

MİYELODİSPLASTİK SENDROM 2010 REHBERİ-TASLAK 1

Myelodisplastik sendrom (MDS) ineffectif eritropoez ve sitopeniler ile karakterize heterojen bir klonal kök hücre bozukluğudur. Dünyada sıklığı 100.000 de 5'dir. Devletlerde sıklığı 3,3/100 bin'dür (1). Görülme sıklığı yaş ile birlikte artar ve tanıda ortalama yaş 70-75 yıldır.

MDS oldukça heterojen bozukluklar içermesi nedeni ile tedavide rutin bir yaklaşım yoktur. Uygun tedavi seçenekleri hasta ilişkili faktörler (hasta tercihi, hastanın performans durumu, yaş ve eşlik eden morbiditeler) ve hastalık ilişkili faktörlerden (sitogenetik durum, sitopenilerin sayısı, kemik iliği blast sayısı ve transfüzyon ihtiyacı) etkilenir.

Bu kılavuzda kanıt düzeyi yüksek verilerden yararlanarak ülkemiz için miyelodisplastik sendrom tedavisinde Türk Hematoloji Derneği öncülüğünde tüm hekimlerin MDS tedavi yaklaşımında başvurabileceği bir rehber hazırlamayı amaçladık.

İçerik

I.Sınıflama

II.Prognoz

III.Tedavi gruplarının belirlenmesi

III.1. Düşük risk MDS de tedavi

III.2.Yüksek risk MDS de tedavi

IV.Destek Tedaviler

V.Ekler

EK1. Modifiye Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) cevap kriterleri

EK2. Hematolojik İyileşme İçin Cevap Kriterleri (Modifiye IWG'ye göre)

EK3. Böbrek yetmezliğinde Lenalidomide doz modifikasyonu

EK4: Azacytidine tedavisi başlangıcı veya tedavi esnasında tam kan sayımına göre doz ayarlaması

EK5: Decitabine Doz Modifikasyonu

VI.Kaynaklar

I. Sınıflama

Türk Hematoloji Derneği MDS alt komitesi hastada DSÖ (2008) MDS sınıflamasını önermektedir (Tablo 1) (2). Bu sınıflama da çevresel kan ve kemik iliği bulgularına göre MDS alt tiplere ayrılmaktadır.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (2008) MDS sınıflaması

MDS'de çevresel kan ve kemik iliği bulguları

Altıtip	Çevre Kanı	Kemik İliği
Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeniler (RCUD) Refrakter anemi (RA) Refrakter nötropeni (RN) Refrakter trombositopeni (RT)	Tek veya iki dizide sitopeni ¹ Blast nadir veya yok (<%1)	Tek dizide displazi; Etkilenen dizide ≥%10 displazi Blast<%5 Halka sideroblast<%15
Halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS)	Anemi var Blast yok	Sadece eritroid displazi Halka sideroblast≥%15
Çoklu dizide displazili refrakter sitopeni (RCMD)	Sitopeni (ler) Blast<%1 ² Auer cisimciği yok Monosit<1000/mm ³	≥2 myeloid dizide (nötrofil ve/veya eritroid öncül ve/veya megakaryosit) ≥%10 displazi Blast<%5 Auer cisimciği yok ±%15 halka sideroblast
Artmış blastlı refrakter anemi-I (RAEB-I)	Sitopeni (ler) Blast<%5 Auer cisimciği yok Monosit<1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi %5-9 blast ² Auer cisimciği yok
Artmış blastlı refrakter anemi-II(RAEB-II)	Sitopeni (ler) Blast<%5-19 Auer cisimciği± ³ Monosit<1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi %10-19 blast Auer cisimciği ±
Sınıflanmamış MDS (MDS-U)	Sitopeniler Blast≤%1 ²	Bir veya daha fazla miyeloid hücre dizisinde <%10 displazi Blast<%5 ²
İzole del 5q	Anemi Normal/artmış trombosit sayısı Blast<%1	Hipolobule nükleuslu normal veya artmış megakaryosit Blast<%5 Sitogenetik olarak izole del 5q Auer cisimciği yok

¹ Bazen bisitopeni görülebilir. Pansitopeni durumları MDS-U olarak sınıflandırılmalıdır.

² Çevresel kanda %2-4 miyeloblast var iken, kemik iliğinde <%5 ise tanısal sınıflandırma RAEB-I olmalıdır. Eğer çevresel kanda miyeloblast %1 ve kemik iliğinde <%5 ise MDS-U olarak sınıflandırılmalıdır.

³ Auer cisimcikli olgular ve çevresel kanda <%5 ve kemik iliğinde <%10 miyeloblastın olduğu olgular RAEB-II olarak sınıflandırılmalıdır.

