

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YÜKSEK DOZ TEDAVİ
ALMAYAN MİYELODİSPLASTİK
SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ
HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tugay AVCI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YÜKSEK DOZ TEDAVİ
ALMAYAN MİYELODİSPLASTİK
SENDROM VE AKUT MİYELOİD LÖSEMİ
HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tugay AVCI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Eren GÜNDÜZ

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Tugay AVCI'ya ait "Yüksek Doz Tedavi Almayan Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Hastalarının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Eren GÜNDÜZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Bu çalışma yapılırken genetiksel verilerin toplanması aşamasında büyük emekleri olan başta Doç. Dr. Beyhan Durak ARAS hocam ile Dr. Sevgi ÖZPOLAT'a, istatistiksel verilerin analizinde çok değerli zamanını ayıran Doç. Dr. Cengiz Bal hocama, hematolojik verilerin sağlanmasına katkıda bulunan değerli hematoloji laboratuvar teknisyenlerine ve hasta dosyalarının teminini sağlayan değerli arşiv birimi görevlilerine, uzmanlık sürecimde büyük bir özveri ve emekle eğitime katkıda bulunan, destek olan, hastaya yaklaşımlarını hep örnek aldığım, anabilim dalındaki tüm saygıdeğer hocalarıma, bu çalışmanın yapıldığı uzun süreç boyunca büyük fedakârlık göstererek yanımda olan, yol gösteren, insanlarla iletişimini hep örnek aldığım, tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Eren Gündüz'e, uzmanlık sürecinde gecesini gündüzüne katarak çalışan, birlikte çalışma şansı bulduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma, bu zorlu süreçte hep yanımda olan, desteğinden ve sevgisinden güç aldığım, hayatıma anlam katan, yaşama sevincim biricik eşim Dr. Sevil Nalbant AVCI'ya, binbir zorlukla çalışarak bugünlerimin mimarı olan, anne ve babama, bu süreçte bana hep destek olan kardeşime ve çok değerli arkadaşım Dr. Mahircan DEMİR'e, desteklerini ve sevgilerini hissettiren tüm yakınlarıma çok teşekkür ederim.

ÖZET

Avcı, T. Yüksek doz tedavi almayan miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi hastalarının değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.

Miyelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğindeki hematopoietik öncül hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri ile karakterize malign bir hematolojik hastalıktır. AML ise hematopoietik sistemin proliferatif, klonal, anormal farklılaşmış hücreleri tarafından infiltrasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Hastaların yaş, risk durumları, performans durumları, ek hastalıkları göz önünde bulundurularak tedavi planlanmakta ve bazı hastalar yüksek doz tedaviyi tolere edememektedir. Bu çalışmada yüksek doz tedavi almayan MDS ve AML tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra aldıkları tedavilere olan yanıtların değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya ESOGÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 2010-Şubat 2020 tarihleri arasında WHO 2008 AML ve MDS tanı kriterlerine göre tanısı konmuş, 18 yaş üstü, yüksek doz tedavi almayan 120 hasta alındı. Tüm olguların 74 (%61.7)'ü erkek, 46 (%38.3)'sı kadındı. Hastaların 63 (%52.5)'ü MDS, 57 (%47.5)'si AML tanılı hastalardı. Hastaların 64 (%53.3)'ü azasitidin, 8 (%6.7)'i desitabin ve 48 (%40)'i ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi almıştı. Hastaların tanı dönemi ve HMA sonrasındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında HMA sonrasında laboratuvar bulgularında anlamlı derecede iyileşme mevcuttu. Hastaların 63 (%52.5)'ünde tedaviye yanıt saptandı. MDS hastalarında sağkalım, AML hastalarına göre daha uzundu (p=0.003). Tedaviye yanıt oranı desitabin tedavisi alan grupta diğer gruplara oranla daha yüksekti (p=0.03). Desitabin tedavisinde azasitidine göre daha sık FEN atağı gözlemlendi. Azasitidin alan hastalarda diğer gruplara oranla sağkalım daha kısaydı. Azasitidin-desitabin alan grupta diğer gruplara oranla daha sık relaps/progresyon gözlenirken, son yanıt diğer gruplara oranla daha düşüktü. AML tanısı, FEN atağı varlığı, tedavi öncesi trombosit replasman sayısının yüksek olması mortalite riskini arttırırken, azasitidin kür sayısında artış riski azaltmaktaydı.

Anahtar Kelimeler: akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom, azasitidin, desitabin, hipometile edici ajanlar

ABSTRACT

Avci, T. Evaluation of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia not receiving high-dose therapy. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Eskişehir, 2020.

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a malignant hematological disease characterized by morphological and functional abnormalities of hematopoietic precursor cells in the bone marrow. AML is a hematological malignancy characterized by infiltration of the hematopoietic system by proliferative, clonal, abnormally differentiated cells. Treatment is planned considering the age, risk status, performance status, and additional diseases of the patients, and some patients cannot tolerate high-dose therapy. In this study, it was aimed to evaluate the clinical and laboratory characteristics of patients with MDS and AML who did not receive high dose therapy, as well as their responses to the treatments they received. 120 patients over the age of 18 who were diagnosed according to WHO 2008 AML and MDS diagnostic criteria between August 2010-February 2020 in the ESOGUMF Department of Internal Medicine, Department of Hematology, who did not receive high-dose therapy were included in the study. 74 (61.7%) of all cases were male and 46 (38.3%) were female. 63 (52.5%) of the patients were MDS and 57 (47.5%) were AML patients. 64 (53.3%) of the patients received azacitidine, 8 (6.7%) decitabine and 48 (40%) consecutive azacitidine decitabine treatment. When the laboratory findings of the patients at diagnosis and after HMA were compared, there was a significant improvement in the laboratory findings after HMA. Response to treatment was detected in 63 (52.5%) of the patients. Survival in MDS patients was longer than in AML patients. Response rate to treatment was higher in the group receiving decitabine compared to the other groups. More frequent FEN attacks were observed in decitabine treatment than azacitidine. Survival was shorter in patients receiving azacitidine. While relapse/progression was observed more frequently in the azacitidine-decitabine group compared to the other groups and the final response was lower. While the diagnosis of AML, the presence of a FEN attack, and a high pre-treatment platelet replacement count increased the risk of mortality, an increase in azacitidine cycle count decreased the risk.

Key Words: acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, azacitidine, decitabine, hypomethylating agents

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABULVE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENELBİLGİLER	3
2.1. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Tanımı	3
2.2. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Etyoloji ve Patofizyoloji	3
2.2.1. Miyelodisplastik Sendrom Etyoloji ve Patofizyolojisi	3
2.2.2. Akut Miyeloid Lösemi Etyoloji ve Patofizyolojisi	5
2.3. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Epidemiyolojisi	7
2.3.1. Miyelodisplastik Sendrom Epidemiyolojisi	7
2.3.2. Akut Miyeloid Lösemi Epidemiyolojisi	7
2.4. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Klinik ve Laboratuar Bulguları	8
2.4.1. Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarda Klinik Bulgular	8
2.4.2. Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarda Laboratuar Bulguları	9
2.4.3. Akut Miyeloid Lösemide Klinik Bulgular	10

	Sayfa
2.4.4. Akut Miyeloid Lösemide Laboratuar Bulguları	11
2.5. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Tanı ve Sınıflama	12
2.5.1. Miyelodisplastik Sendrom Tanı ve Sınıflaması	12
2.5.2. Akut Miyeloid Lösemi Tanı ve Sınıflaması	13
2.6. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Belirteçler	15
2.6.1. Miyelodisplastik Sendromda Prognozu Belirleyen Faktörler	15
2.6.2. Akut Miyeloid Lösemide Prognozu Belirleyen Faktörler	18
2.7. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Tedavi	20
2.7.1. Miyelodisplastik Sendrom Tedavisi	20
2.7.2. Akut Miyeloid Lösemi Tedavisi	23
2.8. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Tedaviye Yanıt Kriterleri	26
2.8.1. Miyelodisplastik Sendrom Tedaviye Yanıt Kriterleri	26
2.8.2. Akut Miyeloid Lösemi Tedaviye Yanıt Kriterleri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Klinik ve Laboratuar Değerlendirmeleri	29
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANS	Absolü Nötrofil Sayısı
APL	Akut Promiyelositer Lösemi
ARA-C	Sitozin Arabinozid
ATO	Arsenik Trioksid
ATRA	All-trans Retinoik Asit
CR	Complete Response
DFS	Disease Free Survival
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPO	Eritropoietin
ES	Eritrosit Süspansiyonu
ESA	Eritropoezi Stimule Edici Ajanlar
FAB	French-American-British
FDA	Food and Drug Administration
FEN	Febril Nötropeni
FLT-3	Fms Like Tyrosine Kinase 3
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GA	Güven Aralığı
HB	Hemoglobin
HMA	Hipometile Edici Ajan

HO	Hazard Oranı
HT	Hipertansiyon
IPSS	The International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IWG	International Working Group
İST	İmmünsüpresif Tedavi
Kİ	Kemik İliği
KMML	Kronik Myelomonositik Lösemi
MCV	Mean Cell Volume
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MDS-EB	MDS with Excess Blasts
MDS-MLD	MDS with Multilineage Dysplasia
MDS-RS	MDS with Ring Sideroblasts
MDS-SLD	MDS with Single Lineage Dysplasia
MPO	Myeloperoksidaz
NQO1	NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PK	Periferik Kan
PLT	Platelet
RA	Refrakter Anemi
RAEB	Refractory Anaemia with Excess Blasts
RAEB-T	Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation
RARS	Refractory Anemia with Ring Sideroblasts
RNA	Ribonükleik Asit
SBB	Sudan black B

TS	Trombosit Süspansiyonu
WHO	World Health Organisation
WPSS	WHO Classification-Based Prognostic Scoring System

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. French–American–British MDS Sınıflaması	12
2.2. Dünya Sağlık Örgütü 2016 MDS Sınıflaması	13
2.3. Akut Miyeloid Lösemide FAB Sınıflaması	14
2.4. Akut Miyeloid Lösemi WHO Sınıflaması	15
2.5. Uluslararası Prognostik Sınıflama Sistemi (IPSS)	16
2.6. Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Sınıflama Sistemi (IPSS-R)	17
2.7. WHO Prognostik Skorlama Sistemi (WPSS)	18
2.8. Akut Miyeloid Lösemisinin 2017 Avrupa Lösemi Ağı Risk Sınıflandırması	19
2.9. Modifiye IWG MDS yanıt kriterleri	26
2.10. IWG AML yanıt kriterleri	28
4.1. Hastaların tanısal özellikleri	31
4.2. Hastalardaki komorbid hastalık ve maligniteler	32
4.3. Hastaların aldığı tedaviler	33
4.4. Hastaların tanı dönemi ve tedavi sonrası dönemdeki laboratuvar bulguları	33
4.5. Hastaların FEN sırasında aldığı anti-enfektif tedaviler	35
4.6. Hastaların FEN sırasındaki kültür üremeleri	35
4.7. Hastaların kemoterapi sonrasındaki tedavi yanıtları	36
4.8. MDS ve AML hastalarının özellikleri	37
4.9. MDS hastalarının tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri	40
4.10. AML hastalarının tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri	40
4.11. Hastaların özelliklerinin aldıkları tedaviye göre karşılaştırılması	41
4.12. Hastaların aldıkları tedaviye göre tanı ve tedavi dönemindeki özelliklerinin karşılaştırılması	42

	Sayfa
4.13. Ardışık azasitidin ve desitabin alan hastaların azasitidin ve desitabin tedavileri sonrası karşılaştırılması	44
4.14. Tedavi yanıtı olan ve olmayan hastaların özellikleri	46

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Hematopoietik Kök Hücrenin Farklılaşması	5
2.2. Pseudo-Pelger Huet Anomalisi ve Miyeloblast	9
4.1. MDS ve AML hastalarının genel sağkalım açısından karşılaştırılması	39
4.2. Sitogenetik risk durumuna göre genel sağkalım	45
4.3. IPSS risk skoruna göre genel sağkalım	45
4.4. Tedaviye yanıt varlığına göre genel sağkalım	48

1.GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğindeki hematopoietik öncül hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri ile karakterize malign bir hematolojik hastalıktır. Farklı derecelerde displazi ve bu displazi sonucunda da yetersiz hematopoez ve değişik derecelerde sitopenilerle seyreder. Akut miyeloid lösemi (AML)'ye dönüşüm riski mevcuttur (1).

AML hematopoietik sistemin proliferatif, klonal, anormal olarak farklılaşmış ve nadiren zayıf farklılaşmış hücreleri tarafından infiltrasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir (2).

MDS ve AML' nin görülme sıklığı yaşla artar. Semptom ve bulgular genellikle nonspesifik olup laboratuvar tetkiklerinde sitopenilerin varlığı dikkat çeker. MDS hastalarındaki klinik gidişat son derece değişken olup ortalama sağkalım 5 yıldan uzun ve 6 aydan daha kısa olabilmektedir (3). Her iki hastalıkta da genel sağkalım birçok risk faktöründen etkilenir.

MDS ve AML, French-American-British (FAB) ve World Health Organisation (WHO) sınıflamalarına göre alt tiplere ayrılmıştır. MDS için FAB sınıflaması 1982 yılında yayınlanmış, WHO sınıflaması ise 2001 yılında yayımlanmış son olarak 2016 yılında revize edilmiştir (4, 5). AML'de morfoloji ve sitokimyaya dayanan FAB sınıflaması 1976'da yayımlanmıştır (6). AML WHO sınıflaması da MDS ile birlikte 2016 yılında revize edilmiştir (5).

MDS'de prognostik sınıflama için WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS), International Prognostic Scoring System (IPSS) ve Revised-IPSS (R-IPSS) kullanılır. Prognostik sınıflama ve hastanın genel durumuna göre tedavi planı yapılmakla birlikte düşük riskli hastalarda ön planda eritropoetin gibi eritroid büyüme faktörleri, lenalidomid ve hipometile edici ajanlar kullanılmaktadır. MDS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış iki hipometile edici ajan mevcut olup bunlar 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksisitidin (desitabin)'dir. Yüksek doz tedaviye uygun olmayan hastalarda sağkalımı arttırdıkları gösterilmiştir.

AML'de hastanın performans durumu, MDS veya sitotoksik tedaviye sekonder gelişmesi, kemik iliğindeki lösemik hücre yoğunluğu, kemik iliği mikroçevresi, gen ekspresyon düzeyleri, epigenetik değişiklikler, mikroRNA'lar ve tedaviye yanıt süresi prognozu etkilemektedir (7). Bu hastalarda da yaş, sitogenetik durum, hastanın

performans durumu göz önüne alınarak yüksek doz veya daha kolay tolere edilebilen düşük yoğunluklu tedaviler verilmektedir. AML hastalarında MDS hastalarında olduğu gibi hipometile ajanlar olan azasitidin ve desitabin tedavilerinin genel sağkalımda avantaj sağladığı görülmüştür ve düşük yoğunluklu tedaviler olarak kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda yüksek doz tedavi almayan MDS ve AML tanılı hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra aldıkları tedavilere yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Tanımı

MDS birden fazla seride sitopeni, kemik iliğinde yetersiz hematopoez, bir veya daha fazla seride displazi ve akut miyeloid lösemi gelişme riski ile karakterize klonal kök hücre hastalıklarıdır (8). Hematopoietik hücrelerin olgunlaşmasındaki yetersizlikten kaynaklanır. MDS gelişimi için birçok etyolojik faktör tanımlanmış olup özellikle DNA yapısını bozan kemoterapi ve radyasyon maruziyeti MDS gelişimi için bir risk faktörüdür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Erkekleri kadınlardan daha sık etkilemektedir (1).

AML kemik iliğinde ve periferik kanda miyeloid progenitörlerin klonal aşırı çoğalması ile karakterize heterojen bir hastalıktır (9). Periferik kan tutulumu yani sitopeniler sık görülürken, organ infiltrasyonu nadirdir ve daha çok kemik iliğinde yüksek blast sayısı olan hastalarda görülür.

AML yetişkin popülasyonda en sık görülen lösemi türüdür ve tüm vakaların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Terapötik rejimlerdeki gelişmelere rağmen yaşlı popülasyonda prognoz daha kötüdür (10-12).

2.2 Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Etiyoloji ve Patofizyoloji

2.2.1 Miyelodisplastik Sendrom Etiyoloji ve Patofizyolojisi

MDS'ye neden olan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamış olup DNA hasarına ve bazı mutasyonlara sebep olabilecek kemoterapi (özellikle alkilleyici ajanların kullanılması), radyasyon veya benzen gibi çevresel toksinlere maruz kalma da dahil olmak üzere çeşitli çevresel ve iyatrojenik nedenler etiyojide rol oynamaktadır.

Yaşa bağlı giderek artan genetik hasarın, ilgili çeşitli hücre yolaklarda mutasyonlara yol açtığı ve bu mutasyonların MDS gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bunlar; epigenetik regülasyon (TET2, IDH1-2, DNMT3, ASXL1 ve EZH2), RNA *splicing* mekanizmaları (SF3B1, SRSF2, U2AF35, ZRSR2), DNA hasar yanıtı (TP53), tirozin kinaz yolağı (JAK2, RUNX1, KRAS, NRAS, BRAF, FLT3) mutasyonlarıdır. Yeni gelişmeler sayesinde hastaların %80-%90'ında SF3B1, TET2,

SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53 ve EZH2 gibi en sık görülen bir veya daha fazla mutasyon saptanabilmektedir (13).

Bu mutasyonlardan DNMT3A, TET2 ve IDH DNA metilasyonunun regülatörlerini kodlamaktadır ve gen promotör bölgelerinin eşlik eden hipermetilasyonu ile ilişkilidir (14).

RUNX1 ise normal hematopoietik ve lenfoid gelişimi düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Fare modellerinde RUNX1'in mutasyona uğratılmasının MDS benzeri anormallikleri indüklediği ve hematopoeitik kök hücrelerde anomaliler yaptığı gösterilmiştir (15). RNA *splicing* mekanizmalarının bileşenlerini kodlayan SF3B1'deki somatik mutasyonlar da ring sideroblastlı MDS'nin %60-%80'inde meydana gelmektedir (16).

Bunun dışında ribozomal proteinlerin, özellikle RPS14 haplo yetmezliğinin, 5q delesyonu ile giden MDS vakalarındaki anemiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Yüzden fazla genin MDS'de mutasyona uğradığı ve bu mutasyonların sitopeni şiddeti, blast yüzdesi, sitogenetik ve genel sağkalım gibi farklı klinik özelliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur (18).

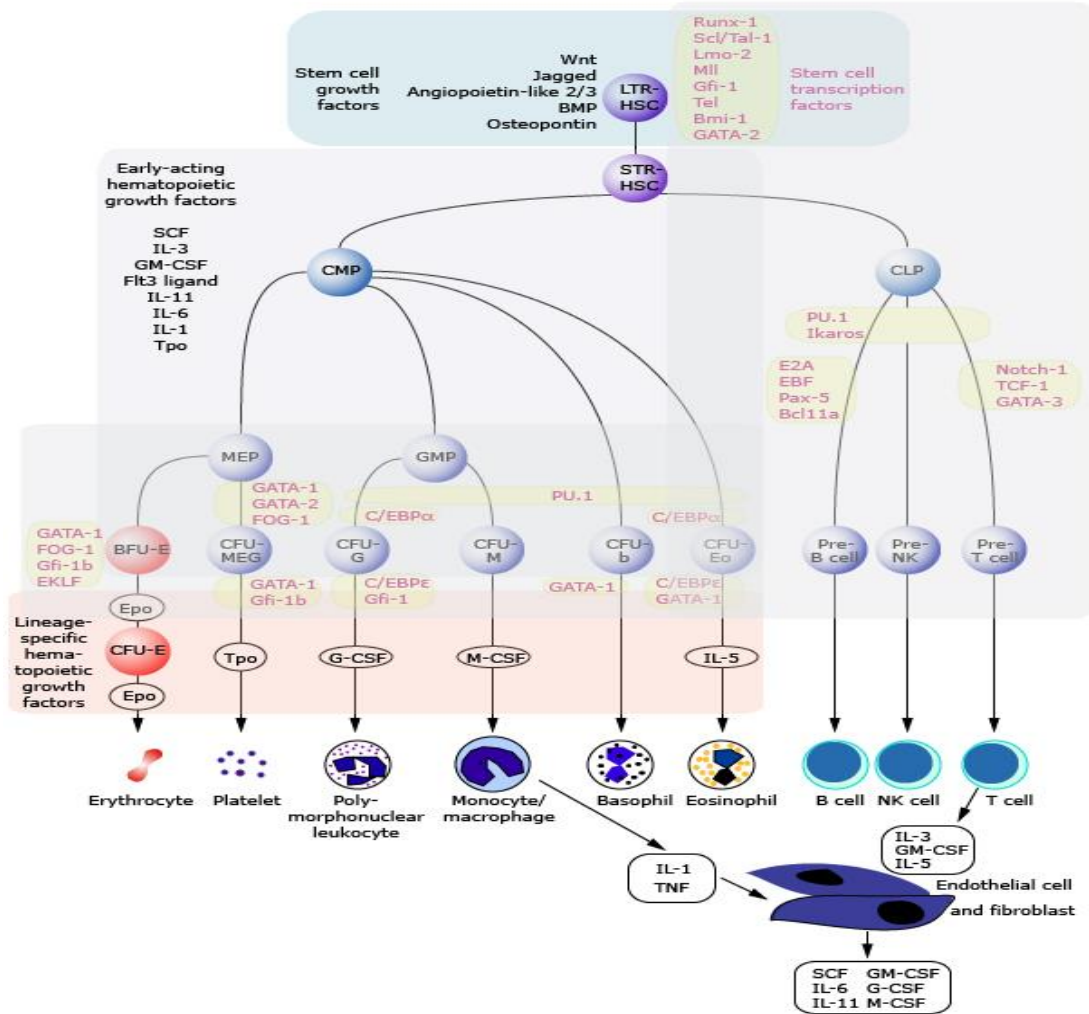
MDS'de yüksek dereceli kromatin yapısının regülatörlerini kodlayan genlerde (STAG2, CTCF, SMC3, SMC1A ve RAD21) de mutasyon olabileceği gösterilmiş olup; kohezin gen mutasyonları MDS'lerin yaklaşık %15'inde saptanmıştır (14, 19). Buna ek olarak telomeraz disfonksiyonunun, stromal hücrelerdeki anormalliklerin ve T hücre disregulasyonunun da MDS'nin patofizyolojisine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (14, 20, 21).

