 1989 KONYA

Medeni Durumu : Bekar

İlkokul : Akıncılar Mahallesi Ahmet Haşhaş İlköğretim Okulu (1995-2000)

Ortaokul : Akıncılar Mahallesi Ahmet Haşhaş İlköğretim Okulu (2000-2003)

Lise : Karatay Süleyman Demirel Milli Piyango Anadolu Lisesi (2003-2007)

Tıp Fakültesi : Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Görev yerleri : Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Konya Dr.Faruk Sükan Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi (Geçici Görev) (2014-2015)

Yabancı diller : İngilizce

Telefon : 05414545043

E-mail : medihagunay.dr@gmail.com

EKLER

Ek-1

Grup	Displastik seriler	sitopeniler	Kemik iliği halka sideroblastları yüzdesi	Kemik iliği (BM) ve periferik kan (PB) blast yüzdesi	Karyotip analizi, sitogenetik
Tek seride displazili MDS (MDS-SLD)	1	1 yada 2	<%15 / <%5	BM<%5 PB<%1 Auer Body Yok	İzole del(5q) Değerine sahip MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangibiri
Çok seride displazili MDS (MDS-MLD)	2 veya 3	1 ile 3	<%15 / <%5	BM<%5 PB<%1 Auer Body Yok	İzole del(5q) Değerine sahip MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangibiri
Halka sideroblastlı MDS (MDS-RS)					
Tek seride displazi ile MDS-RS (MDS-RS-SLD)	1	1 ya da 2	>%15 / >%5	BM<%5 PB<%1 Auer Body Yok	İzole del(5q) Değerine sahip MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangibiri
Çok seride displazi ile MDS-RS (MDS-RS-MLD)	2 veya 3	1 ile 3	>%15 / >%5	BM<%5 PB<%1 Auer Body Yok	İzole del(5q) Değerine sahip MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangibiri
İzole del 5q MDS	1 ile 3	1 ile 2	Yok veya herhangibiri	BM<%5 PB<%1 Auer Body Yok	İzole del(5q) Değerine sahip MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece herhangibiri
Artmış blastlı MDS (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1 ile 3	Yok veya herhangibiri	BM %5 ile 9 PB %2 ile 4 Auer body yok	Hiç
MDS-EB-2	0-3	1 ile 3	Yok veya herhangibiri	BM %10 ile 19 PB %5 ile 19 Auer body yok	Hiç

Sınıflandırılmayan MDS (MDS-u)					
%1 blast ile	1 ile 3	1 ile 3	Yok veya herhangi biri	BM< %5 PB: %1 Auer body yok	Hiç
Tek seride displazi ve pansitopeni	1	3	Yok veya herhangi biri	BM< %5 PB<%1 Auer body yok	Hiç
Sitogenetik anormallik tanımlama ile	0	1 ile 3	<%15	BM< %5 PB<%1 Auer body yok	MDS tanımlayan anormallik
Çocukluk döneminde refrakter sitopeni	1 ile 3	1 ile 3	Yok	BM< %5 PB<%1	Hiç



Ek 2 : Yerel Etik Kurul Kararı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2020/01

Toplantı Tarihi : 08.01.2020

Karar Sayısı 2020/27 S.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı, Hematoloji bilim dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Abdulkadir BAŞTÜRK'ün "Myelodisplastik Sendrom tanılı hastalarda rutin olarak bakılan PNH klonu sıklığının, bakılan hemogram ve bazı biyokimyasal parametrelerin sağkalım ile ilişkisinin belirlenmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 07.01.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Abdulkadir BAŞTÜRK'ün "Myelodisplastik Sendrom tanılı hastalarda rutin olarak bakılan PNH klonu sıklığının, bakılan hemogram ve bazı biyokimyasal parametrelerin sağkalım ile ilişkisinin belirlenmesi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Yardımcı Araştırmacı: Mediha GÜNAY.