II. Prognoz

Yeni tanı almış MDS hastalarının prognozunu belirlemek için Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS=International Prognostic scoring system) (3) kullanılmaktadır (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

Prognostik değişken	Skor değeri				
	0	0.5	1	1.5	2
Kemik iliği blast (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip ¹	İyi	Orta	kötü		
Sitopeniler ²	0/1	2/3			

¹ **İyi:** Normal, -Y, del(5q), del(20q). **Kötü:** Kompleks (≥3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri. **Orta:** diğer anomaliler

² Hemoglobin <10 gr/dL, mutlak nötrofil sayısı: <1.8x10⁹/L, trombosit<100x10⁹/L

Tablo 3: IPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk grubu	Skor	Ortalama yaşam (yıl)	AML ye dönüşüme kadar geçen süre (yillarda %25 için)
Düşük risk	0	5,7	9,4
Orta-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Orta-2	1,5-2,0	1,2	1,1
Yüksek Risk	≥2,5	0,4	0,2

DSÖ nün sınıflaması ve hastaların transfüzyon ihtiyacını göz önüne alan yeni bir risk sınıflama sistemi oluşturulmuştur. (4) (Tablo 4 ve 5). Bu skorlama sistemi henüz çalışmalarla değerlendirilme aşamasında olup klinik çalışmalar dışında kullanımı halen önerilmemektedir.

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi (WPSS)

Değişken	0	1	2	3
DSÖ sınıflaması	RA, RARS, izole 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotip ¹	İyi	Orta	Kötü	
Transfüzyon ihtiyacı ²	Yok	Düzenli		

¹ **İyi:** Normal, -Y, del(5q), del(20q). **Kötü:** Kompleks (≥3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri. **Orta:** diğer anomaliler

² 4 aylık süre içerisinde her 8 haftada en az bir eritrosit transfüzyonu

Tablo 5: WPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

WPSS risk grubu	Skor	Ortalama yaşam İtalyan kohort (ay)	Ortalama yaşam Alman kohort (ay)
Çok düşük	0	103	141
Düşük	1	72	66
Orta	2	40	48
Yüksek	3-4	21	26
Çok Yüksek	5-6	12	9

III. Tedavi Gruplarının Belirlenmesi

Günlük pratikte yeni tanı MDS düşük risk ve yüksek risk olarak ikiye ayrılmaktadır.

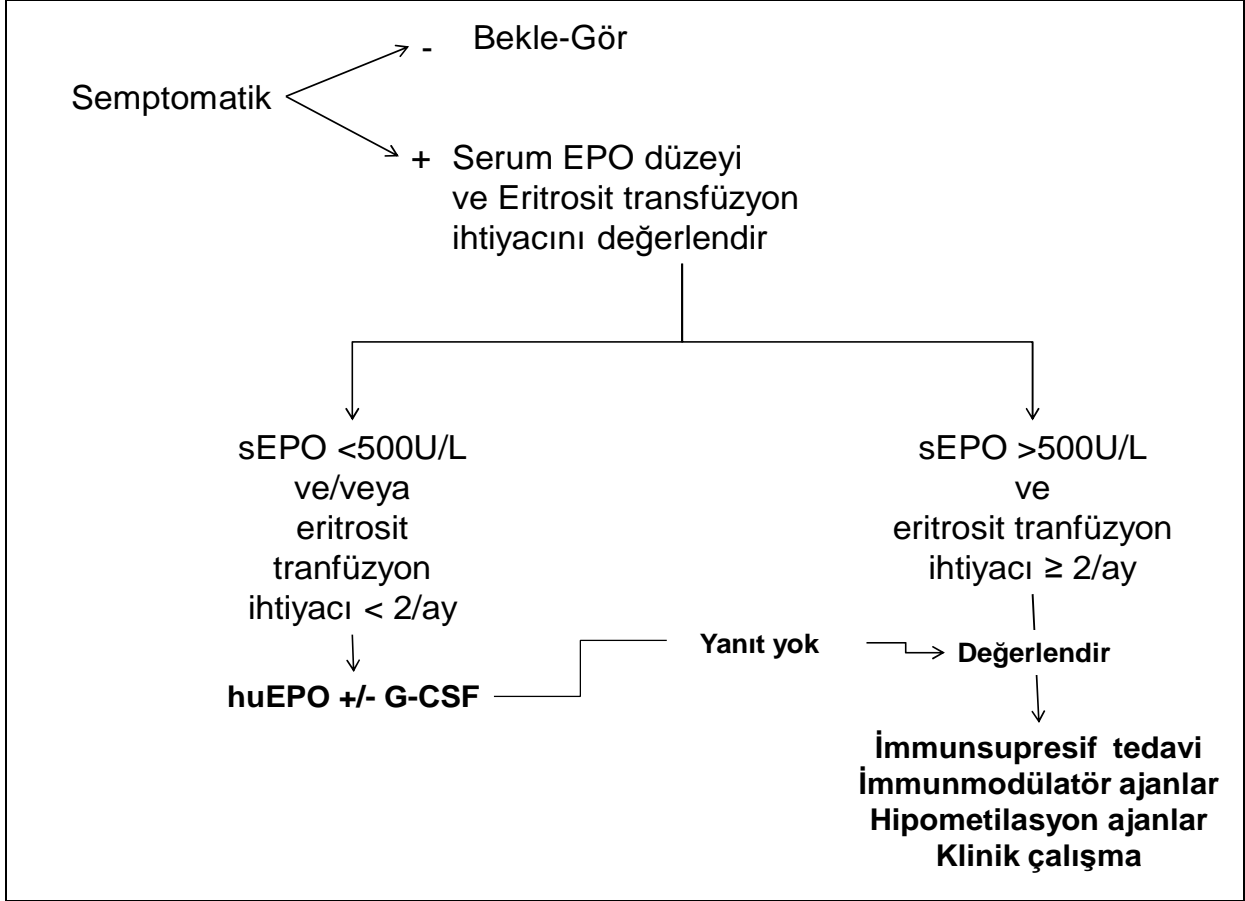
- **Düşük risk grubu**

- IPSS 'e göre **düşük risk**
- IPSS' e **orta I risk**

- **Yüksek risk grubu**

- IPSS'e göre **orta II risk**
- IPSS 'e göre **yüksek risk**
- IPSS 'e göre orta I risk olarak değerlendiren ancak kompleks sitogenetik bozukluğu, tedaviye ikincil MDS, ağır sitopenili olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen olgular.