Bunun yanında familial MDS bildirilmiş olup çok nadir bir durumdur (5). Familial MDS'nin RUNX1, ANKRD26, CEBPA, DDX41, ETV6, TERC, TERT, SRP72 ve GATA2'deki germ line mutasyonlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (22).

Nadiren, bazı kalıtsal genetik anormallikler (trizomi 21, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, diskeratoz konjenita, Shwachman Diamond sendromu, ataksi telanjiektazi vb) veya diğer bazı hematolojik durumlar (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, konjenital nötropeni vb) MDS gelişimine katkıda bulunmaktadır (23).

2.2.2 Akut Miyeloid Lösemi Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Hematopoietik kök hücreler multipotent olup eritrositler, trombositler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücrelere farklılaşma kapasitesine sahiptirler (Şekil2.1) (24).



Şekil 2.1 Hematopoietik Kök Hücrenin Farklılaşması

LTR-HSC: long-term repopulating hematopoietic stem cell, **STR-HSC:** short-term repopulating hematopoietic stem cell, **SCF:** stem cell factor, **IL:** interleukin, **CMP:** common myeloid progenitor, **CLP:** common lymphoid progenitor, **MEP:** megakaryocyte-erythroid progenitor, **GMP:** granulocyte-myeloid progenitor, **CFU:** colony-forming unit, **BFU:** blast-forming unit, **Epo:** erythropoietin, **Tpo:** thrombopoietin, **G-CSF:** granulocyte colony-stimulating factor, **M-CSF:** monocyte/macrophage colony-stimulating factor, **GM-CSF:** granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, **TNF:** tumor necrosis factor.

Hem miyeloid hem de lenfoblastik akut lösemiler, bu hematopoietik progenitör hücrelerdeki genetik defektlerden ve mutasyonlardan kaynaklanır (25). Bu durumu düzenlemek için regulatuar büyüme faktörleri ve olgunlaşma sürecinde kritik rol oynayan bir dizi spesifik transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır (24). AML’de görülen kromozomal translokasyonların büyüme ve farklılaşma programlarını kontrol eden düzenleyici süreçlerde önemli değişikliklere neden olması sonucunda AML varyantları ortaya çıkmaktadır (26).

Yapılan çalışmalarda somatik klonal kromozom anomalileri AML vakalarının %50-%80’inde saptanmıştır (27). Yaşlı popülasyonda ve sekonder lösemilerde bu insidans artış göstermektedir (28, 29).

AML’nin ortaya çıkması için sınıf 1 ve 2 mutasyonları içeren “*two hit hipotez*” modeli öne sürülmüştür. Bu hipotez FLT3 (Fms-like tirozin kinaz 3) (sınıf 1) ve hematopoietik transkripsiyon faktörlerini (sınıf 2) içeren genlerdeki mutasyonların bu duruma birlikte yol açtığını ifade etmektedir. Her iki sınıfın da ekspresyonu AML fenotipiyle sonuçlanabilmektedir.

Sınıf 1 mutasyon olan FLT3 mutasyonları, AML'nin tüm alt tipleri ve AML ile ilişkili bilinen kromozomal translokasyonların çoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir. FLT3 mutasyonları, tek başına hematopoietik progenitörlerin çoğalması ve uzun süre dolaşımında kalmasını sağlarken hücre farklılaşmasını etkilememektedir. Diğer sınıf 1 mutasyonlara örnek olarak K-ras ve N-ras mutasyonları verilebilir. Bunların aksine, sınıf 2 mutasyonları AML1 / ETO, CBF β / SMMHC, PML / RARa ve MLL ile ilişkili füzyon genlerini içermektedir. Buradaki mutasyonların hematopoietik diferansiasyonu bozduğu düşünülmektedir. Ancak tek başlarına lösemiye yol açamayacakları düşünülmektedir (30).

Genetik faktörlerin dışında bazı kimyasal ve fiziksel faktörlerin de AML’ye yol açabildiği gösterilmiştir. Özellikle iyonize radyasyona maruz kalmanın AML’ye yol açabileceği saptanmıştır (31). Alkileyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri gibi kemoterapötik ajanların da AML insidansını arttırdığı bildirilmiştir (32, 33). Bazı kimyasallara kronik maruziyet, AML gelişimi için açıkça artmış bir risk oluşturmaktadır (ör.benzen) (34). Kanserojenleri ortamdan uzaklaştıran enzimlerin polimorfizmleri de dahil olmak üzere diğer bazı genetik bozukluklar da hastaları

AML'ye yatkın hale getirmektedir. (ör.NADPH: Quinon Oksidoredüktaz (NQO1) polimorfizmleri) (35).

Sigara kullanımının özellikle 60-75 yaş arası kişilerde, AML (özellikle M2) geliştirme riski ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (36). Bazı virüsler ile AML gelişimi arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (ör.parvovirus b19) (37).

Bu kadar etyolojik faktöre rağmen AML'de tam mekanizma aydınlatılamamış olup bazı hematolojik hastalıkların da etyolojide yer alabileceği gösterilmiştir. Özellikle bilinen MDS, kronik myeloid lösemi, polisitemia vera, esansiyel trombositoz, idiyopatik myelofibrozis, aplastik anemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri hastalarda AML görülme sıklığı daha fazladır (38).

2.3. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Epidemiyolojisi

2.3.1 Miyelodisplastik Sendrom Epidemiyolojisi

MDS sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Genellikle ortalama başvuru yaşı 70 olup 50 yaşından önce nadir görülmektedir. Tedavi ile ilişkili MDS'ler daha erken yaşta ortaya çıkabilmektedir (39-42).

Kesin insidansı net olarak tanımlanmamıştır. ABD'de MDS insidansına ilişkin mevcut tahminler, yılda 10.000-55.000 yeni vaka arasında değişmektedir (1, 43). Son yıllardaki çalışmalara bakıldığında yıllık MDS insidansının 100.000'de 1-5 vaka olduğu tahmin edilmektedir, ancak 70 yaşın üzerindeki bireylerde insidans en az 100.000'de 20 olarak saptanmıştır (44-47).

MDS insidansı yıllara göre giderek artmaktadır. Görünen artışın yaşlı popülasyondaki artışa bağlı olduğu düşünülmekle birlikte hastalığın erken dönemde tanınması ve tanı kriterlerindeki iyileşmeler de etken olabilir (48).

Her yaş grubunda hastalık görülme sıklığı erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır (2001-2003 Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü SEER programı verilerine göre 100.000 kişi başına 4.5'e karşı 2.7) (49).

2.3.2 Akut Miyeloid Lösemi Epidemiyolojisi

AML yetişkinlerde en sık görülen akut lösemidir ve bu yaş grubundaki vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur (50, 51). AML prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır ve bu artış özellikle 40 yaş üzerinde belirgindir. Altmış beş yaşın altında

ve üstünde olanlar için insidans 100.000 kişi başına sırasıyla yaklaşık 2 ve 20 vaka olarak belirtilmiştir (52).

Ortanca başlangıç yaşı yaklaşık 65-70 olmakla birlikte, tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir (53). Erkek/kadın oranı yaklaşık 5/3'tür (54). Yapılan bazı çalışmalarda ırklar arasında AML insidansı açısından fark olmadığı belirtilirken bazı çalışmalarda beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek saptanmıştır (55, 56). ABD ve Avrupa'da, insidans 100.000 nüfus başına 3-5 vaka olarak bildirilmektedir (47, 57).

2.4. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemi Klinik ve Laboratuvar Bulguları

2.4.1 Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarda Klinik Bulgular

Miyelodisplastik sendrom genellikle rutin laboratuvar tetkiklerinde veya yorgunluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, anjina, baş dönmesi, bilişsel bozukluk veya değişmiş bir iyilik halinin sebebinin araştırılması sırasında saptanan sitopenilerin ileri araştırılması sonrasında ortaya konabilmektedir.

Anemi saptanan bir hastada en sık anemi sebepleri olan demir, vitamin B12, folik asit eksikliği ve hemoliz dışlandığında altta yatan bir kemik iliği hastalığı olabileceği düşünülmelidir. Özellikle bisitopenisi veya pansitopenisi olan hastalarda bu durum daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır.

MDS'nin klinik bulguları non spesifik olup anemiye bağlı solgunluk, halsizlik, uyku hali, çarpıntı, nefes darlığı, trombositopeniye sekonder vücutta peteşi, purpura, mukozal ülserasyon ve lökopeniye sekonder diş eti iltihabı veya enfeksiyonların görülmesini içermektedir. Organ infiltrasyonları nadir olup hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati genellikle beklenmez.

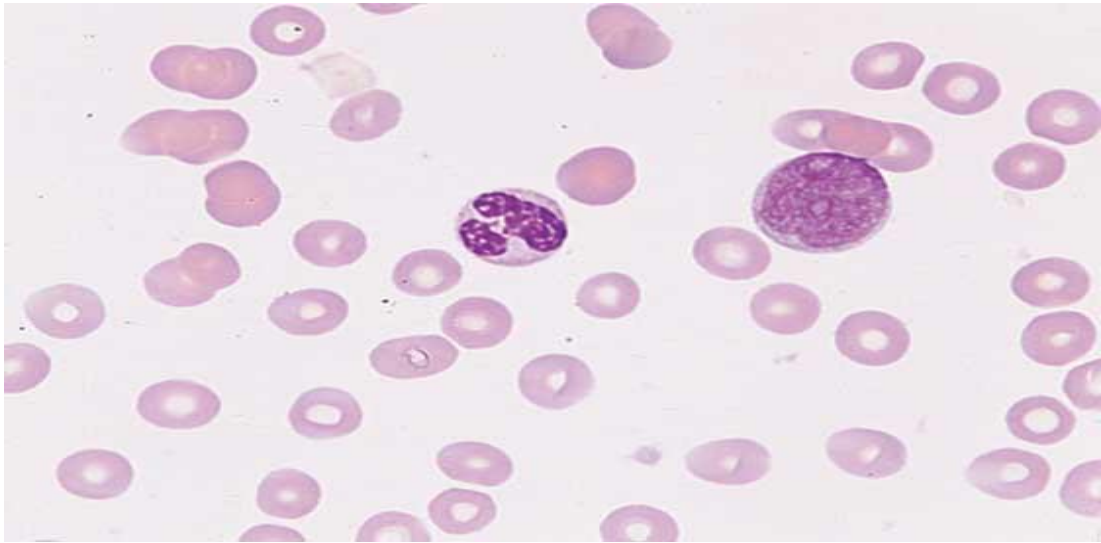
MDS'de görülen enfektif tablo nötropeni ve granülosit fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. Daha çok bakteriyel enfeksiyonlar görülse de viral, fungal, mikobakteriyel enfeksiyonlar da görülebilir (58, 59).

Cilt bulguları çok nadir olup Sweet Sendromu ile uyumlu lezyonların olması akut lösemiye dönüşüm açısından dikkat çekmelidir (60, 61).

2.4.2 Miyelodisplastik Sendromlu Hastalarda Laboratuvar Bulguları

Periferik kan tablosuna bakıldığında MDS'li hastaların hemen hepsinde saptanan en yaygın laboratuvar bulgusu retikülosit yanıtı yetersiz olan anemidir (62). Anemi tipik olarak makrositer anemi olarak karşımıza çıkmaktadır ancak normositer de olabilir. Mikrositer anemi MDS'de nadir görülen bir laboratuvar bulgudur (62, 63). Anemiye trombositopeni ve lokopeni eşlik edebilir. Hastaların yaklaşık yarısında pansitopeni mevcuttur. İzole nötropeni ve trombositopeni daha nadir görülmekle birlikte hastaların %5'inde saptanmaktadır (62).

Periferik yayma incelemesinde nötrofillerde farklı karakterde morfolojik değişiklikler görülebilir. Bunlar bilobule veya bölünmemiş nukleusu olan (Pseudo-Pelger Huet Anomalisi) (Şekil 2.2) (64) veya hipo-hipersegmentasyon gösteren nötrofiller şeklinde olabilir. Granülasyon anormallikleri de eşlik edebilir. Trombositlerde saptanan morfolojik değişiklikler dev trombositler ve trombosit hipogranülasyonu veya agranülasyonu şeklindedir (65).



Şekil 2.2 Pseudo-Pelger Huet Anomalisi ve Miyeloblast

MDS'de tanı anında tek veya multiple kromozomal değişiklikler saptanmaktadır. Bu değişiklikler kromozom sayısında değişiklikler (monozomi, trizomi gibi), kromozom yapısında değişiklikler (insersiyon veya delesyon) veya iki kromozom arasında translokasyon şeklinde olabilmektedir. MDS'de görülen en yaygın kromozomal anormallikler del (5q), -7 veya del (7q), trizomi 8, del (20q) ve Y kromozomunun kaybıdır (66-68).

Del(5q), MDS'de vakaların yaklaşık %15'inde görülen yaygın bir kromozomal anormalliktir (67, 69, 70). Beşinci kromozomun uzun kolu, MDS patogenezinde ve / veya spesifik tedavilere duyarlılıkta rol oynayan çok sayıda gen içerir.

De novo MDS'li hastaların yaklaşık %10'unda, tedaviye sekonder gelişen MDS'li hastaların da yarısında, tek başına veya kompleks bir karyotipin parçası olarak -7 / del (7q) gösterilmiştir (67). Trizomi 8 ise MDS'li hastaların %10'dan azında görülmektedir (71). Del (20q), MDS vakalarının %5'inden azında görülür ve tek kromozomal anormallik olarak tespit edildiğinde iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72, 73).

Alınan kemik iliği biyopsisinde tek veya birkaç seride displazi görülebilir ve kemik iliği genellikle hipersellülerdir. Miyeloblastlarda artış mevcuttur ancak blast sayısı %20'nin altındadır (74). Kemik iliği incelemesinde diserytropoezi gösteren nükleer bulgular (nükleer tomurcuklanma, internükleer köprüleşme, karyoreksis, birden fazla nükleusun bulunması, nükleer hiperlobulasyon, megaloblastik değişiklikler) görülebilir. Sitoplazmik bulgular ise ring sideroblastlar, vakuolizasyon, Periyodik Asit Schiff pozitifliği, inklüzyonlar, tamamlanmamış hemoglobinizasyon, saçaklı sitoplazma şeklinde karşımıza çıkabilir (75, 76).

Disgranulopoezi gösteren anizositoz, hipersegmentasyon, hipogranülasyon veya agranülasyon, Auer cisimcikleri ve nükleer hipolobulasyon (Pseudo-Pelger Huet anomalisi) görülebilir (77). Dismegakaryopoezi gösteren mikromegakaryositler, nükleer hipolobulasyon, irregüler çekirdek yapısı ve degranülasyon görülebilir (78).

2.4.3 Akut Miyeloid Lösemide Klinik Bulgular

MDS'de olduğu gibi AML'de de klinik bulgular ön planda hastada gelişen anemi, lökopeni ve trombositopeniye sekonder gelişir. Anemiye sekonder halsizlik, yorgunluk, çarpıntı gibi nonspesifik semptomlar, lökopeniye sekonder gelişen enfektif süreçler ve buna eşlik eden ateş yüksekliği ve trombositopeniye sekonder hafif mukozal kanamalardan ağır transfüzyon gerektirecek kanamalara kadar değişen tablolar görülebilmektedir. Bazı erişkin hastalarda, nadir olmakla birlikte özellikle uzun kemiklerde ve sternal bölgede hassasiyet bulunabilir (79).

Buna ek olarak, hepatomegali ve splenomegali vakaların yaklaşık %10'unda bulunur ve AML'nin önceki bir miyeloproliferatif hastalıktan gelişmiş olabileceğini düşündürebilir (80). Lösemik cilt tutulumu hastaların yaklaşık %13'ünde görülür ve

çoğunlukla monositik veya miyelomonositik AML'li hastalarda saptanır (81). Hastaların %1'inden azında belirgin ekstremiteler hastalık (örn. miyeloid sarkom) görülmektedir (82).

Hastaların çok az bir kısmında akut artrit sendromları taklit eden sinoviyal membranın invazyonuna sekonder eklem ağrıları olabilmektedir (83, 84). Orofarenks muayenesi sırasında özellikle monositik alt tiplerde saptanan gingival hipertrofi bir bulgu olarak görülebilir. Bunun dışında lökopeniye sekonder fırsatçı enfeksiyonlar, oral kandidiazis ve herpetik lezyonlar da saptanabilir (85).

Merkezi sinir sistemi tutulumu nadir görülmekle birlikte insidansı semptomu olmayan hastalarda tarama önerilmediğinden net olarak bilinmemektedir (86).

2.4.4 Akut Miyeloid Lösemide Laboratuvar Bulguları

Genellikle birden çok seriyi etkileyen sitopenilerle karakterizedir. Hastaların %75'inde trombosit sayısı 100.000/ml altında iken %25 hastada 25.000/ml 'nin altında saptanmıştır. Trombositlerde morfolojik ve fonksiyonel anomaliler görülebilmektedir. Lökosit sayısı hastadan hastaya değişmekle birlikte bir grup hastada 5000/ml altında iken bir grup hastada 100.000/ml üzerine çıkabilmektedir (87, 88).

Özellikle AML-M3 hastalarında dissemine intravasküler koagülasyona sekonder trombositopeni, PT ve aPTT'de uzama, hipofibrinojenemi ve artmış D-dimer saptanabilir. Bazı hastalarda tümör lizis sendromu gelişebilmektedir. Kemik iliği incelemesinde kemik iliği blastlarla infiltre ve hipersellülerdir. Blastlar arasında miyeloblastlar, monoblastlar, promonositler, anormal promiyelositler ve megakaryoblastlar bulunur. Pronormoblastlar sadece saf eritroid lösemide görülmektedir. Kemik iliğinde blast yüzdesi %20'nin üzerindedir. Ancak bazı sitogenetik anomalileri olan hastalarda blast sayısı daha düşük olmasına rağmen AML olarak kabul edilebilir.

Kemik iliği incelemesi yapılan hastalarda mutlaka sitogenetik değerlendirme yapılmalıdır. AML tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde sitogenetik anomaliler saptanmaktadır (89). Yapılan moleküler çalışmalarda FLT3, NPM1, KIT, CEBPA, IDH1 ve IDH2, p53 veya RUNX1 mutasyonları gibi bazı genlerdeki anormallikler saptanabilir ve bu mutasyonlar prognoz açısından önem taşımaktadır (89).

