Türk Hematoloji Derneği

53. yıl

www.thd.org.tr

MYELODİSPLASTİK SENDROM

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.04 - Eylül 2020

www.thd.org.tr

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

MYELODİSPLASTİK SENDROM

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.4 - Eylül 2020

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı 7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.) No: 8 Çankaya, ANKARA

Tel.: +90 312 490 98 97 (pbx) **Faks:** +90 312 490 98 68

E-posta: thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İSTANBUL

Tel.: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521

İÇİNDEKİLER

Önsöz ..... VIII-IX
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu Ve Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi X
Kısaltmalar ..... XI-XII
Hazırlayanlar XIII

I. BÖLÜM
KLİNİK YAKLAŞIM 2
Giriş 2
Klinik Bulgular 2
Patolojik Bulgular 3
Laboratuvar Bulgular 3
Tanı Ve Ayırıcı Tanı İçin Gerekli Tetkikler 10
Ek Değerlendirmeler 12
Tanı 12
Ayırıcı Tanı 13
Sınıflama 16
MDS'de Prognoz 16
IPSS Ve R-IPSS 21
Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi 23
Diğer Prognostik Özellikler 24
Kaynaklar 25

II. BÖLÜM
TEDAVİ YAKLAŞIMI 30
Riske Göre MDS Sınıflaması 30
A- Düşük Riskli MDS'de Tedavi 31
Düşük Riskli MDS'de Anemi Tedavisi 31
Del(5q) Olmayan Hastalarda Tedavi 31
EUİ Ve Myeloid Büyüme Faktörü 35
G-CSF Kullanımında Temel İlkeler (7) 35
Düşük Riskli, del (5q) Olmayan, EUİ Yanıtsız Veya Serum EPO>500 mU/mL Olan Hastalarda Anemi Tedavisi 36
İmmünosüpresif Tedavi 36
Prednisolon 37
Siklosporin A 38
Hipometile Edici Ajanlar 44
Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli 44

İÇİNDEKİLER

İzole Trombositopenisi Olan Veya Trombositopeni Ön Planda Olan Düşük Riskli MDS Tedavisi 45
Çoklu Sitopenileri Olan Hastalarda Tedavi 45
Yeni İlaçlar 46
Luspatercept 46
Kaynaklar 48
B- Yüksek Riskli MDS'de Tedavi 50
Genel Durum Değerlendirmesi Ve Tedaviye Uygunluk Kriterleri 50
Hastaların Genel İyilik Halini Ve Yüksek Yoğunluklu Tedaviler İçin Uygunluğunu Belirleyebilmek İçin Kullanılabilecek Yöntemler 50
Yüksek Riskli MDS Tedavisinde Temel Yaklaşım 52
Tedavi Önerileri 52
Yüksek Yoğunluklu Tedaviler 53
Allo-HKHN 53
Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Öncesinde Tedavi 53
Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimi 54
AML Benzeri Remisyon İndüksiyonu Ve Konsolidasyon Kemoterapisi 55
AML Benzeri Remisyon İndüksiyonu Ve Konsolidasyon Kemoterapisi Kimlerde Tercih Edilir 55
Düşük Yoğunluklu Tedaviler 56
Hipometile Edici Ajanlar 56
Azasitidin 56
Desitabin 60
Hematolojik Toksisite 61
Hematolojik Olmayan Toksisite 62
Düşük Doz Sitozin Arabinozid 63
Destek Tedavisi 63
Relaps Veya Refrakter Olan Yüksek Riskli MDS Hastalarında Tedavi 66
HMA Sonrası Relaps Olan Yüksek Riskli MDS Hastalarında Tedavi Ve Öneriler 66
Kaynaklar 68
C- Destek Tedavileri 70
Transfüzyon 70
Eritrosit Süspansiyonu 70
Trombosit Süspansiyonu 70
Demir Şelasyonu 70
Deferroksamin 71
Deferasiroks 72

İÇİNDEKİLER

Uygulama ... 72
Başlangıç Dozu ... 72
Doz Ayarlamaları ... 73
İlaç Etkileşimleri ... 73
Takip ... 74
Suda Dağılan Tablet Formunda DFX Kullanımında Karşılaşılan Sorunlar Ve Çözüm Önerileri ... 75
Deferipron (DFP) ... 76
Enfeksiyonlardan Korunmada Antibiyotik Ve G-CSF Kullanımı ... 77
Aşılama ... 77
Kaynaklar ... 77

III. BÖLÜM

ÇOCUK VE ERGENLERDE MYELODİSPLASTİK SENDROM ... 82
Giriş ... 82
Sınıflandırma ... 82
Refrakter Sitopeni ... 85
İleri Evre MDS ... 86
Germline MDS/AML Predispozan Sendromlar ... 87
A. Organ Disfonksiyonları ile Birlikte Olan Germline Mutasyonlar ... 88
- GATA2 Germline Mutasyonlar ... 88
- SAMD9/SAMD9L Mutasyonu ... 90
B. Trombosit Bozuklukları İle Birlikte Olan Germline Mutasyonlar ... 91
Tanı ... 91
Tanısal Tetkikler ... 94
Kimlere Genetik Test Yapmalıyız? ... 95
Hangi Genetik Testleri İsteyelim? ... 95
Refrakter Sitopenide Genetik ... 95
Germline NGS Panelleri ... 96
Sekonder MDS ... 97
Tedavi ... 97
Kaynaklar ... 102

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR

1. Periferik kan ve kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler 4
2. MDS'de sık izlenen kromozomal anomaliler (21) 8
3. MDS'de nokta mutasyonlar, sıklıkları ve klinik etkileri 9
4. MDS'de ayırıcı tanı-1 13
5. MDS'de ayırıcı tanı-2 14
6. Sitopeni/pansitopeniye neden olabilen bazı ilaçlar ve diğer maddeler..... 15
7. ICUS, CHIP ve CCUS için önerilen tanımlamalar 16
8. Dünya Sağlık Örgütü (2016) MDS Sınıflaması (1) 17
9. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS), IPSS'ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı 21
10. IPSS ve yaşa göre ortanca sağkalımlar 22
11. Revize edilmiş uluslararası prognostik puanlama sistemi (R-IPSS) (25)..... 22
12. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS) 23
13. Riske göre MDS sınıflaması..... 32
14. EUİ kararı öncesi "tedavi yanıtını kestirebilmek için" transfüzyon gereksinimi ve serum EPO düzeyine göre puanlama sistemi 32
15. Lenalidomid tedavi kararı için kullanılan eritroid yanıt ölçütleri..... 39
16. Böbrek yetmezliğinde Lenalidomid dozunun ayarlanması (IWG'ye göre) 39
17. Lenalidomid tedavisi sırasında izlenmesi önerilen parametreler 40
18. Lenalidomid kullanan hastalarda hematolojik göstergelere göre doz yönetimi..... 41
19. Düşük riskli MDS tedavisinde kullanılan ilaçlar..... 47
20. Tedavi başlangıcında MNS ↗1.500/mm^3 ve trombosit sayısı ↗75.000/mm^3 olan olgularda doz ayarlaması..... 59
21. Tedavi başlangıcında MNS ←1.500/mm^3 veya trombosit sayısı ←75.000/mm^3 olan olgularda doz ayarlaması..... 60
22. Yüksek riskli MDS'de tedavi seçenekleri, avantaj ve dezavantajları 64
23. Uluslararası çalışma grubu MDS yanıt kriterleri (IWG)..... 65
24. ES transfüzyon sınırı..... 70
25. Serum ferritin düzeyine göre önerilen DFO başlangıç dozları 71
26. Transfüzyon sıklığına göre DFX başlangıç dozları..... 73
27. Hafif böbrek yetmezliği ve hafif-orta karaciğer yetmezliğinde DFO başlangıç dozları..... 73
28. DFX ilaç etkileşimleri 74
29. DFX tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri bozukluğunun yönetimi..... 75

İÇİNDEKİLER

30. DFX tedavisi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu yönetimi 76
31. Erişkin ve çocuk MDS olgularının farklılıkları 83
32. Çocukluk çağında myelodisplastik sendrom sınıflaması 84
33. Çocukluk çağında ağır aplastik anemi ve refrakter sitopeni arasındaki morfolojik farklılıklar 86
34. Çocukluk çağında MDS/AML eğilimi oluşturan sendromlar ve diğer durumlar 88
35. Germline MDS/AML'ye eğilim yaratan mutasyonlar 92

ŞEKİLLER

1. Düşük Riskli MDS'de güncel tedavi yaklaşımı 43
2. Yüksek riskli MDS'de tedavi algoritması 67
3. Çocukluk çağında myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi arasındaki farklılık 87
4. Çocukluk çağı refrakter sitopenide (RCC) tedavi algoritması 100

ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Kütüphanelerinizin en önemli köşesinde yer aldığını bildiğim Tanı ve Tedavi Kılavuzlarımızdan "Myelodisplastik Sendrom Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nun ilk sürümü 2011 yılında yayımlanmış ve iki kere güncellenmişti.

Bildiğiniz gibi, Hematoloji alanında bilgiler sürekli yenilenmekte ve gelişmektedir. Bu nedenle tekrar güncellenen kılavuz ile üyelerimize ve hekimlerimize yardımcı olmak, bizim için çok önemlidir.

Kılavuzun güncellenmesinde yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komite Başkanı Prof. Dr. Işık Kaygusuz Atagündüz ve BAK sekreterlerine çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim kitapçıklarının yararlı olması dileklerimle, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan
Türk Hematoloji Derneği Başkanı

ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Türk Hematoloji Derneği Bilimsel Alt Komiteleri'nin kendi alanlarında hazırladıkları tanı ve tedavi kılavuzları ilk yayımlanmaya başlandığı tarihten itibaren özellikle genç meslektaşlarımızın günlük pratiğine büyük katkı sağlamaktadır. Son yıllarda hematoloji alanında, özellikle hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber yeni tedavi seçeneklerinin hızlı bir şekilde ortaya çıkması, yeni moleküllerin ve hedefe yönelik hücresel tedavilerin günlük pratiğimizde hızla yer bulması nedeniyle, yeniden gözden geçirilen bu kılavuzların değeri ve gerekliliği giderek artmaktadır.

THD Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi olarak, önceki bilimsel alt komitelerin bize sunduğu değerli bilgileri temel alarak ve Myelodisplastik sendrom patogenezi, sınıflaması ve tedavisi konusundaki son gelişmeleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirerek "Myelodisplastik Sendrom Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nu güncelledik. Tanı ve ayrıcı tanı aşamasında yol gösteren temel bilgiler ile beraber, güncel tedavi yaklaşımına, ülkemiz özelinde sağlık uygulama tebliğinin onay şartlarına ve yeni tedavi seçeneklerine de yer verdik. Kılavuzumuzun tüm meslektaşlarımız için faydalı olmasını diliyoruz.

Kılavuzun hazırlanmasında çok büyük katkıları olan alt komite sekreterlerimiz Doç. Dr. Tayfur Toptaş, Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz ve Prof. Dr. Beyhan Durak Aras'a, "Çocuk ve Ergenlerde Myelodisplastik Sendrom Tanı ve Tedavi Kılavuzu" bölümünü büyük bir özveri ile hazırlayan sevgili hocalarım Prof. Dr. Hale Ören ve Prof. Dr. Adalet Meral Güneş'e, kılavuzu hazırlayanlar bölümünde isimleri yer alan bölüm yazarı değerli arkadaşlarıma, eski Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel alt komite başkan ve sekreterlerine, son olarak her aşamada büyük desteğini gördüğüm Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

Prof. Dr. Işık Kaygusuz Atagündüz
Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komite Başkanı

Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

Başkan	:	Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	:	Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	:	Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	:	Meltem Kurt Yüksel
Sayman	:	Reyhan Küçükkaya
Üyeler	:	Neslihan Andıç
	:	Leylagül Kaynar

Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	:	Işık Kaygusuz Atagündüz
1. Sekreter	:	Beyhan Durak Aras
2. Sekreter	:	Tayfur Toptaş
3. Sekreter	:	Asu Fergün Yılmaz

KISALTMALAR

AA	:	Aplastik anemi
Allo-HKHN	:	Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli
AML	:	Akut myeloid lösemi
AZA	:	Azasitidin
ATG	:	Anti-timosit globulin
CCUS	:	Önemi belirlenmemiş klonal sitopeni
CsA	:	Siklosporin A
CHIP	:	Potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez
DA	:	Darbopoetin
DFO	:	Deferoksamin
DFX	:	Deferasiroks
DFP	:	Deferipron
DLI	:	Donör lenfosit infüzyonu
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EMEA	:	European Medicines Agency
EPO	:	Eritropoietin
ES	:	Eritrosit süspansiyonu
EUİ	:	Eritropoez Uyarıcı İlaçlar
EWOG-MDS	:	European Working Group on MDS in Childhood
FDA	:	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FISH	:	Floresan in situ hibridizasyon
FLAER	:	Floresan aerolizin
G-CSF	:	Granülosit koloni stimülan faktör
GVHD	:	Graft versus host disease
Hb	:	Hemoglobin
HLA	:	Human leukocyte antigens
HMA	:	Hipometile edici ajanlar
ICUS	:	Önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni
IPSS	:	International Prognostic Scoring System (Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi)
IST	:	İmmünosüpresif tedavi
KKİYS	:	Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları
KMPN	:	Kronik myeloproliferatif neoplaziler
KMML	:	Kronik myelomonositik lösemi
MDS	:	Myelodisplastik sendrom
MDS-EB	:	Myelodisplastik sendrom artmış (excess) blast

KISALTMALAR

MDS-EB-T	:	MDS-EB transformasyonda
MDS/MPN	:	Myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazi
MDS-U	:	Sınıflanmamış MDS
ML-DS	:	Down sendromlu çocuklarda lösemi
MNS	:	Mutlak Nötrofil Sayısı
NGS	:	Next-generation sequencing
PNH	:	Paroksismal noktürnal hemoglobinuri
PMF	:	Primer myelofibrozis
RARS	:	Halka sideroblastlı refrakter anemi
RCC	:	Çocukluk çağı refrakter sitopenisi (refractory cytopenia of childhood)
RCUD	:	Tek dizide displazi ile seyreden refrakter sitopeniler
R-IPI	:	Revised (gözden geçirilmiş) IPI
T-LGL	:	T-hücre büyük granüler lenfositik lösemi
TPO-RA	:	Thrombopoietin receptor agonist
WPSS	:	"WHO classification-based Prognostic Scoring System", DSÖ sınıflamasını temel alan prognostik skorlama sistemi

HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. Adalet Meral Güneş
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Beyhan Durak Aras
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Hale Ören
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Süheyla Bozkurt
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Abdülkadir Baştürk
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Engin Kelkitli
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun

Doç. Dr. Nur Soyer
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Nurhilal Büyükkurt
Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana

Doç. Dr. Tayfur Toptaş
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul

YARDIMCI EDİTÖRLER

Prof. Dr. Beyhan Durak Aras

Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz

Doç. Dr. Tayfur Toptaş

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

KLİNİK YAKLAŞIM
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

KLİNİK YAKLAŞIM

Giriş

Myelodisplastik sendrom (MDS) hematopoetik hücrelerde morfolojik displazi bulguları, periferik sitopeni (ler), inefektif hematopoez, tekrarlayan genetik anomaliler ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskinde artış ile karakterli klonal bir kemik iliği neoplazisidir (1). MDS'nin hematopoetik kök hücredeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (2-5). Birçok durumda, MDS ile ilişkili mutasyonların mevcut olduğu ancak MDS'nin karakteristik belirtilerinin (displazi ve inefektif hematopoez) bulunmadığı potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez zemininde ortaya çıkar (6-8).

MDS çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olup, tanı sırasında ortanca yaş sıklıkla ≥65 yıldır ve tedavi ilişkili MDS dışında 50 yaş öncesinde çok nadir görülür (9-11). MDS gelişme riski yaşla birlikte artar. İnsidansı genel toplumda 100.000'de 5 iken, bir çalışmada, <50, 50-59, 60-69, 70-79 ve ≥80 yaşlarındaki bireyler için sırasıyla yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0,5, 5,3, 15, 49 ve 89 olduğu tahmin edilmiştir (12).

Klinik Bulgular

Sitopeniler; Anemi en sık görülen bulgu olup anemi belirtileri ile başvuru sıktır. Hastalar lökopeni ve trombositopeni ile ilişkili belirti ve bulgularla daha az sıklıkta karşımıza çıkar.

Enfeksiyonlar; Nötropeni ve granülosit fonksiyon bozukluğu (bozulmuş kemotaksis ve mikrobiyal öldürme gibi) nedeniyle enfeksiyonlar gelişebilir. En sık deri kökenli bakteriyel enfeksiyonlar görülür (13,14).

Otoimmün süreçler; Otoimmün anomaliler MDS hastalarının yaklaşık dörtte birinde görülebilir. MDS'li hastalarda en sık görülen otoimmün durumlar; kronik romatizmal kalp hastalığı (%7), romatoid

artrit (%6), pernisiyöz anemi (%6), psoriasis (%2) ve polimiyaljia romatikadır (%2). Diğer otoimmün anomaliler arasında sweet sendromu, perikardit, plevral efüzyon, deri ülserleri, iritis, myozit, periferik nöropati ve saf kırmızı hücre aplazisi bulunur.

Deri bulguları; MDS'de deri bulgularına sık rastlanmaz. Bununla birlikte, sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) akut lösemiye dönüşümün habercisi olabilir.

Patolojik Bulgular

Laboratuvar Bulgular

- Tam Kan Sayımı: Hemen daima makrositik veya normositik anemi mevcuttur. Pansitopeni tanı sırasında %50 civarında görülebilir. İzole nötropeni veya trombositopeni görülme oranı %5'den azdır (15). Eritrosit dağılım aralığı sıklıkla artmıştır ve anizositoza işaret eder. Tek karyotipik anomali olarak del (20q) olan bazı hastalarda tanı sırasında izole trombositopeni ve minimal displazi görülebileceği bildirilmiştir. Bu hastalara yanlışlıkla immün trombositopeni tanısı konulabilir. Trombositoz 5q- sendromunda, 3q21q26 sendromunda izlenebilir

- Periferik Kan Yayması: Genellikle eritrositler ve lökositlerdeki displastik değişiklikler saptanabilir.

Periferik kan ve kemik iliği hücrelerinde izlenen morfolojik değişiklikler Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Periferik kan ve kemik iliğinde izlenen morfolojik anomaliler

Hücre serisi	Periferik kan	Kemik iliği
Eritroid	Ovalomakrositler Eliptositler Akantositler Stomatositler Gözyaşı hücreleri Çekirdekli eritrositler Bazofilik noktalanma Howell-Jolly cisimcikleri	Megaloblastoid değişiklikler Nükleer tomurcuklanma Nükleuslar arası köprüleşme Karyoreksis: Nükleer fragmantasyon Multinükleasyon Ring sideroblastlar Sitoplazmik vakuolizasyon
Myeloid	Pseudo-Pelger-Huet anomalisi Granülaritede azalma Granül olmaması (agranülarite) Nükleer çubuklar Hipersegmentasyon Halka şeklinde çekirdek Pseudo-Chediak-Higashi granülleri Döhle cisimcikleri	Küçük ya da bazen büyük boyut Nükleo/sitoplazmik uyumsuzluk Myeloid düzeyde olgunlaşma duraksaması Döhle cisimcikleri Auer rod Acayip nükleer şekil Monositoit hücre formunda artış Olgunlaşmamış prekürsör hücrelerin anormal yerleşimi (ALIP)
Megakaryositer	Dev trombositler Hipogranüler veya agranüler trombositler	Mikromegakaryositler Nükleer hipolobülasyon Büyük mononükleer formlar Çok sayıda ayrık nükleus Multinükleasyon Hipogranülasyon

- **Kemik İliği Aspirasyon Ve Biyopsisi**

MDS'de Kemik İliği Aspirasyon Yaymalarındaki Morfolojik Özellikler;

• Kemik iliği genellikle hiperselüler veya normoselülerdir, fakat hastaların yaklaşık %10'unda hiposelülerdir.

• MDS'nin morfolojik olarak karakteristik özelliği bir ya da birden fazla seride displazi görülmesidir. Bu displastik değişikliklerin MDS lehine değerlendirilebilmesi için serideki hücrelerin eşik değer olarak %10 ya da fazlasında görülmesi gereklidir. Megakaryositler için bu sınırın yaklaşık %30-40 olması spesifikliğini artırır. Displaziye myeloblastik hücrelerde artış eşlik edebilir. AML ve MDS ayrımında %20 eşik değeri üzerindeki myeloblast oranı AML tanısı için kriterdir.

MDS'de görülen displastik değişiklikler;

Eritroid seri (Diseritropoez)

• Megaloblastoid değişiklikler: Normal poli/ortokromatik eritroblastın en az 1,5 katı + kaba kromatin kümeleri + artmış nükleositoplazmik oran

• Nükleer tomurcuklanma

• Nükleuslar arası köprüleşme

• Karyoreksis: Nükleer fragmantasyon

• Multinükleasyon: Hücrenin iki ya da daha fazla ve birbirinden ayrı duran nükleus içermesi

• Ring sideroblast (RS): >5 ya da daha fazla demir granülünün nükleusun üçte biri ya da fazlasını çevrelemesi

• Sitoplazmik vakuolizasyon

• Periyodik-asid Schiff pozitifliği

Myeloid seri (Disgranülopoez)

• Küçük ya da bazen büyük boyut

• Nükleer hiposegmentasyon (Pseudo-Pelger Huet anomalisi):

a) Monolobe tip: Santral yerleşimli yuvarlak ya da oval nukleusu olan granülositler,

b) Bilobe tip: Silindirik bir kromatin köprüsüyle birleşen benzer boyutta iki yuvarlak nukleus,

• Nükleer hipersegmentasyon,

• Granülaritede azalma ya da granül olmaması (agranülarite): Nötrofilik ya da azurofilik granüller belirgin olarak azalır ya da kaybolur,

• Nükleo/sitoplazmik asenkroni: Matür nötrofil ve metamyelositlerin, bazofilik sitoplazması olması ya da myelositlerin nötrofilik sitoplazması olması,

• Pseudo-Chediak-Higashi granülleri: Myeloblastlar veya diğer myeloid dizi öncüllerinde izlenen büyük, yuvarlak veya oval eosinofilik sitoplazmik inklüzyonlar,

• Döhle cisimcikleri: Nötrofillerin sitoplazmalarında membrana yakın yerleşimli açık mavi-gri renkli oval, bazofilik inklüzyonlardır. Kaba endoplazmik retikulum kalıntısı oldukları düşünülür,

• Auer rod: Myeloblastların sitoplazmalarında bulunan azurofilik, çubuk şeklinde granüller,

• Bizar nükleer şekil: Parçalı granülositlerde nükleuslarda düzensiz lobülasyon ve kromatin kümeleşmesi. Büyük, kıvrıntılı, bükülmüş bantlar. Büyük çomak ya da metamyelositler. Multinükleasyon (çomak ya da parçalılarda tamamen ayrı duran iki nükleus).

Megakaryositik seri (dismegakaryopoez): Bu serideki displastik değişiklikler incelenirken en az 30 megakaryosit incelenmesi gereklidir

• Mikromegakaryosit: Promyelosit boyutunda ya da daha küçük mononukleer megakaryosit

• Nükleer hipolobasyon ya da bilobe nükleus

• Çok sayıda ayrık nükleus

• Multinükleasyon

- **Akım-sitometri:** Multiparametrik akım-sitometri myeloid veya progenitör hücrelerde anormal farklılaşma paterni veya anormal antijen sunumunu gösterebilir, ayırıcı tanıda fayda sağlayabilir ve bazı olgularda prognostik bilgi verebilir. Akım-sitometri ile klonalite belirlenebilir ve şüpheli olgularda tanı koymada yardımcı olabilir (16). Bu amaçla düşük riskli MDS hastalarında ilk olarak Ogata ve ark. (17),

çok az değerlendirici değişkenliği olan bir akım sitometrik skor için 4 ana parametre belirlemişlerdir. Bunlar:

(1) CD34+ myeloid progenitör hücrelerin yüzdesi,

(2) CD34+ bölmesi içindeki B-hücresi öncüllerinin sıklığı,

(3) Lenfositlerdekine göre myeloid progenitörlerde CD45 ekspresyonu ve

(4) Lenfositlerle karşılaştırıldığında nötrofillerin yan- saçılma (SSC) özellikleri olarak berlirlenmiştir. Bu sistem, 2012 yılında puanlama açısından biraz farklı üst sınır değerlerine sahip, çok merkezli bir validasyon çalışması ile desteklenmiştir (18).