III.1. Düşük risk MDS de tedavi



III.1.(a). MDS de aneminin Eritropoez Uyarıcı İlaçlar (EÜİ) ile tedavisi

Endikasyon:

- Semptomatik anemi olması. Hemoglobin düzeyine bağlı olmaksızın hastanın tıbbi durumunu ağırlaştırarak semptomatik anemi.

Tedavi kararı verilmesi: EÜİ kararı verilmesinde s-EPO düzeyi ve aylık transfüzyon ihtiyacı kıstas olarak alınmaktadır. (5) (Tablo 6). Bu puanlama sistemine göre: EPO düzeyi <500 U/L olanlar veya EPO düzeyi ≥ 500 U/L olup aylık eritrosit gereksinimi en fazla bir olan hastaların EPO kullanımından yarar görebilecekleri kabul edilmektedir (Puan <2).

Serum EPO tayininin, tanı sırasında ve mümkünse transfüzyondan önce yapılması önerilmektedir.

Tablo 6: EUİ kararı öncesi transfüzyon ihtiyacı ve s-EPO düzeyine göre puanlama sistemi

Transfüzyon ihtiyacı	Puan	S-EPO*	Puan
<2 ünite eritrosit süspansiyonu/ay	0	<500 U/l [#]	0
≥2 ünite eritrosit süspansiyonu/ ay	1	≥500 U/l [#]	1

Öngörülen yanıt: 0 puan: %74, 1 puan: %23, 2 puan %7

*Serum EPO düzeyi kan transfüzyonundan 7 gün sonra düzeyi düşük çıkar ve normalde 14 günde normale döner. Bu nedenle sEPO tayini kan transfüzyonundan sonra bakılacak ise en erken 14 gün sonra bakılmalıdır (6).

EPO serum düzeyi için 2 farklı birim kullanılır. Standart birim: U/L iken, konvansiyonel birim: mIU/mL dir (düzeltme faktörü 1:1'dir).

Tedavide genel prensipler ve doz: Tedavide hedef hemoglobin değeri 12 gr/dl'dir.

Genel olarak, RARS haricinde tedaviye 8 hafta boyunca EPO/DA'dan birisi ile başlanması önerilir. Eğer yanıt yoksa (< kısmi eritroid yanıt)sonraki 8 hafta G-CSF ilavesi ile devam edilir (7, 8). Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan RARS lı olgularda EPO+G-CSF birlikte başlanmalı ve 16 hafta uygulanmalı ve yanıt değerlendirmesi 16. haftada yapılmalıdır. Yanıt yoksa tedavi sonlandırılmalıdır. Tek başına EPO uygulanan hastalarda yanıtın kaybolması durumunda EPO dozu artırılabilir ya da G-CSF eklenebilir. Yanıt ≤16 hafta içinde değerlendirilmelidir.

III.1.(a).i. EPO tedavisi:

EPO tedavisinde ise, tedaviye maksimum EPO dozu olan 60.000 U/hafta ile başlanır. Toplam doz haftada üçe bölünerek veya tek seferde verilebilir. Stabil anemili zayıf hastalarda ve böbrek yetmezliği olan olgularda her zaman başlangıç dozu daha düşük olmalıdır (30 000 U/hafta). Sekiz haftalık tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılır. Değerlendirmede yanıt yetersizliği varsa, maksimum 900 U/kg'a kadar çıkılabilir. Kiloya bakılmaksızın 80.000 U/hafta ve üzeri total dozlar önerilmez. Yeterli yanıt vermeyenlere ikinci bir sekiz haftalık dilimde granülosit uyaran faktör (G-CSF) eklenerek devam edilir. Hemoglobin değeri 12 gr/dl'nin üzerine çıkıp tam eritroid yanıt oluştu ise, 8 haftada bir olmak üzere haftalık EPO dozunun düşürülerek devam edilmesi gerekir. Önerilen azaltma şeması 60-40-30-20-15-10-5000/ haftadır. Ortalama idame dozu 30.000 U olmakla birlikte RARS'ta RA'ya göre daha yüksektir. Tedavi boyunca herhangi bir anda serum ferritin düzeyinin normalin üst sınırının altına düşmesi halinde oral veya parenteral (intravenöz) demir tedavisine başlanması önerilir.

III.1.(a).ii. Darbopoietin Tedavisi:

Tedaviye başlama dozu 150 µg/haftadır veya 300 µg/14 gündür. Haftalık 300 µg dozu tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmemektedir (7). Stabil anemili, zayıf hastalarda ve böbrek yetmezliği olan olgularda her zaman başlangıç dozu daha düşük olmalıdır (150 µg/14 gün). İstenen hemoglobin düzeyine ulaşılması durumunda doz aralıkları açılarak takip edilebilir.