2.5. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Tanı ve Sınıflama

2.5.1 Miyelodisplastik Sendrom Tanı ve Sınıflaması

1982 yılında FAB lösemi grubu, temel olarak kemik iliği ve periferik kan blast yüzdesine ve kan ve kemik iliğindeki displazi belirtilerine dayanarak primer MDS'nin morfolojik bir şekilde sınıflandırılmasını önermiştir (4). Bu sınıflamada MDS 5 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 French–American–British MDS Sınıflaması (4, 90)

Alt tip	Periferik Blast Yüzdesi	Kemik İliği Blast Yüzdesi	Auer Cisimciği	Monositoz	Ring Sideroblast Yüzdesi
RA	<5	≤ 1	-	-	<15
RARS	<5	≤ 1	-	-	>15
RAEB	5-20	< 5	-	-	değişken
KMML	≤ 20	< 5	-	+	değişken
RAEB-T	21-30	≥ 5	+/-	+/-	değişken

Açıklamalar; **RA:** refrakter anemi (refractory anemia); **RARS:** ring sideroblast varlığında refrakter anemi (refractory anemia with ring sideroblasts); **RAEB:** aşırı blast varlığında refrakter anemi (refractory anemia with excess blasts); **KMML:** kronik miyelomonositer lösemi; **RAEB- T:** lösemik transformasyona uğramış blast fazlalığı ile birlikte olan refrakter anemi (refractory anemia with excess blasts in transformation)

2001 yılında WHO tarafından FAB sınıflamasına göre prognostik değeri iyileştirilen ve bazı alt tiplerin tanımını veriler doğrultusunda genişleten bir sınıflama yayınlamıştır (91, 92). 2008 ve 2016 yıllarında güncellenen bu sınıflama Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2 Dünya Sağlık Örgütü 2016 MDS Sınıflaması

Tip	Displastik Hücre Serisi Sayısı	Sitopeni ¹	Eritroidlerde Ring Sideroblast Oranı	Blast Yüzdesi
MDS-SLD	1	1 veya 2	<% 15 veya <% 5 ²	Kİ <% 5, PK <% 1, Auer cisimciği yok
MDS-MLD	2 veya 3	1-3	<% 15 veya <% 5 ²	Kİ <% 5, PK <% 1, Auer cisimciği yok
MDS-RS-SLD	1	1 ya da 2	≥% 15 veya ≥% 5 ²	Kİ <% 5, PK <% 1, Auer cisimciği yok
MDS-RS-MLD	2 veya 3	1-3	≥% 15 veya ≥% 5 ²	Kİ <% 5, PK <% 1, Auer cisimciği yok
İzole del(5q) ile giden MDS	1-3	1-2	Yok veya çok az	Kİ <% 5, PK <% 1, Auer cisimciği yok
MDS-EB-1	0-3	1-3	Yok veya çok az	Kİ % 5-9, PK % 2-4, Auer cisimciği yok
MDS-EB-2	0-3	1-3	Yok veya çok az	Kİ % 10-19, PK % 5-19, ya da Auer cisimciği var

Açıklamalar: **Kİ:** Kemik İliği, **PK:** Periferik Kan, **MDS-SLD:** MDS with single lineage dysplasia; **MDS-MLD:** MDS with multilineage dysplasia; **MDS-RS:** MDS with ring sideroblasts **MDS-EB:** MDS with excess blasts

¹Sitopeni: Hb <10g/dL, PLT <100 × 10⁹/L, ANS <1.8 × 10⁹/L; mutlak monosit sayısı <1.0 × 10⁹/L;

² SF3B1 mutasyonu ile birlikte

2.5.2 Akut Miyeloid Lösemi Tanı ve Sınıflaması

Klinik ve laboratuvar olarak AML şüphesi olan hastalarda kemik iliği biyopsisi alınarak kemik iliğinin incelenmesi standart bir yaklaşımdır. Kemik iliği örneğinde 500 çekirdekli hücrenin sayılması önerilir. t (15; 17), t (8; 21), inv (16) veya t (16; 16)

olan ve bazı eritrolösemi vakaları dışındaki hastalarda AML tanısı için periferik kanda ve/veya kemik iliğinde %20'den fazla blast bulunması gerekmektedir (93).

Blast kökenini belirlemek için miyeloperoksidaz (MPO) veya Sudan Black B (SBB) ve non spesifik esteraz (NSE) gibi histokimyasal boyalar kullanılmaktadır (93). Bunun dışında kökeni belirlemek amacıyla immünofenotiplendirme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bunun için akım sitometri kullanılmaktadır. Hem blastın kökenini saptamada hem de karışık fenotip AML ve minimal rezidü hastalığı saptamada hücre yüzey ve sitoplazmik antijenlerinin ekspresyon paternlerinin belirlenmesi gereklidir (94-96).

AML düşünülen hastalarda başka bir tanısal değerlendirme olan sitogenetik analiz mutlaka yapılmalıdır. AML hastalarının yarısından fazlasında kromozal anormallikler saptanmıştır (97). Bunun dışında kemik iliği örneklerinden moleküler genetik analiz yapılmalıdır.

AML'de bazı genlerde somatik mutasyonlar saptanmış olup bu genlerdeki mutasyonların prognozu ön görme etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu genlere örnek olarak NPM1, FLT3, CEBPA, IDH1, TET2, RUNX1 verilebilir (98-103).

AML'de FAB sınıflaması Tablo 2.3'te, WHO sınıflaması Tablo 2.4'te verilmiştir (89, 104).

Tablo 2.3. Akut Miyeloid Lösemide FAB Sınıflaması

FAB Alt Tipi	İsim	Yetişkin AML hastaları için sıklık (%)
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloid lösemi	5
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloid lösemi	15
M2	Olgunlaşma gösteren akut miyeloid lösemi	25
M3	Akut promiyelositik lösemi	10
M4	Akut miyelomonositik lösemi	20
M5	Akut monositik lösemi	10
M6	Akut eritrolösemi	5
M7	Akut megakaryositik lösemi	5

Tablo 2.4. Akut Miyeloid Lösemi WHO Sınıflaması

1- Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML
• AML [t (8; 21)]
• AML [t (16; 16) veya inv (16)]
• PML-RARA füzyon geni ile seyreden APL
• AML [t (9; 11)]
• AML [t (6:9)]
• AML [t (3;3) or inv (3)]
• AML (megakaryoblastik) [t (1:22)]
• BCR-ABL1 (BCR-ABL) füzyon geni ile AML
• Mutasyona uğramış NPM1 geni ile AML
• CEBPA geninin biallelik mutasyonları olan AML
• Mutasyon geçirmiş RUNX1 geni ile AML
2- Miyelodisplazi ilişkili değişikliklere sahip AML
3- Kemoterapi veya radyasyon ilişkili AML
4- Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML
• Minimal farklılaşma gösteren AML
• Olgunlaşma göstermeyen AML
• Olgunlaşma gösteren AML
• Akut miyelomonositik lösemi
• Akut monoblastik ve monositer lösemi
• Akut eritrolösemi
• Akut megakaryositik lösemi
• Akut bazofilik lösemi
• Akut miyelofibrozis ile panmiyeloz lösemi

2.6. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Belirteçler

2.6.1 Miyelodisplastik Sendromda Prognozu Belirleyen Faktörler

MDS'de klinik gidişat hastadan hastaya değişmektedir. Prognoza etkisi olan farklı faktörler tanımlanmış olsa da MDS'de prognozu belirlemede 3 farklı prognostik puanlama sistemi geliştirilmiştir. FAB ve WHO sınıflamaları tanı için oldukça yeterli olsalar da prognozun belirlenmesinde kullanışlı değildir. Bu nedenle; yaş ve cinsiyet, morfolojik özellikler, blast yüzdesi, klinik özellikler, sitopeni varlığı,

transfüzyon gereksinimleri ve sitogenetik anormallikler gibi değişkenler dikkate alınarak prognozu belirlemede farklı klinik sınıflamalar kullanılmaktadır.

Bunlardan ilki MDS için en yaygın kullanılan prognostik sınıflama sistemi olan Uluslararası Prognostik Sınıflama Sistemi (IPSS)'dir (105). 1997'de yayımlanmış olup primer MDS'li 816 hastanın sağkalım verilerinden elde edilmiştir. Bu sınıflamada kemik iliği blast yüzdesi, karyotip ve sitopeniler göz önünde bulundurularak toplam skor hesaplanır (Tablo 2.5).

Hem genel sağ kalım hem de AML gelişimi için 4 risk grubu tanımlanmıştır: düşük risk (0 puan), orta-1 risk (0.5 ila 1.0 puan), orta-2 risk (1.5 ila 2.0 puan) ve yüksek risk (2.5 ila 3.5 puan) olarak belirlenmiştir. Düşük risk, orta-1 risk, orta-2 risk ve yüksek risk IPSS skorları olan hastalar için ortalama medyan sağkalım sırasıyla 5.7 yıl, 3.5 yıl, 1.2 yıl ve 0.4 yıl olarak ifade edilmektedir. Akut lösemiye dönüşme süresi ise 4 risk grubu için sırasıyla 9.4 yıl, 3.3 yıl, 1.1 yıl ve 0.2 yıl olarak saptanmıştır (105).

Tablo 2.5. Uluslararası Prognostik Sınıflama Sistemi (IPSS)

Prognostik Değişkenler	0 puan	0.5 puan	1 puan	1.5 puan	2 puan
Kemik İliği Blast Yüzdesi	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip*	İyi	Orta	Kötü	-	-
Sitopeni**	0/1	2/3	-	-	-

***İyi:** Normal, -Y; del (5q); del (20q). **Orta:** Diğer Anormallikler. **Kötü:** Kompleks (>3 anormallik); Kromozom 7 anormallikleri. **Hemoglobin <10g/dl, Nötrofil<1500/mikroL, Trombosit <100.000/mikroL

2012 yılında, primer MDS tanısı konan 2902 hastanın verilerini temel alan, daha geniş sitogenetik anomaliyi içeren ve beş faktörden oluşan revize-IPSS (IPSS-R) geliştirilmiştir (Tablo 2.6) (70, 72).

Tablo 2.6. Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Sınıflama Sistemi (IPSS-R)

Prognostik belirteçler	0 puan	0.5 puan	1 puan	1.5 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Kemik İliği Blast Yüzdesi	≤2	-	>2- <5	-	5-10	>10	-
Karyotip*	Çok İyi	-	İyi	-	Orta	Kötü	Çok Kötü
Hemogloblin (g/dL)	≥10	-	8-10	<8	-	-	-
Trombosit (x10³/mikroL)	≥100	50-100	<50	-	-	-	-
Absolu Nötrofil Sayısı (x10³/mikroL)	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

***Karyotip; Çok iyi:** -Y, del(11q), **İyi:** Normal, del(5q), del(12p), del(20q), çift del(5q) **Orta:** del(7q), +8, +19, i(17q), del(5q) hariç diğerleri veya -7/del(7q), veya bağımsız klonlar **Kötü:** -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), çift -7/del(7q), kompleks: 3 anormallik, **Çok Kötü:** Kompleks: >3 anormallik

Risk Grubu	IPSS-R Skoru	Medyan Sağkalım (yıl)
Çok kötü	≤1.5	0.8
Kötü	>1.5-3.0	1.6
Orta	>3-4.5	3
İyi	>4.5-6	5.3
Çok iyi	>6	8.8

Üçüncü prognostik sınıflama sistemi ise WHO Prognostik Sınıflama Sistemi (WPSS) olup 2005 yılında geliştirilmiş ve en son 2011 yılında revize edilmiştir (106, 107). WPSS, WHO kategorisi, sitogenetik ve transfüzyon ihtiyacını içeren 3 prognostik belirteçten oluşturulmuştur (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. WHO Prognostik Skorlama Sistemi (WPSS)

Prognostik Kategori	WPSS Prognostik Skor Değeri			
	0	1	2	3
WHO kategorisi	RCUD, RARS, izole del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Sitogenetik*	İyi	Orta	Kötü	(-)
Transfüzyon ihtiyacı**	Yok	Var	(-)	(-)

Sitogenetik: İyi:** Normal, -Y, izole del (5q), izole del (20q); **Kötü:** Kompleks (≥ 3 anomali) veya kromozom 7 anomalileri; **Orta:** diğer anomaliler *Transfüzyon ihtiyacı:** 4 aylık bir süre boyunca her 8 haftada en az bir eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyulması

Risk Kategorisi	Risk Skoru	Tanıdan itibaren toplam sağkalım (yıl)	MDS'den AML'ye dönüşme yüzdesi
Çok düşük	0	11,6	3
Düşük	1	9,3	14
Orta	2	5,7	33
Yüksek	3-4	1,8	54
Çok yüksek	5-6	1,1	84

2.6.2 Akut Miyeloid Lösemide Prognozu Belirleyen Faktörler

AML'de prognozu belirleyen faktörler hasta ve hastalık ilişkili olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Hastanın yaşı hasta ile ilişkili faktörlerde prognozu en çok belirleyen unsurlardan biridir. Özellikle >65 yaş yetişkinlerde genç hastalara göre ortalama sağkalım ve genel sağkalım daha kısa bulunmuştur (108, 109). Özellikle yaşlı hastalarda artan komorbiditelerin hastanın efektif tedavi almasını engellediği bunun da sağkalımda kısalmaya yol açan bir diğer faktör olduğu belirtilmektedir.

Diğer bir hasta ilişkili prognostik faktör ise hastanın performans durumudur. Hastaların Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorunun >2 olmasının yaştan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (109). Özellikle

performans durumu kötü olan ve ileri yaşlı hastalarda prognoz belirgin şekilde olumsuz etkilenmektedir (110).

AML'de ırkın hasta sonuçları üzerindeki etkisi belirsizdir. Yapılan bazı çalışmalarda Afro-amerikan erkeklerde beyaz erkeklerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük tam yanıt (%64'e karşı %54) ve beş yıllık genel sağkalım (%24'e karşı %16) görülmüştür (111).

Hastalıkla ilişkili risk faktörlerinden sitogenetik ve moleküler belirteçlerin de prognoz üzerinde belirleyici bir etkisi bulunmaktadır. 2017 yılında hastalısız sağkalım ve tam remisyon oranları göz önünde bulundurularak Avrupa Lösemi Ağrı Risk Sınıflandırması yayınlanmıştır (Tablo 2.8) (112).

Bu sınıflamaya göre t(8;21), t(15;17) veya inversiyon 16 sitogenetik anomalileri olan hastalar en iyi prognoza sahiptir ve uzun süreli sağkalım oranları yaklaşık %65'tir. Normal sitogenetik bulguları olan hastalar ise orta riskli olup uzun süreli sağkalım oranları yaklaşık %35'tir. Kötü riskli sitogenetik bulguları (özellikle -7, -5 veya monozomal karyotip) olan hastalarda, uzun süreli sağkalım oranı % 10'dan azdır (113).

Tablo 2.8. Akut Miyeloid Löseminin 2017 Avrupa Lösemi Ağrı Risk Sınıflandırması

Risk Grubu	Genetik Anormallik
İyi	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
	inv (16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	Düşük FLT3-ITD ile birlikte olan veya olmayan mutant NPM1
	Biallelik mutant CEBPA
Orta	Yüksek FLT3-ITD ile birlikte olan mutant NPM1
	Düşük FLT3-ITD ile birlikte olan veya olmayan <i>Wild-tip</i> NPM1
	t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
	İyi veya kötü olarak sınıflandırılmayan sitogenetik anomaliler

Tablo 2.8. Akut Miyeloid Löseminin 2017 Avrupa Lösemi Ağı Risk Sınıflandırması (devamı)

Kötü	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
	t(v;11q23.3); KMT2A
	t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
	inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EV11)
	-5 veya del(5q); -7; -17/anormal(17p)
	Kompleks karyotip, monozomal karyotip
	<i>Wild-tip</i> NPM1 ve yüksek FLT3-ITD
	Mutant RUNX1
	Mutant ASXL1
	Mutant TP53

2.7. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Tedavi

2.7.1 Miyelodisplastik Sendrom Tedavisi

Asemptomatik hastalar aralıklı poliklinik kontrollerine çağırılarak muayene ve laboratuvar tetkikleri ile hastalığın gidişatı açısından takip edilmelidir. Bu vizitler sırasında hastalar detaylı bir şekilde muayene edilmeli, periferik yaymayı da içeren laboratuvar tetkikleri değerlendirilmeli, hastada kanama ve enfeksiyon tablosu, halsizlik gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Bu hastalar öncelikle ayda bir, sonrasında klinik gidişata göre kontrole çağırılmalıdır. Hastalara acil başvuru semptomları anlatılmalı, hastada dirençli kanama veya ateş yüksekliği varsa hastaneye başvurması anlatılmalıdır. Tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı olan lökopeni nedenli tekrarlayıcı enfeksiyon atakları olan hastalarda tedavi düşünülmelidir.

Düşük risk MDS'li hastalarda eritropoezi stimule edici ajanlar (ESA) özellikle MDS ile ilişkili olan anemilerde hemogloblin seviyesini yükseltmek için kullanılmaktadır. Bu hastalarda tedaviye karşı alınacak yanıtı belirlemek için öncesinde serum eritropoetin (sEPO) düzeyi çalışılmalıdır. sEPO seviyesi anemiye endojen renal yanıtı yansıtmaktadır ve ESA'ya klinik yanıt olasılığının güçlü bir ön görücüsüdür (114). sEPO düzeyi <500mu/ml olanlarda tedavi yanıtı daha yüksek bulunmuştur. Del(5q) olan hastalarda, lenalidomidin %65-70 transfüzyon bağımsızlığı

ve %30-40 sitogenetik remisyon sağladığı görülmüştür (115). Nötropenisi olan hastalarda miyeloid büyüme faktörleri kullanılabilir ancak MDS'de sağkalımı arttırdığına ve enfeksiyon riskini azalttığına dair yeterli veri yoktur (116). Trombopoezi uyarıcı ajanlar (trombopoietin analogları) eltrombopag veya romiplostim ciddi trombositopenili bazı hastalarda trombosit transfüzyon ihtiyaçlarını ve klinik olarak önemli olan kanama olaylarını azaltabilir (117). MDS'de trombosit sayısını arttırmak için gerekli olan trombopoetin analoglarının dozu, immün trombositopeniye göre daha yüksektir (118).

Büyüme faktörleri MDS'de sınırlı etkinliğe sahip olduğundan, özellikle ESA veya lenalidomid yanıtı olmazsa, bu hastalar için immünoşüpresif tedavi (İST)(örn. antitimosit globulin, kortikosteroidler ve siklosporin veya takrolimus) veya hipometile edici ajanlar (HMA) düşünülmelidir. Yüksek blast sayısı, tedavi ilişkili MDS ve kompleks veya monozomal karyotip bulunması IST'ye yanıt olasılığının daha düşük olacağını düşündürür (119)

Hipometile ajanlar olan azasitidin ve desitabin DNA metil transferazı inhibe ederek etki gösterirler ancak MDS'de temel etki mekanizması net açıklanamamıştır. Her iki ajan da MDS tedavisi için kullanılmakta olup birbirlerine üstünlükleri saptanamamıştır. Her iki tedavi ile de hastaların üçte birinde hematolojik yanıt alınmakta olup düşük risk MDS'de sağkalımı uzattıkları net olarak gösterilememiştir (120). Azasitidin (5-azasitidin), DNA metil transferazı inhibe ederek hücre farklılaşmasını indükleyebilen ve anormal kemik iliği hematopoetik hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etkiye sahip pirimidin nükleozid analogudur (120, 121). Düşük riskli MDS'li hastalar için genel yanıt oranları yaklaşık yüzde 30 ila 40'tır (122).

Azasitidin genellikle subkutan olarak 7 gün boyunca 75 mg/m²/gün, en az 6 kür boyunca 28 günde bir uygulanır. Bir çalışmada, azasitidin ile destek tedavisi karşılaştırılmış olup çalışmaya 191 hasta (düşük riskli MDS'si olan yüzde 54 hasta) alınmıştır. Azasitidin destek tedaviye göre daha yüksek tam ve parsiyel remisyon oranı, lösemik dönüşüm veya ölüme kadar geçen sürede uzama ve daha iyi yaşam kalitesi sağlamıştır (122). Desitabin (5-aza-2'-deoksitidin) de azasitidin gibi DNA metilasyonunu inhibe ederek hücre farklılaşmasını indükleyen ve MDS'li hastalar için klinik olarak etkili sitidin pirimidin nükleozid analogudur. Hastaların yaklaşık üçte biri

ila yarısında hematolojik ve sitogenetik yanıt sağlamaktadır (121, 123). İntravenöz olarak 20 mg/m²/gün 5 gün süreyle 28 günde bir verilmektedir.

Yüz yetmiş hastayı (üçte biri düşük riskli MDS) içeren çok merkezli randomize bir çalışmada desitabin ve destek tedavisi karşılaştırıldığında, desitabinin daha yüksek genel yanıt sağladığı ve AML'ye dönüşüm ya da ölüme kadar geçen sürede uzamaya neden olduğu bulunmuş ancak sağkalım yararı gösterilememiştir (124).

Yüksek risk MDS'li hastalar için ise cevaplanması gereken ilk soru, hastanın allojenik hematopoyetik kök hücre nakli (AKHN) için aday olup olmadığıdır. AKHN bu grup hastalarda uzun dönem sağkalımla ilişkili olup bazı hastalarda da kür sağlayabilmektedir. Bu hastalara erken dönemde nakil yapıldığında yaşam beklentisi artmaktadır (125). Retrospektif ve popülasyon temelli çalışmalar, düşük yoğunluklu tedaviyle karşılaştırıldığında, AKHN'nin üstün klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmektedir (126). Transplantasyon öncesinde sitoredüktif tedavi verilmesi ile AKHN'ye doğrudan devam edilmesi konusunda tartışmalar vardır. Ancak bu iki durumu tam anlamıyla karşılaştıran randomize klinik çalışmalar yoktur.

Yüksek veya çok yüksek risk MDS hastaları için yüksek yoğunluklu remisyon indüksiyon kemoterapisinin rolü tartışmalıdır. Bu tür tedavi önemli toksisite ile ilişkilidir ve bazı hastalarda tam remisyon elde edebilmesine rağmen, remisyon sonrası AKHN veya konsolidasyon kemoterapisi verilmedikçe yanıt kısa ömürlü olmaktadır (127). Optimal remisyon indüksiyon tedavisi için de kesin bir görüş birliği yoktur.

Nakil adayı olmayan yüksek doz kemoterapi tedavisi alamayacak performansı düşük olan hastalar için hipometile edici ajanların kullanılması önerilmektedir. Üç yüz elli sekiz yüksek risk MDS hastasını içeren bir randomize klinik çalışmada, azasitidin tedavisi, yoğun kemoterapi, düşük doz sitarabin ve destek tedavileri ile karşılaştırıldığında 15 aya kıyasla 24 aylık bir ortalama sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (128). Azasitidin sağkalım üzerindeki pozitif etkisi, tüm prognostik alt gruplarda ve 75 yaş üstünü de içeren yaş gruplarında görülmüştür (129).