- Kromozomal Anomaliler: MDS'li hastaların yaklaşık %50'sinde kemik iliği hücrelerinde klonal kromozomal anomaliler saptanabilmektedir. Belirli kromozomal anomalilerin saptanması, bazı olgularda MDS'nin AML'den ayrımını sağlar, MDS'nin sınıflandırılmasında yardımcı olur ve prognostik risk gruplarının belirlenmesinde ve tedavi kararının verilmesinde majör faktördür (19). Standart karyotipleme ile ≥20 metafaz elde edilememe riski de göz önünde tutularak MDS ilişkili FISH paneli yapılması da önerilir (20). MDS'de sık izlenen kromozomal anomaliler Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. MDS'de sık izlenen kromozomal anomaliler (21)

	Kromozomal anomaliler
Dengeli olmayan kromozomal anomaliler	• 7. kromozom kaybı veya del(7q) • del(5q) veya t(5q) • +8 • del 20(q) • -Y • İzokromozom 17p veya t(17p) • 13. kromozom kaybı veyadel(13q) • del(11q) • del(12p) veya t(12p) • del(9q) • idic(X)(q13)
Dengeli kromozomal anomaliler	• 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)
AML'ye özgü olan, MDS tanısını dışlayan kromozomal anormallikler	• (8;21)(q22;q22); **RUNX1-RUNX1T1** (önceki adlandırma **AML1-ETO**) • inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); **CBFB-MYH11** • t(15;17)(q22;q21.1); **PML-RARA**

AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom

Bu kromozomal anomalilerden +8, -Y veya del (20q), t(8;21), t(15;17) ve inv16 dışında kalanlar MDS ilişkili kromozomal anomaliler olarak kabul edilirler ve açıklanamayan refrakter sitopenisi olan ancak displazi morfolojik kanıtı olmayan hastalarda MDS tanısını koydururlar.

- **Gen Mutasyonları:** Öncü (driver) mutasyonları MDS olgularının >%90'ında tespit edilir. En yaygın olarak mutasyona uğramış genler arasında *DNMT3A*, *TET2*, *IDH* genleri, ASXL1, TP53, RUNX1 ve 3 RNA birleştirme (splicing machinary) birimlerinin bileşenlerini kodlayan

genler (örn. SF3B1, U2AF1, SRSF2 ve ZRSR2) bulunur (22,23). Bu mutasyonların, görülme sıklıkları ve klinik prognostik etkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. MDS'de nokta mutasyonlar, sıklıkları ve klinik etkileri

Mutant gen	Bulunma sıklığı (%)	Klinik/prognostik etkisi
TP53	5-15	TP53'teki anomaliler, alkilleyici ajanlara veya radyasyona önceden maruz kalan tedavi ilişkili MDS'li hastalarda daha yaygındır. %5 kompleks karyotipe eşlik eder. Del(5q) olgularının %15-20'sinde saptanabilir. Mutant olmayan tip TP53 kaybı tedaviye direnç ile ilişkilidir ve IPSS risk skorundan bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir.
EZH2	5-10	MDS ve MDS/MPN için bağımsız bir kötü prognostik göstergedir. KMML'de sık görülür (%12)
RUNX1	10-15	Tedaviye ikincil MDS olgularında daha sık görülür ve daha kötü prognoza işaret eder.
RAS	10-35	MDS'deki mutasyonların çoğu NRAS genindedir. Önemi belirsizliğini korumaktadır; bununla birlikte RAS mutasyonları -7/del (7q) (2) ile karakterize edilen MDS ile ilişkilidir.
ASXL1	15-25	Toplam sağkalımda azalma ve daha kısa sürede AML'ye progresyon ile ilişkilidir.
SF3B1	18-30	En sık MDS-RARS alt tipinde saptanmaktadır (%65). İyi prognoz göstergesidir.
TET2	15-30	TET2'nin fonksiyon kaybına yol açan mutasyonları, normal olarak ifade edilen genlerin artan metilasyonuna ve susturulmasına neden olur. MDS'de mevcut olduğunda, TET2 mutasyonları daha olumlu bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir.
DNMT3A	8-13	Daha kötü genel sağkalım ve AML'ye daha hızlı dönüşümle ilişkilidir.
IDH	Olgu bildirimleri	Kötü prognoza sebep olduğu düşünülmektedir.
SRSF2	12-15	Yaşlı, erkek MDS hastalarında daha sık görülür ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.
FLT3	nadir	Daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, KMML: Kronik myelomonositik lösemi

TANI VE AYIRICI TANI İÇİN GEREKLİ TETKİKLER

Öykü, fizik muayene ve ardından tanı testleri ile sitopeni ve displazinin reaktif sebepleri ve diğer klonal kök hücre hastalıkları dışlanmalıdır. Ayrıca öyküde sitopenilere bağlı semptomlar (yorgunluk, enfeksiyonlar, morarma) sorgulanmalıdır. Beslenme durumu, alkol ve ilaç kullanımı, ilaçlar/toksik kimyasallara maruz kalma, antineoplastik ajanlar veya radyoterapi ile önceden tedavi ve insan bağışıklı yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu için risk faktörleri araştırılmalıdır. Genç hastalarda aile öyküsü herediter kemik iliği yetmezliği tablolarını araştırmak için iyi sorgulanmalıdır. Dalak büyüklüğünü de değerlendiren tam bir fizik muayenenin ardından tanı/ayırıcı tanıya yönelik aşağıdaki tetkikler istenmelidir;

Periferik kandan yapılması gereken tetkikler;

- Tam kan sayımı (formül dağılımı ile birlikte)
- Retikülosit sayımı
- Periferik kan yayması (periferik kanda blast oranını belirlemek için 200 lökositin sayılması önerilir)
- Biyokimyasal parametreler: Demir, TDBK, ferritin, vitamin B12, folat düzeyi, bakır serüloplazmin ve çinko düzeyi, C-reaktif protein, sedimentasyon, laktat dehidrogenaz, kreatin, total protein, albumin, tiroid uyarıcı hormon, total/direkt biluribin, haptoglobulin, Direk Coombs' testi, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz, ürik asit, serum protein elektroforezi, hemoglobin elektroforezi, immünoglobulinler
- Beta-2 mikroglobulin düzeyi
- Hbs Ag, anti-HCV, anti-HIV, anti-Parvovirus B19 (hipoplastik MDS), sitomegalovirüs, immünoglobulin M ve G
- Periferik kandan akım sitometri FLAER ile PNH klonu
- Periferik kandan diepoksibutan (DEB) testi, (herediter kemik iliği yetmezlik sendromu-Fanconi anemisi şüphesi olan hastalarda)
- Serum eritropoetin düzeyi (ES transfüzyonundan önce bakılmalıdır)

Kemik iliği aspirasyon yayması incelemeleri;

- Aspirasyon yaymalarının May-Grunwald Giemsa ve demir değerlendirmesi için demir boyası ile boyanması önerilir.

- Hastanın yaşına göre sellülaritesi, myeloid/eritroid oranı, serilerin aktivitesi, serilerde >%10 displazi olup olmadığı, blastik morfolojide hücre oranı belirlenmelidir.

- Kemik iliği aspirasyon yaymasında blast oranını belirlemek için 500 hücre sayılması önerilir. Kemik iliğinde myeloblast oranı belirlenirken morfolojik değerlendirme temel alınmalıdır. Akım-sitometrik değerlendirme ile blast oranının belirlenmesi morfolojik değerlendirmenin yerini almamalıdır.

- Kemik iliğinde blast sayısı >%20 olması AML tanısını koydurur. Ek olarak myeloid sarkom mevcudiyeti veya t(8;21), inv(16), t(15;17) gibi belirli sitogenetik anomalilerin olması blast sayısından bağımsız olarak AML tanısını koydurur.

- Kemik iliği aspirasyonunda demir boyası ile RS varlığı ve oranı değerlendirilir.

- Kemik iliğinden konvansiyonel sitogenetik, FISH ve moleküler testler için örnek alınmalıdır; kazanılmış klonal kromozomal anomalilerin gösterilmesi hem tanı hem de prognostik değerlendirme için önemlidir. Sitogenetik incelemeler için heparinle yıkanmış ve içinde bir mL heparin içeren enjektöre dört ml kemik iliği aspirasyon örneği çekilmelidir. Alınan materyalin 24 en geç 48 saat içinde labaratuvara ulaştırılması ve bu süreçte +4 derecede saklanması önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kromozomal anomaliler, FISH veya sekanslama teknolojileri ile değil, geleneksel karyotipleme ile gösterilmelidir (1). Ancak karyotiplemenin yetersiz olduğu durumlarda FISH yöntemi de kullanılabilir.

- Kemik iliği veya periferik kandan MDS ilişkili gen mutasyonlarının tetkiki yapılmalıdır. Bu mutasyonların gösterilmesi klonal hematopoeze işaret eder ve sitopenilerin selim sebeplerinin ayrımını sağlar. Ancak MDS tanısını klinik diagnostik kriterlerin olmaması durumunda tek başına sağlamaz.

Akım-sitometri için örnek alınması; Örnek ilk aspirasyon yapılan yerden farklı bir yerden ve iki mL olacak şekilde EDTA'lı tüplere alınmalıdır. MDS tanısı için çok parametreli akım sitometrisi gerekli değildir, ancak MDS'nin tanı ve prognostik özelliklerini değerlendirmek için yararlı olabilir. Avrupa lösemi ağının (European Leukemia net) "Uluslararası Akım-sitometri Çalışma Grubu" tarafından önerilen standart yöntemlere göre yapılmalıdır. Ayrıca akut lösemi, T-LGL gibi diğer klonal hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olur.

Kemik iliği biyopsisi; Biyopsi yeterlilik açısından en az iki cm boyunda olmalı ve en az yedi intertrabeküler aralık içermelidir. Kemik iliği hücreselliği ve fibrozis derecesi değerlendirilmelidir.

Ek değerlendirmeler

- Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) adayı olan hastalarda HLA tiplendirme yapılmalıdır.

- HLA-DR15 tiplendirmesi ile düşük ve orta-1 risk grubunda olup immünosüpresif ajanlara yanıt verme olasılığı olan hastalar belirlenebilir.

- Bazı merkezlerde NGS paneli MDS tanısında yardımcı olduğu için kullanılmaktadır. Yakın gelecekte NGS hem MDS tanısının konması hem de prognozunun belirlenmesinde standart testlerin bir parçası olacak gibi görünmektedir.

TANI

MDS tanı kılavuzlarında tutarlılık sağlanmasına yardımcı olmak için "International Consensus Working Group" MDS tanısı için gerekli kriterleri şu şekilde tanımlamıştır;

A- Ön Kriterler:

- En az 6 ay süre ile devam eden sitopeniler (spesifik bir karyotipi veya bilineal displazisi olan hastalarda en az 2 ay yeterli)

- Sitopeni ve/veya displaziye yol açabilecek diğer tüm hastalıkların dışlanması

B- MDS İlişkili Kesin Kriterler:

- Bir veya daha fazla kemik iliği hücre serisinde ≥%10 displazi olması
- Blast oranının %5-%19 arasında olması
- Spesifik MDS ilişkili anomalilerden biri olması (del5q, del20q, +8, -7/del7q)

MDS tanısı için **"en az 1 adet B + 2 adet A kriteri"** gereklidir (20)

DSÖ'ye göre sitopeni sınırları hemoglobin <10 g/dL (100 g/L), ANC <1,8x109/L (<1800/mikroL), trombosit <100x109/L (<100.000/mikroL) olarak önerilmiştir.

AYIRICI TANI

Sitopeni ve/veya kemik iliğinde displaziye yol açabilen ve MDS ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar Tablo 4'de özetlenmiştir. Tablo 5'de ise pansitopeniye neden olabilen ilaçların/maddelerin gruplarına göre örnekleri verilmiştir.

Tablo 4. MDS'de ayırıcı tanı-1

Ayırıcı tanıda dışlanması gereken hastalıklar	Dışlama tanısında yardımcı bulgular/öykü
• Nutrisyonel eksiklikler	Vitamin B12, folat ve bakır eksikliği ile çinko fazlalığı
• Toksik madde maruziyeti	Ağır metallere maruziyet ve yoğun alkol kullanımı öyküsü
• İlaçlar ve biyolojik ajanlar	Örn: değişik kemoterapotikler, kotrimoksazol, takrolimus MMF, gansiklovir, alemtuzumab, valproik asit, İNH, G-CSF (Muhtemel ilaç listesi ayrıca Tablo 5›de verilmiştir)
• Enfeksiyonlar	HIV, Parvovirüs B 19
• Konjenital hastalıklar	Konjenital diseritropoetik anemi, Pelger Hue anomalisi
• Sideroblastik anemi	Genç hastalarda konjenital sideroblastik anemi ayırıcı tanıda düşünülmeli, XLSA mutasyonu bakılmalı, kazanılmış sideroblastik anemi diğer nedenleri dışlanmalıdır
• Otoimmün hastalıklar	Felty Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, Romotoit Artrit vb.

MDS: Myelodisplastik sendrom, MMF: Mikofenolat mofetil

Tablo 4. MDS'de ayırıcı tanı-2

Myelodisplazinin görüldüğü hematolojik hastalıklar	Dışlama tanısında yardımcı bulgular/öykü
• ICUS, CHIP ve CCUS	Önerilen tanımlamaları Tablo 6'da verilmiştir.
• Myelofibrozis	Fibrotik MDS, önemli displazi, tanısal kromozomal anomaliler, splenomegali olmaması ve PMF ve diğer KMPN için karakteristik mutasyonlarınyokluğu (JAK2, CALR, and MPL) ile PMF'den ayırt edilebilir.
• Aplastik anemi/PNH	Hipoplastik MDS, karakteristik displazi, ring sideroblastlar ve/veya karyotipik/moleküler anomaliler ile AA'dan ayırt edilebilir. PNH'nin karakteristik küçük bir klonu FCM ile saptanabilir ancak az sayıda hasta PNH kliniğine sahiptir.
• Akut myeloid lösemi	Blast oranının >%20 olması veya blast sayısından bağımsız olarak myeloid sarkom ya da t(8;21), inv16 ve t(15;17) gibi AML'ye özgü genetik anomalilerin eşlik etmesi AML tanısını koydurur.
• Kronik myelomonositik lösemi	Hem displastik hem de proliferatif özellikler bir arada bulunur. Periferik kan monosit sayısı >1000/mikroL'dir. Hastalar splenomegali, lökositoz ve konstitüsyonel semptomlara sahip olabilir. KMML'de displastik değişiklikler daha azdır.
• Atipik kronik myeloid lösemi	BCR-ABL1 negatif - Olgular genellikle eşlik eden disgranülopoez ve belirgin nötrofili ile karakterizedir.
• MDS/MPN sınıflandırılamayan	Displastik ve myeloproliferatif özellikler bir arada bulunur. (Ciddi trombositoz, lökositoz ve/veya splenomegali)
• MDS/MPN ring sideroblast ve trombositozis ile birlikte	MDS'nin ring sideroblast özelliklerine ek olarak ET'de görülen Kİ megakaryositleri ve trombositoz gözlenir.

ICUS: Önemi belirlenmemiş idiyopatik sitopeni, CHIP: Potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez, CCUS: Önemi belirlenmemiş klonal sitopeni, MDS: Myelodisplastik sendrom, PMF: Primer myelofibrozis, ET: Esansiyel trombositemi, KMPN: Kronik myeloproliferatif neoplaziler

Tablo 5. Sitopeni/pansitopeniye neden olabilen bazı ilaçlar ve diğer maddeler

İlaç sınıflamaları	Bilinen örnekleri
Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar	• Aspirin, diklofenak, ibuprofen, • İndometazin, fenilbutazon, salisilatlar • Sulindak
Gut için kullanılan ilaçlar	Allopurinol, kolşisin
Antimikrobiyaller	• Albendazole, kloramfenikol, sidofovir • Dapson, foscarnet, gansiklovir, linezolid • Kinidin, kinin, sulfonamidler, zidovudin
Antiepileptikler	• Karbazapin, fenitoin,felbamat, levatiresetam, fosfenitoin, fenobarbital, valproat
Kardiyovasküler ilaçlar	• Amiodaron, kaptopril, lisinopril, nifedipin, quanidin, tiklopidin
Şelatörler	Penisilamin
Diüretikler	Asetazolamid, tiazid, furosemid
Antitiroid ilaçlar	Propiltiourasil, metimazol
İmmünosüpresifler (solid organ nakillerinde)	Azotiopurin
Gastrointestinal ilaçlar	Simetidin, nizatidin, azotiopurin, merkaptopurin, mesalamin, sulfasalazin
Psikiyatrik ilaçlar	Bupropion, karbamazepin, lityum, valproat
Romatolojik ilaçlar	• Azatiopurin, altın tuzları, leflunamid, metotrexat, penisilamin, sulfasalazin
Diğer maruziyetler	• Benzen, MDMA (ekstazi), tutkal buharları, pestisitler, radyasyon, organik çözücüler

Tablo 6. ICUS, CHIP ve CCUS için önerilen tanımlamalar

Önerilen antite	Tanımlama
Önemi belirlenmemiş idyopatik sitopeni (ICUS)	Kemik iliği incelemesi dahil uygun tetkiklere rağmen sebebi açıklanamayan ve önemli bir displazinin eşlik etmediği bir veya daha fazla seride sitopeni bulunması. Eğer varsa, serilerde <%10 hücrede displazi görülebilir. MDS ile ilişkili spesifik bir sitogenetik ve/veya genetik anomali gösterilemez.
Potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez (CHIP)	Hematolojik neoplazilerle ilişkili mutasyon saptanan ancak henüz tanı için DSÖ kriterlerini doldurmayan durumlar. CHIP saptanan hastalarda genellikle sitopeniler yoktur, normal eritrosit indeksleri ile anemi olmadan ılımlı bir makrositoz olabilir veya MDS ile ilişkisiz sitopeniler olabilir. Eğer saptanırsa serilerdeki displazi <%10 hücrede olabilir.
Önemi belirlenmemiş klonal sitopeni (CCUS)	Klinik olarak anlamlı, nedeni açıklanamayan sitopenileri ve klonal mutasyonu da olan ancak MDS veya diğer hematolojik neoplaziler için DSÖ kriterlerini karşılamayan durumlar.

MDS: Myelodisplastik sendrom, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SINIFLAMA

DSÖ'nün 2016'da güncellediği sınıflandırma esastır (Tablo 7). DSÖ sınıflaması, tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi için yol göstericidir. MDS'nin tüm kategorileri için periferik kanda monosit sayısı <1000/mikroL olmak zorundadır (1).

Güncellenmiş DSÖ sınıflamasında, tüm myeloid neoplazilerde blast yüzdesini hesaplamak için kullanılan payda olarak, sadece "eritroid olmayan hücreler" değil, tüm çekirdekli kemik iliği hücreleri sayısının kullanılması önerilmektedir. Bu değişiklik ile daha önceden akut eritroid lösemi olarak tanı alan olguların çoğu artık MDS-artmış blast olarak sınıflandırılmaktadır.

MDS'DE PROGNOZ

Toplamda iki ana prognostik puanlama sistemi MDS'de validasyonu yapılarak kullanıma girmiştir. Bunlar;

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü (2016) MDS Sınıflaması (1)

Alt grup	Displastik seri sayısı	Sitopeniler€	Kemik iliğinde eritroid seride ring sideroblast oranı (%)	Kİ ve PK blast oranı (%)	Konvansiyonel karyotipleme ile sitogenetik analiz bulguları
Tek seride displazi ile birlikte (MDS-SLD)	1	1-2	<%15, <%5¶	Kİ'de <%5, PK'de <%1 ve auer rod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu
Çoklu seride displazi ile birlikte (MDS-MLD)	2 veya 3	1-3	<%15, <%5¶	Kİ'de <%5, PK'de <%1 ve auer rod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu
Ring sideroblastla birlikte tek seride displazili (MDS-RS-SLD)	1	1-2	≥%15, ≥%5¶	Kİ'de <%5, PK'de <%1 ve auer rod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu
Ring sideroblastla birlikte çoklu seride displazili (MDS-RS-MLD)	2 veya 3	1-3	≥%15, ≥%5¶	Kİ'de <%5, PK'de <%1 Ve auer rod olmadan	İzole del (5q) ile MDS için tüm kriterleri karşılamadığı sürece, herhangi bir bulgu

Tablo 7. Devamı

Alt grup	Displastik seri sayısı	Sitopeniler€	Kemik iliğinde eritroid seride ring sideroblast oranı (%)	Kİ ve PK blast oranı (%)	Konvansiyonel karyotipleme ile sitogenetik analiz bulguları
İzole del (5q) ile birlikte MDS	1-3	1-2	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de <%5, PK'de <%1 ve auer rod olmadan	del (5q) tek veya -7 /del(7q) dışında ek bir anomali olması
Artmış blast oranıyla birlikte (MDS-EB-1)	0-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de %5-9 PK'de %2-4 ve auer rod olmadan	Herhangi bir bulgu
Artmış blast oranıyla birlikte (MDS-EB-2)	0-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de %10-19 PK'de %5-19 veya auer rod olması	Herhangi bir bulgu

Tablo 7. Devamı

Alt grup	Displastik seri sayısı	Sitopeniler€	Kemik iliğinde eritroid seride ring sideroblast oranı (%)	Kİ ve PK blast oranı (%)	Konvansiyonel karyotipleme ile sitogenetik analiz bulguları
Sınıflandırılamayan MDS (MDS-U), %1 PK blast ile birlikte	1-3	1-3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de <%5, PK'de =%1* ve auer rod olmadan	Herhangi bir bulgu
Sınıflandırılamayan MDS (MDS-U), tek seride displazi ve pansitopeni ile birlikte	1	3	Yok veya herhangi bir oranda pozitif	Kİ'de <%5, PK'de =%1 ve auer rod olmadan	Herhangi bir bulgu

Tablo 7. Devamı

Alt grup	Displastik seri sayısı	Sitopeniler€	Kemik iliğinde eritroid seride ring sideroblast oranı (%)	Kİ ve PK blast oranı (%)	Konvansiyonel karyotipleme ile sitogenetik analiz bulguları
Sınıflandırılamayan MDS (MDS-U), sitogenetik anomaliler nedeniyle	0	1-3	<%15§	Kİ'de <%5, PK'de =%1 ve auer rod olmadan	MDS için belirleyici anomaliler
Çocukluk çağı refrakter sitopenileri	1-3	1-3	Yok	Kİ'de<%5, PK'de <%2	Herhangi bir bulgu

MDS: Myelodisplastik sendrom

- Uluslararası prognostik puanlama sistemi (IPSS) ve revize edilmiş IPSS (R-IPSS)
- DSÖ prognostik puanlama sistemi (WPSS)

IPSS Ve R-IPSS

Sınırlamalarına rağmen, IPSS ve R-IPSS, MDS'nin prognozu hakkında bilgi sağlayan ve tedavi seçiminde yönlendirici olan en yararlı puanlama sistemleri olmaya devam etmektedir. Tablo 8 ve 9'da IPSS ve Tablo 10'da R-IPSS özetlenmiştir.