III.1.(a).iii. G-CSF tedavisi:

Haftalık 300 µg dozda 1-3 doza bölünerek veya 1-2 ug/kg sc. haftada 1-3 uygulanır (hastalar 100 µg günde ciltaltı alıp geri kalanı buzdolabında saklamalıdır) (8). Yüksek nötrofil sayısı olursa haftada 1-2 enjeksiyona azaltılır. G-CSF'in kesilme ölçütü, nötrofil sayısının 6.000-10.000/mm³ olmasıdır. İdame aşamasında haftada iki defa uygulanması önerilir.

16.haftadan sonra cevabın alınmadığı durumlarda hipometile edici ajanlara geçilmesi önerilir.

III.1.(b). İmmünesupresif Tedavi

Endikasyonlar

- Semptomatik ve transfüzyon bağımlı anemi, trombositopeni veya infeksiyon duyarlılığında artışa yol açan nötropeninin eşlik ettiği refrakter anemili (RA) ve çoklu dizide displazili refrakter sitopenili (RCMD) hastalarda aşağıdaki durumlarda önerilir (7-9):
 - Yaş<70 yıl
 - IPSS düşük veya orta-1
 - HLA-DR15 pozitifliğinde
 - Kemik iliği hiposellülaritesi olan
 - Normal sitogenetik risk grubundaki ve
 - Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klonu olan hastalarda kullanıldığında tedavi başarısını arttırabilir.

İmmünespresif tedavide kullanılacak ilaçlar:

III.1.(b).i ATG:

- ATG (at) pfizer 40 mg/kg, 1-4
- ATG (at) genzyme, 15 mg/kg, 1-5
- ATG (tavşan) 3.75 mg/kg, 1-5
- ATG (tavşan) fresenius 20 mg/kg, 1-3 (Türkiye'de bulunan tek ticari preparat)

ATG kullanımında profilaksi:

1-Prednisolon

- 1-10 gün 1mg/kg/g, sonraki 14 günde azaltılarak kesilir

2-Sulfamethoxazol/trimetopim profilaksisi 6 ay süreyle gereklidir. Flukonazol ve asiklovir profilaksisi de önerilir. Buradaki profilaksi hastalığa özgün olmayıp, kullanılan ilaçla ilişkilidir.

III.1.(b).ii. Siklosporin A (CsA)

- ATG ile birlikte veya ATG kontrendikasyonu varsa (200ng/ml serum CSA olacak gibi ayarlanmalı) tek başına kullanılabilir. Ancak tek başına kullanımında yeterli kanıt yoktur.
- Siklosporin izlemi genel siklosporin izlem kuralları içinde yapılır

İmmünespresif tedaviye yanıt değerlendirme için 3-9 ay beklemelidir (7)

III.1.(c). İmmünespresif ilaçlar

III.1.(c).i. Lenalidomide:

Endikasyonlar (7,10)

- Düşük/orta I risk grubunda, semptomatik sitopenisi (tek veya çok seri) olan hastalarda
 - sEPO>500 U/L olan, immünespresif tedaviye uygun olmayan veya immünespresif tedaviye yanıtız olan anemik olgularda
 - Trombositopeni ve nötropenisi olan olgularda
- İzole 5q delesyonunda±diğer anormalliklerle beraber

Allogeneik kök hücre nakli adayı olan hastalarda önerilmez.

Tedavi şeması (10):

Doz: 10mg/gün, 21 gün süre, siklus aralıkları 28 günde bir

İlk yanıt değerlendirmesi için en az 4 ay devam edilmeli. Yanıt durumuna göre tedavi şeması aşağıdaki gibi olmalıdır:

Tam yanıt: Hasta tolere ettiği sürece Lenalidomide devam edilmeli. Amaç: Nüks olmasını önlemektir.

Kısmi yanıt: Lenalidomide devam edilmeli, eğer tolere edebiliyorsa azami 20mg/gün doza kadar artırılabilir.

Yan etki nedeni ilaç kesilmesi durumunda yeni bir tedaviye geçmeden önce 8-12 hafta beklenmelidir.

Lenalidomide dozu böbrek yetmezliğinde modifiye edilmelidir (Ek 2). Lenalidomide tedavisi esnasında izlem Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Lenalidomide tedavisi sırasında izlem

Fonksiyon	Testler	Öneriler
Böbrek	Kreatin	65 yaş ve üzerindekilerde her 4 haftada bir
Kan	Tam kan sayımı	İlk 2 ay haftalık Hematolojik durumuna göre 15 günde bir veya aylık Nötropeni veya trombositopeni nedeni ile lenalidomide ara verildi ise ilaç tekrar başlandığında izlem yukarıdaki gibi olmalı
Tiroid	TSH, sT4	Tedavi esnasında her ay Lenalidomide yanıt kaybında
Gonad	Testesteron	Lenalidomide yanıt kaybında
Gebelik testi	İdrarda	(Doğurganlık çağındaki kadınlarda) Tedavi başlamadan 14 gün önce ve 0.gün, tedavi esnasında aylık
Kemik iliği	Kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik inceleme, biyopsi isteğe bağlı	Tedavi başlangıcında Tedaviye yanıt kaybında ilerleyici hastalık veya sitogenetik yeni anormalliklerin gelişimini ekarte etmek amacı ile

Hematolojik Yan Etkilerin Yönetimi

- Grade III ve IV nötropeni gelişmesi durumunda:

1-Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<1000/\text{mm}^3$ ise:

- Geçici olarak lenalidomid kesilir ya da G-CSF başlanır.

2- Mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ ise:

- Lenalidomid kesilir.
 - o 1 hafta sonra $\text{MNS} \geq 750/\text{mm}^3$ ise düşük doz ile lenalidomide yeniden başlanır.
 - o 1 hafta sonra $\text{MNS} < 750/\text{mm}^3$ ise tedavisiz izlem.

- Trombositopeni durumunda:

1-Tedavi başlangıcında trombosit $<25000/\text{mm}^3$ ise trombosit desteği ile lenalidomide başlanması düşünülür ve destek açısından yakından izlenir.

2- Tedavi esnasında trombosit $<25000/\text{mm}^3$ olması durumunda lenalidomide tedavisine trombosit sayısı $>50000/\text{mm}^3$ oluncaya kadar ara verilmelidir; trombosit sayısı $>50000/\text{mm}^3$ olunca lenalidomide düşük dozdan (5mg/gün) tekrar başlanabilir.

III.1.(c).ii. Thalidomide:

- Genel olarak MDS'de endikasyonu olmamakla birlikte refrakter anemi alt grubunda yanıt gözlenmiştir (7).
- Yaşlı ve fertilitate çağındaki kadınlarda genellikle önerilmemektedir

III.1.(d). Hipometilasyon yapan ajanlar (Azacytidine veya Decitabine)

Endikasyonlar:

- Düşük/orta I risk grubunda, sitopenisi (tek veya çok seri) veya semptomatik anemisi olan hastalarda
 - sEPO >500 u/L olan, immunsupresif tedaviye uygun olmayan veya immunsupresif tedaviye yanıtız olan anemik olgularda
 - Trombositopeni ve nötropenisi olan olgularda
 - sEPO <500 Ü/L ve EUİ'a yanıtız olan olgularda
 - **Allogeneik kök hücre nakli adayı olan hastalarda önerilmez ?**

III.1.(d).i Azacytidine

- 75 mg/m² cilt altı 1-7 gün 28 günde bir tekrarlanır*. Tam kan sayımına göre doz ayarlaması yapılmalıdır (EK4).
- Alternatif doz şemaları kullanılabilir
- Hastalık progresyon bulguları olana kadar tedavi devam edilir. 1-2 siklus sonrası yanıt nadirdir
- Progresyon yoksa 4-6 kür sonra yanıt değerlendirilir.

- 6 siklus sonrası sitopeni durumunda yanıtı karar verebilmek ve kan değerlerinin yükseldiğini gözlemek için 8 hafta ara verilebilir.
- 6-8 kür sonrası tam yanıt olanlarda tedavinin devam edip etmeyeceği tartışılarak karar verilmelidir.

III.1.(d).ii Decitabine

- 15 mg/m², 3 saatlik infüzyon, 8 saatte bir, 1-3 gün, 6 haftada bir*
- Yanıt 4 siklus sonra değerlendirilir.
- Hematolojik düzelme olmasa bile hastalık ilerlemesine (progresyon) kadar tedaviye devam edilir
- Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisitelerde doz ayarlaması gerekir (EK5).

*Azasitidine ve decitabine için alternatif uygulama şemaları olabilir.

III.2. Yüksek Riskli MDS de Tedavi

(a). Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olan hastalar allogeneik hematopoetik hücre nakli için değerlendirilmelidir

- Donör varsa: Allogeneik kök hücre nakli yapılmalı
- Donör yoksa veya nakle uygun değilse
 - o Hipometilasyon yapan ilaç içeren rejimler
 - o AML benzeri tedaviler uygulanabilir

(b). Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olmayan hastalara

- Hipometilasyon yapan ilaç içeren rejimler
- Düşük doz kemoterapi
- Destek tedavisi veya deneysel tedavi uygulanabilir

Nüks eden ve/veya tedaviye cevapsız kalan tüm hastalar klinik çalışmalar ve/veya destek tedavilerine adaydır.

III.2.(a).i. Allojeneik hematopoetik hücre nakli

Endikasyonlar:

Aşağıdaki durumlarda mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır (11,12).

- IPSS göre orta-2 veya yüksek risk
- IPSS yanı sıra diğer faktörler (örn: dirençli sitopeni, ileri yaş) esas alınarak yüksek riskli olan hastalar
- Nakil kararı hasta, hastanın hekimi ve nakil merkezi ile birlikte değerlendirilmelidir.

Verici seçimi:

HLA uygun akraba veya akraba dışı verici ile allo-HHN de uzun dönem küratif sonuçlar gösterilmektedir.

Allojeneik uygun vericisi olmayanlarda iyi riskli istogenetiğe sahip olanlarda otolog HHN klinik çalışma dahilinde yapılabilir (13).

Kök hücre kaynağı seçimi:

- Düşük riskli ve HLA uygun akraba vericisi olanlarda kemik iliği ve çevre kanı kaynaklı hematopoetik hücre nakli sonuçları benzerdir.
- Yüksek risk ve HLA uygun akraba vericisi olanlarda çevre kanı kaynaklı hematopoetik hücre nakli daha iyi sağkalım avantajı sağlayabilir.
- Akraba dışı vericiden allo-HHN'de kök hücre kaynağı seçimi konusunda yeterli kanıt yoktur.

Hazırlık rejimi seçimi:

Hazırlık rejimi yoğunluğu konusunda yeterli veri yoktur.