Benzer bir sağkalım iyileşmesi desitabin randomize çalışmalarında görülmemiştir, ancak bu çalışmalarda daha yüksek riskli bir hasta grubu seçilmiş ve daha kısa bir süre tedavi verilmiştir. Bu nedenle azasitidin çalışmasıyla karşılaştırılamamaktadır. Azasitidin gerçek yaşam verilerine bakıldığında randomize çalışmalarda görülen etkinin sağlanamadığı görülmektedir (130). Son

zamanlarda, TP53 mutasyonu ile ilişkili yüksek risk MDS veya AML hastalarında 10 günlük desitabin tedavisi ile çok yüksek bir yanıt oranı bildirilmiştir (131).

HMA tedavisi klonal yükü azaltmakta bu nedenle hematopoiezi iyileştirmektedir ancak transforme olmuş kök hücreleri ortadan kaldıramadığından nüks gelişme riski mevcuttur (132). HMA sonrasında tedaviye karşı intolerans veya direnç veya nüks geliştirse prognoz kötüdür.

Bcl-2 inhibitörü olan venetoklaksın HMA tedavisine eklenmesi ile birlikte yanıtta artış olabileceği ifade edilmektedir (133). Bunun yanında düşük doz sitarabin tedavisi yüksek risk MDS hastalarında açıkça tanımlanmış bir faydaya sahip değildir (134).

2.7.2 Akut Miyeloid Lösemi Tedavisi

AML'de uzun süre hastaliksız sağkalım ve kür sağlanmasında en önemli basamak remisyonun sağlanmasıdır. Burada temel amaç lösemik hücrelerin kemik iliğinde saptanmayacak düzeye indirilmesi yani ortalama 10^{12} olan lösemik hücre sayısının 10^9 ve altına düşürülmesidir.

AML patogenezi hakkında giderek daha fazla bilgi sahibinin olunması mutasyona uğramış FLT3 veya IDH inhibitörleri gibi yeni hedefe yönelik ajanların gelişmesini sağlamıştır. Akut promiyelositik lösemi (APL) dışı hastalardaki gelişmeler daha çok standart tedavi dozları veya uygulama şemasında değişiklikler yapılması ve kemik iliği naklindeki ilerlemeler şeklindedir.

Akut promiyelositik lösemi (APL) tanılı hastaların all trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kullanılarak uzun süreli tedavisi, AML'de son 20 yıldaki en büyük gelişmelerden biri olarak gösterilmektedir (135). Ancak sadece ATRA tedavisinin sağladığı remisyonlar ortalama 3.5 ay sürdüğünden daha uzun remisyon için ATRA'nın diğer ajanlarla kombine edilmesi gerekir (136). Yapılan birçok çalışma daha çok ATRA ile antrasiklin türevlerinin kombinasyonunu kapsamaktadır. Yine yapılan bazı randomize çalışmalarda ATRA ile ATO kombinasyonunun, ATRA'nın kemoterapiyle kombine edildiği standart rejimlere eşdeğer veya daha üstün sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bu sonuçlar daha çok düşük ve orta risk APL hastalarında gösterilmiş olup yüksek risk APL'de veriler sınırlıdır (137). Bu nedenle yeni tanı konmuş düşük ve orta risk APL (ilk lökosit sayısı $\leq 10.000/\text{microL}$) hastalarında ATRA ve antrasiklin kombinasyonlarından ziyade ön

planda ATRA ve ATO kombinasyonun tercih edilmesi önerilmektedir (137). Antrasiklin bazlı tedaviyi tolere edemeyen yaşlı hastalar için de tercih edilebilir.

Yüksek riskli APL hastalarında (İlk lökosit sayısı $>10.000/\text{microL}$) ise ATRA ile kemoterapinin kombine edilmesi önerilen ilk tedavi olmaya devam etmektedir. ATRA ve sitotoksik kemoterapinin eşzamanlı uygulanması, APL'li her yaştan hastanın %80 ila 95'inde tam remisyon sağlamaktadır (138). Bu kombinasyon, hem ATRA hem de kemoterapi alan hastaların sadece kemoterapi alan hastalara kıyasla daha yüksek CR ve DFS oranlarına sahip olduğunu gösteren randomize çalışmalarla desteklenmektedir. ATRA'ya kemoterapi eklenmesi, yalnızca ATRA ile tedavi edilen hastaların yüzde 50'sinde ortaya çıkan hiperlökositozu kontrol etmeye yardımcı olur (139). ATRA ile kombine edilen antrasiklin türevlerini karşılaştıran net bir çalışma olmayıp en iyi sonuçlar idarubisin veya daunorubisin kombinasyonlarında sağlanmıştır (140-142). İndüksiyon tedavisi verilen hastaların yaklaşık %90'ında tam yanıt elde edilmektedir. Ancak bu hastalarda konsolidasyon tedavisi verilmediğinde nüks etme riski yüksektir. ATRA ve ATO kombinasyonu ile indüksiyon uygulananlarda ATO bazlı konsolidasyon rejimleri önerilmektedir (143). Kemoterapi bazlı indüksiyon verilen hastalarda standart konsolidasyon bir antrasiklin ile ATRA tedavisinin kullanılmasıdır.

APL dışı AML'de temel remisyon indüksiyon kemoterapisi sitozin arabinozid (ara-C) ile bir antrasiklinin kombinasyonudur. Antrasiklin 3 gün, ara-C ise 7 gün uygulandığından bu tedavi "3+7 tedavisi" olarak isimlendirilmektedir. Antrasiklin türevi olarak idarubisin, doksorubisin, daunorubisin seçilebilmektedir. Daunorubisin (60 veya 90 mg/m²) veya idarubisin (12mg/m²) kullanılan indüksiyon rejimleri üzerinde yapılan çalışmalarda benzer tam yanıt ve sağkalım oranları gösterilmiştir (144, 145). Mitoksantron da indüksiyon kemoterapisinde kullanılabilecek diğer bir antrasiklin türevidir.

Standart sitarabin dozu, 7 gün boyunca sürekli infüzyon olarak günde 100-200 mg/m²'dir. Çalışmalarda daha yüksek dozlarda daha fazla etkinlik gösterse de toksisite belirgin olarak artmaktadır (146). Bunların yanında FLT3 mutasyonu olan hastalarda 7+3 remisyon indüksiyon tedavisine midostaurin eklendiğinde tam yanıt oranlarında artma görülmüştür ancak bu hastalarda kardiyak yan etki riski artmaktadır (147).

65 yaşın üzerindeki bireylerde kötü sitogenetik risk profili olasılığı daha yüksektir, bu nedenle bu hastaların kemoterapiye yanıt verme olasılığı daha düşüktür ve genellikle tedaviyle ilişkili toksisitelere daha duyarlıdırlar. Bununla birlikte, indüksiyon tedavisi, 65 yaşın üzerindeki hastalarda palyatif bakım ve palyatif kemoterapi ile karşılaştırıldığında sağkalımı arttırmaktadır (148).

Yoğun kemoterapi tedavisine uygun olmayan yaşlı hastalarda tercih edilecek tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur. Doğrudan çeşitli ajanları ve rejimleri karşılaştıran net çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi rejimi belirlenirken hastanın performans durumu, komorbid hastalıkları, klinisyenin deneyimi ve lösemik hücrelerin sitogenetik ve moleküler özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Düşük yoğunluklu tedaviler olarak hipometile edici ajanlar, düşük doz sitarabin, venetoklaks kullanılmaktadır. MDS tedavisinde kullanılan HMA AML'li yaşlı hastalarda da etkinlik göstermiştir ve sağkalımda iyileşme sağlamıştır (149, 150).

Azasitidin genellikle 7 gün süreyle (28 günde bir subkutan günde 75 mg/m²) uygulanır ancak daha yüksek doz rejimleri (örn. her 28 günde bir 5 gün 100mg/ m²) şeklinde de uygulanabilir (151). Desitabin ise 28 günde bir, 10 veya 5 gün 20 mg/m² intravenöz uygulanabilir (152). İki ajan arasında etkililiği karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Düşük doz sitarabin tedavisinin AML'de etkinliği sınırlı olup özellikle iyi veya orta riskli olan diğer kemoterapi rejimlerini komorbid hastalıkları nedeniyle alamayan hastalarda kullanılabilir. Düşük doz sitarabin, 28 günde bir 10 gün boyunca günde iki kez 20 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (153).

Oral bcl-2 inhibitörü olan venetoklaks, AML hastalarında tek ajan olarak kullanılmamakla birlikte azasitidin, desitabin ve düşük doz sitarabin ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Kombine rejimlerde tam yanıt oranlarında ve genel sağkalımda iyileşme sağlamıştır. Bu nedenle FDA tarafından komorbid hastalıkları nedeniyle yoğun indüksiyon tedavisi alamayan veya 75 yaş üzeri AML hastalarında HMA veya düşük doz sitarabin ile birlikte kullanımı için endikasyon almıştır (154, 155).

Remisyon sonrası tedavide ise indüksiyon kemoterapisinde geride kalan ancak geleneksel çalışmalarla saptanamayan lösemik hücreleri yok etmeyi amaçlamaktadır (156). Remisyonadaki hastalara rezidüel hastalığı ortadan kaldırmak ve nüksü önlemek

için konsolidasyon tedavisi verilmelidir. Konsolidasyon için mevcut seçenekler arasında kemoterapi ve AKHN bulunur. İyi prognozlu hastalarda ilk remisyonda AKHN'nin kemoterapiye göre net faydası gösterilememiştir (157, 158).

Konsolidasyon rejimleri genellikle yüksek doz sitarabin kadar etkili olduğu gösterilen orta doz sitarabini (her biri 1.5-3 g / m² 6 dozdan oluşan 2-4 siklus) veya çoklu ajan tedavilerini içerir (146, 159). Yaşlı yetişkinler için optimal konsolidasyon kemoterapi rejimi veya tedavi döngüsü sayısı konusunda fikir birliği yoktur.

AKHN ise orta risk ve yüksek risk AML'si olan bazı hastalarda relapssız sağkalım ve genel sağkalımı önemli ölçüde uzatır ve uygun hastalarda birinci basamak konsolidasyon tedavisi olarak önerilmektedir (158).

2.8. Miyelodisplastik Sendrom ve Akut Miyeloid Lösemide Tedaviye Yanıt Kriterleri

2.8.1 Miyelodisplastik Sendrom Tedaviye Yanıt Kriterleri

Tedavi başlanan hastalar, tedaviye verdikleri yanıt ve hastalık progresyonu açısından aralıklı olarak takip edilir. MDS'de tedaviye yanıtı değerlendirmede Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) tarafından 2000 yılında yayınlanan ve 2006'da modifiye edilen tedavi yanıt kriterleri kullanılmaktadır (160, 161) (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. Modifiye IWG MDS yanıt kriterleri

Yanıt Kriterleri	Periferik Kan ve Kemik İliği Bulguları
Tam yanıt	<ul style="list-style-type: none"> Tüm hücre serilerinde normal maturasyonla birlikte kemik iliğinde ≤ %5 miyeloblast, Displastik değişiklikler görülebilir, ancak normal displastik değişiklik aralığında olmalıdır, Periferik kanda hemoglobin ≥11 g/dL, trombositler ≥100000/mm³, nötrofiller 1000/mm³ olmalı ve blast bulunmamalıdır.
Kısmi yanıt	<ul style="list-style-type: none"> Kemik iliğindeki blast sayısında tedavi öncesine göre ≥%50'nin üzerinde düşüş olup blast sayısının >%5 olması Kemik iliğinin sellülaritesi ve morfolojisi önemli değildir.

Tablo 2.9. Modifiye IWG MDS yanıt kriterleri (devamı)

Kemik iliği tam cevap	<ul style="list-style-type: none"> • Kemik iliğinde \leq %5 miyeloblast ve tedavi öncesine göre blast sayısında \geq %50 azalma • Periferik kanda hematolojik iyileşme görülürse, kemik iliği tam yanıtına ek olarak buna dikkat edilmelidir.
Stabil hastalık	<ul style="list-style-type: none"> • En az 8 hafta boyunca progresyon kanıtı yok ve en azından kısmi yanıtta ulaşmada başarısızlık
Tam yanıt veya kısmi yanıt sonrasında nüks	<p>Aşağıdakilerden en az birisinin olması</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tedavi öncesi blast sayısına dönülmesi • Maksimum remisyonda saptanan granülosit veya trombosit sayısına göre \geq%50 oranında azalma • Hemoglobin konsantrasyonunda \geq1,5g/dl azalma • Transfüzyon bağımlılığı
Hastalık progresyonu	<ul style="list-style-type: none"> • Blastlarda \geq%50 artış (nötrofillerde veya trombositlerde maksimum yanıtta göre en az yüzde 50 azalma, hemoglobinin \geq2 g/dL azalması veya transfüzyon bağımlılığı olması şeklinde de tanımlanabilir)
Sitogenetik yanıt	<ul style="list-style-type: none"> • Yeni sitogenetik anormallik gelişmeksizin kromozomal anormalliğin yok olması • Kromozomal anormallikte en az yüzde 50 azalma olması
Hematolojik İyileşme	<ul style="list-style-type: none"> • Eritroid yanıt: Tedavi öncesi Hb <11g/dL olan hastalarda hemoglobin değerindeki artış en az 8 hafta boyunca \geq1,5 g/dl ve tedavi sırasındaki 8 haftalık süreçte verilen eritrosit transfüzyonu sayısının tedavi öncesindeki 8 haftalık dönemden 4 birim daha düşük olması (Transfüzyon yanıtını değerlendirmede sadece Hb <9g/dl iken verilen transfüzyonlar dikkate alınmalıdır.) • Trombosit yanıtı: Tedavi öncesi trombosit değeri <100.000/mm³ olan hastalar için, trombosit sayısı >20000/ mm³ ise mutlak artışın >30000/mm³ olması, trombosit sayısı <20000/mm³ ise mutlak artışın %100'den fazla olması • Nötrofil yanıtı: Tedavi öncesi nötrofil sayısı <1000/ mm³ olan hastalarda nötrofil sayısında %100 artış ve nötrofil sayısının >500/mm³ olması

Tablo 2.9. Modifiye IWG MDS yanıt kriterleri (devamı)

Hematolojik iyileşme sonrasında nüks	<ul style="list-style-type: none"> Akut enfeksiyon, kemoterapi, gastrointestinal kanama, hemoliz veya diğer başka bir nedenle açıklanamayan granülosit veya trombositlerde maksimum yanıt seviyelerinden \geq%50 oranında azalma veya hemoglobinde \geq1,5 g/dL azalma veya transfüzyon bağımlılığı
---	--

2.8.2 Akut Miyeloid Lösemi Tedaviye Yanıt Kriterleri

MDS'de olduğu gibi AML hastalarında da tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde IWG tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır (162) (Tablo 2.10).

Tablo 2.10. IWG AML yanıt kriterleri

Yanıt Kriterleri	Periferik Kan ve Kemik İliği Bulguları
Tam yanıt	<ul style="list-style-type: none"> Kemik iliği blast sayısının $<$%5 olması, dolaşımda Auer cisimciği içeren veya içermeyen blast olmaması Ekstramedüller hastalık bulunmaması Periferik kanda trombositlerin \geq100000/mm³, nötrofillerin $>$1000/mm³ olması, transfüzyon ihtiyacı bulunmaması
Hematolojik iyileşmesiz tam yanıt	<ul style="list-style-type: none"> Diğer tam yanıt kriterlerinin olması ile birlikte periferik kanda trombositlerin $<$100000/mm³, nötrofillerin $<$1000/mm³ olması
Kısmi yanıt	<ul style="list-style-type: none"> Tam yanıtta hematolojik kriterlerin bulunması ile beraber kemik iliğindeki blast sayısının %5-25 arasında olması ve tedavi öncesi blast sayısına oranla en az %50 azalma olması
Morfolojik lösemisiz durum	<ul style="list-style-type: none"> Hematolojik iyileşme kriterlerinden bağımsız olarak kemik iliği blast sayısının $<$%5 olması, auer rod ve blast bulunmaması, ekstramedüller hastalık bulunmaması
Hematolojik relaps	<ul style="list-style-type: none"> Kemik iliği blast sayısının \geq%5 veya kandaki blastların tekrar ortaya çıkması veya ekstramedüller hastalığın gelişimi
Moleküler relaps	<ul style="list-style-type: none"> Minimal rezidüel hastalığın tekrar ortaya çıkması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada Ağustos 2010-Şubat 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda, WHO 2008 AML ve MDS tanı kriterlerine göre tanısı konmuş, yüksek doz tedavi almayan 18 yaş ve üzerindeki 155 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kısa süreli (4 kürden az) tedavi alan 35 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan alınan onay tarih ve sayısı 30.04.2019- 65'tir.

Hastalar ile ilgili bilgiler elektronik hastane kayıtları ve hasta takip dosyalarından alınmıştır.

3.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların performans durumunu belirlemede, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru kullanılmıştır.

Hastaların tanı aldıkları tarih, FAB sınıflamasına göre hastanın tanısı, MDS hastalarında IPSS skoru, ek hastalık veya operasyon öyküsü varlığı, solid malignite öyküsü varlığı, daha önce kemoterapi veya radyoterapi alma öyküsü, aldığı tedavi, tanı-tedavi arasında geçen süre, azasitidin-desitabin öncesi aldığı tedaviler değerlendirilmiştir. Laboratuvar parametreleri olarak hastanın tanı anında ve tedavi sonrasındaki hemogloblin değeri, lökosit sayısı, absölu nötrofil sayısı, trombosit sayısı, ortalama eritrosit hacmi (MCV) değeri, akım sitometrideki blast sayısı, kemik iliğindeki blast sayısı, sitogenetik risk değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesinde ve sırasında aldıkları eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu sayısı değerlendirilmiş olup trombosit aferezi 6 ünite trombosit süspansiyonu, havuz trombosit ise 4 ünite trombosit süspansiyonuna eşdeğer kabul edilerek toplam trombosit süspansiyonu sayısı hesaplanmıştır. Hastaların tedavi sırasında G-CSF kullanımı, tedavi dozunun azaltılıp azaltılmadığı, azaltıldıysa kaçınıcı kürde azaltıldığı, tedavi sırasında febril nötropeni (FEN) gelişip gelişmediği, kaçınıcı kür sonrası FEN geliştiği, FEN sırasında kullanılan antibiyotikler, FEN sırasında kültür üremesi olup olmadığı, tedavi süresince gelişen FEN atak sayısı, tedavi sırasında hastaneye yatış süresi (hastanın kemoterapi nedenli yatışı bu süreye dahil

edilmemiş olup enfektif süreçler ve hastanın yatışını gerektiren hastalığa veya ilaca bağlı komplikasyonlar süreye dahil edilmiştir), MDS hastalarında AML'ye dönüşüm olup olmadığı, dönüşüm olanlarda kaçınıcı kür sonrası AML'ye dönüşüm gerçekleştiği, hastanın almış olduğu kürler arasındaki gün sayısı, tedavi yanıtı, azasitidin veya desitabin tedavisi sonrası progresyon veya relaps gelişip gelişmediği, progresyon veya relapsa kadar geçen süre (ay), uygulanan toplam kür sayısı, azasitidin/desitabin sonrası aldığı tedaviler, son değerlendirme tarihi ve son değerlendirme tarihindeki tedavi yanıtı, son değerlendirme tarihindeki durum (sağ/ölü), ölüm tarihi ve tanı ile son değerlendirme/tanı ile ölüm arasında geçen süre (ay) değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 22.0 kullanıldı. Sonuçlar için %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Ki kare testi kullanıldı. Gruplar arası yaşam sürelerinin karşılaştırılmalarında Kaplan-Meier analizi kullanılarak yaşam grafikleri çizildi. Veriler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak ifade edildi. Sağ kalıma etki eden faktörleri belirlemek için tekli ve çoklu cox-regresyon analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 2010-Şubat 2020 tarihleri arasında WHO 2008 AML ve MDS tanı kriterlerine göre tanısı konmuş, 18 yaş üstü, yüksek doz tedavi almayan 120 hasta geriye dönük değerlendirildi.

Tüm olguların 74 (%61.7)'ü erkek, 46 (%38.3)'sı kadındı. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 69.9±12 yıl idi. Hastaların 63 (%52.5)'ü MDS, 57 (%47.5)'si AML tanılı hastalardı. Hastaların ECOG performans durumuna bakıldığında 30 (%25)'u ECOG 0, 69 (%57.5)'u ECOG 1, 21 (%17.5)'i ECOG 2 idi. MDS tanılı hastaların IPSS skoruna göre risk durumuna bakıldığında 14 (%22.2)'ü orta-1 risk, 36 (%57.1)'sı orta-2 risk ve 13 (%20.6)'ü yüksek riskli hastalardı.