Tablo 8. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS), IPSS'ye göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Prognostik değişkenler	**Puanlama**				
	0	0,5	1	1,5	2
Kİ blast oranı (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip	İyi	Orta	Kötü	-	-
Sitopeniler	0-1	2-3	-	-	-
Risk	**Toplam puan**		**Tedavisiz %25 oranında AML'ye progresyon (yıl)**	**Tedavisiz ortanca sağkalım (yıl)**	
Düşük	0		9,4	5,7	
Orta-1	0,5-1,0		3,3	3,5	
Orta-2	1,5-2		1,1	1,1	
Yüksek	≥2,5		0,2	0,4	

Karyotip: İyi: normal karyotip, -Y, del (5q), del (20q); kötü: kompleks karyotip (≥3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri; orta: tüm diğer anomaliler [(t(8;21), inv16, t(15;17) haricinde]
Sitopeniler: Hemoglobin <10 g/dL, mutlak nötrofil sayısı <1800/mikroL, trombosit sayısı <100.000/mikroL, AML: Akut myeloid lösemi

IPSS sağkalımı, yaş grubuna göre de ayrıca belirlemiştir (Tablo 9) (24).

Tablo 9. IPSS ve yaşa göre ortanca sağkalımlar

IPSS risk grubu	≤60 yaş	>60 yaş	>70 yaş
Düşük	11,8	4,8	3,9
Orta-1	5,2	2,7	2,4
Orta-2	1,8	1,1	1,2
Yüksek	0,3	0,5	0,4

IPSS: International Prognostic Scoring System (Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi)

Tablo 10. Revize edilmiş uluslararası prognostik puanlama sistemi (R-IPSS) (25)

Prognostik değişkenler	Puanlama				
	0	0,5	1,0	3,0	4,0
Sitogenetik	Çok iyi	-	İyi	Kötü	Çok kötü
Kİ blast sayısı (%)	≤2	-	>2-<5	>10	-
Hemoglobin (g/dL)	≥10	-	8-<10	-	-
Trombosit sayısı (hücre/mikroL)	≥100	50-<100	<50	-	-
Mutlak nötrofil sayısı (hücre/mikroL)	≥0,8	<0,8	-	-	-

Risk grupları	R-IPSS	Tedavisiz Ortanca Sağkalım (yıl)	Tedavisiz %25 hastanın AML progresyonuna kadar geçen ortanca süre (yıl)
Çok Düşük	≤1,5	8,8	>14,5
Düşük	>1,5-3,0	5,3	10,8
Orta	>3-4,5	3,0	3,2
Yüksek	>4,5-6	1,6	1,4
Çok Yüksek	>6	0,8	0,7

* Sitogenetik bulgular ve grupları:
Çok iyi: –Y, del(11q)
İyi: Normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) ile iki anomali
Orta: del(7q), +8, +19, i(17q), diğer tek anomaliler, del(5q) veya -7/del(7q) olmadan çift anomaliler veya bağımsız klonlar
Kötü: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 7/del(7q) yi içeren ikili anomaliler, kompleks: 3'lü anomaliler
Çok kötü: kompleks >3 anomali, AML: Akut myeloid lösemi

Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi

WPSS'nin, IPSS'ye göre potansiyel avantajı hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda kullanılabilmesi ve Allo-HKHN sonrası da prognostik değere sahip olmasıdır (26). Tablo 11'de WPSS özetlenmiştir.

Tablo 11. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS)

Prognostik değişkenler	**Puanlama**			
	0	1,0	2,0	3,0
Sitogenetik	İyi	Orta	Kötü	-
WHO sınıflaması	RCUD RARS MDS izole del(5q)	RCMLD	RAEB-1	RAEB-2
Derin anemi (erkeklerde <9 g/dL, kadınlarda <8 g/dL)	Yok	Var		
Risk grupları	**WPSS**	**Tanıdan itibaren ortanca sağkalım (ay)**	**AML'ye progresyona kadar geçen ortanca süre (yıl) ve oranı (%)**	
Çok düşük	0	11,6	NR ve %3	
Düşük	1	9,3	14,7 ve %14	
Orta	2	5,7	7,8 ve %33	
Yüksek	3-4	1,8	1,8 ve %54	
Çok yüksek	5-6	1,1	1 ve %84	

RA: Refrakter anemi, RARS: Ring sideroblastlı refrakter anemi, RCMLD: Çoklu seride displazi ile birlike refrakter sitopeniler, RCMLD-RS: Ring sideroblastlı çoklu seride displazi ile birlike refrakter sitopeniler, Karyotip: İyi: normal karyotip, -Y, del (5q), del (20q); kötü: kompleks karyotip (≥3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri; orta: tüm diğer anomaliler [(t(8;21), inv16, t(15;17) haricinde]

Diğer Prognostik Özellikler

Yukarıda tarif edilen prognostik puanlama sistemlerinde yer alan değişkenler dışında birçok faktörün hastalık prognozu üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin klinik kullanıma nasıl dahil edilebilecekleri henüz açık değildir.

- Eşlik eden hastalıkların IPSS'den bağımsız olarak sağkalım için önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (27). Düşük riskli hastalarda yüksek serum ferritin düzeyleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (28).

- MDS'deki diğer bir prognostik özellik, tümör baskılayıcı gen TP53'ün mutasyon ve/veya heterozigot kaybıdır. TP53 alellerindeki bu tür değişiklikler MDS'de, özellikle yaşlı hastalarda ve alkilleyici ajanlara maruz kaldıktan sonra yaygın olarak kaydedilmiştir (29). AML'ye dönüşme eğiliminde artış ve daha kısa genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (30,31). TP53 mutasyonu ayrıca del (5q) hastalarında lenalidomid tedavisine direnç gelişimine katkıda bulunur (15).

- Tedavi ilişkili MDS (t-MDS) hastaların büyük bir yüzdesini oluşturur ve özellikle tedavi zorluğu oluşturan gruptur. Ancak bunun olumsuz sitogenetik ve t-AML arasındaki iyi bilinen ilişkiyi ne ölçüde temsil ettiği belirsizdir.

- Kemik iliği fibrozisi MDS'li hastaların %10-20 sinde saptanmakta olup, grade 2 ve grade 3 fibrozis hem düşük riskli hem de yüksek riskli MDS'de daha kötü prognozla birliktedir (32).

- *EZH2*, *RUNX1*, *NRAS*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *IDH2*, *SRSF2*, *FLT3*, *EZH2*, *ETV6*, *BCOR* genlerinin mutasyonu kötü prognoz, SF3B1 mutasyonu daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur. TET2 ve DNMT3A mutasyonlarının hipometile edici ajanlara yanıt üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405
2. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2012; 366:1090.
3. Will B, Zhou L, Vogler TO, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. Blood 2012; 120:2076.
4. Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. Cancer Cell 2014; 25:794.
5. Pang WW, Pluvinage JV, Price EA, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110:3011.
6. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014; 371:2477.
7. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014; 371:2488.
8. Ma X, Lim U, Park Y, et al. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. Am J Epidemiol 2009; 169:1492.
9. 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; 60:1385.
10. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. J Clin Oncol 2006; 24:5358.
11. Bader-Meunier B, Miélot F, Tchernia G, et al. Myelodysplastic syndromes in childhood: report of 49 patients from a French multicentre study. French Society of Paediatric Haematology and Immunology. Br J Haematol 1996; 92:344.
12. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1994; 87:743.
13. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. Am J Med 1991; 90:338.

14. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1983; 55:217.

15. Weinberg O.K, Hasserjian R.P. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Seminars in Hematology 2019;56:15–21.

16. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, 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; 28:1793.

17. Satoh C, Dan K, Yamashita T, Jo R, Tamura H, Ogata K. Flow cytometric parameters with little interexaminer variability for diagnosing low-grade myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2008;32(5):699-707.

18. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. Haematologica. 2012;97(8):1209-1217.

19. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454.

20. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standarts in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndomes: Consensus statetements and report from a working conference. Leuk res 2007;31:727-736.

21. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.

22. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122:3616.

23. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014; 32:2691.

24. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89:2079.

25. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012; 30:820.

26. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Blood 2008; 112:895.

27. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Guidelines version 2.2020 Myelodisplastic Syndrome

28. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008; 22:538.

29. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. 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; 19:1405.

30. Padua RA, Guinn BA, Al-Sabah AI, et al. RAS, FMS and p53 mutations and poor clinical outcome in myelodysplasias: a 10-year follow-up. Leukemia 1998; 12:887.

31. Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. Leukemia 2019; 33:1747.

32. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al.Clinical Relevance of Bone Marrow Fibrosis and CD34-positive Cell Clusters in Primary Myelodysplastic Syndromes.J Clin Oncol 2009 Feb 10;27(5):754-62.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

TEDAVİ YAKLAŞIMI

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

1967

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Yeni tanı konulan asemptomatik hastalarda ilk birkaç ay hastanın kan değerlerindeki değişikliklerin takip edilmesi hastalık ilerlemesinin hızı hakkında bilgi verecektir. Ek olarak bu süre hastada sitopenilerin olası diğer sebeplerinin belirlenmesi ve aşılama için de fırsat sağlar. Asemptomatik hastaların tedavisi ile sağkalımın uzadığına dair bir delil yoktur.

Semptomatik anemi, semptomatik trombositopeni veya ağır nötropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar gibi hastalık ilişkili komplikasyonların mevcudiyetinde acil tedavi endikasyonu vardır.

Tedavi seçenekleri risk sınıflamasına ve hastaların tıbbi tedaviye uygunluklarına göre belirlenir.

RİSKE GÖRE MDS SINIFLAMASI

Günlük pratikte yeni tanı konulan myelodisplastik sendromlu (MDS) hastalar prognostik puanlama sistemlerine göre düşük ve yüksek risk grubu olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflama tedavi yaklaşımında yönlendirici olur. Riske göre MDS sınıflaması Tablo 1'de özetlenmiştir.

R-IPSS orta risk kategorisine giren hastalar, yaş, performans durumu, serum ferritin seviyeleri ve serum laktat dehidrogenaz seviyeleri gibi ek prognostik faktörlerin değerlendirilmesine bağlı olarak iki risk grubundan biri olarak yönetilebilir. Ek olarak, düşük riskli hastalık tedavisine yanıt vermeyen orta risk grubundaki hastalar, daha yüksek riskli MDS tedavisi açısından değerlendirilmeleri uygun olacaktır.

Not: Revize edilmiş uluslararası prognostik puanlama sistemi (R-IPSS) orta risk grubundaki hastaların puanları ≤3,5 ise düşük, >3,5 ise yüksek riskli gruba dahil edilmelidir.

A- DÜŞÜK RİSKLİ MDS'DE TEDAVİ

Düşük risk grubundaki MDS hastalarındaki tedavi hedefimiz, semptomları kontrol etmek, yaşam kalitesini artırmak, transfüzyon ihtiyacını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve tedavi ilişkili toksisiteyi en aza indirmektir.

İleri derecede güçsüz, ileri yaşta, veya eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda sadece destek tedavisi önerilebilir.

Düşük Riskli MDS'de Anemi Tedavisi

Del(5q) Olmayan Hastalarda Tedavi

EUİ (rekombinant EPO veya darbepoetin), del (5q) olmayan düşük riskli hastalarda anemi tedavisinde ilk tercih olmaya devam etmektedir. EUİ kullanımı ile elde edilebilecek yanıtın önceden belirlenebilmesi için Nordik MDS çalışma grubu tarafından geliştirilmiş puanlama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2) (1).

Dikkat!!!

MDS'nin yanı sıra diğer faktörler anemiye katkıda bulunabilir. Hastalar kan kaybı, hemoliz, böbrek yetmezliği, ilaç yan etkileri, beslenme yetersizlikleri, tiroid disfonksiyonu, otoimmün bozukluklar ve kronik hastalık anemisi gibi potansiyel katkıda bulunan faktörler açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Riske göre MDS sınıflaması	
Düşük risk	• IPSS'ye göre düşük risk ve orta I risk grubu, • R-IPSS'ye göre çok düşük, düşük ve orta risk grubu, • WPSS'ye göre çok düşük, düşük ve orta risk grubu.
Yüksek risk	• IPSS'ye göre orta II ve yüksek risk grubu, • IPSS'ye göre orta I risk olarak değerlendiren, ancak kompleks sitogenetik bozukluğu, tedaviye ikincil MDS, ağır sitopenisi olan ve standart tedaviye yanıt vermeyen olgular, • R-IPSS'ye göre orta, yüksek ve çok yüksek risk grubu, • WPSS'ye göre yüksek ve çok yüksek risk grubu.

IPSS: International Prognostic Scoring System (Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi), WPSS: "WHO classification-based Prognostic Scoring System", DSÖ sınıflamasını temel alan prognostik skorlama sistemi

Tablo 2. EUİ kararı öncesi "tedavi yanıtını kestirebilmek için" transfüzyon gereksinimi ve serum EPO düzeyine göre puanlama sistemi

Transfüzyon gereksinimi	Puan	s-EPO	Puan
<2 ünite eritrosit süspansiyonu/ay	0	<500 U/L	0
≥2 ünite eritrosit süspansiyonu/ay	1	≥ 500 U/L	1

EUİ: Eritropoez uyarıcı ilaçlar, EPO: Eritropoietin

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

EPO düzeyi ile ilgili önemli notlar:

Önemli notlar;

1. Serum EPO (sEPO) düzeyi kan transfüzyonundan 7 gün sonra düşük çıkar.

2. sEPO düzeyi transfüzyon sonrası 14 günde normale döner.

3. sEPO düzey tayini için kan transfüzyonunu izleyen 14. günden sonra bakılması uygundur (2).

Tercih edilen bir EUİ veya optimal doz/uygulama programı konusunda bir fikir birliği yoktur. EUİ rejiminin seçimi klinisyenin deneyimine ve/veya hasta tercihine göre değişir.

sEPO düzeyi <500 mU/mL olan hastalarda tedavide EPO+/- GCS-F düşünülmelidir.

Eritropoetin kullanımında temel ilkeler;

- EPO tedavisinde, tedaviye en fazla EPO dozu olan 60.000 Ü/hafta ile başlanır.

- Doz haftada üçe bölünerek veya tek seferde verilebilir.

- Zayıf hastalarda ve böbrek yetmezliği olanlarda başlangıç dozu düşük olmalıdır (30.000 Ü/hafta).

- Sekiz haftalık tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılır. Değerlendirmede yanıt yetersizliği varsa (hedef hemoglobin olan 12 gr/dL değerine ulaşılamazsa), doz 900 Ü/kg'ye çıkılabilir. Tedaviye en az 3 ay devam edilmelidir.

- Kiloya bakılmaksızın 80.000 U/hafta ve üzeri toplam dozlar önerilmez.

- Hemoglobin >12 gr/dL ise ilaç dozu azaltılarak tedaviye devam edilmesi önerilir. Ancak bu durumda ükemizde geri ödemesi yoktur.

Önerilen azaltma şeması;

60.000 Ü kullananlarda 40.000 Ü/hafta

40.000 Ü kullananlarda 30.000 Ü/hafta

30.000 Ü kullananlarda 20.000 Ü/hafta

20.000 Ü kullananlarda 15.000 Ü/hafta

15.000 Ü kullananlarda 10.000 Ü/hafta

10.000 Ü kullananlarda 5.000 Ü/hafta

- Ortalama idame dozu 30.000 Ü/haftadır.

- Yanıtsızlık durumunda olası bir demir eksikliğinin dışlanması gerekir.

Darbepoetin kullanımında temel ilkeler;

- Tedaviye başlama dozu 150 µg/hafta veya 300 µg/14 gündür.

- Haftalık 300 µg doz tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmez.

- Zayıf hastalarda ve böbrek yetmezliği olanlarda başlangıç dozu düşük olmalıdır (150 µg/14 gün).

- İstenen hemoglobin düzeyine ulaşılması durumunda doz aralıkları açılarak takip edilebilir.

- Bazı hastalarda darbepoetine çok belirgin eritroid yanıt oluşabilir. Bu nedenle kullanırken dikkatli olunmalıdır.

- MDS-halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS) dışında semptomatik anemisi olan MDS'li hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmek için gereken süre en az 8 haftadır.

- Sekiz haftalık tedavi sonunda aşağıdaki ölçütleri sağlayan hastalarda tedaviye devam edilir.

---Başlangıç Hb değeri <11 g/dL olan hastalarda, 1,5 g/dL üzerinde artış gözlenmesi

---Transfüzyon gereksiniminde azalma (transfüzyon bağımlı hastalarda)

- Yukarıda bahsedilen tedaviye devam ölçütlerini sağlamayan hastalarda tek başına veya GCSF eklenerek tedavi 8 hafta daha sürdürülür. EPO/DA dozları artırılabilir.

- Bir EUİ'nin diğerine üstünlüğü konusunda veri yoktur.

Sağlık Uygulama Tebliğine (SUT) göre myelodisplastik sendromda Eritropoietin ve darbepoetin kullanım ilkeleri aşağıda özetlenmiştir

a) Hemoglobin değeri 11 gr/dL'nin, blast oranı %5'in ve serum eritropoietin düzeyi 500 mu/mL'nin altında olan hastalarda tedaviye başlanır.

b) Hb seviyesi 12 gr/dL'yi aşınca tedavi kesilir.

c) Eritropoietin alfa-beta için maksimum doz haftada 900 IU/kg'yi, darbepoetin için maksimum doz haftada 150 µg'yi aşmamalıdır

EUİ başlamadan önce tromboz riski değerlendirilmelidir. MDS'li hastalarda tromboz riski, MDS'si olmayan yaşla eşleşen hastalardan daha yüksek görünmemektedir. Bununla birlikte, hastalar geçirilmiş tromboembolizm, kalıtsal veya edinilmiş trombofilik durumlar, uzun süreli hareketsizlik ve diğer özellikler açısından değerlendirilmelidir (3,4).

EUİ'lerle tedavi öncesi ve tedavi sırasında hipertansiyon kontrolü önerilmektedir.

Yanıt 12 hafta sonra yeterli olmazsa, potansiyel stratejiler doz artışı, uygulama sıklığında artış veya bir myeloid büyüme faktörünün eklenmesini içerir.

Eritropoietinden (EPO) darbepoetin (DA) veya tersi yönde geçişte kanıtlanmış bir fayda yoktur.

Yanıt alınmazsa, EUİ'lere altı aydan fazla devam edilmemelidir.

EUİ Ve Myeloid Büyüme Faktörü

Bir EUİ'ye Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) ilavesinin eritroid yanıtını önemli ölçüde artırıp artırmayacağı konusunda bir fikir birliği yoktur.

Bir EUİ'ye G-CSF ilavesinin, sadece EUİ'ye yetersiz yanıt veren, özellikle serum EPO ≤500 mU/mL ve/veya ≥%15 halkalı sideroblastları olan hastalar için kabul edilebilir bir seçenek olduğu düşünülmektedir. Tedaviye G-CSF eklenmesi, eritroid yanıtı artırabilir, ancak ilave toksisite (kemik ağrısı gibi) ve maliyet artışı göz önünde bulundurulmalıdır (5,6).

G-CSF Kullanımında Temel İlkeler (7)

- Haftalık 300 µg veya 1-2 µg/kg dozda 1-3 doza bölünerek deri altı uygulanır.

- Yüksek nötrofil sayısı oluşursa haftada 1-2 enjeksiyona düşülür. G-CSF'nin kesilme ölçütü, nötrofil sayısının 6.000-10.000/mm^3 olmasıdır. İdame aşamasında haftada iki defa uygulanması önerilir. On altıncı haftadan sonra yanıtın alınmadığı durumlarda hipometile edici ajanlara geçilmesi önerilir.

- Nötrofil sayısı 6.000/mm^3 değerine ulaşan olgularda G-CSF dozu %50 oranında azaltılmalıdır.

- Nötrofil düzeyi 9.000/mm^3 üzerine ulaştığında ilaç kesilmelidir.

- Uzun etkili G-CSF preparatları önerilmez.

- On altıncı haftanın sonunda yapılan değerlendirmede yanıt elde edilemeyen hastalarda tedavi sonlandırılır.

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

Düşük Riskli, del (5q) Olmayan, EUİ Yanıtsız Veya Serum EPO>500 mU/mL Olan Hastalarda Anemi Tedavisi

EUİ yetmezliği sonrası (primer direnç veya yanıt sonrası nüks) çoğu hastada uzun süreli eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu gerekir. Şu anda kullandığımız ikinci basamak tedaviler arasında anti-timosit globulin (ATG) (immünosüpresif tedaviye uygun ise), HMA'lar ve lenalidomid bulunmaktadır (del5q tedavisi bölümüne bakınız).

Del (5q) taşımayan, EUİ yanıtsız veya serum EPO düzeyi >500 mU/mL olan hastalar için immünosüpresif tedaviye yanıt alınmasını sağlayabilecek şartların varlığı sorgulanır. Eğer aşağıdaki şartlar mevcut ise immünsüpresif tedavi başlanması düşünülmelidir. Eğer hasta immünosüpresif tedaviye uygun değil ise hipometile edici ajanlar (azacitidin-decitabin) veya lenalidomid tedavisi uygulanabilir, mümkünse klinik çalışmaya yönlendirilmelidir.

İmmünosüpresif Tedavi

İmmünosüpresif ajanlara olumlu yanıtla ilişkili klinik ve patolojik özellikler şunları içerir (3) :

a) MDS-RA veya MDS-MLD alt tipi,

b) Semptomatik anemi ve transfüzyon bağımlılığı veya aşikar trombositopeni veya sık enfeksiyon,

c) Yaş <60,

d) Düşük veya orta 1 IPSS,

e) ES transfüzyon bağımlılığının daha kısa süreli olması,

f) Hiposellüler kemik iliği,

g) Kemik iliğinde blast oranı <%5,

h) Normal sitogenetik veya trizomi 8,

i) HLA-DR 15 pozitifliği,

j) PNH klonu saptanması ya da STAT-3 mutasyonu olan sitotoksik T-hücre klonu bulunması.

IST'ye yanıt verme olasılığı yüksek olan hastalar için ATG ile birlikte siklosporin A (CsA) ile tedavi kabul edilebilir bir seçenektir. Bu ajanlarla klinik yanıtlar görülebilse de, sağkalım oranlarını iyileştirmemektedir.

Her ne kadar at kaynaklı ATG'nin aplastik anemi tedavisi için tavşan ATG'sinden daha etkili olduğu gösterilmiş olsa da, iki ATG formülasyonunun karşılaştırmalı etkinliği ile ilgili olarak MDS bağlamında sadece sınırlı veri mevcuttur.

ATG'nin farklı ticari formları bulunmaktadır; seçilen ürüne göre dozun belirlenmesi gerekmektedir. Aşağıda ülkemizde erişilebilen ATG preparatlarının ismi ve dozları verilmiştir.

ATG (At kaynaklı), Pfizer (EQUAGAM); 40 mg/kg/gün, 1-4 gün

ATG (Tavşan kaynaklı), Genzyme (Thymoglobuline TM); 3,75 mg/ kg/ gün, 1-5 gün

ATG'nin serum hastalığı riski nedeniyle prednison ile kombine edilmesi daha uygundur. Tedavi; ATG + prednison ± CsA olarak uygulanabilir. Bu kombinasyonlarda tedavi yanıtını değerlendirmek için 3-6 ay beklemek gerekir. Bazı hastalarda yanıtın alınmasına kadar geçen süre 9 aya kadar uzayabilir. ATG kullanımı sırasında ve takip eden altı aylık sürede sülfametoksazol/trimethoprim, asiklovir ve flukonazol profilaksisi yapılabilir.

Prednisolon

ATG ile tedavi boyunca uygulanmalıdır.

Toplam tedavi süresi 24 gündür. İlk 10 günde önerilen doz 1 mg/kg/ gün; bu süreyi takip eden 14 günde doz azaltılarak kesilir.

Siklosporin A

ATG ile birlikte veya ATG için kontrendikasyon varsa tek başına kullanılabilir. Ancak tek başına kullanımı ile ilişkili yeterli kanıt yoktur.

Takip genel CsA izlem kuralları içinde yapılır. CsA serum düzeyi 200-400 ng/mL aralığında olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Protokol örnekleri (8):

a. ATG (At kaynaklı), Pfizer (EQUAGAM); 40 mg/kg/gün (1-4 gün) IV 12-18 saatte santral venöz kateter ile, CsA 5 mg/kg (180 gün), Prednisone 1mg/kg/gün po (21 gün)

b. ATG (Tavşan kaynaklı), Genzyme (Thymoglobuline TM); 3,75 mg/kg/gün, 1-5 gün IV 12-18 saatte santral venöz kateter ile, CsA 5 mg/kg/gün (180 gün), Prednisone 1 mg/kg/gün po (21 gün)

Ülkemizde at kaynaklı ATG (eskiden kullandığımız ATGAM artık ithal edilmediğinden günümüzde yerine EQUAGAM kullanılabilmektedir) ve tavşan kaynaklı ATG'nin MDS'de endikasyonu yoktur. Endikasyon dışı onay alınarak kullanılabilmektedir.