- **Ablatif hazırlık rejimi:**

Endikasyonlar:

- Yaş <55-60 yıl
- Performans durumu (ECOG) ≤ 2
- Eşlik eden ciddi morbiditenin olmaması (Sorrow indeksine göre değerlendirilmeli¹⁴)

- **İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi:**

Endikasyonlar:

- 60-70 yaş arası veya 55-60 yaşın altında olup ablatif hazırlık rejimi almasına engel olan morbiditelerin bulunması
- Performans durumu (ECOG) ≤ 2
- Eşlik eden ciddi morbiditenin olmaması (böbrek, kalp ve karaciğer hastalığı)
- Ablatif hazırlık rejimi ile nakil yapılma kontrendikasyonu yoksa indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimleri klinik çalışma dahilinde yapılmalıdır.

Nakil öncesi sitoredüktif tedavi:

Endikasyonlar:

Yüksek risk MDS (Kemik iliğinde > % 10 blast) ve MDS/AML olgularda nakil sonrası nüks olasılığı yüksek olduğu için, nakil öncesi indüksiyon kemoterapisi ile mümkünse hastalarda tam remisyon sağlanmalıdır (7).

III.2.(b). Yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olmayan hastada düşük doz kemoterapi

III.2.(b).i. Melfalan

Endikasyonlar:

Semptomatik, normal karyotip, hipo/normoselüler iliği olan yüksek riskli MDS, MDS/AML hastaları (7)

Doz: 2mg/gün, yanıt (genellikle 8 hafta) veya progresyona kadar

III.2.(b).ii. Düşük doz sitozin arabinozid

Endikasyonlar:

Semptomatik sitopeni olan hastalar (15).

Düşük trombosit sayısı ve kromozomal bozukluk olanlarda yanıt düşüktür.

Doz: 10-30 mg/m² gün sc, 2-8 hafta, yanıt verenlere idame de verilir.

IV.Destek Tedaviler

1-Transfüzyon

2-Demir şelasyon

3-Tranexamic asit kullanımı

4-Enfeksiyonlardan korunma

IV.1.Transfüzyon

IV.1.(a).Eritrosit süspansiyonu:

Endikasyonlar:

Semptomatik anemide lökosit azaltılmış ve ışınlanmış ürünler tercih edilmelidir (7,8).

IV.1.(b).Trombosit süspansiyonu:

Endikasyonlar:

Trombositopenik orta ve ağır kanamalar için lökosit azaltılmış ve ışınlanmış ürünler tercih edilmelidir (7,8).

IV.2.Demir şelasyonu

Endikasyonlar (7,16):

- WHO sınıflamasına göre RA, RARS ve 5qdel olan hastalara eğer yaş çok ileri değilse veya eşlik eden ağır hastalık yoksa önerilir
- 2 yıldan uzun yaşam beklentisi olan RCMD ve daha ağır MDS de, uzun süreli transfüzyon gereken hastalara önerilir
- Serum ferritin>1500 mcg/L veya toplam 25 Ü eritrosit transfüzyonu sonrası başlanmalıdır.
- Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli adaylarında demir yüklenmesini önlemek için şelasyon tedavisi hastanın durumuna göre öncelikle değerlendirilir

Şelasyon tedavisinde kullanılan ajanlar:

Desferrioxamine

Deferasirox

Deferiprone

IV.2.(a).Desferrioxamine (DFO)

Tedavi şeması:

- Doz:40 mg/kg ciltaltı infüzyon 8-12 saat /5-7 gün
- Her transfüzyon öncesi 4-5 gün 6-10 g ev pompaları ile
- 24 saatlik kesintisiz infüzyon özellikle ferritin>2500 mcg/L ve ağır kardiyak hastalık varsa
- Kısa sürede serum ferritin düzeyi 1500mcg/L altına düşer ise DFO dozu azaltılmalı ve 25 mg/kg üzerine çıkmamalıdır.
- Vitamin C 2-3 mg/kg/g DFO tedavisinden 4 hafta sonra demir atılımını düzenlemek için başlatılır.

IV.2.(b). Deferasirox

- Doz : 10-30 mg/kg/gün oral
- Kreatin klirensi 60ml/dk üzerinde olması önerilir. Kreatin klirensi 40 ml/dk altında ise kontrendikedir.

IV.2.(c). Deferiprone

75 mg/kg, 3 bölünmüş dozda oral. Henüz FDA ve EMEA tarafından MDS de demir şelasyonunda kullanımında endikasyonu yoktur.

Demir şelasyon tedavisinde izlem (16):

1. Serum Ferritin*
2. Transferrin saturasyonu*
3. Mümkünse karaciğer MRI ile demir içeriğinin değerlendirilmesi*
4. Kalp, karaciğer ve endokrin bezlerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi*

*Tanıda ve transfüzyon ihtiyacı devam eden olgularda her 3 ayda bir tekrarlanmalıdır.

5. Tedavi öncesi ve sırasında yıllık işitme ve görme muayenesi yapılmalıdır.
6. DFO ve deferasirox tedavi öncesi ve sırasında böbrek fonksiyon testleri (kreatinin) ilk ay haftada bir takiben aylık, karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlar ve bilirubin) ise ilk ay 15 günde bir, sonra ayda bir takip edilmelidir.