MDS hastalarının 47 (%74.6)'si RAEB-2 tanılı iken 13 (%20.6)'ü RAEB-1'di. AML hastalarında en sık görülen alt tipler M4 (%28.1) ve M1 (%26.3)'di. Hastaların MDS ve AML alt tiplerine göre dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların tanısal özellikleri

Tanı	n (%)
• MDS	63 (%52.5)
▪ RAEB-1	13 (%20.6)
▪ RAEB-2	47 (%74.6)
▪ Sekonder MDS	3 (%4.8)
• AML	57(%47.5)
▪ AML M0	2 (%3.5)
▪ AML M1	15 (%26.3)
▪ AML M2	12 (%21.1)
▪ AML M4	16 (%28.1)
▪ AML M5	4 (%7)
▪ AML M6	1 (%1.8)
▪ Sekonder AML	7 (%12.3)

MDS: Miyelodisplastik sendrom, **RAEB:** Refractory Anaemia with Excess Blasts, **AML:** Akut miyeloid lösemi

Hastaların 84 (%70)'ünde en az bir komorbid hastalık bulunmaktaydı. Eşlik eden malignite varlığı değerlendirildiğinde ise hastaların 10 (%8.3)'unda malignite mevcuttu. Komorbid hastalıklar ve malignite oranları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalardaki komorbid hastalık ve maligniteler

Komorbidite n (%)	84 (%70)
• Hipertansiyon	38 (%31.7)
• Diabetes mellitus	32 (%26.7)
• Koroner arter hastalığı	17 (%14.2)
• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	16 (%13.3)
• Hipotiroidi	10 (%8.3)
• Kronik böbrek yetmezliği	10 (%8.3)
• Kalp yetmezliği	8 (%6.7)
• Atriyal fibrilasyon	7 (%5.8)
• Serebrovasküler olay	3 (%2.5)
Malignite n (%)	10 (%8.3)
• Mesane kanseri	3(%2.5)
• Multiple miyelom	1 (%0.8)
• Meme kanseri	1 (%0.8)
• Prostat kanseri	1(%0.8)
• Böbrek kanseri	1 (%0.8)
• Malign melanom	1 (%0.8)
• Tiroid kanseri	1 (%0.8)
• Kolon kanseri	1 (%0.8)

Hastaların almış oldukları HMA tedavisine bakıldığında 64 (%53.3)'ü sadece azasitidin, 8 (%6.7)'i sadece desitabin ve 48 (%40)'i ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi almıştı (Tablo 4.3). Hastalara HMA tedavisi başlanmasına kadar geçen süre ortalama 5.2±3.3 gündü. Hastaların 12 (%10)'si HMA tedavisi öncesinde başka tedaviler almıştı. Hastaların aldığı tedaviler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların aldığı tedaviler

Tedavi	n (%)
Hipometile edici ajanlar	
• Azasitidin	64 (%53.3)
• Desitabin	8 (%6.7)
• Ardışık azasitidin ve desitabin	48 (%40)
Diğer tedaviler (HMA öncesi)	12 (%10)
• Konsolidasyon (c-ARA)	4 (%3.3)
• 7+3	6 (%5)
• FLAG-IDA	1 (%0.8)
• Allojenik kök hücre nakli	1 (%0.8)

Hastaların tanı dönemi ve HMA sonrasındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hemogloblin, MCV, lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları ile kemik iliği blast oranlarında anlamlı iyileşme mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların tanı dönemi ve tedavi sonrası dönemdeki laboratuvar bulguları

Parametre	Tanı dönemi ort ± ss	Tedavi sonrası ort ± ss	p değeri
Hemogloblin(g/dl)	8.9±2.17	10.1±2.45	<0.001
MCV (fl)	93.9±8.6	91.8±6.9	0.016
Lökosit(x10 ⁹ /L)	17.270±31	7.790±18	0.001
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	6.720±14	2.850±5.800	0.041
Trombosit (x10 ⁹ /L)	95.470±100	125±117	0.002
Kemik iliği blast % (akım sitometri)	35±29.1	15.3±21.6	<0.001
Kemik iliği blast % (biyopsi)	15.6±9.43	9.6±11.4	<0.001

Yüzdokuz hastanın sitogenetik verilerine ulaşılmış olup hastaların sitogenetik olarak risklerine bakıldığında tanı dönemindeki hastaların 46 (%42.2)'sı iyi, 38 (%34.9)'i orta ve 25 (%22.9)'i kötü sitogenetik riske sahipti. Tedavi sonrasındaki

sitogenetik duruma bakıldığında 45 (%43.3)'i iyi, 38 (%36.5)'i orta ve 21 (%20.2)'i kötü riske sahipti.

Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı karşılaştırıldığında hastalara HMA tedavisi öncesi yapılan ES replasmanı 3.6 ± 6.6 , tedavi sırasında yapılan ES replasmanı 21 ± 19.1 ünite idi. Trombosit süspansiyonu (TS) replasmanları karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi 5.2 ± 14.6 , tedavi sırasında ise 61.5 ± 79 ünite idi. Tedavi öncesi ve sırasındaki ES ve TS replasman sayıları karşılaştırıldığında tedavi sırasındaki replasman sayılarında anlamlı yükseklik mevcuttu ($p<0.001$).

Hastaların 26 (%21.7)'sı tedavinin bir döneminde G-CSF almıştı. Hastaların 7 (%5.8)'sinde kemoterapi dozu azaltılmıştı. İki hastanın birinci kür, 1 hastanın ikinci kür, 2 hastanın dördüncü kür, 1 hastanın altıncı kür ve bir hastanın da yirminci kürde kemoterapi dozu yan etki nedeniyle azaltılmıştı. Doz azaltımı yapılan hastalar diğer hastalarla karşılaştırıldığında tedavi yanıtı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.34$). Doz azaltımı yapılan hastalardan 5'i MDS hastası iken bu hastalarda AML dönüşümü gözlenmedi.

Hastaların 96 (%80)'sında HMA tedavisi sırasında febril nötropeni (FEN) gelişmişti. Azasitidin tedavisi almış 112 hastanın 75 (%66.9)'inde, desitabin tedavisi alan 56 hastanın 49 (%87.5)'unda FEN gelişmişti. FEN atağı en sık 1.kür sonrası gelişmiş olup azasitidin alan hastaların 44 (%58.6)'ünde, desitabin tedavisi alan hastaların ise 28 (%57.1)'inde 1.kür sonrasında FEN gelişmişti. FEN gelişen hastaların tamamı değerlendirildiğine bu hastalarda ortalama 2 ± 1.7 kez FEN atağı geliştiği görüldü. FEN sırasında hastaların 96 (%80)'sı sadece antibakteriyel ajan almışken, 60 (%50)'i ek olarak antifungal ajan da almıştı.

En sık kullanılan antibakteriyel ajan piperasilin-tazobaktam (%73.3) iken antifungal ajanlardan en sık kullanılan amfoterisin-B (%35) idi. Hastalara profilaktik olarak oral flukonazol verildiğinden tabloda belirtilmedi. Hastaların FEN sırasında almış oldukları anti-enfektif tedaviler Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların FEN sırasında aldığı anti-enfektif tedaviler

Anti-enfektif tedaviler	n (%)
Antibakteriyel	96 (%80)
• Piperasilin-tazobaktam	88 (%73.3)
• Meropenem	70 (%58.3)
• Teikoplanin	46 (%38.3)
• Linezolid	37 (%30.8)
• Vankomisin	31 (%25.8)
• İmipenem	22 (%18.3)
• Kolistin	13 (%10.8)
• Daptomisin	5 (%4.2)
• Amikasin	3 (%2.5)
• Gentamisin	1 (%0.8)
• Ertapenem	1 (%0.8)
Antifungal	60 (%50)
• Amfoterisin B	42 (%35)
• Kaspofungin	31 (%25.8)
• Vorikonazol	28 (%23.3)

Hastaların FEN sırasında alınan kültür örneklerine bakıldığında 72 (%60)'sinde kültür üremesi mevcuttu. Hastalardan alınan kültürlerde en sık saptanan bakteri *Escherichia coli* (%19.2) iken en sık saptanan fungal ajan *candida türleri* idi (%15) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların FEN sırasındaki kültür üremeleri

Kültürde saptanan üreme	n (%)
• <i>Escherichia coli</i>	23 (%19.2)
• <i>Acinetobacter türleri</i>	19 (%15.8)
• <i>Candida türleri</i>	18 (%15)
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	13 (%10.8)
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (%10.8)
• <i>Enterococcus faecalis ve faecium</i>	12 (%10)
• <i>Staphylococcus hominis</i>	12 (%10)
• <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (%4.2)

Tablo 4.6. Hastaların FEN sırasındaki kültür üremeleri (devamı)

• <i>Staphylococcus aureus</i>	5 (%4.2)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (%4.2)
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (%3.3)
• <i>Streptococcus türleri</i>	3 (%2.5)
• <i>Aspergillus türleri</i>	1 (%0.8)
• <i>Proteus vulgaris</i>	1 (%0.8)

MDS tanıli hastaların 17 (%26.9)'sinde AML'ye dönüşüm saptandı. AML'ye dönüşümü olan hastalarda ortalama 6.7 ± 4.3 kür sonrasında AML geliştiği görüldü. Hastaların kemoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlar veya FEN atağı nedenli hastanede yatış süreleri ortalama 40 ± 39 gündü. Hastaların almış olduğu HMA tedavisi kürleri arasında geçen süre 1-2.kür arası ortalama 32.5 ± 7.2 , 2-3.kür arası ortalama 31.9 ± 6.4 , 3-4.kür arası ortalama 32.2 ± 6.5 , 4-5.kür arası ortalama 33.6 ± 10 , 5-6.kür arası ortalama 33.7 ± 13.4 gündü. Hastalara yanıt değerlendirme amacıyla ortalama 5.18 ± 0.9 kür sonrasında kemik iliği biyopsisi yapılmıştı. Hastaların tedaviye yanıtları Tablo 4.7'de verilmiş olup hastaların 63 (%52.5)'ünde tedaviye yanıt mevcuttu.

Tablo 4.7. Hastaların kemoterapi sonrasındaki tedavi yanıtları

Tedaviye yanıt	n (%)
Tam yanıt	30 (%25)
Kısmi yanıt	20 (%16.7)
Hematolojik iyileşme	13 (%10.8)
Stabil hastalık	30 (%25)
Progresif hastalık	27 (%22.5)

Seksen bir hastada (%67.5) kemoterapi sonrasında takip eden süreçte relaps veya progresyon gelişmişti. Hastalarda relaps veya progresyona kadar geçen süre ortalama 6.8 ± 4.9 aydı. Sadece azasitidin tedavisi alan hastalara ortalama 7.5 ± 3.9 kür azasitidin verilmişken, azasitidin ve desitabin ardışık alan hastalara ise ortalama 8.4 ± 6.6 kür azasitidin verilmişti. Sadece desitabin alan hastalar ortalama 9.25 ± 9 kür desitabin almışken azasitidin ve desitabin ardışık alan hastalar ise ortalama 3.4 ± 2.5 kür desitabin almışlardı. Otuz altı (%30) hasta HMA sonrasında başka bir tedavi

almıştı. Hastaların 13 (%10.8)'ü subkutan sitarabin, 6 (%5)'si klofarabin, 10 (%8.3)'ü 7+3, 2 (%1.7)'si FLAG-İDA, 3 (%2.5)'ü venetoklaks, 2 (%1.7)'si konsolidasyon (c-ARA) rejimi almıştı. Yedi (%5.8) hastaya AKHN yapılmıştı.

Hastaların son değerlendirme tarihindeki yanıt durumlarına bakıldığında ise 15 (%12.5) hasta tam yanıt, 5 (%4.2) hasta kısmi yanıt, 4 (%3.3) hasta hematolojik iyileşme gösterirken 19 (%15.8) hasta stabil hastalık, 77 (%64.2) hasta ise progresif hastalık göstermekteydi. Hastaların son değerlendirme anındaki tedavi yanıt oranı %20 idi. Hastaların 75 (%62.5)'i son değerlendirme tarihinde exitustu. Hastalarda tanıdan exitusa kadar geçen süre ortalama 14.6 ± 8.3 ay iken tanı-son değerlendirme tarihi arasındaki süre ortalama 13.3 ± 8.2 aydı. MDS ve AML hastalarının özellikleri Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. MDS ve AML hastalarının özellikleri

Özellik	MDS (n=63)	AML (n=57)	p değeri
Cinsiyet	20 (%31.7) kadın 43 (%68.3) erkek	26 (%45.6) kadın 31 (%54.4) erkek	0.17
Yaş (yıl)	68.2 ± 13.3	71.7 ± 10.1	0.18
ECOG performans skoru	17 (%27) ECOG 0 33 (%52.4) ECOG 1 13 (%20.6) ECOG 2	13 (%22.8) ECOG 0 36 (%63.2) ECOG 1 8 (%14) ECOG 2	0.45
Ek hastalık varlığı	36 (%57.1)	48 (%84.2)	0.002
Tedavi	34 (%54) Azasitidin 7 (%11.1) Desitabin 22 (%34.9) Azasitidin ve desitabin	30 (%52.6) Azasitidin 1 (%1.8) Desitabin 26 (%45.6) Azasitidin ve desitabin	0.06
Tedavi başlama süresi (gün)	5.2 ± 3.7	5.1 ± 2.8	0.86
Tedavi Öncesi	ort\pmss	ort\pmss	
• Hemoglobin (g/dl)	9 ± 2.15	8.9 ± 2.2	0.80
• MCV (fl)	94.8 ± 7.8	93 ± 9.34	0.25
• Lökosit ($\times 10^9/L$)	4.740 ± 5.580	31.130 ± 41	<0.001
• Nötrofil ($\times 10^9/L$)	2.420 ± 4.760	11.470 ± 18.800	0.02

Tablo 4.8. MDS ve AML hastalarının özellikleri (devamı)

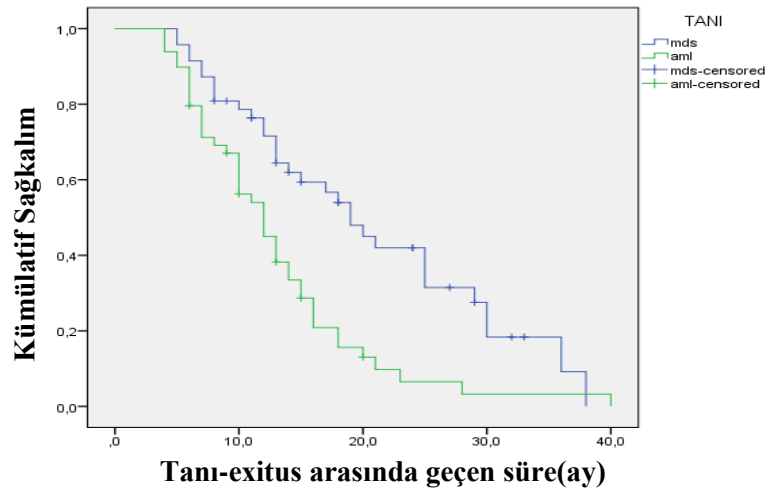
• Trombosit ($\times 10^9/L$)	109.800± 120	79.640± 72.750	0.22
• Kemik iliği blast % (akım sitometri)	14.1±15.9	49.2± 27.5	<0.001
• Kemik iliği blast % (biyopsi)	13.4±4.5	22.2±15.6	0.012
• Kaçınıcı kür sonrası kemik iliği biyopsisi yapıldığı	5.1±0.9	5.2±0.9	0.62
Tedavi Sonrası	ort±ss	ort±ss	
• Hemoglobin (g/dl)	10.3±2.6	9.8±2.23	0.23
• MCV (fl)	92.1±7.8	91.6±5.86	0.91
• Lökosit ($\times 10^9/L$)	7.780±21.860	7.800±13.580	0.38
• Nötrofil ($\times 10^9/L$)	2.780±4.720	2.930±6.880	0.71
• Trombosit ($\times 10^9/L$)	138±116	111±118	0.19
• Kemik iliği blast (akım sitometri)	8.3±16	22.6±24	0.009
• Kemik iliği blast % (biyopsi)	6.09±7.25	14.1±14	<0.001
Tedavi öncesi			
• ES replasmanı sayısı	2.8± 5.3	4.5±7.8	0.21
• TS replasman sayısı	2.5±9	8.3±18.1	0.017
Tedavi sırasında			
• ES replasmanı sayısı	19.4±19.2	22.8±19.1	0.12
• TS replasman sayısı	58.4±88	65±69.9	0.09
FEN atağı varlığı	44 (%69.8)	52 (%91.2)	0.007
FEN sayısı	1.57±1.8	2.4±1.6	<0.001
Yatış süresi	33.2±42.9	47.5± 34.8	0.001
Tedaviye yanıt	35 (%55.6)	28 (%49.1)	0.48

Tablo 4.8. MDS ve AML hastalarının özellikleri (devamı)

Azasitidin kür sayısı	7.5±5.6	7.4±5.2	0.80
Desitabin kür sayısı	1.9±4.5	1.8±2.65	0.51
Relaps veya progresyon varlığı	37 (%58.7)	44 (%77.2)	0.03
Relaps veya progresyona kadar geçen süre (ay)	4.4±5	4.75±5.4	0.70
Son değerlendirme tarihinde tedaviye yanıt varlığı	17 (%27)	7 (%12.3)	0.07
Tanı-ex arasında geçen süre (ay)	17.2±9	12±6.7	0.003
Tanı-son değerlendirme arasında geçen süre (ay)	14.3±9	12.1±7.3	0.20

MCV: Mean corpuscular volume, ES: eritrosit süspansiyonu, TS: trombosit süspansiyonu, FEN: febril nötropeni

Genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde MDS hastalarında sağkalım AML hastalarına göre anlamlı derecede daha uzundu (**p=0.003**) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. MDS ve AML hastalarının genel sağkalım açısından karşılaştırılması

MDS hastaları laboratuvar bulguları açısından HMA tedavisi öncesi ve sonrası iki grup halinde karşılaştırıldığında hemoglobün düzeyi ve trombosit sayısında anlamlı derecede artma, MCV ve kemik iliği blast yüzdesinde anlamlı derecede azalma mevcuttu (sırasıyla **p<0.001**, **p=0.01**, **p=0.03** ve **p<0.001**) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. MDS hastalarının tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri

Parametre	Tanı dönemi ort±ss	Tedavi sonrası ort±ss	p değeri
Hemoglobin(g/dl)	9.03±2.15	10.3±2.63	<0.001
MCV (fl)	94±7.8	92.1±7.8	0.03
Lökosit(x10 ⁹ /L)	4.740±5.580	7.790±21.866	0.85
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	2.420±4.760	2.782±4.726	0.75
Trombosit (x10 ⁹ /L)	109.793±119	137.912±116.678	0.01
Kemik iliği blast % (akım sitometri)	14.1±15.9	8.3±16	0.08
Kemik iliği blast % (biyopsi)	13.4±4.5	6±7.25	<0.001

MCV: Mean corpuscular volume

AML hastaları HMA tedavisi öncesi ve sonrası iki grup olarak değerlendirildiğinde hemoglobin düzeyinde artış, lökosit ve nötrofil sayısı ile akım sitometrideki blast yüzdesinde anlamlı derecede azalma mevcuttu (sırasıyla **p=0.009**, **p<0.001**, **p=0.003** ve **p<0.001**) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. AML hastalarının tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri

Parametre	Tanı dönemi ort±ss	Tedavi sonrası ort±ss	p değeri
Hemoglobin(g/dl)	8.9±2.2	9.8±2.2	0.009
MCV (fl)	93±9.34	91.6±5.8	0.20
Lökosit(x10 ⁹ /L)	31.130±41.068	7.803±13.587	<0.001
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	11.473±18.834	2.931±6.881	0.003
Trombosit (x10 ⁹ /L)	79.649±72.758	111.338±118.029	0.07
Kemik iliği blast % (akım sitometri)	49.2±27.5	22.6±24.36	<0.001
Kemik iliği blast % (biyopsi)	22.2±15.6	14.1±14	0.21

MCV: Mean corpuscular volume

Hastalar almış oldukları HMA tedavisine göre üç gruba ayrılarak karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, IPSS skoru ve ECOG performans durumu açısından üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.58$, $p=0.33$, $p=0.12$, $p=0.74$ ve $p=0.55$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların özelliklerinin aldıkları tedaviye göre karşılaştırılması

Özellik	Azasitidin	Desitabin	Ardışık azasitidin ve desitabin	p değeri
Cinsiyet	22 (%34.4) kadın 42 (%65.6) erkek	2 (%25) kadın 6 (%75) erkek	22 (%45.8) kadın 26 (%54.2) erkek	0.33
Yaş (yıl)	68.9±13.2	65.8±15.6	71.8±9.2	0.58
Tanı	34 (%53.1) MDS 30 (%46.9) AML	7 (%87.5) MDS 1 (%12.5) AML	22 (%45.8) MDS 26 (%54.2) AML	0.09
IPSS risk skoru	9 (%26.5) Orta-1 20 (%58.8) Orta-2 5 (%14.7) Yüksek	1 (%14.3) Orta-1 4 (%57.1) Orta-2 2 (%28.6) Yüksek	4 (%18.2) Orta-1 12 (%54.5) Orta-2 6 (%27.3) Yüksek	0.74
ECOG performans skoru	14 (%21.9) ECOG 0 38 (%59.4) ECOG 1 12 (%18.8) ECOG 2	4 (%50) ECOG 0 3 (%37.5) ECOG 1 1 (%12.5) ECOG 2	12 (%25) ECOG 0 28 (%58.3) ECOG 1 8 (%16.7) ECOG 2	0.55
Ek hastalık varlığı	45 (%70.3)	3 (%37.5)	36 (%75)	0.12
KT öyküsü	3 (%4.7)	0	1 (%2.1)	0.64
RT öyküsü	4 (%6.3)	0	1 (%2.1)	0.45
HMA öncesi tedavi	6 (%9)	1 (%12.5)	5 (%10.4)	0.96
Tedavi başlama süresi (gün)	5.1±3.7	5.8±3.6	5.1±2.83	0.77