Del (5q) pozitif hastalarda anemi tedavisi:

Lenalidomid düşük riskli MDS tedavisinde etkili olan immünomodülatuvar bir ilaçtır. Del(5q) pozitif hastalarda transfüzyon bağımlı anemi tedavisinde yüksek yanıt oranları ile en önemli tedavi seçeneği olmuştur. Hastaların 2/3'ünde transfüzyon ihtiyacını azaltır. Yüksek oranda hematolojik düzelme yanında hastaların çoğunda sitogenetik yanıt da elde edilebilmesine karşın lösemiye dönüşümü geciktiremez. Del(5q) olmayan hastaların ise yaklaşık 1/4'ünde transfüzyon ihtiyacını azaltır.

Lenalidomid Food and Drug Administration (FDA) ve EMEA tarafından del(5q) taşıyan düşük riskli MDS hastalarının tedavisinde onay almıştır.

Del 5q'a eşlik eden *TP53* gen mutasyonları, lenalidomide direnç ve lösemiye dönüşüm riskinde artışa yol açar (9).

Yanıt verenlerde, optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Hızlı nüksü önlemek için uzun süreli tedavi gerekebilir.

Lenalidomid kullanımında temel ilkeler (7,10):

- Önerilen tedavi dozu 28 günde bir tekrarlanmak üzere, 21 gün süreyle 10 mg/gündür (19,20). İlk yanıt değerlendirmesi için en az 4 ay tedaviye devam edilmelidir. Transfüzyon bağımlı hastalarda eritroid yanıt değerlendirmesi Tablo 3'de gösterildiği gibi yapılmalıdır.

Tablo 3. Lenalidomid tedavi kararı için kullanılan eritroid yanıt ölçütleri

Yanıt	Yanıt ölçütleri	Tedavi kararı
Tam	Hb ≥11,5 g/dL	Yanıtsızlık veya hastalık ilerlemesine kadar tedaviye devam
Kısmi	Transfüzyon gereksinimi olmaksızın stabil anemi* Veya Hemoglobin değerinde ≥1,5 g/dL artış	Tolere edilebilen en yüksek doza yanıtsızlık veya hastalık ilerlemesine kadar tedaviye devam

*Hemoglobin değerine bakılmaksızın aneminin asemptomatik hale gelmesi, Hb: Hemoglobin

- Tedavi başlangıcında MNS <500/mm^3 ve trombosit <25.000/mm^3 ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır.

- Lenalidomid dozunun böbrek yetmezliğinin ağırlığına göre ayarlanması gereklidir (Tablo 4).

Tablo 4. Böbrek yetmezliğinde Lenalidomid dozunun ayarlanması (IWG'ye göre)

Böbrek yetmezliği durumu	Kreatinin klirensi	Doz
Hafif	50-80 mL/dk	10 mg/gün
Orta	30-50 mL/dk	5 mg/gün
Ağır (diyaliz gerektirmeyen)	<30 mL/dk	5 mg/gün aşırı (48 saat ara ile)
Ağır (diyaliz gerektiren)	<30 mL/dk	5 mg her diyaliz sonrası haftada 3 gün

- Lenalidomid tedavisinde izlenmesi gereken parametreler ve izlem sıklığı Tablo 5'te gösterilmiştir.

- Lenalidomid tedavisine başlanmadan önce hastalar ikincil malignitenin görülme sıklığının artabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Tablo 5. Lenalidomid tedavisi sırasında izlenmesi önerilen parametreler

Fonksiyonlar	Testler	Öneriler
Böbrek	Kreatinin	65 yaş ve üzerindekilerde her 4 haftada bir tekrarlanmalıdır
Kan	Tam kan sayımı	İlk 2 ay haftalık; sonrasında hematolojik duruma göre 15 günde bir veya aylık tekrarlanmalıdır; nötropeni veya trombositopeni nedeni ile lenalidomide ara verildi ise ilaca tekrar başlandığında izlem yukarıdaki gibi olmalıdır
Tiroid	TSH, sT4	Tedavi esnasında her ay ya da lenalidomide yanıt kaybında
Gonad	Testosteron	Lenalidomide yanıt kaybında
Gebelik testi (Doğurganlık çağındaki kadınlarda)	İdrarda	Tedaviye başlamadan 14 gün önce ve 0. gün; tedavi esnasında ise her siklüs başlangıcında
Kemik iliği	Kemik iliği aspirasyonu ve sitogenetik inceleme, biyopsi (isteğe bağlı)	Tedavi başlangıcında; Tedaviye yanıt kaybında ilerleyici hastalık veya sitogenetik yeni anomalilerin gelişimini dışlamak amacı ile

TSH: Tiroid stimülan hormon

- Lenalidomid kullanan hastalarda hematolojik göstergelere göre doz ayarlanmalı ve tedaviye yön verilmelidir (Tablo 6).

Tablo 6. Lenalidomid kullanan hastalarda hematolojik göstergelere göre doz yönetimi		
Nötropeni		
Başlangıçta	MNS <500/mm^3	Tedaviye başlama
Takipte	MNS <500/mm^3	Ara ver
Takipte	MNS >500/mm^3	Bir sonraki düşük doz düzeyinde başlanır*
Trombositopeni		
Başlangıçta	trombosit <25.000/mm^3	Tedaviye başlama
Takipte	trombosit <25.000/mm^3	Ara ver
Takipte	En az 7 gün iki ölçümde trombosit sayısı 25.000- 50.000/mm^3 veya her hangi bir zaman yapılan ölçümde >50.000/mm^3 ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde başlanır*

*Başlangıç dozu: 10 mg/gün, doz düzey 1: 5 mg/gün, doz düzey 2: 5 mg/gün aşırı, doz düzey 3: 5 mg/gün haftada 2 gün, MNS: Mutlak nötrofil sayısı

- Tedavinin ilk haftalarında hastaların yaklaşık %60'ında görülen derece 3 veya 4 nötropeni ve trombositopeni, lenalidomidin en yaygın yan etkilerini oluşturur. Bu süre zarfında kan sayımlarının yakından izlenmesi gereklidir.

- Tedavinin ilk 8 haftasında haftalık, ardından en az aylık kan sayımı takibi yapılmalıdır.

- Daha yüksek lenalidomid dozları, daha önce belirtildiği gibi daha iyi eritroid ve sitogenetik yanıtlarla ilişkili olabileceğinden, lenalidomidin nötropeni yapıcı etkisi ve buna bağlı daha fazla doz azaltımından kaçınmak için G-CSF ilavesi önerilebilir.

- Seksüel olarak aktif, doğurganlık çağındaki kadınlarda ve erkek hastaların partnerlerinde mutlaka etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

- İzole ve/veya diğer anomalilerle birlikte 5q delesyonu olan hastalar dışında aşağıdaki durumlarda tedavide düşünülebilir.

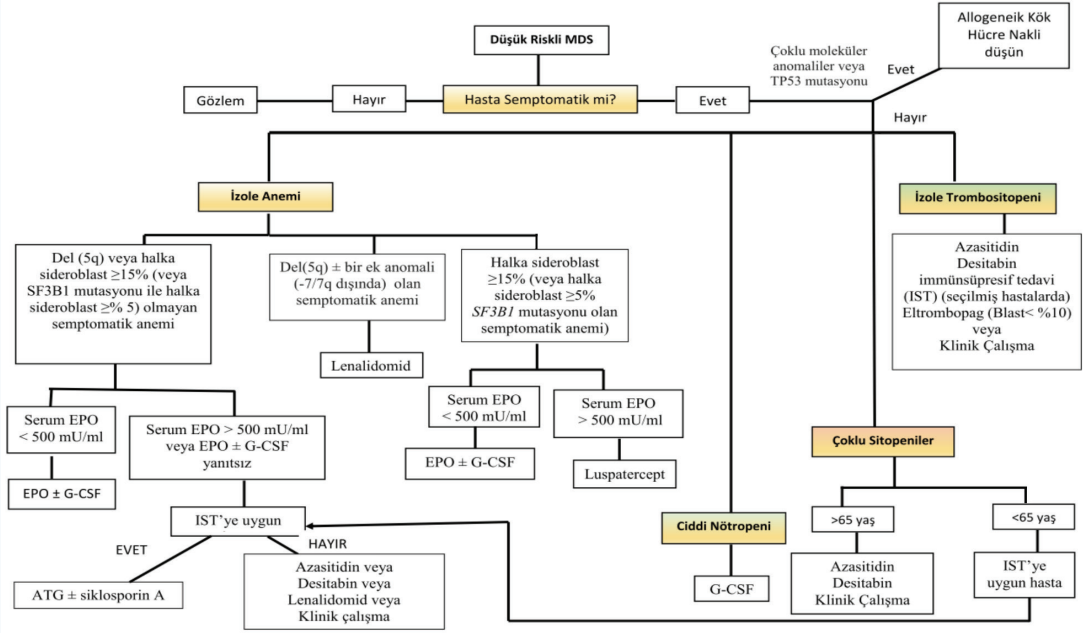
- Eritropoetin tedavisine yanıt vermeyen veya bu tedavi için uygun olmayan hastalarda,

- 5q delesyonu olmayan ve semptomatik anemisi olan, IPSS'ye göre düşük/orta I risk grubundaki MDS hastalarında, serum EPO >500 Ü/L olan hastalarda.

- Tek veya çoklu dizi semptomatik sitopenisi olan hastalarda.

Lenalidomidin Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre MDS'de kullanım endikasyonları aşağıda özetlenmiştir: Tek başına veya başka sitogenetik anomalilerle birlikte 5q delesyonu saptanan myelodisplastik sendromlu, Uluslararası prognoz puanlama sistemine (IPSS) göre düşük veya orta I riskli, transfüzyon ihtiyacı olan anemili hastalarda lenalidomidin yalnızca 5 ve 10 mg'lik formları en fazla günlük 1x1 dozunda kullanılabilir.

Hastada lenolidomid ile yanıt alınamaz veya intolerans gelişir ise immünosüpresif tedaviye uygun olmayan **Serum EPO >500 mU/mL olan hasta grubundaki gibi tedavi uygulanabilir (Bakınız; düşük riskli MDS tedavi algoritması Şekil 1).**



Şekil 1. Düşük Riskli MDS'de güncel tedavi yaklaşımı

MDS: Myelodisplastik sendrom, IST: İmmünosüpresif tedavi, G-CSF: Granülosit koloni stimülan faktör, EPO: Eritropoietin, ATG: Anti-timosit globulin

Hipometile Edici Ajanlar

Bu grupta yer alan azasitidin (AZA) ve desitabinin her ikisi de düşük riskli MDS hastalarının 1/3'ünde hematolojik yanıt sağlayabilir ve lösemik dönüşüm riskini azaltır, fakat sağkalımı uzatıcı bir etkileri yoktur.

AZA Avrupa'da sadece yüksek riskli MDS için onaylanmış olmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm MDS alt tipleri için lisanslıdır.

Decitabin 20 mg/m^2 5 günlük dozda 2010 yılında MDS için FDA tarafından onaylanmıştır. Decitabinin MDS'de EMEA onayı yoktur.

Hipometile edici ajanların düşük riskli MDS hastalarında kullanımları aşağıda belirtilmiştir (7,8,11).

- sEPO >500 Ü/L olan, diğer tedavi seçeneklerine uygun olmayan veya tedaviye yanıtsız olan semptomatik anemisi olan hastalar,
- Ağır trombositopeni ve nötropenisi olan hastalar
- sEPO <500 Ü/L ve EUİ'ye yanıtsız, semptomatik anemisi olan hastalar
- Hipometile edici ajanların MDS hastalarında kullanımı ile ilişkili detaylı bilgi için yüksek riskli MDS'de tedavi bölümüne bakınız.

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Düşük riskli MDS tedavisinde allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin (Allo-HKHN) yeri tam olarak belirlenmemiştir. Çoklu moleküler anomalileri olan hastaların, mutasyon taşımayan hastalara göre progresyonsuz ve genel sağkalım oranlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu hastaların ve TP53 mutasyonu olanların yakından izlenmesi, Human leukocyte antigens doku grubu çalışılması ve HKHN'ye yönlendirilmesi önerilebilir (3).

İzole Trombositopenisi Olan Veya Trombositopeni Ön Planda Olan Düşük Riskli MDS Tedavisi

Bu hasta grubunda AZA, desitabin veya uygun hastalarda immünosüpresif tedavi birer tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Blast artışı olmayan düşük riskli hastalarda, diğer tedavilere yanıt alınamayan ağır trombositopeni veya transfüzyon ile kontrol edilemeyen kanama varlığında thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) bir tedavi seçeneği olabilir. Bu amaçla kullanılabilecek preparatlar eltrombopag ve romiplostimdir.

Kemik iliğinde blast oranı ≥%5 olan hastalarda, lösemik blastların proliferasyonunu ve fibrozis gelişimini hızlandırabileceği endişesi ile TPO-RA kullanımından kaçınılmalıdır. MDS'deki megakaryositlerin displastik doğası göz önüne alındığında, immün trombositopeniden daha yüksek dozlarda TPO-RA kullanılması gerektiği açıktır (3,12). Eltrombopag'in MDS'de önerilen dozu 50-300 mg'dir.

TPO-RA'ların MDS tedavisinde FDA onayı yoktur.

Ülkemizde yalnızca eltrombopag mevcut olup düşük riskli MDS'de kullanım onayı yoktur. Ancak klinisyenin tedavi kararına göre kullanılmak istendiğinde endikasyon dışı ilaç onayı alınarak kullanılabilmektedir.

Çoklu Sitopenileri Olan Hastalarda Tedavi

İki veya üç seride sitopenileri olan semptomatik hastaların tedavi seçeneklerini belirlerken belirli patolojik ve/veya klinik özellikler göz önünde bulundurulur.

Başlangıç tedavisi seçenekleri azasitidin, desitabin, veya lenalidomid ya da uygun hedefe yönelik ajanlardan biri olabilir. Bu yaklaşımları karşılaştıran sınırlı çalışma vardır ve tedavi seçimi ilaca ulaşılabilirlik, toksisite profili, maliyet, uygunluk ve hasta tercihine göre belirlenebilir.

Del(5q) olan hastalarda lenalidomid uygun bir seçenektir.

IST'ye yanıt verme olasılığı yüksek olan hastalarda; ATG ile birlikte CsA verilebilir.

Yeni İlaçlar

Luspatercept

Luspatercept, geç evre eritropoezi artırarak MDS'de anemiyi iyileştirebilen bir eritroid olgunlaşma ajanıdır. RS oranı >%15 olan veya >%5 olup SF3B1 mutasyonu taşıyan ve kemik iliği blast oranı <%5 hastalar için luspatercept uygun tedavi seçeneğidir (13).

3 Nisan 2020'de, FDA eritropoezi uyarıcı bir ajanda başarısız olan ve 8 haftadan uzun süre boyunca iki veya daha fazla eritrosit süspansiyonu desteğine ihtiyaç duyan halka sideroblastlı (MDS-RS) veya halka sideroblastlı ve trombositozlu (MDS/MPN-RS-T) myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazmlı çok düşük ila orta riskli myelodisplastik sendromlarda anemi tedavisi için luspatercept-aamt'ı (REBLOZYL, Celgene Corporation) onaylamıştır (14).

Luspatercept henüz ülkemizde onaylı değildir. Henüz endikasyon dışı onay ile kullanımı mümkün değildir ve erken erişim ile ülkemizde kullanılabilmesi çalışmaları halen devam etmektedir.

Tablo 7. Düşük riskli MDS tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç adı	Bulunan pozoloji	Doz	Geri ödeme
Epoetin alfa	EPO: 2000-4000-ve 10.000 IU/mL Flakon	Toplam 60.000 ünite, haftada 3'e bölünerek, yanıta göre doz ayarlanır.	Maksimum haftada 900 IU/kg ödenir.
Darbepoietin	Darbepoietin 50-100-150 mcg 4x0,3 mL enjektör	150 µg/hafta veya 300 µg/14 gün	Maksimum doz haftada 150 µg ödenir.
Lenalidomid	Lenalidomid 5-10-15-25 mg tablet	Lenalidomid 5-10 mg 28 günde 1	Del (5q) pozitif hastalarda lenalidomidin yalnızca 5 ve 10 mg'lik formları en fazla günlük 1x1 dozunda ödenir.
Luspatercept	Luspatercept 25 ve 75 mg Flakon	1mg/kg başlangıç dozu (yanıta göre doz ayarlanır) 3 haftada bir 8 siklus	Ülkemizde yoktur.
ATG	ATG (At kaynaklı), (EQUAGAM 50 mg/mL 5x5 mL ampul) ülkemizde şu an bulunan preparat)	ATG (At kaynaklı), 40 mg/kg, 1-4 gün	Endikasyon dışı ile ödenir.
Azasitidin	AZA 100 mg flk	AZA 75 mg/m^2 subkütan 1-7 gün	Kemik iliği blast oranının %5'in üzerinde artmış olduğunun belirtildiği raporla dirençli anemide ödenir. Düşük riskli MDS'de blast <%5 ise endikasyon dışı başvuru ile kullanılabilir.
Decitabin	Decitabin 50 mg flakon	Decitabin 20 mg/m^2 IV 1-5 gün	Kemik iliği blast oranının %5'in üzerinde artmış olduğunun belirtildiği raporla dirençli anemide ödenir. Düşük riskli MDS'de blast <%5 ise endikasyon dışı başvuru ile kullanılabilir.

MDS: Myelodisplastik sendrom, ATG: Anti-timosit globülin, EPO: Eritropoietin, AZA: Azasitidin

KAYNAKLAR

1. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, Grimfors G, Hesse-Sundin E, Hjorth M, Kanter-Lewensohn L, Linder O, Luthman M, Löfvenberg E, Oberg G, Porwit-MacDonald A, Rådlund A, Samuelsson J, Tangen JM, Winquist I, Wisloff F, 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;120:1037-1046.

2. Schwarz KB, Dear PRF, Gill AB, Newell SJ, Richards M. Effects of transfusion in anemia of prematurity. Pediatr Hematol Oncol 2005;22:551-559.

3. Giagounidis A. Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017:453-459.

4. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, Gercheva-Kyuchukova l, Anagnostopoulos A, Oliva EN, Symeonidis A, Berger MH, Götze KS, Potamianou A, Haralampiev H, Wapenaar R, Milionis I, Platzbecker U. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia 2018;32:2648-2658.

5. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Porta MGD, Invernizzi R, Montgomery SM, Pascutto C, Porwit A, Cazzola M, Hellström-Lindberg E. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2008;26:3607-3613.

6. Sekeres MA, Fu AZ, Maciejewski JP, Ali-Reza Golshayan A. Kalaycio ME, Kattan MW. A Decision analysis to determine the appropriate treatment for low-risk myelodysplastic syndromes. Cancer 2007;109:1125-1132.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Myelodysplastic Syndromes V.2.2020. ©National Comprehensive Cancer Network I.

8. Nordic-Care-Programme) NgMGPhwnoeipn.

9. Jadersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, Hedlund A, Hast R, Schlegelberger B, Porwit A, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. J Clin Oncol 2011;29:1971-1979.

10. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, Enright H, Jones GL, Kell J, Mills J, Mufti G, Parker J, Raj K, Sternberg A, Vyas P, Bowen D, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2014;164:503-525.

11. Gotze KS, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lubbert M, Aul C, Ganser A, Germing U, Hofmann WK. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. Ann Hematol 2010;89:841-850.

12. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 2018;8:47.

13. Santini V: Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2:462-469.

14. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf.

15. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A: Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS. Current and Emerging Strategies. Hemasphere 2019;3:e314.

B- YÜKSEK RİSKLİ MDS'DE TEDAVİ

Yüksek risk grubundaki hastalarda kür sağlama olasılığı ile beraber uzun süreli sağkalıma ulaşmak ve hastalığın doğal seyrini değiştirmek hedeflenmelidir.

Yüksek Riskli MDS'de Tedavi Seçenekleri:

1- Yüksek yoğunluklu tedaviler:

- Allo-HKHN

- AML tedavisine benzer yoğun remisyon indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi

2- Düşük yoğunluklu tedaviler:

-Hipometile edici ajanlar

-Düşük doz kemoterapi

3- Destek tedavisi

Genel Durum Değerlendirmesi Ve Tedaviye Uygunluk Kriterleri

Hastaların Genel İyilik Halini Ve Yüksek Yoğunluklu Tedaviler İçin Uygunluğunu Belirleyebilmek İçin Kullanılabilecek Yöntemler

MDS'li hastalar çoğunlukla ileri yaşta olup, eşlik eden hastalıklar nedeniyle tedaviye uyumda güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Aşağıda yer alan göstergeleri kullanarak eşlik eden hastalıkların mevcudiyet ve şiddetlerinin değerlendirilmesi, MDS hastalarının sağkalımları üzerinde eşlik eden hastalıkların önemli bir prognostik etkisi olduğunu göstermektedir.

I- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

II- Charlson comorbidity index (CCI)

III- Short Physical Performance Battery (SPPB): https://geriatrictoolkit.missouri.edu/SPPB-Score-Tool.pdf

IV- Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI)

Bu yöntemlere göre:

Genel durumu iyi demek için aşağıdakilerden her ikisi de olmalı:

ECOG PS 0 or 1

CCI 0

Genel durumu orta demek için aşağıdakilerden herhangi birisi olmalı

ECOG PS 2

SPPB score 9

CCI 1

Genel durumu kötü (frajil) demek için aşağıdakilerden herhangi birisi olmalı

ECOG PS ≥3

SPPB score <9

CCI >1

HCT-CI:

Allo-HKHN yapılan hastalarda HCT-CI skoru 0, 1,2,3 ve ≥4 olan hastalarda 2 yıllık non-relaps mortalite sırasıyla %14, 22, 19, 41 ve 40 olarak bulunmuştur. Bu nedenle HCT-CI skoru <3 olanlar Allo-HKHN için uygun olarak kabul edilebilir.

HCT-CI/Yaş Bileşik İndeksi:

HCT-CI'ya hasta yaşı da dahil edilerek sonuçları daha iyi tahmin edebilmeyi hedeflemiştir. ≥40 yaş olması durumunda 1 puan eklenmiştir. HCT-CI/yaş bileşik indeks skoru <3 olan hastaların 2 yıllık yaşama şansları %60'tan fazla bulunmuştur.

Yüksek Riskli MDS'de Tedavi Seçenekleri İçin Hasta Uygunluk Kriterleri:

1. Yüksek yoğunluklu tedavilere uygunluk: Genel durumu iyi olan hastaların çoğu ve genel durumu orta olan hastaların bir kısmı uygundur.

2. Düşük yoğunluklu tedavilere uygunluk: Genel durumu orta olan hastaların çoğu ve genel durumu kötü olan hastaların bir kısmı uygundur.

Yüksek Riskli MDS Tedavisinde Temel Yaklaşım

- Tedavi kararı verilirken, hasta, hasta yakınları ve klinisyen birlikte karar vermelidir.

- 60-70 yaş arasındaki hastalar için yaş faktörü tek başına yüksek yoğunluklu tedaviler için kontrendikasyon oluşturmaz.

- Yüksek yoğunluklu tedavi kararı verilirken hastanın genel ve psikososyal durumu, komorbiditeleri, HKHN için verici varlığı, hastanın ve klinisyenin tercihi göz önünde bulundurulmalıdır.

- Hastalığın seyri sırasında da periyodik olarak hedefler tekrar gözden geçirilmelidir.

- Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olmayan (uygun vericisi bulunamayan veya yaş/komorbidite engeli olanlar) hastalarda düşük yoğunluklu tedavi yaklaşımları uygulanır.