Demir şelasyon tedavisinin süresi:

- Transfüzyon ihtiyacının devamı halinde şelasyon tedavisi sürdürülür.
- Transfüzyon ihtiyacı ortadan kalkan hastalarda serum ferritin düzeyi < 1000 mcg/L ise şelasyon tedavisi kesilir.

IV.3. Tranexamic asit kullanımı

Endikasyonlar (7):

Düşük trombosit sayısı ve kanama eğilimi olanlarda

Doz: 1g X 3-4/g kullanılmalıdır.

IV.4. Enfeksiyonlardan korunma

Enfeksiyonlardan korunmada rutin antibiyotik kullanım önerilmez (7,8).

Nötropenik hastalarda enfeksiyonlardan korunmada rutin G-CSF kullanımı önerilmez.

V-EKLER

EK1. Modifiye IWG cevap kriterleri

Miyelodisplastik sendromda tedaviye cevabı değerlendirmede hedefler arasında aşağıdaki 4 temel ilke gözden geçirilmelidir.

- 1- Hastalığın doğal gidişatını değiştirmek
- 2- Sitogenetik cevap
- 3- Hematolojik iyileşme
- 4- Yaşam kalitesi

Bu değerlendirim için **Modifiye IWG cevap kriterleri** şunlardır (7)

Kategori	Cevap kriterleri
Tam cevap	<ul style="list-style-type: none">• Tüm hücre serilerinde normal maturasyonla birlikte kemik iliğinde \leq %5 miyeloblastlar,• Israr eden displazi olmayacak• Çevre kanında:<ul style="list-style-type: none">○ Hb \geq 11 g/dl○ Trombositler \geq 100 000/mm³○ Nötrofiller \geq 1000 /mm³○ Blastlar % 0
Kısmi cevap	<ul style="list-style-type: none">• Tedaviden önce anormal olanların tümünün düzelmesi dışında:• Kemik iliği blastlarında tedavi öncesine göre \geq %50'nin üzerinde bir düşüş olup ancak hala $>$ %5 olması• Sellülarite ve morfoloji gerekli değil
Kemik iliği tam cevap	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği \leq %5 miyeloblast ve tedavi öncesine göre \geq %50 azalma• Çevre kanı: Eğer hematolojik düzelmeye olarak cevap var ise, kemik iliği tam cevabının eklenmesi gerekli değil
Stabil hastalık	<ul style="list-style-type: none">• 8 hafta için progresyonun kanıtı yoksa, en azından kısmi cevaba ulaşmada başarısızlık
Başarısızlık	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi öncesindeki MDS alttipinde ilerleme / ya da blast yüzdesinde artış, sitopenilerin derinleşmesi ile hastalığın ilerlemesi ya da tedavi sırasında ölüm
Tam/ kısmi cevap sonrası nüks	<ul style="list-style-type: none">• Aşağıdakilerden en azından biri• Kemik iliğinde blast yüzdesinin tedavi öncesine dönmesi• Nötrofil/Trombositlerde cevap düzeylerinin maksimum remisyondan \geq %50 düşmesi
Sitogenetik cevap	<ul style="list-style-type: none">• Tam: Yeni anomali gelişmeksizin sitogenetik anomalinin kaybolması• Kısmi: Kromozomal anomalinin en azından %50 azalması
Hastalık ilerlemesi	<ul style="list-style-type: none">• Blastlarda \geq %50 artış<ul style="list-style-type: none">○ Aşağıdakilerden herhangi biri;○ Nötrofil/Trombositlerde cevap/maksimal cevaptan en azından %50 azalma○ Hb'deki artışın \geq 2 g/dl'den az olması○ Transfüzyon bağımlılığı
Yaşam süresi	<p>Son noktalar</p> <ul style="list-style-type: none">• Genel sağkalım: Herhangi bir nedenle ölüm• Olaysız sağkalım: Başarısızlık/ Herhangi bir nedenle ölüm• İlerlemeksizin (progresyonsuz) sağkalım: MDS'den ölüm/ hastalık ilerlemesi (progresyonu) olması• Hastalıksız sağkalım: Nükse kadar geçen süre• Spesifik ölüm nedeni: MDS ile ilişkili ölüm

EK2: Hematolojik İyileşme İçin Cevap Kriterleri (Modifiye IWG'ye göre)

Hematolojik İyileşme	Cevap Kriterleri (En az 8 hafta cevaplı olmalı)
Eritroid Cevap (Tedavi öncesi Hb < 11 g/dl)	<ul style="list-style-type: none">Hb'deki artış $\geq 1,5$ g/dlTedavi öncesi 8 haftada transfüzyon mutlak sayısı ile karşılaştırıldığında en azından 4 eritrosit transfüzyonu/ 8 haftadan daha az transfüzyon yapıldığının gösterilmesiEritrosit transfüzyonu değerlendirildiğinde sadece Hb < 9 g/dl iken verilenler dikkate alınmalıdır.
Trombosit Cevabı (Tedavi öncesi < 100.000/mm ³)	<ul style="list-style-type: none">Başlangıç trombosit sayısı > 20.000/ mm³ olanlar için mutlak artışın $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ olmasıEn azından %100 artış ve <20.000/mm³'den >20.000/mm³'e artışlar olması
Nötrofil Cevabı (Tedavi öncesi < 1000/mm ³)	<ul style="list-style-type: none">En azından % 100 artış ve mutlak artışın >500 mm³ olması
Hematolojik iyileşmeden sonra Nüks/ progresyon	<ul style="list-style-type: none">En azından aşağıdakilerden birinin olması:<ul style="list-style-type: none">Nötrofil ve ya trombositlerde maksimum cevap düzeyinden en azından % 50 azalmaHb de $\geq 1,5$ g/dl azalmaTransfüzyon bağımlılığı