KT: kemoterapi, **RT:** radyoterapi, **HMA:** hipometile edici ajan

Hastalar aldıkları tedaviye göre laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldığında tanı döneminde bakılan hemoglobin seviyesi, MCV düzeyi, lökosit, trombosit sayısı, akım sitometri ve kemik iliğindeki blast yüzdesi bakımından aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların aldıkları tedaviye göre tanı ve tedavi dönemindeki özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Azasitidin	Desitabin	Ardışık azasitidin ve desitabin	p değeri
Tanı dönemi	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
• Hemoglobin (g/dl)	8.8±2.4	8.8±1.32	9.1±1.9	0.50
• MCV (fl)	94.6±7.8	95.2±6.6	92.8±9.7	0.60
• Lökosit (x10 ⁹ /L)	21.395±35.887	4.065±2.836	13.991±26.509	0.13
• Nötrofil (x10 ⁹ /L)	8.304±16.074	2.130±2.580	5.375±12.187	0.08
• Trombosit (x10 ⁹ /L)	89.671±87.358	98.000±72.496	102.791±120	0.52
• Kemik iliği blast % (akım sitometri)	33±29.9	9±12.7	39.3±28.2	0.26
• Kemik iliği blast % (biyopsi)	15.6±9.7	13.8±3.7	16±10	0.92
Tedavi sonrası	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
• Hemoglobin (g/dl)	9.9±2.53	11.7±2.6	9.9±2.2	0.27
• MCV (fl)	91.9±7.4	89.2±5.6	92.3±6.4	0.47
• Lökosit (x10 ⁹ /L)	6.576±12.049	5.076±2.212	9.872±25.449	0.39
• Nötrofil (x10 ⁹ /L)	2.643±5.037	2.858±1.732	3.132±7.162	0.12
• Trombosit (x10 ⁹ /L)	122.515±108	149.750±91	124.912±134	0.60
• Kemik iliği blast % (akım sitometri)	12±20.3	14.1±32.8	20.3±20.4	0.71
• Kemik iliği blast % (biyopsi)	9.68±13	2±4.1	10.8±9.3	0.01
Tedavi öncesi	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
• ES replasman sayısı	4.6±8.2	4.1±6.3	2.2±3.5	0.21
• TS replasman sayısı	5.5±14.3	0.7±2.1	5.5±16.1	0.60
Tedavi sırasında	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
• ES replasman sayısı	16.1±18	20.3±18	27.8±19.1	<0.001 (grup 1 ve 3)
• TS replasman sayısı	45.2±79.2	41±53.5	86.7±78.9	<0.001 (grup 1 ve 3)

Tablo 4.12. Hastaların aldıkları tedaviye göre tanı ve tedavi dönemindeki özelliklerinin karşılaştırılması (devamı)

FEN atağı	45 (%70.3)	6 (%75)	45 (%93.8)	0.005
FEN atak sayısı	1.5±1.6	2±1.6	2.6±1.8	<0.001 (grup 1 ve 3)
Yatış süresi (gün)	31.5±36.8	35.8±28.9	52.1±42.5	0.002 (grup 1 ve 3)
AML'ye dönüşüm varlığı	4 (%6.3)	1 (%12.5)	12 (%25)	0.01
Tedavi yanıtı	36 (%56.3)	7 (%87.5)	20 (%41.7)	0.03
Relaps veya progresyon varlığı	33 (%51.6)	4 (%50)	44 (%91.7)	<0.001
Relaps veya progresyona kadar geçen süre	3.1±4	2.8±3.5	6.8±5.9	<0.001 (grup 1 ve 3)
Toplam kür sayısı	7.5±3.9	9.2±9.3	Azasitidin 8.4±6.6 Desitabin 3.4±2.5	<0.001 (grup 2 ve 3)
HMA sonrasında tedavi	17 (%26.6)	2 (%25)	17 (%35.4)	0.57
Son değerlendirmede yanıt varlığı	19 (%29.7)	4 (%50)	1 (%2.1)	<0.001
Son değerlendirme tarihinde exitus	32 (%50)	5 (%62.5)	38 (%79.2)	0.007
Tanı-ex süresi (ay)	12.3±7.7	16.8±8.6	16.6±8.4	0.01 (grup 1 ve 3)
Tanı-son değerlendirme süresi (ay)	10.9±5.7	14.6±13.9	16.2±9	0.03 (grup 1 ve 3)

MCV: Mean corpuscular volume, **ES:** eritrosit süspansiyonu, **TS:** trombosit süspansiyonu, **FEN:** febril nötropeni, **HMA:** hipometile edici ajan

Ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi alan 48 hastanın 20 (%41.7)'sinde azasitidin tedavisine yanıt sağlandıktan sonra, toplamda 44 (%91.6) hastada relaps veya progresyon gelişti. Bu hastalara desitabin verildiğinde 2 (%4.2) hastada yanıt elde edildi. Ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi alan hastaların laboratuvar bulguları, azasitidin ve desitabin tedavileri sonrası ayrı ayrı karşılaştırıldığında hb seviyesi, MCV düzeyi, trombosit sayısı desitabin tedavisi sonrasında anlamlı derecede daha düşük saptandı (sırasıyla **p<0.001**, **p<0.001** ve **p<0.001**). Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde ise azasitidin sonrası tedavi yanıtı desitabine göre anlamlı derecede daha yüksekti

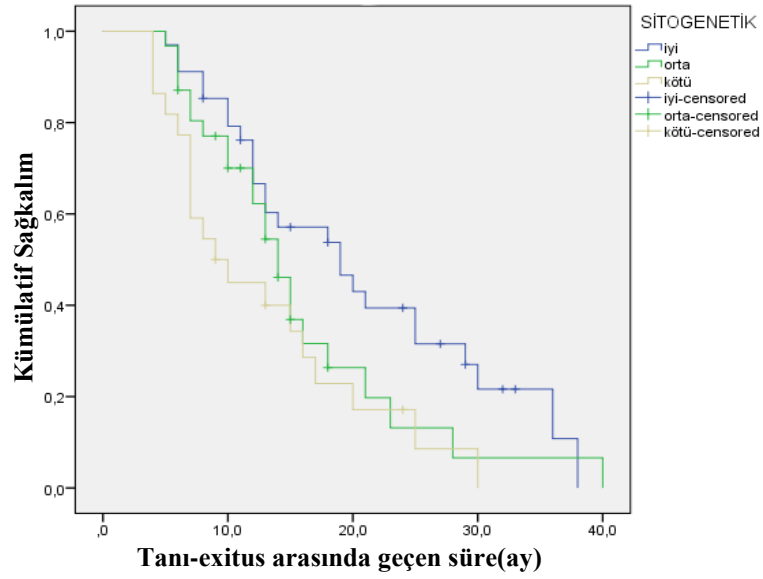
($p<0.001$). Desitabin sonrasında stabil hastalık yanıtı hastaların %41.7'sinde sağlanmıştı.

Tablo 4.13. Ardışık azasitidin ve desitabin alan hastaların azasitidin ve desitabin tedavileri sonrası karşılaştırılması

Parametre	Azasitidin sonrası ort ±ss	Desitabin sonrası ort±ss	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	9.9±2.2	8.3±1	<0.001
MCV (fl)	92.3±6.4	86.8±4.7	<0.001
Lökosit ($\times 10^9/L$)	9.872±25.449	16.234±31.225	0.73
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	3.132±7.162	5.086±13.983	0.24
Trombosit ($\times 10^9/L$)	124.912±134	31.895±36.289	<0.001
Kemik iliği blast % (akım sitometri)	20.3±20.4	20.3±16.2	0.72
Kemik iliği blast % (biyopsi)	10.8±9.3	20.9±13.7	0.25
Ortalama kür sayısı	8.4±6.6	3.4±2.5	<0.001
Tedavi yanıt varlığı	20 (%41.7)	2 (%4.2)	<0.001
Tedaviye yanıtları	<ul style="list-style-type: none"> • 10 (%20.8) TY • 7(%14.6) KY • 3 (%6.3) KİTY • 15 (%31.3) SH • 13 (%27.1) PH 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (%2.1) KY • 1 (%2.1) KİTY • 20 (%41.7) SH • 26 (%54.2) PH 	

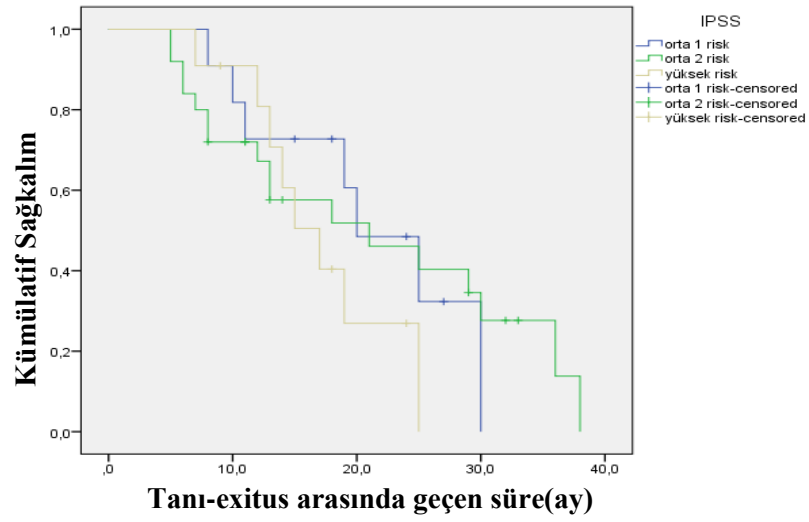
MCV: mean corpuscular volume, TY: tam yanıt, KY: kısmi yanıt, KİTY: kemik iliği tam yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progrese hastalık

Hastalar sitogenetik risk durumlarına göre genel sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde iyi risk grubunda olan hastalarda sağkalım, kötü risk grubunda olan hastalara oranla anlamlı derecede daha uzunken, orta risk grubu ile karşılaştırıldığında sağkalım iyi risk grubunda daha uzun gibi gözükse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.008$ ve $p=0.14$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sitogenetik risk durumuna göre genel sağkalım

Hastalar IPSS risk durumuna göre genel sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde ise risk durumu ile genel sağkalım süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.58$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. IPSS risk skoruna göre genel sağkalım

Tedaviye yanıtı olan hastalar ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 4.14'te özetlenmiştir.

Tablo 4.14. Tedavi yanıtı olan ve olmayan hastaların özellikleri

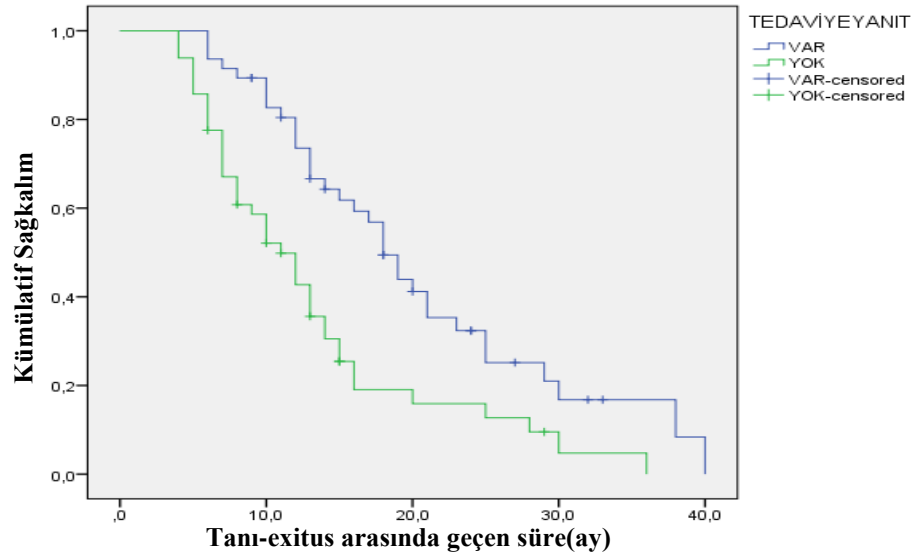
Özellik	Tedavi yanıtı olan ort±ss	Tedavi yanıtı olmayan ort±ss	p değeri
Yaş	71.2±11.1	68.4±12.8	0.19
Cinsiyet	27 (%42.9) kadın 36 (%57.1) erkek	19 (%33.3) kadın 38 (%66.7) erkek	0.37
Tanı	35 (%55.6) MDS 28 (%49.1) AML	28 (%44.4) MDS 29 (%50.9) AML	0.60
IPSS	10 (%28.6) orta-1 risk 18 (%51.4) orta-2 risk 7 (%20) yüksek risk	4 (%14.3) orta-1 risk 18 (%64.3) orta-2 risk 6 (%21.4) yüksek risk	0.38
ECOG performans skoru	13 (%20.6) ECOG 0 36 (%57.1) ECOG 1 14 (%22.2) ECOG 2	17 (%29.8) ECOG 0 33 (%57.9) ECOG 1 7 (%12.3) ECOG 2	0.25
Ek hastalık varlığı	44 (%69.8)	40 (%70.2)	0.96
Sitogenetik risk	27 (%45.8) iyi risk 24 (%40.7) orta risk 8 (%13.6) kötü risk	19 (%38) iyi risk 14 (%28) orta risk 17 (%34) kötü risk	0.03
Tedavi öncesi KT	1 (%1.6)	3 (%5.3)	0.54
Tedavi öncesi RT	1 (%1.6)	4 (%7)	0.13
Verilen tedavi	36 (%57.1) azasitidin 7 (%11.7) desitabin 20 (%31.7) aza+desitabin	28 (%49.1) azasitidin 1 (%1.8) desitabin 28 (%49.1) aza+desitabin	0.03
Tedavi başlama süresi (gün)	4.9±2.8	5.4±3.9	0.43
Önceki hematolojik tedavi	3 (%4.7)	9 (%15.7)	0.10
Hemoglobin (g/dl)	9.49±2	8.3±2	0.10
MCV (fl)	94.8±6.8	93.6±9.4	0.63
Lökosit (x10 ⁹ /L)	4.264±3.800	6.977±12.035	0.34
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	2.054±2.583	2.736±7.550	0.70
Trombosit (x10 ⁹ /L)	114.700±88.289	82.631±88.393	0.26
Kemik iliği blast % (akım sitometri)	17.9±16.9	21.3±24.9	0.62

Tablo 4.14. Tedavi yanıtı olan ve olmayan hastaların özellikleri (devamı)

Kemik iliği blast % (biyopsi)	16.5±12.1	15±12.8	0.72
Tedavi öncesi verilen ES sayısı	1.1±1.4	5.7±8.1	0.01
Tedavi öncesi verilen TS sayısı	1.4±5	13.1±22.6	0.02
Tedavi sırasında verilen ES sayısı	8.7±12	21.3±13.6	0.004
Tedavi sırasında verilen TS sayısı	24±44	69±86	0.04
Yatış süresi (gün)	21.4±29.4	42±36.8	0.06
FEN atağı	47 (%74.6)	49 (%86)	0.18
FEN sayısı	1.3±1.69	1.79±1.71	0.42
Doz azaltımı	5 (%7.9)	2 (%3.5)	0.52
AML dönüşümü	5 (%7.9)	12 (%21.1)	0.07
Tanı-ex süresi (ay)	17.5±8.3	11.7±7.2	<0.001
Tanı-son değerlendirme süresi (ay)	14.4±7.4	11.4±7.2	0.04

KT: kemoterapi, **RT:** radyoterapi, **MCV:** mean corpuscular volume, **ES:** eritrosit süspansiyonu, **TS:** trombosit süspansiyonu, **FEN:** febril nötrojeni **AML:** akut miyeloid lösemi, **aza:** azasitidin

Hastalar tedavi yanıtı varlığına göre sağkalım açısından değerlendirildiklerinde tedavi yanıtı olan kişilerde sağkalım süresi yanıt olmayan kişilere göre anlamlı derecede uzun saptandı (**p<0.001**) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tedaviye yanıt varlığına göre genel sağkalım

Tekli cox-regresyon analizi ile mortalite üzerine prognostik etkisi olan belirteçlere bakıldığında AML hastalarında risk MDS hastalarına oranla **2.2 kat** daha yüksekti (**HO=0.45, p=0.01** (95%GA 0.28–0.73)). Tedavi öncesi akım sitometrideki blast fazlalığı (**HO=1.01, p=0.04** (95%GA 1–1.02)), tedavi öncesi kötü sitogenetik riskin bulunması (**HO=2.01, p=0.01** (95%GA 1.18–3.9)), tedavi sonrası akım sitometrideki blast fazlalığı (**HO=1.02, p<0.001** (95%GA 1.01–1.03)), tedavi sonrası kemik iliği biyopsisinde blast fazlalığı (**HO=1.04, p<0.001** (95%GA 1.02–1.06)), tedavi sonrasında orta sitogenetik riskin bulunması (**HO=1.95, p=0.02** (95%GA 1.08–3.5)), tedavi sonrasında yüksek sitogenetik riskin bulunması (**HO=2.75, p=0.002** (95%GA 1.46–5.1)), tedavi öncesi TS replasmanı sayısı (**HO=1.01, p=0.008** (95%GA 1.0005–1.031)), FEN atağı varlığı (**HO=3.6, p=0.003** (95%GA 1.56–8.39)), geçirilmiş FEN sayısı (**HO= 1.12, p=0.02** (95%GA 1.01–1.23)), hastanede yatış süresi (**HO=1.004, p=0.02** (95%GA 1.00–1.008)), tedaviye yanıt olmaması (**HO=2.19, p=0.001** (95%GA 1.37–3.51)) ve relaps/progresyon varlığının (**HO=2.7, p=0.006** (95%GA 1.33–5.8)) sağkalım üzerine kötü prognostik etkisi mevcutken azasitidin kür sayısı arttıkça (**HO=0.93, p=0.002** (95%GA 0.89–0.97)) mortalite riski azalmaktaydı.

Tekli cox-regresyon analizinde mortaliteye etkisi olan faktörler çoklu cox-regresyon analizinde birlikte değerlendirildiğinde AML hastalarında risk MDS hastalarına göre 2.39 kat daha yüksekti (**p=0.03** (95%GA 1.04–5.5)). Tedavi öncesi TS replasman sayısı yüksek olanlar (**HO=1.03, p=0.03** (95%GA 1.003–1.064)) ve FEN

atağı geçirenlerde (**HO=4.62**, **p=0.006** (95%GA 1.53–13.8) risk daha yüksekti. Azasitidin kür sayısı arttıkça mortalite riski azalmaktaydı (**HO=0.9**, **p=0.002** (95%GA 0.84–0.96).

5.TARTIŞMA

MDS ve AML sık görülen hematolojik maligniteler olup sitopenilerle seyretmekte ve hastalar genellikle sitopenilere sekonder gelişen yakınmalarla hastaneye başvurmaktadırlar. Her iki hastalıkta da tedavideki güncel gelişmeler sayesinde sağkalım süresi uzamıştır. Hastalarda tedavi belirlenirken risk grubuna, performans durumlarına, yaş ve komorbid hastalık varlığı ile laboratuvar bulguları değerlendirilerek tedavi planlanmakla beraber HMA tolere edilebilirliğinin iyi olması sayesinde endikasyonu olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

AML ve MDS sıklıkla yaşlı popülasyonda görülmekle beraber sekonder lösemisi olan hastalar erken yaşta tanı alabilmektedirler. Yapılan çalışmalarda AML hastalarında medyan yaşın 70 olduğu, %30 hastanın da 75 yaşın üstünde olduğu belirtilmiştir (163). Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü verilerinde 2010-2016 yılı arasındaki AML hastalarına bakıldığında ortalama tanı yaşının 65-74 yaşları arasında olduğu medyan yaşın ise 68 olduğu ifade edilmiştir (53). Literatür verileri ile benzer olarak çalışmamızda AML hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması 71.7 ± 10.1 yıl idi. MDS hastalığında ise yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı 65 olup 65 yaş ve üzeri kişilerde 75/100.000 oranında görülmektedir (49, 164). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde MDS hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması 68.2 ± 13.3 yıl idi.

AML ve MDS genellikle erkeklerde daha sık görülmektedir. Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerde kadınlara oranla daha sık (erkek/kadın=1.25/1) görüldüğü saptanmıştır (165). Gangatharan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise erkek/kadın oranı 1.4/1 olarak görülmüştür (166). Çalışmamızda AML literatürle benzer olarak erkeklerde daha sık saptandı (erkek/kadın oranı 1.19/1). Xiao Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MDS hastalarının çoğunun erkek olduğu ve erkek/kadın oranının 1.37/1 olduğu gözlenmiştir (167). Fangfang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MDS'nin erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü (sırasıyla 55.3% ve 44.7%) gösterilmiştir (168). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak MDS erkeklerde daha sık saptandı (erkek/kadın oranı 2.15/1).