- İleri derecede genel durumu kötü (frajil) olan hastalar için sadece destek tedavisi de tercih edilebilir.

- Yüksek riskli MDS olup aynı zamanda 5q delesyonu olan hastalar da yüksek riskli MDS gibi tedavi edilmelidir.

Tedavi Önerileri

- Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda ilk tercih Allo-HKHN'dir. Uygunluk değerlendirilirken yaş sınırı tek başına bir dışlama kriteri olmamalıdır.

- Nakil uygunluk kriterleri nakil merkezlerine göre değişmekle beraber, genellikle nakil adayı hastaların kardiyak, pulmoner, hepatik ve renal fonksiyonları normal olmalıdır ve ECOG performans durumları ≤2, HCT-CI skoru <3 olmalıdır.

- Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan ancak Allo-HKHN istemeyen ya da vericisi olmayan hastalarda akut myeloid lösemi (AML) tedavisine benzer remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi tercih edilebilir.

- Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan ancak kötü sitogenetik risk faktörleri (ör: monozomi 7, del7q, ≥3 kromozomal anormallik veya TP53 mutasyonu gibi) bulunan hastalarda yoğun kemoterapi ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlanamaması nedeniyle tek başına AML tedavisine benzer remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi önerilmez.

- Düşük yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda hipometile edici ajanlar (HMA) tercih edilir.

- Düşük yoğunluklu tedaviler için uygun olan hastalarda sitogenetik özellikler uygunsa hedeflenebilir tedaviler endikasyon dışı kullanılabilir.

Yüksek Yoğunluklu Tedaviler

Allo-HKHN

- Yüksek riskli MDS hastaları için potansiyel kür şansı ile birlikte en yüksek uzun dönemli sağkalım şansı sunar.

- Etkinliği hazırlama rejiminde kullanılan KT ve graft versus tümör etkisi iledir.

- Akut veya kronik graft versus host hastalığı, ciddi tedavi ilişkili mortalite, fırsatçı enfeksiyonlar ve kronik sitopeniler gibi riskleri vardır.

- Yüksek yoğunluklu tedavi için uygun hastaların çoğunluğunda direkt Allo-HKHN önerilir.

- Vericisi hazır olan, blast artışı olmayan hastalarda en kısa zamanda Allo-HKHN yapılmalıdır.

- IPSS'ye göre orta I risk grubunda olan genç, tedaviye yanıtsız ve semptomatik hastalarda da tercih edilebilir

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Öncesinde Tedavi

Nakil öncesi hastalık yükünü azaltmak için sitoredüktif köprü tedavisinin verilme gerekliliği konusu tartışmalıdır. Bu tedavi yaklaşımlarını değerlendiren randomize bir çalışma yoktur. Ancak, meta-analizlerde öncesinde köprü tedavisi verilmeden yapılan erken

nakil ile yaşam beklentisi ve yaşam kalitesinin daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Allo-HKHN öncesi şu durumlarda sitoredüktif tedavi önerilir:

- Verici taraması 2-3 aydan daha uzun sürecekse,

- Periferik kanda ya da kemik iliğinde blast oranı ≥%10 ise ve bu durumda özellikle de myeloablatif nakil yapılmayacaksa (örneğin >65 yaş hastalar için).

Hipometile edici ajanlardan herhangi birisi tercih edilebilir. Bu amaçla 2-4 kür kullanılır.

Kötü Sitogenetik özelliklerden herhangi birisi olmayanlar için AML benzeri remisyon indüksiyon kemoterapisi verilebilir (ör: monozomi 7, del7q, ≥3 kromozomal anormallik veya TP53 mutasyonu gibi).

Allo-HKHN öncesi sitoredüktif tedavi seçenekleri arasında nakil sonuçları açısından bir üstünlük gösterilememiştir. Retrospektif değerlendirmeler sitoredüktif yoğun kemoterapi ile HMA arasında nakil sonrası sağkalım oranları açısından bir fark gösterememiştir. Ancak bu ajanlar, erken transplantasyon yerine veya yanıt kaybı ya da hastalık progresyonuna kadar transplantı geciktirecek şekilde kullanılmamalıdır.

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Hazırlama Rejimi

Standart bir hazırlama rejimi yoktur.

- ≤65 olan hastalar için myeloablatif hazırlama rejimi önerilir.

- > 65 yaş olan hastalar için azaltılmış yoğunluklu veya non-myeloablatif hazırlama rejimleri tercih edilir.

- Azaltılmış yoğunluklu rejimlerle kıyaslandığında myeloablatif rejimlerle relaps oranı daha düşükken relaps dışı mortalite ise toksisite nedeni ile daha fazladır. Bu nedenle relaps riski yüksek olan kötü sitogenetik özelliklerin varlığında hastanın performans durumu da uygunsa myeloablatif hazırlama rejimi tercih edilebilir.

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli için Verici Kök Hücre Kaynağı Tercihi

- Uyumlu akraba ya da uyumlu akraba dışı verici kullanılabilir.

- Uyumlu akraba verici için periferik ya da kemik iliği kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir.

- Uyumlu akraba dışı vericide ise uzun dönemli toksisite daha az olduğu için kök hücre kaynağı olarak kemik iliği tercih edilir.

- Yaşlı vericilerde potansiyeli belirlenmemiş klonal hematopoez riski fazla olduğundan genç vericiler tercih edilir.

- Tecrübeler az olmakla birlikte alternatif verici kaynakları da (haploidentik veya umblikal kord kanı vericisi) kullanılabilir.

AML Benzeri Remisyon İndüksiyonu Ve Konsolidasyon Kemoterapisi

Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olan yüksek riskli MDS hastalarında AML benzeri remisyon indüksiyonunda kullanılan tedaviler:

- 7+3 tedavisi (Sitarabin ve daunorubisin) (hastanın yaşına, genel durumuna, genetik özelliklerine göre modifiye edilebilir)

- CPX-351 (liposomal sitarabin/daunorubicin)

AML Benzeri Remisyon İndüksiyonu Ve Konsolidasyon Kemoterapisi Kimlerde Tercih Edilir

- Yüksek yoğunluklu tedaviye uygun olup Allo-HKHN için uygun olmayan (verici yokluğu veya hasta tercihi gibi sebeplerle) hastalarda direkt tedavi amacı ile kullanılabilir.

- Blast oranı >%10 olan hastalarda Allo-HKHN öncesi blast yükünü azaltmak amacı ile verilebilir. Özellikle myeloablatif hazırlama rejimi almayacaklarda bu yaklaşım daha önemlidir.

- Genetik olarak yüksek riskli hastalarda sonuçlar iyi olmadığından tek başına AML benzeri remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon kemoterapisi önerilmez.

Postindüksiyon Tedavi:

İndüksiyon sonrası hücrelerin toparlanması ile birlikte kemik iliği değerlendirmesi önerilir:

- Tam remisyona ulaşılmış ve minimal kalıntı hastalığı negatif ise Allo-HKHN ya da konsolidasyon kemoterapisi ile devam edilmesi önerilir. Sadece gözlem önerilmez.

- Tam remisyon elde edilmemişse ya da minimal kalıntı hastalığı pozitif ise Allo-HKHN veya HMA veya hedeflenebilir tedaviler önerilir.

Düşük Yoğunluklu Tedaviler

Hipometile Edici Ajanlar

Bu amaçla AZA ve desitabin kullanılmaktadır.

Bir faz III çalışmada AZA'nın standart kemoterapi veya destek tedavisine karşı lösemiye dönüşüm riskini azalttığı, lösemisiz sağkalım ve genel sağkalımı uzatma açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Decitabin'in ise destek tedavisine göre progresyonsuz sağkalımı uzattığı, lösemi dönüşüm riskini azalttığı ancak genel sağkalım ve lösemisiz sağkalım üzerinde önemli bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir.

Azasitidin

AZA tedavisi yaşam beklentisi 3 aydan daha uzun olan yüksek risk MDS hastalarında aşağıdaki durumlarda kullanılmalıdır.

- Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olmayan yüksek riskli MDS hastalarında

- Allo-HKHN planlanan hastalarda "köprü" tedavisi olarak

- Nadiren IPSS sınıflamasına göre orta I olup ağır sitopenileri olan ve standart tedavilere yanıtsız hastalarda (Ülkemizde bu durum için geri ödeme ve endikasyonu yoktur).

- Düşük yoğunluklu tedavi kararı verilen kötü sitogenetik özelliği olmayan hastalarda AZA tedavisinin yaşam süresini uzattığı gösterildiği için tercih sebebi olabilir.

AZA Dozu:

75 mg/m^2 deri altı, 1-7 gün, 28 günde bir tekrarlanır.

Hastanın klinik özellikleri ve kliniklerin çalışma koşulları göz önünde bulundurularak alternatif doz şemaları uygulanabilir, yanıt oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak sağkalım avantajı sadece 7 günlük tedavi tablosu ile gösterilmiştir.

Alternatif tedavi şemaları:

- 5-2-2 rejimi (Cumartesi ve pazar günleri tedavi uygulanmaz, son iki doz izleyen haftanın ilk 2 günü verilir)

- 50 mg/m^2/gün dozunda 5-2-5 rejimi (tedavi 10 gün sürer, cumartesi ve pazar günleri tedavi uygulanmaz)

- 75 mg/m^2/gün, beş gün süreyle

AZA Uygulama Biçimi:

1. Önerilen kullanım şekli deri altı uygulamadır.

Deri altı uygulama:

a. Bir flakon 100 mg AZA içerir. 4 mL enjeksiyonluk su ile hazırlama sonrası elde edilen süspansiyon 25 mg/mL AZA içerir.

b. Sulandırılmış AZA; üst kol bölgesi, uyluk ya da karına subkütan olarak enjekte edilmelidir. Enjeksiyon yerleri dönüşümlü olarak değiştirilmelidir.

c. Yeni enjeksiyonlar bir öncekinden en az 2,5 cm uzağa yapılmalı ve kesinlikle hassasiyet, çürük, kızarıklık ya da sertleşme olan bölgelere uygulanmamalıdır.

d. Sulandırıldıktan sonra süspansiyon filtre edilmemelidir. Hastaya 100 mg'nin üzerinde bir doz verilecekse süspansiyon iki eşit parçaya bölünerek farklı bölgeye enjekte edilmelidir.

e. Profilaktik önlemlere rağmen deri altı uygulamada lokal ciddi yan etkiler gözlenirse intravenöz (IV) olarak uygulanabilir (ülkemizde IV uygulama için endikasyon yoktur).

IV uygulama:

a. IV uygulamada sulandırma solüsyonu olarak izotonik veya Ringer laktat (50-100 mL) kullanılmalıdır.

b. %5 dekstroz ile geçimsizdir.

c. Uygulama süresi 10-40 dakikadır.

d. Hazırlanan solüsyon 1 saat içinde tüketilmelidir.

AZA Yanıtının Değerlendirilmesi:

1. Yanıt değerlendirmesi en erken 4. ayda yapılmalıdır.

a. Dördüncü kür sonu yapılan değerlendirmede yanıt elde edilememiş ancak hastalık stabil seyrediyorsa iki kür daha tedaviye devam edilebilir.

b. Hastalık ilerlemesi varsa tedavi sonlandırılır.

c. Tedaviye yanıt veren hastaların çoğunda yanıt altı kür tedavi ile elde edilirse de çoğunda en iyi yanıt elde edilmesi 12 kürü bulmaktadır. Bu nedenle hastalık ilerlemesi olmadıkça en az altı kür uygulanmadan tedaviye direnç kararı verilmemelidir.

d. Klinik ve laboratuar izlemde ilerlemesi olduğu düşünülen hastalarda ilk dört kürden önce kemik iliği değerlendirmesi ve tedavi değişikliği kararı verilebilir.

2. 4-6 kür sonunda yanıt alınan hastalarda aşağıdaki durumlar gelişene kadar tedavi sürdürülür.

a. Hastalık ilerlemesine kadar

b. Ciddi bir yan etki gelişene kadar.

AZA Kullanımında Yan Etki Takibi:

1. En sık görülen yan etki hematolojik toksisitedir. Hastanın klinik durumu göz önüne alınarak düzenli kan sayım takibi yapılmalıdır. Her tedavi öncesi mutlaka kan sayımı yapılmalıdır.

2. Aşağıda AZA'nın kan sayım değerlerine göre doz ayarlama ilkeleri özetlenmiştir. Sitopenilerin primer hastalık ile ilişkili olduğu düşünülüyorsa doz ayarlamasına gerek yoktur.

3. Tedavi başlangıcında MNS ≥1.500/mm^3 ve trombosit sayısı ≥75.000/mm^3 olan olgularda Tablo 1'deki gibi doz ayarlaması gerekmektedir.

Tablo 1. Tedavi başlangıcında MNS ≥1.500/mm^3 ve trombosit sayısı ≥75.000/mm^3 olan olgularda doz ayarlaması

En düşük değerler		**Sonraki kürde gerekli doz (%)**
MNS (mm^3)	Trombosit(mm^3)	
<500	<25.000	50
500-1.000	25.000-50.000	67
>1.500	>50.000	100

Tedavi başlangıcında MNS <1.500/mm^3 veya trombosit sayısı <75.000/mm^3 olan olgularda ise doz ayarlaması Tablo 2'deki gibi düzenlenmelidir.

4. Tedavi sırasında ağır nötropenik ateş gelişen hastalarda G-CSF uygulaması düşünülmelidir.

5. Ağır enfeksiyöz bir süreçten geçen hastada bir sonraki siklusta sekonder profilaksi olarak G-CSF ile birlikte kinolon grubu antibiyotik ve/veya antifungal ilaçlar kullanılabilir.

6. Sık izlenen enjeksiyon yeri reaksiyonları için sıcak kompres, antihistaminikler, steroidler, topical steroidler uygulanabilir.

*** Lokal reaksiyon gelişen hastalarda IV uygulama denenebilir.**

Güncel Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ülkemizde MDS' de görülen dirençli anemi tedavisinde AZA kullanım ilkeleri:

a. Kemik iliği blast oranının %5'in üzerinde artmış olduğunun belirtildiği, içinde en az bir hematoloji uzmanının bulunduğu 6 ay süre ile geçerli sağlık kurulu raporu ile 18 yaş üstü hastalarda kullanılmak üzere hematoloji uzmanı tarafından en fazla birer aylık tedavi miktarında reçete edilebilir.

b. Azasitidini 6 siklus alan hastalarda yanıt değerlendirilmesi yapılır. Tedaviye başlandığındaki ilk değerine göre blast oranında %50'den daha fazla azalma olmayan hastalarda tedavi kesilir.

c. Blast oranı tedaviye başlandığındaki ilk değerine göre %50 ve daha fazla azalan hastalarda bu durumu belirten 3'er ay süreli rapor düzenlenerek progresyona kadar tedaviye devam edilebilir.

Tablo 2. Tedavi başlangıcında MNS <1.500/mm^3 veya trombosit sayısı <75.000/mm^3 olan olgularda doz ayarlaması

	Kan değerleri düşük saptandığında kemik iliği biyopsisinde hücresellik oranı (%)		
Tedavi başlangıcına göre lökosit ve trombosit sayısında azalma (%)	30-60	15-30	<15
	Sonraki kürdeki doz (%) *, **		
50-70	100	50	33
>75	75	50	33

*Ağır sitopenileri ve kötü sitogenetiği olan, artmış blastlı MDS hastalarında sepsis gibi yaşamı tehdit edici durumlar dışında doz modifikasyonu önerilmez ve aynı dozda devam edilir.
**İlk üç siklus sırasında doz azaltmak yerine tedaviyi ertelemek tercih edilebilir.
MDS: Myelodisplastik sendrom, MNS: Mutlak nötrofil sayısı

Desitabin

Desitabin endikasyonları aşağıdaki biçimdedir.

- Yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olmayan yüksek riskli MDS hastalarında

- Allo-HKHN planlanan hastalarda "köprü" tedavisi olarak,

- Nadiren IPSS sınıflamasına göre orta I olup ağır sitopenileri olan ve standart tedavilere yanıtsız hastalarda (Ülkemizde bu durum için geri ödeme ve endikasyonu yoktur),

- Düşük yoğunluklu tedavi kararı verilen TP53 gibi kötü sitogenetik özelliği olan hastalarda etkinliği gösterildiği için tercih sebebi olabilir.

Desitabin Dozu:

20 mg/m^2 IV, bir saatlik infüzyon, 1-5. gün, 28 günde bir tekrarlanır.

Alternatif doz şemaları uygulanabilir, yanıt oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir: 15 mg/m^2 IV, 3 saatlik infüzyon, 8 saatte bir (günde 3 kez), 1-3. gün, 6 haftada bir tekrarlanır.

Desitabin Uygulama Biçimi:

50 mg desitabin 10 mL 50-250 mL %0,9 sodyum klorür, %5 dekstroz veya laktatlı ringer solüsyonu içinde sulandırılmalıdır (ilaç 0,1-1,0 mg/mL dilüsyona seyreltilmelidir).

Desitabin Yanıtının Değerlendirilmesi:

Yanıt değerlendirmesi aşikar bir progresyon olmadıkça 4-6 kür sonra yapılmalıdır.

Hastalık ilerlemesi olmadıkça en az dört kür uygulanmadan tedaviye direnç kararı verilmemelidir.

Hematolojik düzelme olmasa bile hastalığın ilerlemesine kadar tedaviye devam edilir.

Hematolojik Toksisite

Tedavi küründen sonra hematolojik toparlanma (MNS en az 1.000/mm^3, trombosit sayısı en az 50.000/mm^3) 6-8 hafta arasında gerçekleşir. Eğer sonraki tedavi kürü 2 haftadan fazla gecikirse: Decitabin dozu azaltılabilir.

- Hematolojik toparlanma süresi 8 haftayı aşarsa hastalık ilerlemesinin tespiti için kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır.

- Hastalık ilerlemesi saptanmazsa, sonraki kür 2 hafta daha geciktirilerek 8 haftada bir sürdürülür.
- Doz sonraki tedavi kürlerinde aynı kalabilir veya değiştirilebilir.

Hematolojik Olmayan Toksisite

Şu durumlarda toksisite düzelinceye kadar desitabin tedavisi kesilir.

- Serum kreatinin ≥2 mg/dL,
- Serum ALT veya total bilirubin normal üst sınırın 2 katı veya üstüne çıkarsa
- Ağır enfeksiyonlarda

Güncel Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ülkemizde MDS'de görülen dirençli anemi tedavisinde desitabin kullanım ilkeleri:

a. Kemik iliği blast oranının %5'in üzerinde artmış olduğunun belirtildiği, içinde en az bir hematoloji uzmanının bulunduğu 4 ay süre ile geçerli sağlık kurulu raporu ile 18 yaş üstü hastalarda kullanılmak üzere hematoloji uzmanı tarafından en fazla birer aylık tedavi miktarında reçete edilebilir.

b. 4 siklus alan hastalarda yanıt değerlendirilmesi yapılır. Blast oranı %5 ve altına inen hastalar ile tedaviye başlandığındaki ilk değerine göre blast oranında %50'den daha az azalma olan hastalarda tedavi kesilir.

c. Blast oranı tedaviye başlandığındaki ilk değerine göre %50 ve daha fazla azalan (ancak Blast oranı %5'in üstünde kalan) hastalarda bu durumu belirten yeni bir rapor düzenlenerek yalnızca 3 siklus daha tedaviye devam edilir.

d. Relaps olan hastalarda başlama kriterlerine uygun olarak tedaviye tekrar başlanabilir.

e. Decitabin, yukarıdaki koşullarda 4 haftada bir 5 günlük sürede (20 mg/m^2/gün) toplam 100 mg/m^2'yi geçmeyecek şekilde kullanılır.

f. AZA ve decitabin birlikte kullanılamaz.

Günümüze kadar AZA ve desitabini başa baş karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle AZA ile sağkalımda uzama sağlanması verileri temel alınarak başlangıç tedavisinde AZA'nın, Desitabine tercih edilmesi önerilmektedir.

Düşük Doz Sitozin Arabinozid

Yüksek doz tedavi için uygun olmayan semptomatik hastalarda kullanılabilir.

10-30 mg/m^2 gün dozunda subkütan yolla, 2-8 haftada bir uygulanabilir. Yanıt elde edilen hastalarda progresyon gözlenene kadar devam edilebilir.

Destek Tedavisi

Yüksek riskli MDS hastalarına aldıkları hastalık modifiye edici ilaçlardan bağımsız olarak gerekli tüm destek tedavileri verilmelidir.

Destek tedavisi diğer bölümlerde detaylıca anlatılmıştır.

Tablo 3. Yüksek riskli MDS'de tedavi seçenekleri, avantaj ve dezavantajları

			Avantajı	Dezavantajı
Yüksek yoğunluklu tedaviler	Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli	Myeloablatif veya düşük yoğunluklu hazırlama rejimli	Kür şansı En uzun yaşam süresi artışı	Tedavi ilişkili mortalite GVHD enfeksiyon sitopeniler
	AML benzeri remisyon indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi	7+3 kemoterapisi veya CPX-351	Yaşam süresi artışı	Ciddi toksisite enfeksiyon kötü sitogenetik risk faktörü varlığında tek başına etkisiz
Düşük yoğunluklu tedaviler	Hipometile edici ajanlar	Azasitidin desitabin	Yaşam süresi katkısı toksisite düşük yaşam kalitesi artışı semptomların azaltılması	Sitopeniler yaşam süresi katkısı düşük kür sağlamaz
	Düşük doz kemoterapi	Düşük doz sitarabin	Kısmi hematolojik iyileşme	Yaşam süresi katkısı yok

GVHD: Graft versus host hastalığı, AML: Akut myeloid lösemi

Tablo 4. Uluslararası çalışma grubu MDS yanıt kriterleri (IWG)

Uluslararası çalışma grubu yanıt kriterleri		
Kategori	Orijinal ≥2 ay korunmalı	Modifiye edilmiş ≥4 hafta korunmalı
Tam yanıt Kemik iliği	<%5 blast; displazi yok, tüm hücre serilerinde normal matürasyon	<%5 blast; tüm hücre serilerinde normal matürasyon
Tam yanıt Periferik kan	Hb ≥11 g/dL; Mutlak nötrofil sayısı ≥1.500/m^3; Platelet sayısı ≥100.000/mm^3; %0 blast; displazi yok	Hb ≥11 g/dL; Mutlak nötrofil sayısı ≥1.000/mm^3; Trombosit sayısı ≥100.000/mm^3; %0 blast; kemik iliğinde tam yanıta ilave olarak hematolojik iyileşme
Kısmi yanıt	Blast oranın ≥50'den fazla azalması (veya FAB sınıflamasına göre bir alt kategoriye inmesi) Diğer özellikler tam yanıt ile benzer	Blast oranın ≥50'den fazla azalması (kemik iliğinde halen %5'ten fazladır) Diğer özellikler tam yanıta benzer
Uluslararası çalışma grubu hematolojik yanıt kriterleri		
Kategori	Tedavi öncesi	Uluslararası çalışma grubu yanıt kriterleri (modifiye edilmiş) (≥8 hafta)
Eritroid (HI-E)	Hb <11 g/dL	Hb ≥1,5 g/dL yükselmesi Tedavi öncesi 8 hafta boyunca, Hb ≤9 g/dL iken, verilen ES transfüzyonu sayısının, tedavi altındaki 8 haftada 4 ünite veya daha fazla azalması
Platelet (HI-P)	<100.000/mm^3	≥30.000/m^3 artış (tedavi başında >20.000/m^3 ise) tedavi başında <20.000/m^3 ise ≥%100 artışla 20.000/mm^3'ün üzerine çıkması
Nötrofil (HI-N)	< 1.000/mm^3	≥%100 artış ve >500/μL olması
Hematolojik yanıt sonrasında progresyon/ relaps		Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası; Granülosit ve trombosit sayısında maksimum yanıt düzeyinden ≥%50 düşme; Hgb ≥1,5 g/dL'den fazla azalma; transfüzyon bağımlılığı

MDS: Myelodisplastik sendrom, Hb: Hemoglobin, ES: Eritrosit süspansiyonu

Relaps Veya Refrakter Olan Yüksek Riskli MDS Hastalarında Tedavi

- Allo-HKHN sonrası devam eden veya azalan mix kimerizm durumunda profilaktik donör lenfosit infüzyonu (DLI) yapılması önerilir.