EK3: Böbrek yetmezliğinde Lenalidomide doz modifikasyonu

Böbrek yetmezliği durumu	Doz
Hafif (Kreatin klirens 50-80 ml/dk)	10 mg/gün
Orta (Kreatin klirens 30-50 ml/dk)	5mg/gün
Ağır (Kreatin klirens < 30 ml/dk) (dializ gerektirmeyen)	5mg/gün aşırı (48 saat ara ile)
Son dönem böbrek yetmezliği (Kreatin klirens < 30 ml/dk) (dializ gerektiren)	5mg her dializ sonrası haftada 3 gün

EK4: Azacytidine tedavisi başlangıcı veya tedavi esnasında tam kan sayımına göre doz ayarlaması (azacytidine.com)

Tam Kan Sayımına göre Doz Ayarlaması

1-Tedavi başlangıcında MNS $\geq 1500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $\geq 75000/\text{mm}^3$ olan olgularda, aşağıdaki tablodaki gibi doz ayarlaması gerekmektedir.

En düşük değerler		Sonraki siklusta gerekli doz
MNS (mm^3)	Trombosit (mm^3)	
<500	<25000	% 50
500-1000	25000-50000	% 67
>1500	>50000	% 100

2- Tedavi başlangıcında MNS $< 1500/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $> 75000/\text{mm}^3$ olan olgularda, aşağıdaki tablodaki gibi doz ayarlaması gerekmektedir.

Tedavi başlangıcına göre lökosit ve trombosit sayısında azalma	Kan değerlerinin düşük saptandığında kemik iliği biyopsisinde sellülarite (%)		
	30-60	15-30	<15
	Sonraki siklustaki doz		
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

EK5: Decitabine Doz Modifikasyonu (www.medscape.com)

1-Hematolojik Toksikite

Tedavi siklusundan sonra hematolojik toparlanma (MNS en az $1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı en az $50.000/\text{mm}^3$) 6 hafta-8 hafta arasındadır. Eğer sonraki tedavi siklusu 2 haftadan fazla gecikirse:

- Decitabine dozu $11\text{mg}/\text{m}^2$ 8 saatte bir 3 ardışık gün (tedavi siklusu süresince toplam doz: $99\text{mg}/\text{mm}^2$) olmalıdır.
- Eğer hematolojik toparlanma 8-10.hafta arasında olursa, hastalık ilerlemesi (progresyon) için kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalık ilerlemesi saptanmazsa, sonraki siklus 2 hafta daha geciktirilebilir. Decitabine dozu $11\text{mg}/\text{m}^2$ 8 saatte bir 3 ardışık gün (tedavi siklusu süresince toplam doz: $99\text{mg}/\text{mm}^2$) olmalıdır.
- Bu doz sonraki tedavi sikluslarında aynı veya artırılabilir.

2- Hematolojik Olmayan Toksisite

- Şu durumlarda toksisite düzelineye kadar decitabine tedavisi kesilir:
- Serum kreatin ≥ 2 mg/dl,
- Serum ALT veya total bilirubin ≥ 2 xN (üst deęer)
- Aktif veya kontrol edilemeyen enfeksiyon durumlarında

Dosage Modification for Nonhematologic Toxicity

If serum creatinine concentration increases to 2 mg/dL or greater, serum ALT or total bilirubin concentration increases to 2 or more times the upper limit of normal, or active or uncontrolled infection occurs, decitabine therapy should not be restarted until the toxicity has been resolved

VI. Kaynaklar

- 1- Radison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndrome and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 112: 45-52
- 2- Tefferi A&Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia (2008) 22, 14–22
- 3- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 1997 Mar 15;89(6):2079-88. Erratum in: Blood 1998 Feb 1;91(3):1100.
- 4- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
- 5- Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al; Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol. 2003 Mar;120(6):1037-46.
- 6- Schwarza KB, Dearb PRF, Gillc AB, Newellb SJ, Richardsb M. Effects of transfusion in anemia of prematurity. Pediatric Hematology and Oncology, 22:551–559, 2005.
- 7- NMDS group. MDS Guideline Programme. (<http://www.nmds.org/ez4/index.php?/nmds/Nordic-Care-Programme>)

- 8- Myelodysplastic Syndromes. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2010 (www.nccn.org)
- 9- Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2505-11. Epub 2008 Apr 14.
- 10- Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2008 May;87(5):345-52. Epub 2008 Feb 12.
- 11- Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):137-72. Review. Erratum in: *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 May;15(5):650.
- 12- Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):219-34. Epub 2009 Jul 6.
- 13- de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: a prospective randomized European intergroup trial. *Haematologica*. 2010 May 21. [Epub ahead of print]
- 14- Sorror M. Impacts of pretransplant comorbidities on allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15(1 Suppl):149-53.
- 15- Zwierzina H, Suci S, Loeffler-Ragg J, et al; EORTC Leukemia Cooperative Group. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia*. 2005 Nov;19(11):1929-33.
- 16- Bennett JM, for the MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 83:858-861, 2008