AML alt tiplerinin sıklığına bakıldığında çoğu çalışmada AML-M2 alt tipi en sık görülen alt tip iken Nakase ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Avusturalya'da AML-M4 alt tipi daha sık görülmüştür (169, 170). Yine yapılan bazı çalışmalarda

AML-M3 alt tipinin bazı ülkelerde daha sık görüldüğü ifade edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda AML-M3 alt tipi değerlendirilmediğinden alt tiplerin sıklığının değerlendirilmesinin yanlış sonuç verebileceği bilinmekle beraber en sık görülen alt grup Avustralya ile benzer olarak AML-M4 (%28.1)'tü.

AML hastalarında komorbid hastalıklar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Neil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AML hastaları ile malignitesi olmayan aynı yaş grubundaki kişiler komorbid hastalıkları açısından değerlendirilmiş olup komorbid hastalıklar AML hastalarında anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada en sık görülen komorbid hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 DM ve serebrovasküler olaylar olduğu ifade edilmiştir (172). Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde AML hastalarının %84.2 (n=48)'sinde ek hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%38.6) ve tip 2 DM (%29.8) idi. AML ve MDS hastalarının tamamına bakıldığında ise hastaların %70 (n=84)'inde ek hastalık bulunmaktaydı. AML'de olduğu gibi MDS'de de komorbid hastalıklar sık görülmekle birlikte Yu-Chung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MDS hastalarının %76.4'ünde komorbid hastalık bulunmaktaydı (173). AML ve MDS hastalarının genellikle ileri yaş grubunda olması ve ek hastalıkların yaş ilerledikçe daha sık görülmesinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (174).

HMA, MDS'de yaşam beklentisi 3 aydan uzun olan IPSS skoru orta-2 veya yüksek risk grubu olan hastalar ile nadir olarak ağır sitopenileri olup standart tedaviye yanıtız olan IPSS skoru orta-1 olan hastalarda kullanılmaktadır(175). Çalışmamızda da HMA tedavisi alan MDS hastalarının %77.7 (n=49)'si orta-2 ve yüksek risk grubunda olan hastalardan oluşmaktaydı. AML hastalarında ise remisyon indüksiyon tedavisi almaya uygun olan kötü sitogenetik riske sahip hastalar ile remisyon indüksiyon tedavisi alamayacak olan hastalara HMA tedavisi verilmektedir. Bizim çalışmamızda AML hastalarının %77.2 (n=44)'si orta ve kötü sitogenetik riski olan hastalardan oluşmaktaydı. MDS ve AML hastalarına HMA tedavisinin verilmesinin nedeni daha çok performans ve komorbid durumlarıdır. Çünkü genetik sonuçları tedavi başlangıcı sonrası elimize ulaşmaktaydı. Hastaların %10'u HMA tedavisi öncesinde başka bir hematolojik tedavi almış ve yanıt gelişmemesi veya relaps gelişmesi nedeniyle HMA tedavisi verilmişti.

HMA kullanımına bağılı olarak bazı konstitusyonel semptomların gelişmesinden daha ziyade hematolojik yan etkiler görülmektedir. Özellikle bu etkilerin yüksek doz kullanımda ortaya çıktığı bilinmektedir (176). Chong ve arkadaşlarının yapmış olduğu HMA tedavisi alan MDS ve AML hastalarını içeren meta analizde konvansiyonal tedavilere oranla HMA verilen hastalarda nötropeni, trombositopeni ve febril nötropeni daha sık görülmüştür (176). Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada grade 3-4 nötropeni, desitabin alan hastalarda azasitidin alan hastalara oranla daha sık görülmüştür (177). Çalışmamızda ise tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında lökosit ve nötrofil sayılarının tedavi öncesine göre düştüğü, trombosit sayısının ise arttığı gözlenmiştir. Hastalar aldıkları HMA tedavisine göre karşılaştırıldığında ise üç grupta da tedavi sonrası laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ardışık azasitidin ve desitabin alan hastalarda azasitidin ve desitabin sonrasındaki laboratuvar bulguları ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise desitabin sonrasında hemoglobin ve trombosit seviyeleri anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.001$). Ancak HMA ile tedavi edilen bir hastada sitopenilerin, ilaca bağılı miyelosupresyonun veya altta yatan hastalığın progresyonunun bir sonucu olup olmadığını söylemek genellikle zordur. Bu nedenle bazı klinisyenler bu sonucun tedaviyle ilişkili olup olmadığını belirlemek için 2-4 ayda bir kemik iliğı biyopsisi önermektedirler (178).

Hipometile edici ajanların enfeksiyon riski üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarda %1 ile %50 arasında değişmektedir (179, 180). Merkel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FEN gelişen hastaların çoğunda ataklar ilk siklusta gözlenmiştir (181). Yapılan diğer çalışmalarda da özellikle ilk 3 siklusta FEN geliştiğı gösterilmiştir (182). Çalışmamızda FEN atağı literatürle benzer şekilde azasitidin alan hastaların 44 (%58.6)'ünde, desitabin tedavisi alan hastaların ise 28 (%57.1)'inde, 1.kür sonrasında gelişmişti. Yine literatürle benzer şekilde FEN atakları en sık ilk üç kürde gerçekleşmişti.

FEN atağından sorumlu olan enfeksiyon etkenleri değerlendirildiğinde Angela ve arkadaşlarının yaptığı azasitidin alan 50 hastayı içeren bir çalışmada FEN atağı gelişen hastaların %84'ünden bakteriyel enfeksiyonların sorumlu olduğu, %12 hastada ise fungal enfeksiyon geliştiğı ifade edilmiştir (183). Merkel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da azasitidin alan hastalarda en sık enfeksiyon etkeninin bakteriyel

enfeksiyonlar olduğu (%59) gösterilmiştir. Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise desitabin alan 70 hastada 163 enfektif süreç gelişmiş olup bunların çoğunda bakteriyel enfeksiyonlar saptanmıştır (184). Çalışmamızda da literatür verileriyle benzer şekilde FEN gelişen hastaların %60'ında kültür üremesi mevcut olmakla beraber saptanan 134 üremenin %85.8'inden bakteriyel enfeksiyonlar, %14.1'inden fungal enfeksiyonlar sorumluydu.

FEN sırasında en sık saptanan bakteriler Ali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada *koagulaz negatif stafilokoklar* ve *enterococcus türleri* iken en sık fungal etken *candida türleri* idi (184). Sullivan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise en sık saptanan bakteriyel etkenler *koagulaz negatif stafilokoklar* ve *E.coli* iken en sık saptanan fungal etken *candida türleri* idi (185). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde en sık saptanan bakteriyel etkenler *koagulaz negatif stafilokoklar* (%22) ve *E.coli* (%17) iken en sık saptanan fungal etken *candida türleri* (%13) idi.

FEN atağı sıklığına bakıldığında Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada desitabin alan grupta daha sık enfektif süreç olduğu görülmüştür (186). Bunun yanında Salim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise desitabin ve azasitidin kullanan hastalarda febril nötropeni açısından anlamlı fark saptanmamıştır (187). Bizim çalışmamızda ise desitabin alan grupta azasitidin alan gruba oranla daha yüksek oranda FEN gelişmişti. Bunun nedeninin desitabin tedavisi alan hastaların çoğunluğunun azasitidin tedavisi sonrası yanıt gelişmeyen veya progresyon gösteren hastalardan oluşması olduğu düşünülebilir. Yine bu hastalarda derinleşen nötropeniye bağlı olarak FEN atağı riskinde artış olabilmektedir.

Hipometile edici ajan alan MDS hastalarında ilk 1 yıl içinde AML'ye transformasyon oranı Leo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada azasitidin kolunda %16, desitabin kolunda %22 saptanmıştır (186). Salim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise azasitidin alan kolda %24, desitabin alan kolda ise %31 (p=0.26) saptanmıştır (187). Bizim çalışmamızda hipometile edici ajan kullanan MDS hastalarında AML'ye dönüşüm oranı literatürle benzer şekilde %27 idi. Ancak bu çalışmalarda ilk 1 yıl içindeki AML transformasyonunun değerlendirilmesi, çalışmamızda ise tüm zamanlardaki progresyonun alınması sonucun olması gerekenden daha yüksek çıkmasına yol açmış olabilir. Bunun dışında bizim çalışmamızda AML'ye dönüşüm ortalama 6.7 ± 4.3 kür HMA tedavisi sonrasında

gelişmişti. Azasitidin, desitabin ve ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi karşılaştırıldığında ise azasitidin kolunda AML dönüşüm oranı daha düşükken ardışık tedavi alan grupta dönüşüm oranı anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla %6.3, %12.5 ve %25). Ardışık tedavi alan hastaların genellikle azasitidin tedavisine yanıtız olan ve bu nedenle desitabin tedavisine geçilen hastalar olması ve IPSS skoru yüksek olan hastalardan oluşmasının buna neden olmuş olabileceği düşünüldü.

MDS ve AML hastalarında gelişen sitopeniler nedeniyle transfüzyon ihtiyacı olabilmektedir. Bu hastalarda HMA kullanımının transfüzyon ihtiyacını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (188). Çalışmamızda ise literatürdeki çalışmaların aksine HMA tedavisi öncesinde verilen ES ve TS sayıları ile tedavi sırasındaki replasman sayıları karşılaştırıldığında tedavi sırasında anlamlı derecede daha yüksek sayıda replasman yapıldığı görüldü. Ancak literatürde yapılan çalışmalarda HMA tedavisi konvansiyonel tedavi rejimleri ile karşılaştırılmışken bizim çalışmamızda HMA tedavisi öncesi ve HMA tedavisi sırasındaki replasmanların karşılaştırılması bu sonuca yol açmış olabilir. Bunun dışında hastalık progresyonu, kötü sitogenetik risk, MDS hastalarında yüksek IPSS skoru, yaş ve komorbid hastalıklar, HMA kürleri arasındaki sürenin uzaması gibi etkenler de bu sonuca neden olmuş olabilir. HMA tedavileri karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi ES ve TS replasmanları arasında anlamlı fark yokken azasitidin-desitabin alan hastalarda sadece azasitidin alan hastalara oranla tedavi sırasında verilen ES ve TS replasmanları anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Bu duruma azasitidin-desitabin alan hastalarda sıklıkla azasitidin sonrasında progresyon gelişmesi nedeniyle desitabin tedavisi verildiğinden yine hastalık progresyonu yol açmış olabilir.

Yapılan çalışmalarda HMA dozu azaltılan hastalar, doz modifikasyonu yapılmayan hastalarla kıyaslandığında genel sağkalım ve AML'ye dönüşümde anlamlı bir farklılık saptanmamıştı (189). Bizim çalışmamızda da doz redüksiyonu yapılan 7 hasta ile diğer hastalar sağkalım ve AML'ye dönüşüm oranları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak doz redüksiyonu yapılan hasta sayısının az olmasından dolayı daha çok hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konvansiyonel rejimlerle kıyaslandığında azasitidin alan hastalarda genel sağkalımda uzama saptanmışken aynı durum desitabin tedavisi alan hastalarda net olarak gösterilememiştir. Azasitidin ve desitabin tedavilerini doğrudan karşılaştıran

çalışmalar sınırlı olup üç retrospektif çalışmada iki ilaç arasında sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (177, 186, 190). Gurion ve arkadaşları ile Kumar ve arkadaşlarının yapmış oldukları iki farklı meta-analizde dolaylı olarak karşılaştırma yapılmış olup azasitidin alan hastalarda anlamlı şekilde daha uzun sağkalım saptanmıştır (191, 192). Bizim çalışmamızda ise azasitidin ve desitabin tedavileri karşılaştırıldığında genel sağkalım süresi desitabin grubunda daha uzun görünmesine rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştı (12.3 ± 7.7 vs 16.8 ± 8.6 , $p=0.32$). Azasitidin tedavisi ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi alan grupla karşılaştırıldığında ise bu süre azasitidin alan grupta anlamlı şekilde daha kısaydı (12.3 ± 7.7 vs 16.6 ± 8.4 , $p=0.01$). Azasitidin tedavisi alan grupta sağkalımı kısaltabilecek faktörler olan AML hastalarının sayısının fazla olması, ek hastalık sayısının daha fazla olması, bazı hastaların azasitidin tedavisi öncesinde kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olan malign hastalıkları bulunan hastalar olması, azasitidin öncesinde bazı hastaların başka bir hematolojik tedavi almış olması ve bu hastalarda yanıt gelişmemesi veya relaps gelişmesi nedeni azasitidin tedavi verilmesinin bu sonuca yol açtığı düşünüldü.

Tedavi yanıtı karşılaştırıldığında ise bazı çalışmalarda azasitidin ve desitabin tedavileri arasında tedavi yanıtı açısından fark yokken bazı çalışmalarda desitabin tedavisinin daha etkili olduğu görülmüştür. Sang ve arkadaşlarının yapmış olduğu 279 yüksek riskli MDS hastasını değerlendiren çalışmada sadece azasitidin tedavisi alan kolda tedavi yanıtı %49.4 olarak görülmüştür (193). Samuel ve arkadaşlarının HMA tedavisi alan 24 AML hastasını değerlendirdiği çalışmada ise yanıt oranı %45.8 olarak saptanmıştır (194). Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kötü prognozu olan düşük riskli MDS hastalarında 5 günlük desitabin ve 7 günlük azasitidin tedavileri karşılaştırılmış olup genel yanıt oranı desitabin kolunda %67.2, azasitidin kolunda %44 olarak saptanmıştır ($p=0.014$) (195). Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu azasitidin ve desitabin tedavilerini direk karşılaştıran başka bir çalışmada ise 203 hasta azasitidin, 97 hasta desitabin tedavisi almışken bu hastalarda tedavi yanıtı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (%44.2, %52.1, $p=0.28$). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda tedaviye yanıt oranı %52.5'ti. Sadece azasitidin alan hasta grubunda tedaviye yanıt oranı %56.3 iken sadece desitabin alan grupta %87.5, azasitidin ve desitabin ardışık alan hastalarda ise azasitidin sonrası

yanıt oranı %41.7 idi. Ancak desitabin alan hasta sayısının düşük olması ve desitabin alan hastaların çoğunluğunu MDS tanılı hastaların oluşturması bu sonuca yol açmış olabilir.

Bunun yanında azasitidin tedavisine direnç gelişen veya yan etki nedeniyle azasitidin tedavisi kesilerek desitabin tedavisi başlanan hastalarda desitabin tedavisi sonrasında yanıt oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir. Duong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada azasitidin tedavisi sonrası yanıt gelişmeyen yüksek riskli 59 MDS hastasının 13'üne yoğun kemoterapi verilmiş ve genel yanıt oranı %31 olarak görülmüşken desitabin verilen 6 hastada tedaviye yanıt görülmemiştir (196). Braun ve arkadaşlarının yapmış olduğu yüksek risk MDS ve KMML hastalarını içeren 36 hastaya (22 hasta MDS'den AML dönüşümü, 1 hasta MDS RAEB-1, 8 hasta MDS RAEB-2) azasitidin tedavisi verilmiş olup 20 hastada azasitidin tedavisine yanıt alınamamıştı. Bu hastalara medyan 3.6 ay sonra desitabin tedavisi verilmiş olup 7 hastada tedaviye yanıt saptanırken (%19.4) bu hastalarda tam yanıt görülmemiştir. Hastalardan üçü kemik iliği tam yanıt, diğer hastalar ise hemotolojik iyileşme gösteren stabil hastalık olarak değerlendirilmişti (197).

Bizim çalışmamızda da ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi alan hastalarda desitabin sonrası tedavi yanıtı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş gösterirken %4.2 (2 hasta) hastada tedaviye yanıt gözlenmişti. 1 hasta (%2.1) tam yanıt, 1 hasta (%2.1) hematolojik iyileşme, 20 hasta (%41.7) stabil hastalık, 26 hasta (%54.2) progrese hastalık göstermekteydi. Hastaların almış olduğu ortalama desitabin kür sayısının az olması, bu hasta grubunun çoğunlukla AML hastalarından oluşması, yaş ortalamasının diğer gruplara oranla daha yüksek olması ve hastaların çoğunun azasitidine direnç gösteren hastalardan oluşması nedeniyle bu sonucun ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu düşük riskli MDS hastalarında azasitidin ve desitabin tedavilerini karşılaştıran çalışmada tekli cox-regresyon analizinde sağkalıma iyi yönde etkisi olan faktörler desitabin ile tedavi ve tam yanıt varlığı iken kötü sitogenetik riskin olması olumsuz yönde prognostik bir faktördü (195). Yine aynı çalışmada HMA türleri, yaş, cinsiyet, Hb seviyesi, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, ES ve TS transfüzyon bağımlılığı, kemik iliği blast yüzdesi, sitogenetik risk ve IPSS-R'ye dayalı risk grupları dahil olmak üzere geriye doğru aşamalı eliminasyon yöntemini

kullanan çok değişkenli analizde desitabin ile tedavi ve tam yanıt varlığının sağkalım için iyi prognostik faktör olduğu, nötrofil sayısının düşük olmasının kötü prognostik faktör olduğu ifade edilmişti. Yaş (65 yaş altı ve üzeri), cinsiyet ve IPSS skorunun sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktaydı. Çalışmamızda sağkalım üzerine etkisi olabilecek faktörler tekli cox-regresyon analizine dahil edilmiş olup anlamlılık gösteren faktörler AML tanısının olması, tedavi öncesi kemik iliğinde akım sitometri ile blast fazlalığı, tedavi öncesi kötü sitogenetik riskin bulunması, tedavi sonrası kemik iliği akım sitometri ve biyopside blast fazlalığı, tedavi sonrasında orta sitogenetik riskin bulunması, tedavi sonrasında yüksek sitogenetik riskin bulunması, tedavi öncesi TS replasmanı sayısı, FEN atağı varlığı, geçirilmiş FEN sayısı, hastanede yatış süresi, tedaviye yanıt olmaması ve relaps/progresyon varlığı prognoza kötü yönde etki ederken iken azasitidin kür sayısında artış prognoza olumlu etki yapmaktaydı. Bu faktörler çoklu regresyon analizinde değerlendirildiğinde AML tanısının olması, FEN atağının varlığı, tedavi öncesi TS replasman sayısının yüksek olması kötü prognostik faktörler iken azasitidin kür sayısında artış prognoz üzerine olumlu etkiye sahipti. Yaş, cinsiyet, IPSS skoru ve ECOG performans durumu değerlendirildiğinde sağkalıma anlamlı etkileri saptanmadı. Literatürdekiyle benzer ve farklı elde etmiş olduğumuz veriler hasta popülasyonlarındaki farklılıklar ile açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda MDS ve AML hastalarının ortalama tanı yaşı 70 iken her iki hastalık da erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekteydi. MDS hastaları IPSS skoruna göre orta-yüksek risk grubunda iken her iki hastalıkta da sitogenetik olarak orta-yüksek riskli hastalar çoğunlukta idi.
2. Her iki hasta grubunda en sık görülen komorbid hastalıklar HT ve DM iken komorbid hastalıklar, AML hastalarında MDS hastalarına oranla daha sık görülmekteydi.
3. Hastaların büyük çoğunluğu, izole azasitidin ve ardışık azasitidin-desitabin tedavileri almış olmakla birlikte HMA tedavisi verilen hastaların %52,5'inde tedaviye yanıt mevcuttu. Tedavi sonrası bakılan laboratuvar parametreleri, tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelmişti. İzole desitabin tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtı diğer gruplara oranla daha yüksekti. AML ve MDS hastalarının tedavi yanıtı benzerdi. Ardışık azasitidin ve desitabin tedavisi alan hastalarda desitabin sonrası tedavi yanıtı oldukça düşüktü ancak stabil hastalık yanıtı yüksekti.
4. Doz azaltımı yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında tedavi yanıtı ve AML dönüşümü açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
5. Desitabin tedavisi alan hastalarda, azasitidin alan hastalara göre daha yüksek oranda FEN atağı gözlenmekle beraber her iki grupta da FEN atağı en sık 1.kür sonrasında gelişti. AML hastalarında FEN atağı ve sayısı, MDS hastalarına oranla daha yüksekti. HMA tedavilerine göre karşılaştırma yapıldığında ardışık azasitidin ve desitabin alan grupta FEN atağı diğer gruplara oranla daha yüksekti. FEN ataklarının çoğundan bakteriyel enfeksiyonlar sorumlu iken en sık izole edilen bakteriler *koagülaz negatif stafilokoklar* ve *E.coli* idi. En sık izole edilen fungal ajan *candida türleri* idi.
6. Tedavi sırasındaki transfüzyon ihtiyacı, tedavi öncesindeki döneme göre daha fazlaydı. AML hastaları, MDS hastaları ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi TS ihtiyaçları daha yüksekti. Ardışık azasitidin-desitabin alan grupta, izole azasitidin alan gruba oranla tedavi sırasında verilen ES ve TS sayısı daha yüksekti. Tedavi yanıtı olmayan hastalarda, tedavi yanıtı olan hastalara oranla tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki transfüzyon ihtiyacı daha yüksekti.

7. AML hastalarında yatış süresi MDS hastalarına göre daha uzundu. HMA tedavisine göre karşılaştırma yapıldığında ise ardışık azasitidin-desitabin alan hastalarda, izole azasitidin alan hastalara oranla yatış süresi daha uzundu. AML'ye dönüşüm ardışık azasitidin-desitabin tedavisi alan MDS hastalarında diğer hastalara oranla daha yüksekti.
8. AML hastalarında, MDS hastalarına oranla daha çok relaps/progresyon gelişti. HMA tedavilerine göre hastalar karşılaştırıldığında ardışık azasitidin ve desitabin alan grupta daha yüksek oranda relaps/progresyon saptandı. Relaps/progresyona kadar geçen süre, AML ve MDS hastalarında benzer iken tedaviye göre karşılaştırma yapıldığında ardışık azasitidin-desitabin alan grupta, izole azasitidin alan hastalara oranla daha uzundu. İzole desitabin tedavisi alan hastalar ile diğer gruplar karşılaştırıldığında ise relaps/progresyona kadar geçen süre açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
9. Hastaların son değerlendirme tarihindeki tedaviye yanıt oranı %20 idi. MDS hastalarında son değerlendirme tarihindeki yanıt oranı, AML hastaları ile kıyaslandığında daha yüksekti. Tedaviye göre karşılaştırma yapıldığında ise izole desitabin alan grupta son değerlendirme anındaki yanıt %50 iken ardışık azasitidin-desitabin alan hasta grubunda %2,1, izole azasitidin alan hasta grubunda %29.7 idi.
10. AML hastalarında sağkalım, MDS hastalarına oranla daha kısaydı. Tedaviye göre karşılaştırma yapıldığında ise izole azasitidin alan grupta, ardışık azasitidin-desitabin tedavisi alan gruba oranla sağkalım süresi daha kısaydı. IPSS risk durumuna göre karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık saptanmazken, sitogenetik riske göre karşılaştırma yapıldığında kötü sitogenetik riske sahip olanlarda sağkalım, iyi sitogenetik riske sahip olanlara göre daha kısaydı. Tedavi yanıtı olanlarda sağkalım süresi, olmayanlara oranla anlamlı derecede daha uzundu.
11. Mortaliteye etki eden faktörler değerlendirildiğinde; AML tanısının olması, tedavi öncesi ve sonrasında yapılan değerlendirmede kötü sitogenetik riskin bulunması, tedavi öncesi ES replasman ihtiyacının fazla olması, tedavi sonrası akım sitometri ve kemik iliği blast oranının yüksek olması, FEN atağı varlığı ve FEN atağı sayısı, yatış süresi, relaps-progresyon varlığı ve tedaviye yanıtın olmaması mortalite

riskini arttırmakta iken azasitidin kür sayısında artış mortalite riskinde düşüş sağlamaktaydı. Tüm faktörler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise AML tanısının olması, FEN atağı varlığı ve tedavi öncesi TS replasman ihtiyacının yüksek olması mortalite riskinde artış ile ilişkili iken azasitidin kür sayısında artış mortalite riskini azaltmaktaydı.

- 12.** HMA tedavileri tolere edilebilirliğinin yüksek olması nedeniyle endikasyonu olan hastalarda sıklıkla kullanılmakla beraber orta-yüksek riskli hastalarda hangi tedavi rejiminin öncelikle verilmesi gerektiği ile ilgili yapılan doğrudan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda desitabin alan hasta sayısının düşük olması ve hasta kayıtlarına retrospektif olarak ulaşılması ile bazı verilerin elde edilememesi çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle daha çok hasta sayısını içeren, her iki ilacı doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(1):45-52.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1136-52.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 1982;51(2):189-99.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
7. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults—biological significance and clinical use. *British journal of haematology*. 2014;165(1):17-38.
8. Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. *Blood research*. 2014;49(4):216-27.
9. Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: a concise review. *Journal of clinical medicine*. 2016;5(3):33.
10. Bain BJ, Béné MC. Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia. *Acta haematologica*. 2019;141(4):232-44.

11. Medeiros BC, Chan SM, Daver NG, Jonas BA, Pollyea DA. Optimizing survival outcomes with post-remission therapy in acute myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2019;94(7):803-11.
12. Naymagon L, Marcellino B, Mascarenhas J. Eosinophilia in acute myeloid leukemia: Overlooked and underexamined. *Blood Reviews*. 2019.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(22):3616-27.
14. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(1):5-19.
15. Matsuura S, Komeno Y, Stevenson KE, Biggs JR, Lam K, Tang T, et al. Expression of the runt homology domain of RUNX1 disrupts homeostasis of hematopoietic stem cells and induces progression to myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(19):4028-37.
16. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011;478(7367):64-9.
17. Payne EM, Virgilio M, Narla A, Sun H, Levine M, Paw BH, et al. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood*. 2012;120(11):2214-24.
18. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2496-506.
19. Mazumdar C, Shen Y, Xavy S, Zhao F, Reinisch A, Li R, et al. Leukemia-Associated Cohesin Mutants Dominantly Enforce Stem Cell Programs and Impair Human Hematopoietic Progenitor Differentiation. *Cell Stem Cell*. 2015;17(6):675-88.

20. Fozza C, Longinotti M. Are T-cell dysfunctions the other side of the moon in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes? *Eur J Haematol.* 2012;88(5):380-7.
21. Gadji M, Adebayo Awe J, Rodrigues P, Kumar R, Houston DS, Klewes L, et al. Profiling three-dimensional nuclear telomeric architecture of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia defines patient subgroups. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3293-304.
22. West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2014;1310(1):111.
23. Ma X, Lim U, Park Y, Mayne ST, Wang R, Hartge P, et al. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. *American journal of epidemiology.* 2009;169(12):1492-9.
24. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2014.
25. Tenen DG, Hromas R, Licht JD, Zhang DE. Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia. *Blood.* 1997;90(2):489-519.
26. Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature.* 1994;372(6502):143-9.
27. Wahlin A, Hörnsten P, Jonsson H. Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy. *European journal of haematology.* 1991;46(4):240-7.
28. Head D. Revised classification of acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1996;10(11):1826-31.
29. Sanderson R, Johnson P, Moorman A, Roman E, Willett E, Taylor P, et al. Population-based demographic study of karyotypes in 1709 patients with adult acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2006;20(3):444-50.
30. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2002;100(5):1532-42.

31. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiation research*. 1994;137(2s):S68-S97.
32. Le Beau MM, Albain K, Larson R, Vardiman J, Davis E, Blough R, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(3):325-45.
33. Pui C-H, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(24):1682-7.
34. Savitz DA, Andrews KW. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *American journal of industrial medicine*. 1997;31(3):287-95.
35. Larson RA, Wang Y, Banerjee M, Wiemels J, Hartford C, Beau MML, et al. Prevalence of the inactivating 609C→ T polymorphism in the NAD (P) H: quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;94(2):803-7.
36. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK. Smoking and risk of acute myeloid leukemia: results from a Los Angeles County case-control study. *American journal of epidemiology*. 2002;155(6):546-53.
37. Kerr J, Barah F, Cunniffe V, Smith J, Vallely P, et al. Association of acute parvovirus B19 infection with new onset of acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(11):873-5.
38. Cheson BD, Bennett JM, Kopeccky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(24):4642-9.

39. Bader-Meunier B, Mielot F, Tchernia G, Buisine J, Delsol G, Duchayne E, 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(2):344-50.
40. Hasle H. Myelodysplastic syndromes in childhood--classification, epidemiology, and treatment. *Leuk Lymphoma.* 1994;13(1-2):11-26.
41. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5358-65.
42. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, Ramani P, Swansbury GJ, Gibbons B, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood.* 1995;85(7):1742-50.
43. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2014;124(18):2793-803.
44. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42.
45. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82(2):358-67.
46. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52.
47. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116(19):3724-34.
48. Society AC. Key Statistics for Myelodysplastic Syndromes 2018. <http://www.cancer.org/cancer/myelodysplasticsyndrome/detailedguide/myelodysplastic-syndromes-key-statistics>. 24/06/2020

49. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;109(8):1536-42.
50. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19(4):379-90.
51. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
52. Institute NC. Browse the SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.13.html. 24/06/2020
53. Health NIo. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: acute myeloid leukemia (AML). 2016.
54. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10-29.
55. Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2003;2.
56. Ries LA, Eisner M, Kosary CL, Hankey B, Miller B, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1973–1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1999;777.
57. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
58. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1983;55(2):217-27.
59. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 1991;90(3):338-44.
60. Soppi E, Nousiainen T, Seppa A. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in association with myelodysplastic syndromes: a report of three cases and a review of the literature. *Br J Haematol*. 1989;73(1):43-7.
61. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol*. 1988;6(12):1887-97.

62. Nguyen PL. The myelodysplastic syndromes. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009;23(4):675-91.
63. Barzi A, Sekeres MA. Myelodysplastic syndromes: a practical approach to diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(1):37-44.
64. Hematoloji Atlası. Myelodisplastik Sendromlar. http://hematolojiatlasi.com/atlas_content.php?id=54. 24/06/2020
65. Vallespí T, Imbert M, Mecucci C, Preudhomme C. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998;83(3):258-75.
66. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer*. 2008;113(12):3331-40.
67. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):504-15.
68. Olney HJ, Le Beau MM. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2007;31(4):427-34.
69. Jerez A, Gondek LP, Jankowska AM, Makishima H, Przychodzen B, Tiu RV, et al. Topography, clinical, and genomic correlates of 5q myeloid malignancies revisited. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1343-9.
70. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820-9.
71. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008;451(7176):335-9.
72. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
73. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and

- leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10.
74. Della Porta MG, Travaglino E, Boveri E, Ponzoni M, Malcovati L, et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2015;29(1):66-75.
 75. Matsushima T, Murakami H, Sawamura M, Tamura J, Sakura T, Matsumoto M, et al. Myelodysplastic syndrome with eosinophilia in bone marrow. Gunma Haematology Study Group. *Br J Haematol*. 1993;84(4):636-8.
 76. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood*. 2003;101(9):3386-90.
 77. Beris P. Primary clonal myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 1989;26(3):216-33.
 78. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, Ginnai I. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 1986;63(4):665-9.
 79. Marsh WL, Jr., Bylund DJ, Heath VC. Osteoarticular and pulmonary manifestations of acute leukemia. Case report and review of the literature. *Cancer*. 1986;57(2):385-90.
 80. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36.
 81. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin*. 1994;12(2):419-31.
 82. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.

83. Luzar MJ, Sharma HM. Leukemia and arthritis: including reports on light, immunofluorescent, and electron microscopy of the synovium. *J Rheumatol.* 1983;10(1):132-5.
84. Evans TI, Nercessian BM, Sanders KM. Leukemic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(1):48-56.
85. Blum W, Mrozek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Rao KW, Pettenati MJ, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. *Cancer.* 2004;101(6):1420-7.
86. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6(3):495-8.
87. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. 1982.
88. Baer MR. Management of unusual presentations of acute leukemia. *Hematology/Oncology Clinics.* 1993;7(1):275-92.
89. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
90. Çıkrıkçioğlu MA, Soysal P, Erkal H, Tanrıverdi Ö. Miyelodisplastik Sendromlara Kısa Bir Bakış Literatürün Derlemesi. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni.* 2011;49(2).
91. Jaffe ES. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2001.
92. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2002;100(7):2292-302.
93. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2010;115(3):453-74.

94. Bene M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig W-D, Matutes E, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
95. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *WHO classification of tumours*. 2008;22008:439.
96. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(5):937-51.
97. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood reviews*. 2004;18(2):115-36.
98. Nakao M, Yokota S, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10(12):1911-8.
99. Pabst T, Mueller BU, Zhang P, Radomska HS, Narravula S, Schnittger S, et al. Dominant-negative mutations of *CEBPA*, encoding CCAAT/enhancer binding protein- α (C/EBP α), in acute myeloid leukemia. *Nature genetics*. 2001;27(3):263-70.
100. Osato M, Asou N, Abdalla E, Hoshino K, Yamasaki H, Okubo T, et al. Biallelic and Heterozygous Point Mutations in the Runt Domain of the *AML1/PEBP2* B Gene Associated With Myeloblastic Leukemias. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(6):1817-24.
101. Delhommeau F, Dupont S, Valle VD, James C, Trannoy S, Masse A, et al. Mutation in *TET2* in myeloid cancers. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(22):2289-301.
102. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1058-66.
103. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(3):254-66.

104. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;103(4):620-5.
105. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88.
106. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(30):7594-603.
107. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtigal K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica.* 2011;96(10):1433-40.
108. Shah A, Andersson TM, Rached B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol.* 2013;162(4):509-16.
109. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Møllgaard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113(18):4179-87.
110. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481-5.
111. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2004;103(11):4036-42.
112. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-47.

113. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, Erpelinck CA, van Doorn-Khosrovani SBvW, Boer JM, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(16):1617-28.
114. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin+ granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *British journal of haematology*. 2003;120(6):1037-46.
115. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):549-57.
116. Steensma DP, Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Seminars in oncology*; 2011: Elsevier.
117. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2015;169(3):309-23.
118. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, Guerci-Bresler A, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011;117(5):992-1000.
119. Olnes MJ, Sloan EM. Targeting immune dysregulation in myelodysplastic syndromes. *Jama*. 2011;305(8):814-9.
120. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome-a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2010;95(2):303-10.
121. Fandy TE, Carraway H. DNA demethylating agents and histone deacetylase inhibitors in hematologic malignancies. *Cancer J*. 2007;13(1):40-8.
122. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2429-40.

123. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):956-62.
124. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106(8):1794-803.
125. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85.
126. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia*. 2006;20(1):128-35.
127. Alessandrino EP, Della Porta MG, Pascutto C, Bacigalupo A, Rambaldi A. Should cytoreductive treatment be performed before transplantation in patients with high-risk myelodysplastic syndrome? *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2761-2.
128. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The lancet oncology*. 2009;10(3):223-32.
129. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;76(3):218-27.
130. Ozbalak M, Cetiner M, Bekoz H, Atesoglu EB, Ar C, et al. Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single centre experience. *Hematological oncology*. 2012;30(2):76-81.
131. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(21):2023-36.

132. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(5):47.
133. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL 2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *American journal of hematology*. 2018;93(3):401-7.
134. Miller KB, Kim K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol*. 1992;65(4):162-8.
135. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111-21.
136. Wang ZY, Chen Z. Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2000;1:101-6.
137. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Retinoic acid plus arsenic trioxide, the ultimate panacea for acute promyelocytic leukemia? *Blood*. 2013;122(12):2008-10.
138. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):78-85.
139. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1993;82(11):3241-9.
140. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 1999;94(4):1192-200.
141. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with

- acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008;111(7):3395-402.
142. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood*. 1999;93(12):4131-43.
 143. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111-21.
 144. Li X, Xu S, Tan Y, Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(6).
 145. Gong Q, Zhou L, Xu S, Li X, Zou Y, Chen J. High doses of daunorubicin during induction therapy of newly diagnosed acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *PLoS One*. 2015;10(5).
 146. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(1):26-8.
 147. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019;133(8):840-51.
 148. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L. On the value of intensive remission induction therapy in elderly patients of 65+ years with AML: A randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1989;7(1268):1989-274.
 149. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
 150. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose

- cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(21):2670.
151. Sadashiv SK, Hilton C, Khan C, Rossetti JM, Benjamin HL, Fazal S, et al. Efficacy and tolerability of treatment with azacitidine for 5 days in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2014;3(6):1570-8.
 152. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):556-61.
 153. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
 154. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-28.
 155. Wei AH, Strickland SA, Jr., Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277-84.
 156. Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krahl R, Krauter J, et al. Acute myeloid leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm—combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(29):3604-10.
 157. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama*. 2009;301(22):2349-61.
 158. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in

- first disease remission: a metaanalysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;103(8):1652-8.
159. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(27):3360-8.
160. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(12):3671-4.
161. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
162. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
163. Podoltsev NA, Stahl M, Zeidan AM, Gore SD. Selecting initial treatment of acute myeloid leukaemia in older adults. *Blood reviews*. 2017;31(2):43-62.
164. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. 2011;117(26):7121-5.
165. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2011;105(11):1684-92.
166. Gangatharan S, Grove C, P'ng S, O'Reilly J, Joske D, Leahy M, et al. Acute myeloid leukaemia in W estern A ustralia 1991–2005: a retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. *Internal medicine journal*. 2013;43(8):903-11.

167. Li X, Xiao Z-J, Chang C-K, Xu F, Wu L-Y, He Q, et al. Distinct Clinical and Experimental Characteristics in the Patients Younger than 60 Years Old with Myelodysplastic Syndromes. *PloS one*. 2013;8:e57392.
168. Wang F, Ni J, Wu L, Wang Y, He B, Yu D. Gender disparity in the survival of patients with primary myelodysplastic syndrome. *Journal of Cancer*. 2019;10(5):1325-32.
169. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification: importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *American journal of clinical pathology*. 2003;119(5):672-80.
170. Nakase K, Bradstock K, Sartor M, Gottlieb D, Byth K, Kita K, et al. Geographic heterogeneity of cellular characteristics of acute myeloid leukemia: a comparative study of Australian and Japanese adult cases. *Leukemia*. 2000;14(1):163-8.
171. Bashasha S, Kordofani A, Osman I, Musa O, Altayb H, Elmagbool B. Prevalence of the different FAB sub type of acute myeloid leukemia related to hematological parameters in Sudanese. *J Hematol Blood Disord*. 2017;3(1):102.
172. Dhopeswarkar N, Wang X, Iqbal S, Salas M. A retrospective study of comorbidities and complications in elderly acute myeloid leukemia (AML) patients in the US. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
173. Huang Y-C, Chen K-W, Hong Y-C, Liu C-J, Yu Y-B, Tzeng C-H. The Impact of Comorbidity in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012;120(21):4940-.
174. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of internal medicine*. 2002;162(20):2269-76.
175. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(1):60-87.
176. Gao C, Wang J, Li Y, Zhao H, Li R, Hou L, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of

myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(34):e11860.

177. Lee J-H, Choi Y, Kim S-D, Kim D-Y, Lee J-H, Lee K-H, et al. Comparison of 7-day azacitidine and 5-day decitabine for treating myelodysplastic syndrome. *Annals of hematology*. 2013;92(7):889-97.
178. Steensma DP, Stone RM. Myelodysplastic syndromes. *Abeloff's Clinical Oncology*: Elsevier; 2020. p. 1798-820. e11.
179. Ali AM, Weisel D, Gao F, Uy GL, Cashen AF, Jacoby MA, et al. Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen. *Cancer Med*. 2017;6(12):2814-21.
180. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
181. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, Vidal L, Aviv A, Gatt ME, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study. *Am J Hematol*. 2013;88(2):130-4.
182. Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, Kuendgen A, Gattermann N, Schroeder T, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1097-104.
183. Quinto AM, De March E, Castelli M, Piazza F, Adami F, Semenzato G, et al. Infections in patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: report from a single center. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2014.
184. Ali AM, Weisel D, Gao F, Uy GL, Cashen AF, Jacoby MA, et al. Patterns of infectious complications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes patients treated with 10-day decitabine regimen. *Cancer medicine*. 2017;6(12):2814-21.

185. Sullivan L, Sekeres M, Shrestha N, Maciejewski J, Tiu R, Butler R, et al. Epidemiology and risk factors for infections in myelodysplastic syndromes. *Transplant Infectious Disease*. 2013;15(6):652-7.
186. Lee YG, Kim I, Yoon SS, Park S, Cheong JW, Min YH, et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology*. 2013;161(3):339-47.
187. Salim O, Toptas T, Avsar E, Yucel OK, Ozturk E, Ferhanoglu B, et al. Azacitidine versus decitabine in patients with refractory anemia with excess blast—Results of multicenter study. *Leukemia Research*. 2016;45:82-9.
188. Tseng E, Prica A, Zhang L, Mittmann N, Seung S, Callum J, et al. Monthly blood transfusions decrease after four months of azacitidine. *Vox Sanguinis*. 2015;109(2):163-7.
189. Jabbour E, Garcia-Manero G, Cornelison AM, Cortes JE, Ravandi F, Daver N, et al. The effect of decitabine dose modification and myelosuppression on response and survival in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(2):390-4.
190. Zeidan AM, Davidoff AJ, Long JB, Hu X, Wang R, Ma X, et al. Comparative clinical effectiveness of azacitidine versus decitabine in older patients with myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 2016;175(5):829-40.
191. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome—a systematic review and meta-analysis. *haematologica*. 2010;95(2):303-10.
192. Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, Djulbegovic B. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica*. 2010;95(2):340.
193. Sohn SK, Moon JH, Lee IH, Ahn JS, Kim HJ, Chung JS, et al. No benefit of hypomethylating agents compared to supportive care for higher risk myelodysplastic syndrome. *The Korean journal of internal medicine*. 2018;33(6):1194.

194. Bailey SD, Gul Z, Slone SA, Van Meter EM, Lawson A, Raufi A, et al. Hypomethylating agents as first-line therapy in acute myeloid leukemia (AML). American Society of Clinical Oncology; 2013.
195. Lee B-H, Kang K-W, Jeon MJ, Yu ES, Kim DS, Choi H, et al. Comparison between 5-day decitabine and 7-day azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes with poor prognostic features: a retrospective multicentre cohort study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):39.
196. Duong VH, Lin K, Reljic T, Kumar A, Al Ali NH, Lancet JE, et al. Poor outcome of patients with myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2013;13(6):711-5.
197. Braun T, Cherait A, Berthon C, Willekens C, Park S, Rigal M, et al. Treatment with decitabine (DAC) after azacitidine (AZA) failure in high risk myelodysplastic syndrome (MDS) and advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML). American Society of Hematology Washington, DC; 2013.