- Allo-HKHN sonrası relaps olan hastalarda tedavi seçenekleri; destek tedavisi, düşük yoğunluklu tedaviler, HMA veya yoğun kemoterapiler, veya DLI ve ikinci nakil'den oluşur.

- DLI ve AZA kombinasyonu Allo-HKHN sonrası relaps olan hastalarda 2 yıllık %66 civarında sağkalım oranı ile uygun bir seçenek olabilir.

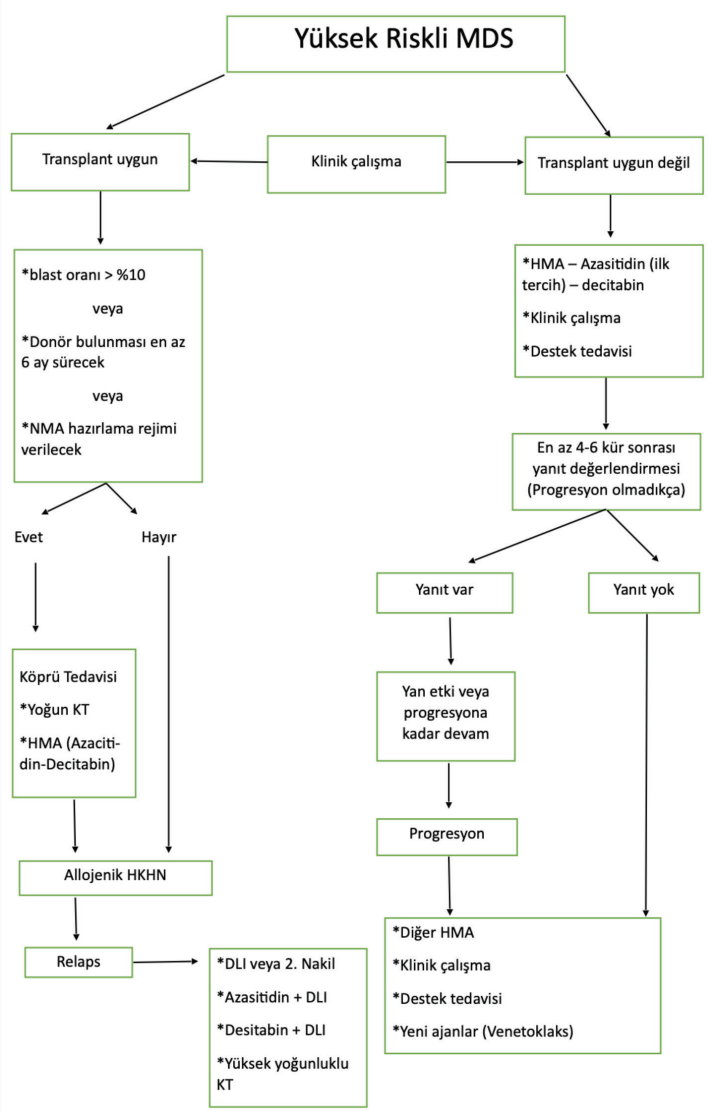
- Allo-HKHN sonrası relaps olan hastalarda remisyon süresi 6 aydan uzun ise DLI ve/veya 2. nakil önerilir.

HMA Sonrası Relaps Olan Yüksek Riskli MDS Hastalarında Tedavi Ve Öneriler

Diğer HMA'nın kullanılması küçük bir hasta grubunda geçici bir yanıt sağlayabilir.

HMA sonrası relaps olan ve yüksek yoğunluklu tedaviler için uygun olmayan yüksek riskli MDS hastalarında FDA onaylı herhangi bir tedavi seçeceği yoktur.

Bununla birlikte daha önce tedavi almamış ileri yaş AML hastalarında FDA venetoclax + HMA tedavisini onaylamıştır. Buna istinaden HMA sonrası relaps gelişen hastalarda endikasyon dışı onayı ile venetoclax tek başına veya HMA ile birlikte kullanılabilir.



Şekil 1. Yüksek riskli MDS'de tedavi algoritması

KAYNAKLAR

1. Fenaux P, Haase D, Sanz G, Santini GF, Buske C, Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014:25;iii57-iii69
2. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical Application And Proposal For Modification Of The International Working Group (IWG) Response Criteria In Myelodysplasia. Blood 2006;108:419–425.
3. https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-mds-web-algorithm.pdf
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
5. https://nmds.org/index.php/guidelines/92-guidelines-to-patient-management-of-myelodysplastic-syndromes-and-chronic-myelomonocytic-leukemia-8th-update
6. Steensma, D.P. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. Blood Cancer Journal 2018:8:47.
7. Choi EJ, Lee JH, Lee JH, Park HS, Ko SH, Seol M, Lee YS, Kang YA, Jeon M, Lee KH. Treatment and clinical outcomes of patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Blood Res. 2018;53:288-293
8. de Witte T, Bowen D, Robin D, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, Mufti GJ, Pierre Fenaux P, Guillermo Sanz G, Martino R, Alessandrino EP, Onida F, Symeonidis A, Passweg J, Kobbe G, Ganser A, Platzbecker U, Finke J, van Gelder M, van de Loosdrecht AA, Ljungman P, Stauder R, Volin L, Deeg HJ, Cutler C, Saber W, Champlin R, Giralt S, Anasetti C, Nicolaus Kröger N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:1753-1762.
9. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, G Bug, L Uharek, Luft T, Giagounidis A, Zohren F, Bruns I, Wolschke C, Rieger K, Fenk R, Germing U, Haas R, Kröger N, Kobbe G. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia 2013;27:1229-1235.
10. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, Bhatia S, Ostronoff F, Deeg HJ, Syrjala KL, Estey E, Maloney DG, Appelbaum FR, Martin PJ, Storer BE. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2014;32:3249-3256.

11. Guièze R, Damaj G, Pereira B, Robin M, Chevallier P, Michallet M, Vigouroux S, Beguin Y, Blaise D, Cheikh JE, Roos-Weil D, Thiebaut A, Rohrlich P, Huynh A, Cornillon J, Contentin N, Suarez F, Lioure B, Mohty M, Maillard N, Clement L, François S, Guillerm G, Yakoub-Agha I. Management of Myelodysplastic Syndrome Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:240-247.

12. Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, Marin JRC, Espigado I, Solano C, Ferrà C, García-Noblejas A, Jimenez S, Sampol A, Yañez L, García-GutiérrezV, Pascual MJ, Moraleda JM, Valcarcel DV, Sanz MA, Carreras E, Duarte RF. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:584-588.

13. Gil-Perez A, Montalban-Bravo G. Management of myelodysplastic syndromes after failure of response to hypomethylating agents. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719847059. doi: 10.1177/2040620719847059

14. Schroeder T, Rautenberg C, Krüger W, Platzbecker U, Bug G, Steinmann J, Klein S, Hopfer O, Nachtkamp K, Kondakci M, Geyh S, Haas R, Germing U, Bornhäuser M, Kobbe G. Treatment of relapsed AML and MDS after allogeneic stem cell transplantation with decitabine and DLI-a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group. Ann Hematol 2018;97:335-342.

15. Gil-Perez A, Montalban-Bravo G. Management of myelodysplastic syndromes after failure of response to hypomethylating agents. Ther Adv Hematol 2019;10:2040620719847059. doi:10.1177/2040620719847059

C- DESTEK TEDAVİLERİ

Transfüzyon

Eritrosit Süspansiyonu

Hem anemiye ait semptomların giderilmesinde hem de hayat kalitesinin artırılmasında ES kullanımı önerilir. Fakat halen MDS'de transfüzyon için bir eşik değeri (kısıtlanmış veya serbest transfüzyon) bulunmamaktadır ve transfüzyonla hedeflenen hemoglobin değerine ait tartışmalar da devam etmektedir. Bu yüzden günümüzde transfüzyon endikasyonu hasta yaşı, semptomları ve eşlik eden komorbiditelere göre izleyen hekim tarafından belirlenir. Pek çok merkezde asemptomatik hastada transfüzyon için eşik hemoglobin değeri 8 gr/dL olarak kabul edilmektedir. Transfüzyon sınırı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1). Allo-HKHN adayı hastalarda ES ışınlanmalıdır.

Tablo 1. ES transfüzyon sınırı

Komorbidite	Hb (g/dL)
Yok	8
Var	10

Hb: Hemoglobin

Trombosit Süspansiyonu

Trombositopenik MDS hastalarında kanama varlığında trombosit süspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir. Kanaması olmayan hastalarda ise trombosit transfüzyonu sıklığı ve sınırı hastayı izleyen hekim tarafından belirlenmelidir. Günümüzde kanaması olmayan hastalarda sıklıkla trombositlerin <10.000/mm^3 olması halinde transfüzyon önerilmektedir. Bu değerin üzerinde transfüzyon önerilmez. Havuzlanmış trombosit süspansiyonu yerine aferez trombosit süspansiyonu kullanılması tercih edilebilir.

Demir Şelasyonu

Son yıllarda MDS'de demir şelasyonunun olumlu etkilerini gösteren çalışmalar artmıştır. Özellikle düşük-orta risk grubundaki

MDS hastalarında hem genel hem de olaysız sağkalımın uzadığı ve hematopoezin iyileştiği gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyon sıklığını ve şiddetini azaltabileceği yönünde de çalışmalar yayınlanmıştır. Bu yüzden demir şelasyonu aşağıda belirtilen koşullarda uygulanır.

- Yaşam beklentisi bir yılın üzerinde olan ve transfüzyona bağımlı düşük ve orta-1 risk grubundaki hastalarda düşünülmelidir.

- Serum ferritin >1.000 mcg/L veya toplam 20 Ü ES transfüzyonu sonrası başlanmalıdır.

- Allo-HKHN adayları demir birikiminin prognostik riski göz önüne alınarak demir yüklenmesini önleyici şelasyon tedavisi erken dönemde düşünülmelidir.

Deferroksamin

Ülkemizde 500 mg'lik flakonlar halinde bulunmaktadır. Transfüzyonel demir yüklenmesinde monoterapide endikasyonludur. Geri ödemede endikasyon uyumu aranmaktadır.

Tedavi şeması:

- Serum ferritin düzeyine göre önerilen başlangıç dozları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Serum ferritin düzeyine göre önerilen DFO başlangıç dozları

Serum ferritin düzeyi	Önerilen DFO dozu
<2.000 mcg/L	25 mg/kg/gün
2.000-3.000 mcg/L	35 mg/kg/gün
>3.000 mcg/L	55 mg/kg/gün maksimum

- Doz: 20-60 mg/kg deri altı infüzyon, 8-12 saat /5-7 gün

- Düzenli uygulamada, ağır demir yükü olan hastalar dışında ortalama 50 mg/kg/gün dozların aşılması önerilmez.

- Her transfüzyon öncesi 4-5 gün, 6-10 g ev pompaları ile

- 24 saatlik kesintisiz infüzyon özellikle ferritin >2.500 mcg/L ve ağır kardiak hastalık varsa

- Kısa sürede serum ferritin düzeyi 1.500 mcg/L altına düşerse DFO dozu azaltılmalı ve 25 mg/kg üzerine çıkmamalıdır.

- Vitamin C 2-3 mg/kg/gün DFO tedavisinden 4 hafta sonra demir atılımını düzenlemek için başlatılır.

Deferasiroks

Ülkemizde deferasiroks (DFX), suda dağılabilen tablet ve film kaplı tablet olmak üzere iki formda bulunur. Suda dağılan tablet formları 125, 250 ve 500 mg'lik formlar halindedir ve film kaplı tabletlerin 90, 180 ve 360 mg'lik formları ile eşdeğerdir. Kronik demir yüklenmesinin tedavisinde endikasyonludur. Geri ödemede endikasyon uyumu aranmaktadır.

DFX aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır.

- Böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirens <40 mL/dak)

- Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda

Uygulama

- Tedavi ile hedeflenen serum ferritin değeri <1.000 mcg/L olmalıdır.

- Etkin doz suda dağılan tablet formu için ≥20 mg/kg/gün ve önerilen en yüksek doz 40 mg/kg/gündür. Film kaplı tablet formu için ≥14 mg/kg/gün ve önerilen en yüksek doz 28 mg/kg/gündür.

- Film kaplı tablet formu her gün aynı saatte aç karnına veya hafif bir öğünle birlikte alınabilir.

- Suda dağılan tablet formu, su, elma suyu veya portakal suyunda eritilerek kullanılır. Gıdalar ile etkileşim riski nedeniyle yemeklerden en az yarım saat önce ve tercihen akşamları alınmalıdır.

Başlangıç Dozu

Transfüzyon sıklığına göre kullanılması önerilen DFX başlangıç dozları aşağıdaki Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Transfüzyon sıklığına göre DFX başlangıç dozları		
ES transfüzyonu	**Film kaplı tablet**	**Suda dağılan tablet**
>4 ünite/ay ES Transfüzyonu	21 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün
2-4 ünite/ay ES transfüzyonu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün
<2 ünite/ay ES transfüzyonu	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün

DFX: Deferasiroks, ES: Eritrosit transfüzyonu

Hafif böbrek yetmezliği ve hafif-orta karaciğer yetmezliğinde başlangıç dozu Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hafif böbrek yetmezliği ve hafif-orta karaciğer yetmezliğinde DFO başlangıç dozları	
Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması	**Önerilen doz**
Hafif (Child-Pugh A)	Doz ayarlamasına gerek yoktur
Orta (Child-Pugh B)	Başlangıç dozu %50 azaltılır
Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması	
Kreatinin klirens 40-60 mL/Dk	Başlangıç dozu %50 azaltılır

Doz Ayarlamaları

Doz artırılması ve azaltılması; film kaplı tablet formu için 3,5-7 mg/kg/gün ve suda dağılan tablet formu için 5-10 mg/kg/gün dozunda basamaklar halinde ve 3-6 ayda bir yapılmalıdır.

İlaç Etkileşimleri

DFX'in antikoagulanlarla, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlarla, steroid veya oral bifosfanatlarla birlikte kullanımında gastrointestinal kanama riskini artırabilir. Yakın izlem önerilir.

Diğer ilaç etkileşimleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. DFX ilaç etkileşimleri

İlaçlar	DFX ile birlikte;
Alüminyum içeren antiasitler	Kullanımından kaçınılmalıdır
CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlar (siklosporin, simvastatin, hormonal doğum kontrol hapları, bepridil, ergotamin)	Kullanımda CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların azalmış etkililiği açısından yakın izlem önerilir
CYP2C8 ile metabolize olan ilaçlar (paklitaksel, repaglinid)	Repaglinid etkisinde artışa yol açabildiğinden yakın kan şekeri takibi önerilir
CYP1A2 ile metabolize olan ilaçlar (teofilin, klozapin, tizanidin)	Kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanımı zorunlu ise bu ilaçların dozu azaltılmalı ve toksisite açısından yakın takip edilmelidir
UGT indükleyici ilaçlar (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir)	Kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanımı zorunlu ise DFX dozunda azalmaya neden olacağından DFX dozunun artırılması düşünülmelidir
Safra asidi sekestre ettiren ilaçlar (kolestiramin, kolesevelam, kolestipol)	Kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanımı zorunlu ise DFX dozunda azalmaya neden olacağından DFX dozunun artırılması düşünülmelidir

DFX: Deferasiroks

Takip

- Tedavi etkinliği 3'er aylık aralıklarla serum ferritin düzeyi ile takip edilmelidir.

- Serum ferritin düzeyinin 500-1.000 mcg/L aralığında tutulması hedeflenmelidir.

- Serum ferritin <500 mcg/L olan hastalarda tedaviye ara verilmelidir.

- Transfüzyon gereksiniminin devamı halinde şelasyon tedavisi sürdürülür.

Suda Dağılan Tablet Formunda DFX Kullanımında Karşılaşılan Sorunlar Ve Çözüm Önerileri

- Gastrointestinal sistem yan etkileri (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) görülen hastalarda doz azaltılarak tedaviye devam edilmeli, tolere edilen dozdan 5-10 mg artışlarla hastanın tolere ettiği maksimum doza çıkılmalıdır.

- Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), serum kreatinini ve idrarda proteinüri takibi aylık olarak yapılmalıdır.

- KCFT'de artış olması durumunda önerilen doz ayarlaması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. DFX tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri bozukluğunun yönetimi

KCFT bozukluğu yönetimi	Öneriler
ALT/AST >1,5-5 katı artış (normalin üst sınırı)	Aynı dozda devam edilir.
ALT/AST >5-10 katı artış	Aynı dozda devam edilir ama 48-72 saat içinde tekrar KCFT ölçümü yapılır, diğer KCFT yüksekliği nedenleri dışlanır. KCFT aynı yükseklikte veya artıyorsa ilaca ara verilir. KCFT normale döndüğünde doz azaltılır (DFX suda dağılan tablet için 5- 10 mg/kg ve DFX film kaplı tablet için 3,5-7 mg/kg). Yakın takip ile doz artırılabilir.
ALT/AST >10 katı artış	Tedaviye ara verilir, 48-72 saat içinde tekrar KCFT ölçümü yapılır, diğer KCFT yüksekliği nedenleri dışlanır. KCFT normale döndüğünde doz azaltılır (DFX suda dağılan tablet için 5- 10 mg/kg ve DFX film kaplı tablet için 3,5- 7 mg/kg). Yakın takip ile doz artırılabilir.

DFX: Deferasiroks, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, KFCT: Karaciğer fonksiyon testi

- İlk ay kreatinin değeri haftalık izlenmesi önerilir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonlarında bozulma olursa önerilen doz ayarlaması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. DFX tedavisi sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu yönetimi

Böbrek fonksiyon bozukluğu yönetimi	Öneriler
Serum kreatinin değeri yaşa uygun üst sınırın >2 katı artarsa veya kreatinin klirensi <40 mL/dak	Tedaviye ara verilir.
Bazal serum kreatinin değerine göre ≥%33 artış	1 hafta sonra tekrar serum kreatinin ölçümü yapılır. Hala ≥%33 artış devam ediyorsa doz azaltılır (DFX suda dağılan tablet için 10 mg/kg ve DFX film kaplı tablet için 7 mg/kg)

DFX: Deferasiroks

- Tedavi öncesi ve sırasında yıllık işitme ve görme muayenesi yapılmalıdır.

Deferipron (DFP)

Ülkemizde deferipron (DFP) 500 mg'lik film kaplı tablet formunda bulunur. Talasemi majörlü hastalarda monoterapide; uygulanan şelasyon tedavisinin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı aşırı demir yükünün tedavisi için kullanılmaktadır. Kombine kullanımda; bir demir şelatörü kullanımının etkisiz olduğu veya başta kalp ile ilişkili olmak üzere hayatı tehdit eden durumların hızlı bir şekilde önlenmesi veya tedavisi için demir azaltımının gerekli olduğu durumlarda endikedir. Geri ödemede endikasyon uyumu aranmaktadır.

- Bölünmüş 3 dozda toplam 75 mg/kg/gün dozunda uygulanır.
- Monoterapi yetersiz olduğunda DFO ile standart dozunda kombine edilebilir.
- Haftalık tam kan sayımı ile nötropeni takibi önerilir.
- Ciddi nötropenide kullanımı önerilmez.

Enfeksiyonlardan Korunmada Antibiyotik ve G-CSF Kullanımı

- Rutinde koruyucu antibiyotik, antifungal ve antiviral kullanımı önerilmez.

- Yüksek enfeksiyon riski olan hastalarda (nötrofil sayısı <500/µL, yakın zamanda antibiyotik tedavi alanda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) hipometile edici ajanlarla tedavi planlanıyorsa ilk 2-3 kürde koruyucu antibiyotik ve/veya küf aktif antifungal tedavi önerilebilir.

- Tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda koruyucu antibiyotik, antifungal ve/veya antiviral kullanılabilir.

- Rutin G-CSF kullanımı önerilmez.

Aşılama

- İnfluenza aşısının yıllık yapılması önerilir.

- Konjuge pnömokok aşısı 13'ün tanı konmuş her hastaya tedavi kararına bakılmadan yapılması önerilir.

- Diğer aşılarla ilgili spesifik bir endikasyon yoktur.

- Canlı atenue aşılar ciddi immün yetmezlikte kontrendikedir.

KAYNAKLAR

1. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2020 (www.nccn.org)

2. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia Nordic MDS Group. 8th update, May 2017. www.nmds.org

3. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25:iii57-iii69.

4. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ. 2015;350:h1354. doi: 10.1136/bmj.h1354.

5. Kaphan E, Laurin D, Lafeuillade B, Drillat P, Park S. Impact of transfusion on survival in patients with myelodysplastic syndromes: Current knowledge, new insights and transfusion clinical practice. Blood Rev 2019:100649. doi: 10.1016/j.blre.2019.100649. [Epub ahead of print]

6. Wilde L, Pan J. Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies in Myelodysplastic Syndrome and Beyond. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19:758-762.

7. Jansen AJG, van den Bosch J, Te Boekhorst PAW, Schipperus MR, Beckers EAM. Results of the prematurely terminated TEMPLE randomized controlled trial in patients with myelodysplastic syndrome: liberal versus restrictive red blood cell transfusion threshold. Transfusion 2020;60:879-881.

8. Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, Pankhurst LA, Hodge RL, Hopkins V, Thomas HL, Deary AJ, Callum J, Lin Y, Wood EM, Buckstein R, Bowen D. REDDS Investigators. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. Br J Haematol 2020;189:279-290.

9. Li W, Morrone K, Kambhampati S, Will B, Steidl U, Verma A. Thrombocytopenia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and novel therapeutic strategies. Leukemia 2016;30:536-544.

10. Leone G, Pagano L. Infections in Myelodysplastic Syndrome in Relation to Stage and Therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018;10:e2018039.

11. Girmenia C, Candoni A, Delia M, Latagliata R, Molteni A, Oliva EN, Palumbo GA, Poloni A, Salutari P, Santini V, Voso MT, Musto P. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations. Blood Rev. 2019;34:16-25.

12. Leitch HA, Gattermann N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding questions. Crit Rev Oncol Hematol 2019 Sep;141:54-72.

13. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, Rodriguez MG, Dong X, Ghosh J, Izquierdo M, Garcia-Manero G, TELESTO Study Investigators. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low-to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2020;172:513-522.

14. Liu H, Yang N, Meng S, Zhang Y, Zhang H, Zhang W. Iron chelation therapy for myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med 2020;20:1-9.

15. Leitch HA, Buckstein R, Zhu N, Nevill TJ, Yee KWL, Leber B, Keating MM, St Hilaire E, Kumar R, Delage R, Geddes M, Storring JM, Shamy A, Elemary M, Wells RA.

Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. Leuk Res 2018;74:21-41.

16. Hoeks M, Yu G, Langemeijer S, Crouch S, de Swart L, Fenaux P, Symeonidis A, Čermák J, Hellström-Lindberg E, Sanz G, Stauder R, Holm MS, Mittelman M, Mądry K, Malcovati L, Tatic A, Almeida AM, Germing U, Savic A, Šimec NG, Culligan D, Itzykson R, Guerci-Bresler A, Slama B, Droste J, van Marrewijk C, van de Loosdrecht A, Blijlevens N, van Kraaij M, Bowen D, de Witte T, Smith A, EUMDS Registry Participants. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. Haematologica. 2020;105:640-651.
17. Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Niño MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox Nephrotoxicity-The Knowns and Unknowns. Nat Rev Nephrol 2014;10:574-86.
18. Kattamis A, Aydinok Y, Taher A. Optimising Management of Deferasirox Therapy for Patients With Transfusion-Dependent Thalassaemia and Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. Eur J Haematol 2018;101:272-282.

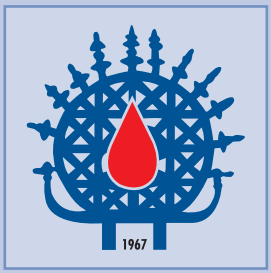
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020

ÇOCUK VE ERGENLERDE MYELODİSPLASTİK SENDROM

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



ÇOCUK VE ERGENLERDE MYELODİSPLASTİK SENDROM

Giriş

Myelodisplastik sendrom (MDS) çocukluk çağında nadir görülen klonal bir hastalıktır. Erişkinde yıllık insidansı daha sık olup; 80 yaş ve üzerinde 100.000'de 36 iken, çocuklarda insidans 1.000.000'da 1 ile 4 olgu arasında değişir (1). En önemli özellikleri refrakter sitopeni (tek bir seri veya birden fazla seriye ait), inefektif eritropoez ve akut myeloid lösemiye (AML) dönme riski bulunmasıdır. Çocuklarda erişkinden farklı olarak ASXL1, RUNX1, RAS ve SETB1 somatik mutasyonları daha sık görülür. Ayrıca, etiyolojide sitotoksik ajanlardan alkilizan ilaçlar ve topoizomeraz inhibitörlerine maruz kalma, kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları (KKİYS) ve MDS'ye eğilim yaratan germline mutasyonlar da rol oynar (2).

Sınıflandırma

İlk sınıflama 1982 yılında Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) grubu tarafından yapılmıştır (3). Bu sınıflamada temel alınan morfolojik özellik, periferik kan veya kemik iliğindeki blast sayısıdır. Ayrıca monositoz ve kemik iliğinde ring sideroblastların varlığı da önemlidir. Buna göre beş alt grup tanımlanmıştır:

- Refrakter anemi (RA),
- Refrakrer anemi ve ring sideroblastlar (RARS),
- Refrakter anemi ve yüksek blast sayısı (RAEB),
- Blastik transformasyondaki refrakter anemi (RAEB-T).

Dünya Sağlik Örgütü 2000 yılında, genetik özellikleri içeren ve blast sayısındaki sınır değerleri değiştirerek yeni bir tanımlama yapmıştır. RAEB-T sınıflamadan kaldırılmış, AML demek için kemik iliğinde blast sayısının >%20 olması yeterli görülmüştür. RAEB'de ise blast sayısı %20 'nin altındadır (4).

İlerleyen dönemde genetik bilgilerin artması ile çocuklarda MDS patogenezinde somatik ve germline mutasyonların da rol aldığı ortaya

çıkmıştır (5). Çocuk ve erişkin olgular arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Erişkin ve çocuk MDS olgularının farklılıkları

	Erişkin (>40yaş)	Çocuk (0-18yaş)
İnsidans (/milyon)	>40	40
Refrakter anemi ring sideroblast (%)	25	<1
Kemik iliği yetmezliği ve predispozan sendromlar (%)	<5	>30
Aile öyküsü	Nadir	Sık
Kromozom anomalileri (%)		
-7/7q	10	25-30
-5/5q	20	1
Moleküler aberasyonlar	Nadir germline mutasyonlar	Sık germline mutasyonlar
	Sık somatik mutasyonlar	Nadir somatik mutasyonlar
Tedavi yanıtı	Sıklıkla palyatif	İyileştirici

MDS: Myelodisplastik sendrom

Niemeyer ve Baumann (6) 2008 yılında çocuklar için ayrı bir sınıflama yapmışlardır (Tablo 2). Ancak germline veya somatik mutasyonlar bu dönemde tam bilinmediği için fenotipik olarak anomalisi olanlar veya genetik eğilim düşündüren aile öyküsü olanlar sekonder olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Çocukluk çağında myelodisplastik sendrom sınıflaması

	Periferik kan blast sayısı (%)	Kemik iliğinde blast sayısı (%)
Refrakter sitopeni	<2	<5
Refrakter anemi artmış blastla birlikte (RAEB)	2-19	5-19
RAEB transformasyon gösteren (RAEB-T)	20-29	20-29
Sekonder MDS	Öncesinde kemoterapi veya radyoterapi Öncesinde aplastik anemi Konjenital kemik iliği yetmezlik sendromu 1. derece akrabalarda MDS öyküsü	
Primer MDS	Diğer tüm olgular	

MDS: Myelodisplastik sendrom

İlerleyen dönemde çocuklarda MDS/AML'ye eğilim yaratan somatik ve germline genetik mutasyonlar daha iyi tanımlanmıştır. Özellikle refrakter sitopenili olgularda kemik iliği de hiposellüler olabileceğinden morfolojik olarak idiyopatik aplastik anemiden ayırt etmek zor olabilir. Fenotipik anomaliler de KKİYS'de 5 olgudan sadece 2'sinde görüleceğinden ayırıcı tanı daha da zorlaşabilir. Ancak, tedavi yaklaşımları farklı olacağından ayırıcı tanı yapılması da önemlidir. 1990-2012 yılları arasında aplastik anemi/MDS tanısı alan 53 pediatrik (<18y) ve 45 genç erişkin (18-40y) hasta genetik olarak incelendiğinde; aplastik anemi grubunda %5 olguda mutasyon saptanırken, MDS'de %13 olguda mutasyon saptanmıştır (5). Bu genetik özellikler de dikkate alındığında 2016 yılında farklı bir sınıflama yapılmış ve 2017'de yenilenmiştir (7,8).

Yenilenmiş MDS sınıflamasına göre çocuk ve ergenlerde MDS:

- Refrakter sitopeni (Refractory cytopenia of Childhood: RCC)
- İlerlemiş MDS
- MDS'ye yol açan genetik predispozan hastalıklar
- Sekonder MDS olarak başlıca 4 alt gruba ayrılmıştır.

REFRAKTER SİTOPENİ

Çocukluk çağında en sık görülen MDS şeklidir. Erkek ve kızlar eşit oranda etkilenir ve genellikle bulgular 7-8 yaş civarında ortaya çıkar. Hematopoietik hücre serilerinde tekli veya birden fazla seriyi içeren sayısal azlık vardır; trombositopeni ve/veya anemi ve/veya nötropeni gibi. Buna bağlı olarak olgular yorgunluk, solukluk, enfeksiyon, ateş ve kanama bulguları ile başvurabilirler. Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali nadir bulgulardandır. Olguların %20'sinde sitopeni dışında başka hiçbir semptom veya klinik bulgu olmayabilir (6).

Refrakter sitopeni demek için 2 temel özellik gerekir (9):

1. Periferik kanda blast sayısının <%2 az olması ve morfolojik olarak hücre displazisinin olması; en sık trombosit ve eritrositer seride görülür.

2. Kemik iliğinde blast sayısının <%5'den az olması.

Erişkinden faklı olarak; çocuklarda, trombositopeni ve nötropeni anemiden daha sık görülür (10).

Eşlik eden diğer özellikler:

- Tam kan sayımı (MCV) yüksektir.

- HbF artmıştır. KKİYS ile giden birçok hastalıkta ve edinsel anemide de makrositoz ve HbF yüksekliği vardır.

- Refrakter sitopeni düşünülen her olguya 2 hafta ara ile kemik iliği biyopsisi yaparak tanının doğrulanması zorunludur (6,9). Kemik iliği sellülaritesi %80 olguda belirgin azalmıştır (6,11).

- Mikromegakaryositlerin görülmesi MDS olma olasılığını belirgin artırır. Mikromegakaryositlerin varlığı CD61 ile boyanarak gösterilebilir (11).

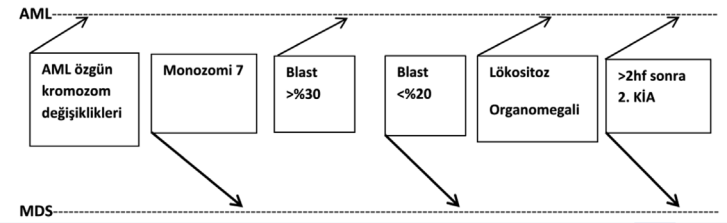
Refrakter sitopeni ve KKİYS'de kemik iliği biyopsisisinde hücre sayısında azalma ortak bir bulgu olmasına karşın, ayırt edici özellikler de söz konusudur. Bu nedenle alınan örnekler deneyimli bir patalog tarafından değerlendirilmelidir. Refrakter anemi ile ağır aplastik anemiyi ayırt ettiren histopatalojik özellikler Tablo 3'te verilmiştir (11).

Tablo 3. Çocukluk çağında ağır aplastik anemi ve refrakter sitopeni arasındaki morfolojik farklılıklar

	Ağır aplastik anemi	Refrakter sitopeni
Eritropoez	Yok veya 10'dan daha az matur hücrelerden oluşan küçük fokal alanlar	Yama tarzında dağılım Mitozda artma
Granülopoez	Yok veya ileri derecede az Çok az sayıda fokal matur hücreler	Belirgin azalmış ve displazik
Megakaryopoez	Yok veya çok az megakaryosit Normal morfolojik özellik	Belirgin azalmış Displastik değişiklikler Mikromegakaryosit

İLERİ EVRE MDS

DSÖ sınıflamasında; periferik kanda blast sayısı >%2 veya kemik iliğinde >%5-<%20 ise MDS artmış (excess) blast (MDS-EB) olarak tanımlanmıştır. MDS-EB transformasyonda (MDS-EB-T) ise pediatrik grup için periferik kan ve kemik iliğinde blast sayısı %20-%29 arasındadır (6). Ancak MDS-EB-T ile AML arasındaki fark sadece blast sayısı değildir. Eğer hastada AML'de görülen kompleks karyotip veya AML spesifik kromozom anomalileri, lökositoz, organomegali varsa AML olarak değerlendirilmelidir. Çocuk ve ergenlerde AML için blast sayısı sınır değeri >%30 olarak belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Çocukluk çağında myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi arasındaki farklılık

AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom

GERMLİNE MDS/AML PREDİSPOZAN SENDROMLAR

Çocukluk çağında KKİYS ile birlikte görülen MDS dışında, primer MDS oluşumuna eğilim yaratan kalıtsal genetik mutasyonlar tanımlanmıştır (Tablo 4) (12-14).

Tablo 4. Çocukluk çağında MDS/AML eğilimi oluşturan sendromlar ve diğer durumlar
A. Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları
Fanconi anemisi
Diamond Blackfan anemisi
Schwachman Diamond sendromu
Telomer patolojileri
Konjenital amegakaryositik trombositopeni
Ağır konjenital nötropeni
B.Germline predispozisyonu ve önceden bulunan trombosit bozuklukları
Myeloid neoplazi ile germline *RUNX1* mutasyonu
Myeloid neoplazi ile germline *ANKRD26* mutasyonu
Myeloid neoplazi ile germline *ETV6* mutasyonu
C. Germline predispozisyonu ve diğer organ disfonksiyonları ile birlikte olan myeloid neoplaziler
Germline *GATA2* mutasyonu ile birlikte myeloid neoplazi
Germline *SAMD9/SAMD9L* mutasyonu ile birlikte MDS
MDS: Myelodisplastik sendrom, AML: Akut myeloid lösemi

Bu germline mutasyonlar başlıca 2 ana kategoride incelenirler:

A. Organ disfonksiyonları ile birlikte olan germline mutasyonlar; *GATA2* ve *SADM9/SAMD9L*

B. Trombosit bozuklukları (kantitatif veya kalitatif) ile birlikte olan germline mutasyonlar; ETV6, RUNX1, ANKRD26

A. ORGAN DİSFONKSİYONLARI İLE BİRLİKTE OLAN GERMLİNE MUTASYONLAR

- GATA2 GERMLİNE MUTASYONLAR

Çocuklarda GATA2 germline mutasyonlarda aşağıdaki klinik bulgular tanımlanmıştır ve **MonoMAC sendromu veya Emberger sendromu** olarak bilinir:

- Monositopeni,
- B-hücre lenfopeni,

- NK hücre eksikliği,
- Konjenital sağırlık,
- Lenfödem.

Bu sendromu olan çocuklarda genellikle erken yaşta sık enfeksiyonlar görülür. Daha ileri yaşlarda ise MDS/AML gelişim riski artmıştır. EWOG-MDS çalışma grubu 600 MDS tanılı çocuk olguyu 15 yıllık bir süreçte izlenmiş ve *GATA2* mutasyonu ile ilgili aşağıdaki özellikleri tanımlamışlardır (15):

- İleri MDS'li olguların %15'inde, düşük evreli MDS'li olguların ise %4'ünde saptamışlardır.

- Tüm primer MDS'li olguların %7'sinde görülürken, tedaviye bağlı gelişmiş MDS veya edinsel aplastik anemili olguların hiçbirinde yoktur.

- *GATA2* mutasyonu sıklıkla ergen/genç erişkinlerde ve monozomi 7'si olan olgularda görülmüştür. Monozomi 7'li olgularda; 6-12 yaş aralığında %42, 12-19 yaş aralığında ise %72 sıklığında saptanmıştır. <4 yaş küçük olgularda hiç saptanmamıştır.

- MDS/AML geliştirmiş *GATA2* mutasyonlu olguların %40'ına ASXL1, %28'ine *STAG2* somatik mutasyonları da eşlik eder (16,17). Bu somatik mutasyonlar MDS'ye dönüşümü hızlandırır.

- İleri evre MDS/AML gelişme riski yüksek olduğu için hematopoietik kök hücre nakli için zamanında planlama yapılmalıdır. Olguların çoğunluğu sporadik olsa bile, non-coding bölgesindeki mutasyonlarda aile bireyleri klinik olarak sağlıklı görülebilir. Bu nedenle aile içi donörler *GATA2* mutasyonu için araştırılmalıdır.

- Çocukluk çağında *GATA2* mutasyonu kötü prognozla ilişkilendirilmemiştir.

- *SAMD9/SAMD9L* MUTASYONU

Tekrarlayan kromozomal aberasyonlar ve somatik mutasyonların lökomojenik etkileri vardır. Bu konuda başlıca 2 örnek durum vardır:

1. Somatik *TP53* mutasyonu: Scwachman-Diamond sendromunda MDS/AML'ye yol açar.

2. 7. kromozom 7q22 bölgesinde; *SAM* (sterile alpha motif) domain-9 *(SAMD9)* ve *SAMD9L* (like) gen bölgelerindeki mikrodelesyonlar:

a. *SAMD9L* gen bölgesinde homozigot germline fonksiyon kaybı: Normofosfatemik ailesel tümoral kalsinozis,

b. *SAMD9/SAMDL* gen bölgesinde heterozigot missense fonksiyon kazanım mutasyonu: Sitopeni ve monozomi 7/del7q pozitif MDS'ye neden olur (18).

Her iki durumda da MDS/AML'ye genetik eğilim söz konusudur.

Daha önceleri germline *SAMD9* MIRAGE sendromu ve SAMD9L ise Ataksi-pansitopeni sendromu olarak tanımlanmıştır (12,18).

MİRAGE sendromu (*SADM9* mutasyonu ve monozomi 7) klinik bulguları:

- Myelodisplazi/Sitopeni
- İmmün yetmezlik ve sık enfeksiyon
- Kısa boy
- Adrenal hipoplazi
- Enteropati

Ataksi-pansitopeni sendromu (*SAM9L* mutasyonu ve monozomi 7) klinik bulguları:

- Kemik iliği yetmezliği
- Ataksi

B. TROMBOSİT BOZUKLUKLARI İLE BİRLİKTE OLAN GERMLİNE MUTASYONLAR

Hepsi otozomal dominant kalıtılır (16).

- RUNX1

Familyal AML sendromu olarak da bilinir. Hafif veya orta derecede trombositopeni (MPV normaldir), trombosit fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı artmış kanama riski, AML, MDS veya ALL (T veya B-ALL) gelişir. Erken yaşta başlayan hastalık aile içinde birçok jenerasyonda tanımlanır.

- ETV6 (TEL)

Hem myeloid hem de lenfoid hematolojik malignite riski artmıştır. Kalıtsal trombositopeni, makrositoz ve artmış kanama eğilimi olan olgulardır. Kemik iliğinde makrositoz, eosinofili, hiposellülerite ve dismegakaryopoez görülür.

- ANKRD26

Olgularda orta derecede trombositopeni ve normal trombosit çapı, trombosit agregasyonunda bozulma ve kanama eğilimi söz konusudur.

- DDX41

Sıklıkla yaşlılarda (>60 yaş) AML/MDS oluşturur.

Germline mutasyonlar ayrıntılı olarak Tablo 5'te verilmiştir.

TANI

MDS tanısının öncelikle hangi çocuklarda düşünülmesi gerektiği aşağıda belirtilmiştir (6):

-Açıklanamayan sitopeni (nötropeni-trombositopeni-anemi; tekli veya birden çok hematopoetik hücre serisinde),

-Morfolojik olarak myelodisplazinin tanımlanması (2 ayrı myeloid hücre dizisinde displazik bulguların olması veya tek bir hücre dizisinde >%10'dan fazla displazik bulguların olması),

Tablo 5. Germline MDS/AML'ye eğilim yaratan mutasyonlar

	Mutasyon	Kalıtım	Yaş	Hastalık	Ek hastalıklar	Ek solid tümörler
Familyal AML	*CEPBA*	OD	Erişkin > çocuk	AML	-	-
Familyal MDS/AML	*DDX41*	OD	Yaşlı erişkin	MDS/AML/KML	Otoimmün hastalık	-
Trombosito-peni ANKRD26	*ANKRD26*	OD	Erişkin	MDS/AML/KML/ KLL/KMML	-	-
Trombosito-peni ETV6	*ETV6*	OD	Çocuk/erişkin	BALL/MDS/AML/ KMML	Gelişme geriliği dismorfizm otoimmünite	Kolon/meme/ meningiom
Ailesel trombosit bozukluğu ve AML	*RUNX1*	OD	Erişkin > çocuk	MDS/AML-ALL/ Hairy cell lösemi/ KMML	Egzema	-
GATA2	*GATA2*	OD	Çocuk/genç erişkin	AA/MDS/AML/ Monozomi 7 sık	Enfeksiyon/ lenfödem saç dökülmesi pulmoner alveolar proteinoz	-
SAMD9/SAMD9L	*SAMD9/ SAMD9L*	OD	Çocuk sık	AA/MDS/AML/ KMML/Monozomi 7	MirageSend. ataksi/pansitopeni	-

Tablo 5. Devamı

	Mutasyon	Kalıtım	Yaş	Hastalık	Ek hastalıklar	Ek solid tümörler
Diamond blackfan anemi	*GATA1* *RPL* mut. *RPS* mut. *TSR2*	OD	Erişkin>Çocuk	Saf eritroid anemi/ MDS/AML	Büyüme geriliği konjenital malformasyonlar	Osteosarkom kolon ve diğer tümörler
Fanconi anemisi	*FANC* gen.	OR OD (FANCR) X'e-Bağlı (FANCB)	Çocuk ve Genç erişkin	AA/MDS/AML ALL (FANCD mutasyonu)	Boy kısalığı kemik anomalileri gelişim geriliği anomaliler	Epitelyal tümörler
Kısa telomer sendromu	*TERT*	OD/OR/X-res.	Erişkin > çocuk 2-17	AA/MDS/AML	Mukokütanöz bulgular pulmoner fibrozis karaciğer tutulumu immün yetmezlik enteropati konjenital anomaliler	Epitelyal tümörler
Schwachman-Diamond Sendromu	*SBDS* *DNAJC21* *EFL1*	OR	Genç erişkin 2-53yaş	Nötropeni/MDS/ AML	Ekzokrin pankreatik yetmezlik nörolojik gelişim geriliği İskelet anomalileri	-

Tablo 5. Devamı

Kalıtsal kanser eğilim yaratan klasik bilinen sendrom						
Li-Fraumeni	TP53 CHEK2	OD	Cocuk/erişkin 4-50 yaş	ALL/MDS/AML/ KML/lenfoma	-	Meme/kolon/SSS adrenokortikal Ca

MDS: Myelodisplastik sendrom, AML: Akut myeloid lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, KLL: Kronik lenfositer lösemi, KMML: Kronik myelomonositik lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, OR: Odds ratio

-Hematopoietik hücrelere ait klonal bir sitogenetik anomalinin saptanması,

-Blast sayısının >%5 olması.

Ayrıca, tüm olgularda iyi bir fizik bakı ile anomali varlığı araştırılmalıdır.

TANISAL TETKİKLER

1. MDS tanısında çevre kanı ve kemik iliğinin morfolojik değerlendirilmesi blastik tutulum oranı ve displazi bulgularının saptanması için önemlidir. Her olgunun öncelikle hemogram ve çevre kanı yayması incelenmeli ve şüphe edilen olgularda hem kemik iliği aspirasyonu hem de biyopsi birlikte değerlendirilmelidir. Kemik iliği biyopsisinin alınması özellikle kalıtsal kemik iliği yetmezliklerinin bir kısmı MDS ile birlikte olabileceğinden tanıda önemlidir; aplastik anemi ve refrakter sitopeni birbirinden ayrılabilir. MDS-RCC'de kemik iliği incelemesinde çoğunlukla hiposellüleritenin olduğu unutulmamalıdır. KİA'da %20-30 arasında blastı olan ve hem klinik, hem de sitogenetik olarak de novo AML veya MDS dedirtecek özellik taşımayan hastalarda 2 hafta sonra KİA incelemesi tekrar edilmelidir (Şekil 1). Eğer blast oranı >%30 ise de novo AML, blast sayısı artmamış ise MDS-EB kabul edilmelidir. Tanının kesinleştirilmesi için gerekirse 4 hafta daha beklenerek KİA tekrarlanmalıdır.

2. Sitogenetik ve diğer genetik analizlerin yapılması günümüzde şarttır.

3. İmmünofenotiplemenin çocuklarda MDS tanısındaki yeri tartışmalıdır.

İmmünofenotipleme için lösemi paneli kullanılmaktadır. PNH klonu varlığı dışlanmalıdır.

4. Tanı sırasında lomber ponksiyon yapılarak Thoma sayma kamarası ve sitosantrifüj sonrası yaymayla santral sinir sistemi tutulumu araştırılmalıdır.

Kimlere Genetik Test Yapmalıyız?

a. Refrakter sitopenili tüm olgulara (KKİYS ve germline mutasyonların saptanması için aile öyküsü olmasa bile),

b. Kemik iliği yetmezlik sendromu olan olgulara,

c. Ailesel MDS/AML/AA öyküsü olanlar, açıklanamayan sitopeni veya ailede 1. veya 2. derece yakınlarda kanama öyküsü olanlara,

d. Erken yaşta ailesel kanser öyküsü olanlara,

e. Kemoterapi toksisitesi beklenenden çok olan olgulara,

f. Tedaviye bağlı myeloid malignitesi olan olgulara.

Hangi Genetik Testleri İsteyelim?

Öncelikle birinci basamak şeklinde periferik kandan şu testler istenmelidir:

- Telomer uzunluğu (FISH testi, Diskeratozis Konjenita- DK için),
- Kromozom kırık testi (DEB testi, Fanconi Anemisi- FA için),
- Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) (Akım sitometri testi),
- Germline varyantları içeren next generation assay (NGS) paneli.

Öncelikle DK, FA ve PNH hızla ayırt edilerek, gerekli olgularda NGS hedef panel ile diğer germline mutasyonlar araştırılır. Böylece tanı maliyeti de az olur.

Refrakter Sitopenide Genetik

A. European Working Group for MDS in Childhood (EWOG-MDS), refrakter sitopenili olguların yarısında sitogenetik analizde normal karyotip bulmakla birlikte, en sık monozomi 7 ve trizomi 8 saptamıştır.

MDS'li çocuklarda monozomi 7 en sık saptanan anomali olup, sıklığı %11 olarak bildirilmiştir. Monozomi 7 pozitif olguların kemik iliği genellikle normo veya hipersellülerdir. Erişkinde ise en sık sitogenetik anomali monozomi 5 olup, bu anomali çocuklarda çok çok nadirdir (6).

B. Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları ve MDS eğilim yaratan diğer genetik hastalıkların ayırıcı tanısında; iyi bir fizik bakı ile fenotipik özelliklerin araştırılması ve aile öyküsünün alınması yanısıra, NGS veya tüm ekzon analizi (WES) yapılarak MDS'ye neden olan durumların araştırılması gereklidir (19).

Refrakter sitopenili olgularda klonal bir sitogenetik anomali saptanamıyor ise; öncelikle KKİYS'leri araştırılmalıdır. MDS tanısı almış olan çocuk, ergen ve genç erişkin olguların %13,6'sında KKİYS'lerinden biri saptanmıştır (5). Bu olguların aile öyküsünde benzer tanı almış birey veya 1., 2. derece akrabalarda malignite %52 sıklıkla saptanmıştır. Ayrıca fiziksel anomaliler %11 olguda tanımlanmıştır. Bu sonuçlar, aile öyküsü ve fiziksel anomali bulgularının negatif olması durumunda tanıyı doğrulamada yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

Refrakter sitopenili olguların %15'inde FA'sı saptanmıştır ve bu olguların da sadece %30'unda tipik fizik anomaliler vardır (20). Bu nedenle MDS olan tüm olgularda öncelikle DEB testi çalışılmalı ve DEB pozitif olgularda komplementasyon grupları çoklu gen panelleri ile araştırılmalıdır. Eğer bir patoloji saptanamıyor ise, bu olgulara MLPA ile büyük delesyonlar araştırılmalıdır. Çünkü, *FANCA* geninde büyük delesyon olabilir ve komlementasyon grupları çoklu panel testi ile saptanamayabilir.

Germline NGS Panelleri

Genellikle NGS panelleri somatik mutasyonları içeren hedef paneller şeklindedir. NGS panellerinin tek nokta mutasyonlarını ve büyük delesyon/duplikasyonları gösteren kopya sayısı değişikliklerini içeren tarzda olması gerekir. ANKRD26'nın UTR bölgesi (5' untranslated region) ve GATA2'nin intron 4 bölgesini hedeflemeyen panellerde bu mutasyonları saptamak mümkün olmaz. Somatik myeloid malignite

panelleri (ANKRD26, CEPBA, ETV6, GATA2,RUNX1, TP53) ile olguların en az %20'si yakalanabilir. Bu panellerde %40 ile %60 allel sıklığı olan varyantların germline olma olasılığı yüksektir. Ancak, GATA2 ve DDX41 için allel sıklığı ne olursa olsun mutlak germline orijinli olup olmadığı; deri biyopsisi, tükrük veya mukozal sürüntü örneklerinden elde edilen DNA'da doğrulanmalıdır. Ayrıca, somatik panellerde patojenik varyant saptanamaz ise, mutlak germline düzeyde test yapılmalıdır. NGS panellerinde genlerde patojenik önemi bilinmeyen varyantlar da saptanabilir. Bu varyantların patojenik olup olmadığı iyi bir moleküler patolog ile birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin; TERT varyantlarından A202T, H412Y ve A1046T daha önce patojenik olarak düşünülürken, artık polimorfizm oldukları bilinmektedir. Bu nedenle, toplumda polimorfik varyantlar araştırılmalı ve gen havuzundaki çeşitlilik daha iyi bilinmelidir. Ayrıca, saptanan varyantın patojenik olup olmadığından emin olunamaz ise geriye dönülerek hastada düşünülen hastalığın tarama testlerine (DEB veya telomer uzunluğu) bakılmalıdır (21).

SEKONDER MDS

Son yıllardaki gelişmeler sonucunda çocuk kanserlerinde yaşam oranı %80'lere kadar çıkmıştır. Ancak kullanılan kemoterapötiklerin (özellikle topoizomeraz II inhibitörleri ve alkilizan ajanlar) ve radyasyonun mutajenik yan etkileri nedeniyle tedaviden aylar veya yıllar sonra tedaviye bağlı t-MDS/AML gelişebilir. Solid tümör protokollerinden sonra %5-11, ALL tedavisi sonrasında %1-5 arası olguda görülmektedir (22,23). Erişkinde t-MDS/AML'de TP53'te somatik mutasyonlar tanımlanmıştır (24). Çocuklarda ise daha çok kompleks karyotip görülür ve prognoz primer MDS'ye göre daha kötüdür (6). Sekonder MDS'ye neden olan diğer durumlar Tablo 2'de izlenmektedir.

TEDAVİ

MDS tedavisinde tedavi hastanın bulgularına göre düzenlenmelidir. Hastanın yaşı, performans durumu, hastalık tipi, daha önce kullanılan tedaviler gözden geçirilmelidir. Yeterli hematopoez sağlanırken hastanın

yaşam kalitesinden ödün verilmemelidir. MDS'nin tipi, kromozomal anomaliler, blast yüzdesi, primer/sekonder MDS olması, KİT yapılma olasılığı prognozu etkiler. İkincil maligniteler gelişebileceğinden hastaların izlemi bu açıdan dikkatli yapılmalıdır (9,25,26).

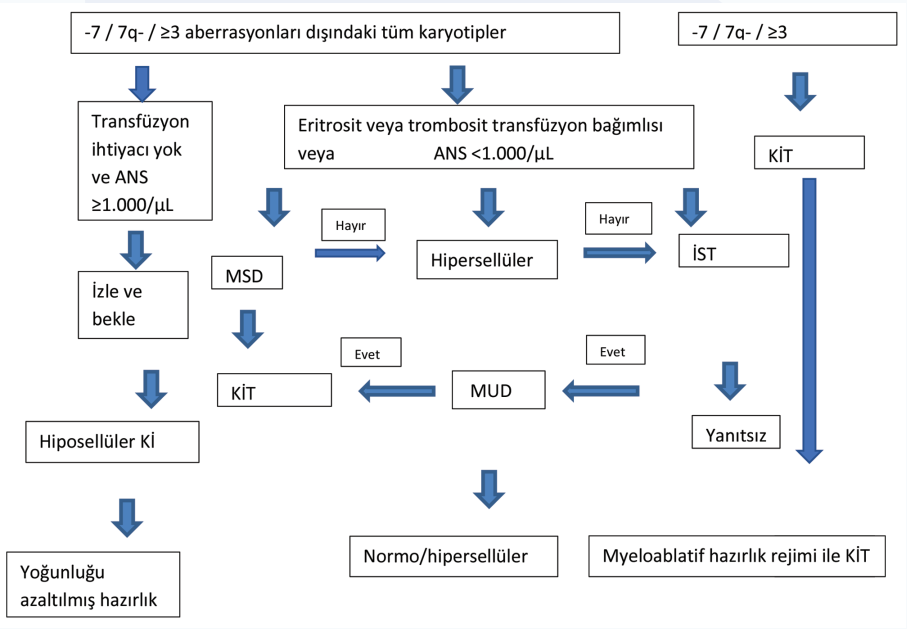
Allojeneik hematopoetik kemik iliği transplantasyonu (KİT) ileri düzey MDS'de tek küratif tedavi yöntemidir. Tanı konur konmaz akraba vericilerde HLA uygunluğu taranmalı, yoksa akraba dışı verici taramasına geçilmelidir. Birkaç ay- birkaç yıl içinde hastaların 1/3'ü AML'ye progrese olur. Özellikle monozomi 7 ile birlikte olan MDS-RCC veya kompleks karyotipli (≥3 kromozomal aberrasyon) MDS olguları çok kısa sürede MDS-EB veya MDS-AML'ye dönüşebileceğinden bu hastalara da en kısa süre içinde KİT önerilmektedir (9,25-27). EWOG-MDS, RCC'li olgularda HLA uygun akraba dışı vericiden treosulfan veya busulfan bazlı hazırlık rejimi ile yapılan KİT sonuçlarında genel sağkalımı %94, olaysız sağkalımı %88 olarak rapor etmiştir (28). Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanımıyla periferik kök hücre kullanımına göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Kordon kanı ile başarı düşmektedir, hiç HLA uygun verici bulunamamışsa kordon kanıyla allo-KİT yapılabileceği belirtilmektedir (9). HLA-uyumsuz akraba vericiler de günümüzde artık yüksek riskli, ileri düzey MDS'li olgularda kullanılabilmektedir. Kimerizm durumunun iyi takibi, bariz hematolojik relaps öncesi immünotedaviye erken başlanmasıyla relapsı engelleyebilir. Relaps olgularında başarı şansı düşük de olsa 2. kez KİT yapılabilir (9,25,26).

DNA hipometile edici ajanlar KİT öncesi ve sonrasında ileri evre MDS'de epigenetik tedavi olarak kullanılabilmektedir. 5-azacytidine KİT öncesi verildiğinde blast sayısında azalma, sağkalım ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır. Yine KİT sonrası relaps AML/MDS'de donor lenfosit infüzyonları ile birlikte kullanıldığında sağkalımın arttığı rapor edilmiştir (29-31).

Venetoclax ve birlikte desitabin gibi diğer bir kemoterapötik ajanın kullanılmasıyla refrakter, relaps olgularda yanıt alınabilmektedir (32).

HLA uygun verici bulunamamışsa hiposellüler RCC ve kötü risk taşımayan genetik karyotipli MDS'lerde anti-T-lenfosit globulin (ATLG) ve siklosporin A ile immünosüpresif tedavi (İST) uygulanabilir (Şekil 2) (9,26). MDS-RCC'li 31 olguda İST ile 6 aylık tam veya kısmi remisyon oranı %75 bulunmuş, olguların %57'sinde relaps görülmemiştir (33). İST ile tedavi edilmiş bu olgularda klonal dönüşüm ve relaps riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (26).

Myelodisplazili hastalarda çoğu minimal düzeyde etkili olabilen birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Anormal klona ait progenitör hücrelerle devam ettirilen bir inefektif hematopoez varlığı yanında; normal hematopoetik kök hücrelerinin de korunmuş olabileceği; ancak bunun hastalığın çok erken dönemleri için geçerli olacağı, hastalık ilerledikçe çok azalacağı bildirilmektedir. Agresif (yoğun) kemoterapi ile normal poliklonal hematopoezin tekrar sağlanması ancak çok sınırlı sayıda hasta için geçerli olmuştur. Bu nedenle bu olgularda yoğun kemoterapilerden genellikle kaçınılır (25).



Şekil 2. Çocukluk çağı refrakter sitopenide (RCC) tedavi algoritması

KİT: Kemik iliği transplantasyonu, MSD: Doku tipi uygun kardeş verici, MUD: Doku tipi uygun akraba dışı verici, İST: İmmünosupressif tedavi, Kİ: Kemik iliği

Konvansiyonel yoğun kemoterapinin KİT yapılmaksızın MDS'deki pluripotent kök hücre eradikasyonunda etkinliği saptanmamıştır. AML tipi kemoterapi ise <%60 remisyon ve <%30 yaşam şansı ile yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmuştur (9,34). Ancak KİT'ye verilecek hastalarda kemik iliğinin blastlardan temizlenmesinin KİT sonrası yaşam eğrilerinde iyi yönde etkisi bilinmektedir. AML'ye progrese olmuş ve MDS-EB'li olgularda indüksiyon bloklarının KİT öncesi verilmesi önerilmektedir (25,26) .

Sekonder MDS'li olguların tedavisi daha zordur. AML tipi kemoterapi ile remisyon elde edilse bile çok kısa sürer. KİT ile kür şansı ancak %20 -30'dur (9,27).

Down sendromunda myeloid lösemi (ML-DS) ayrı bir grup olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. ML-DS riski ilk 5 yılda normalin 50 katıdır. Bu çocuklarda ilk 4 yılda sıklıkla myeloid lösemi, en sık da megakaryoblastik lösemi saptanır. Çoğunda GATA1 mutasyonu vardır. ML-DS' de yaşama şansı >%80'dir. Bu tip hastalarda kemoterapi duyarlılığı yüksek olduğundan kemoterapi giderek daha az verilmeye başlanmıştır. Bir çok ülkeden değişik gruplar, tedavi doz ve yoğunluğunu azalttıkları yeni tedavi protokolleri ile benzer, hatta daha iyi sonuçlara ulaşıldığını göstermiştir. Yenidoğan döneminde Down sendromlu çocukların %10'unda geçici myeloproliferatif hastalık saptanır; çoğunlukla izlemle düzelir (35-37).

Konstitüsyonel SAMD9/SAMDL mutasyonları ailesel MDS ve geçici monozomi 7'ye neden olabilir (27,38). Monozomi 7 ile birlikte MDS'de bu durum akla getirilmelidir. Geçici monozomi 7 nedeniyle olgularda bekleme stratejisi uygulanabilmekte, sitopenilerin düzelmesi ve sitogenetik klonun kaybolması gözlemlenebilmektedir. Böyle bir durumda tam kan sayımı, kemik iliği morfolojisi, sitogenetik ve seri kantitatif SAMD9/SAMDL genetik sekanslaması ve MDS ilişkili somatik mutasyonların izlenmesi önerilmektedir (27).

MDS'li olgularda kemik iliğini daha fazla zedeleyecek ilaç ya da alkol gibi toksik maddelerden kaçınılmalıdır. MDS tedavisinde

ağır enfeksiyon geliştiğinde büyüme faktörü (G-CSF) kullanılabilir. Enfeksiyon kuşkusunda yoğun bir antibiyotik tedavisi uygulamada geç kalınmamalıdır. RCC olgularında eltrombopag trombositopeni için aplastik anemideki gibi verilebilmektedir (9). Kanama varlığında trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Eritrosit transfüzyonunda alt sınırın ne olması gerektiği konusunda kesinlik kazanmış bir değer yoktur. Genel olarak Hb <8 g/dL kullanılmaktadır. Ancak hastanın yaşı, aktivitesi, birlikte bulunan diğer semptomlar ve hayat tarzı transfüzyon gereksinimini belirlemede dikkate alınacak noktalardır. Hastalık ön tanısı konulduğu ilk dönemde vücut demir depolarının durumu tespit edilmelidir. Zamanla eritrosit transfüzyonuna bağımlı hale gelen olgularda hiperferritinemi gelişebileceği dikkate alınarak, özellikle uzun sağkalım beklenen alt tiplerde şelasyon tedavisi uygulanabilir (39,40).

KAYNAKLAR

1. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24:287-294.
2. Pastor V, Hirayabashi S, Karow A, Wehrle J, Kozyra EJ, Nienhold R, Ruzaike G, Lebrecht D, Yoshimi A, Niewisch M, Ripperger T, Göhring G, Baumann I, Schwarz S, Strahm B, Flotho C, Skoda RC, Niemeyer CM, Wlodarski MW. Mutational landscape in children with miyelodysplastic syndromes is distict from adults: specific somatic drivers and germ line variants. Leukemia 2017;31:759-762.
3. Bennett JM, Catowsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189-199.
4. Jaffe ES. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon France, IARC Press, 2001.
5. Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, Ho PA, Gulsuner S, Pritchard CC, Abkowitz JL, King MC Walsh T, Shimamura A. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. Hematologica 2016;101:1343-1350.
6. Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. Semin Hematol 2008;45:60-70.
7. Arber DA, Orazi A, Haserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, Bloomfield CD,Cazzola M, Vardiman JW.The 2016 revision to the World Health Organization

classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-2405.

8. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, Carraway H, De Castro CM, Deeg HJ, DeZern AE, Fathi AT, Frankfurt O, Gaensler K, Guillermo Garcia-Manero G, Griffiths EA, Head D, Horsfall R, Johnson RA, Juckett M, Klimek VM, Komrokji R, Kujawski LA, Maness LJ, O'Donnell MR, Pollyea DA, Shami PJ, Stein BL, Walker AR, Westervelt P, Zeidan A, Shead DA, Smith C. Myelodysplastic syndromes, version 2. NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15:60-87.

9. Galaverna F, Ruggeri A, Locatelli F. Myelodysplastic syndromes in children. Curr Opin Oncol 2018;30:402-408.

10. Kardos G, Baumann I, passmore SJ, Locatelli F, Hasle H, Schultz KR, Starý J, Schmitt-Graeff A, Fischer A, Harbott J, Chessells JM, Hann I, Fenu S, Rajnoldi AC, Kerndrup G, Wering EV, Rogge T, Nollke P, Niemeyer CM. Refractory anemia in childhood: A retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. Blood 2003;102:1997-2003.

11. Baumann I, Führer M, Behrendt S, Campr V, Csomor J, Ingrid Furlan I, Valérie de Haas V, Gitte Kerndrup G, Leguit RJ, Pascale De Paepe P, Noellke P, Niemeyer C, Schwarz S. Morphologic differentiation of severe aplastic anemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. Histopathology 2012;61:10-17.

12. Narumi S, Amano N, Ishii T, Noriyuki N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Ryuji Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MİRAGE syndrome, anda re associated with loss of chromosome 7. Nat Genet 2016;48:792-797.

13. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, Gulsuner S, Pritchard CC, Sanchez-Bonilla M, Delrow JJ, Basom RS, Forouhar M, Gyurkocza B, Schwartz BS, Neistadt B, Marquez R, Mariani CJ, Coats SA, Hofmann I, Lindsley RC, Williams DA, Abkowitz JL, Horwitz MS, King M, Godley LA, Shimamura A. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. Nat Genet 2015;47:180-185.

14. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. Br J Haematol 2015;169:173-187.

15. Vlodarski MW, Shinsuke H, Pastor V, Starý J, Hasle H, Riccardo Masetti R, Dworzak M, Schmugge M,, M, Marek Ussowicz M, Moerloose BD, Catala A, Smith OP, Sedlacek P, Lankester AC, Zecca M, Bordon V, Matthes-Martin S, Abrahamsson J, Kühl JS, Sykora KW, Albert MH, Przychodzien B, Maciejewski JP, Schwarz S, Göhring G, Schlegelberger B, Cseh A, Noellke P, Yoshimi A, Locatelli F, Baumann I, Strahm B, Niemeyer CM, EWOG-MDS.Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2 related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. Blood 2016;127:1387-1397.

16. Ding LW, Ikezoe T, Tan KT, Mori M, Mayakonda A, Chien W, Lin D-C, Jiang D-C, Y-Y, Lill M, Yang H, Q-Y Sun Q-Y, Koeffler HP. Mutational profiling of a MonMAC syndrome family with GATA2 deficiency. Leukemia 2017;31:244-245.

17. McReynolds LJ, Yang Y, Yuen Wong H, Tang J, Zhang Y, Mulé MP, Daub J, Palmer C, Foruraghi L, Liu Q, Zhu J, Wang W,West RR, Yohe ME, Hsu AP, Hickstein DD, Townsley DM, Holland SM, Calvo KR, Hourigan CS. MDS-associated mutations in germ line GATA2 mutated patients with hematologic manifestations. Leuk Res 2019;76:70-75.

18. 16. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. Blood 2019;133:1071-1085.

19. Chen DH, Below JE, Shimamura A, B Keel SB, Matsushita M, Wolff J, Sul Y, Bonkowski E, Castella M, Taniguchi T, Nickerson D, Thalia Papayannopoulou T, Bird TD, Raskind WH. Ataxia-pancytopenia Syndrome is caused by missense mutations in SAMD9/L. Am J Hum Genet 2016;98:1146-1158.

20. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, Ito E, Minoru Takata M, Yabe M, Ogawa S, Miyano S, Kojima S. Clinical utility of next generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. Genet Med 2017;19:796-802.

21. Yoshimi A, Niemeyer C, Bauman I, Schwarz-Furlan S, Schindler D, Ebell W, Strahm B. High incidence of Fanconi anemia in patients with a morphological Picture consistent with refractory cytopenia of childhood. Br J Haematol 2013;160:109-111.

22. Schratz KE, DeZern AR. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. Hematol Oncol Clin N Am 2020;34:333-356.

23. Bhatia S, Krailo MD, Chen Z, Burden L, Askin FB, Dickman PS, Grier HE, Link MP, Meyers PA, Perlman EJ, Rausen AR, Robison LL, Vietti TJ, Miser JS. Therapy related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: a report from the COG. Blood 2007;109:46-51.

24. Pui CH, Riberio RC, Hancock ML,Hudson MM. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 1991;325:1682-1697.

25. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, Lamprecht TL, Shen D, Hundal J, Fulton RS, Heath S, Baty S, JD, Klco JM, Ding L, Mardis ER, Westervelt P, DiPersio JF, Walter MJ,Graubert TA, Ley TJ, Druley T, Link DC, Wilson RK. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy related acute myeloid leukemia. Nature 2015;518:552-555.

26. Hofmann I. Pediatric myelodysplastic syndromes. J Hematopathol 2015;8:127-141.

27. Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. Blood 2018;131:1406-1414.

28. Wlodarski MW, Sahoo SS, Niemeyer CM. Monosomy 7 in pediatric myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am 2018;32:729-743.

29. Strahm B, Locatelli F, Bader P, Ehlert K, Kremens B, Zintl F, Führer M, Stachel D, Sykora KW, Sedlacek P, I Baumann & C M Niemeyer on behalf of the EWOG-MDS Study Grou. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. Bone Marrow Transplant 2007;40:329-333.

30. Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, Catala A, Frühwald MC, Hasle H, van den Heuvel-Eibrink MM, Lauten M, De Moerloose B, Smith OP, Bernig T, Gruhn B, Kulozik AE, Metzler M, Olcay L, Suttorp M, Furlan I, Strahm B,Flotho C. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. Br J Haematol 2016;172:930-936.

31. Flotho C, Sommer S, Lübbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia. Semin Cancer Biol 2018;51:68-79.

32. Shabanova I, Cada M, Johnston DL, et al. Reduction of extramedullary complications in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome treated with azacitidine. J Pediatr Hematol Oncol 2020;42:170-174. Kaynak bulunamadı

33. Raedler J, Heyde S, Kolokythas M, Eichinger A, Binder V, Schmid I,Klein C, Feuchtinger T, Albert MH. Venetoclax and decitabine for relapsed paediatric myelodysplastic syndrome-related acute myeloid leukaemia with complex aberrant karyotype after second stem cell transplantation. Br J Haematol 2020;189:e251-e254.

34. Yoshimi A, Baumann I, Führer M, Bergsträsser E, Göbel U, Sykora KW, Klingebiel T, Gross-Wieltsch U, van den Heuvel-Eibrink MM, Fischer A, Nöllke P, Niemeyer

C. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. Haematologica 2007;92:397-400.

35. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, Buckley JD, Kobrinsky N, Arthur DC, Sanders J, Neudorf S, Gold S, Lange BJ. Affiliations expand. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2002;20:434-440.

36. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K, Head D, Raimondi S, Hirsch B, Ge Y, Gerbing RB, Wang YC, Alonzo TA, Campana D, Coustan-Smith E, Mathew P, Gamis AS. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. Blood 2017;129:3304-3313.

37. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. Transl Pediatr 2015;4:76-92.

38. Sas V, Blag C, Zaharie G, Puscas E, Lisencu C, Andronic-Gorcea N, Pasca S, Petrushev B, Chis I, Marian M, Dima D, Teodorescu P, Iluta S, Zdrenghea M, Berindan-Neagoe I, Popa G, Man S, Colita A, Stefan C, Kojima S, Tomuleasa C. Transient leukemia of Down syndrome. Crit Rev Clin Lab Sci 2019;56:247-259.

39. Pastor VB, Sahoo SS, Boklan J, Schwabe GC, Saribeyoglu E, Strahm B, Lebrecht D, Voss M, Bryceson YT, Erlacher M, Ehninger G, Niewisch M, Schlegelberger B, Baumann I, Achermann JC, Shimamura A, Hochrein J, Tedgård U, Nilsson L, Hasle H, Boerries M, Busch H, Niemeyer CM, Wlodarski MW. Constitutional SAMD9L mutations cause familial myelodysplastic syndrome and transient monosomy 7. Haematologica 2018;103:427-437.

40. Alessandrino EP, Della Porta MG, Malcovati BAL, Angelucci E, Lint MTV, Falda M, Onida F, Bernardi M, Guidi S, Lucarelli B, Rambaldi A, Cerretti R, Marenco P, Pioltelli P, Pascutto C, Oneto R, Pirolini L, Fanin R, Bosi A. Affiliations expand. 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;95:476-484.

41. Küpesiz FT, Hazar V, Eker N, et al. Retrospective evaluation of relationship between iron overload and transplantation complications in pediatric patient who underwent allogeneic stem cell transplantation due to acute leukemia and myelodysplastic syndrome [published online ahead of print, 2020 May 15]. J Pediatr Hematol Oncol. 2020;10.1097/MPH.0000000000001829.

Türk Hematoloji Derneği

53. yıl

www.thd.org.tr

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:
Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.) No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr