

Miyelodisplastik Sendromlar

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES

Dr. Mustafa ÇETİN^a Dr. İsmail KOÇYİĞİT^a

^aHematoloji BD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ

Özet

Miyelodisplastik Sendrom (MDS) yavaş seyirli anemi ve kemik iliği yetmezliğinden, ağır sitopeni ve hatta aşikar akut myeloid lösemiye kadar değişebilen heterojen bir grup klinik antiteden oluşmaktadır. Tedavi ve prognozdeki farklılıktan dolayı, klinik alt tiplerin iyi ayrıtılması önemlidir. Destek tedavileri hayat kalitesini düzeltmekte ve kısmen etkili ilaçlarla sağkalım uzatılabilmektedir. Genç hastalarda kemik iliği nakli ile kür sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik sendromlar, lökopeni

Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(2):90-95

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is consist of a heterogen group clinical antites range from slowly progressive anemi and bone marrow failure to severe cytopenia and florid acute myelogenous leukemia. It is important to differantiate subtypes due to their different pognosis and therapeutic approach. Supportive care might improve quality of life and partially effective drugs might extend survival. In young patients could obtain cure with bone marrow transplantation

Key Words: Myelodysplastic syndromes, leukopenia

Miyelodisplazi

Miyelodisplastik sendromlar; myeloblastik lösemi hücrelerinin proliferasyonu ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize heterojen bir klonal hematolojik hastalık grubudur. Multipl refrakter sitopeni ve morfolojik olarak kemik iliği displazisi bulunan hastalarda altta yatan patolojiyi tanımlamak için; miyelodisplastik ya da dismyelopoetik sendrom, prelösemi, oligolösemi ve subakut ya da yavaş seyirli lösemi gibi çeşitli terimler kullanılmıştır. Son zamanlarda bu klinik antite için tanımlayıcı olarak miyelodisplastik sendrom (MDS) terimi kabul edilmiştir. Miyelodisplazi 50 yaşın altında nadir görülür, ancak yaşın ilerlemesiyle prevalans hızla artar. Ortalama görülme yaşı 70'tir. Miyelodisplazi de-novo oluşabilir ya da iyonize radyasyon, toksinler ve kemoterapötik ilaçlara maruz kalma sonucu sekonder oluşabilir. Miyelodisplastili hastalarda progresif kemik iliği yetmezliği bulunur ileri vakaların %50'sinden fazlasında aşikar AML gelişir.^{1,2}

Hematopoetik bir kök hücre kendini yenileyebilme kapasitesine sahiptir ve daha differansiye hücrelere dönüşebilir. Kök hücreler differansiye oldukça, dönüştüğü seri-

ye spesifik olmaya başlar. Erken bir pluripotent kök hücre hem myeloid hem de lenfoid hücrelere dönüşebilir. Myeloid kök hücrenin neoplastik transformasyonu miyelodisplaziye neden olur.^{3,4}

Sınıflama

Miyelodisplaziler; değişik derecelerde anemi, lökopeni ve trombositopeni ile seyreden, hastalarda transfüzyon ihtiyacına yol açan veya enfeksiyon ya da kanamaya duyarlı hale getiren bir çeşit kemik iliği yetmezliği sendromlarından oluşur. Bu klinik fenomeninin bir ucunda sadece tek bir tip sitopeniden diğer tarafta AML'ye kadar giden doğal süreçte haftalardan yıllara kadar değişen bir sağkalım periyodunu kapsar. FAB sınıflaması miyelodisplazinin anemik varyantları yanı sıra lösemik komponentlerinin de kapsamaktadır (Tablo 1).⁵ Bu sınıflamada, akut lösemi tanısı için kemik iliği ya da periferik kanda %30'dan fazla myeloblast bulunması gerekmektedir. %30 veya daha az myeloblast bulunan hastalar miyelodisplastili olarak sınıflandırılmıştır. İlk iki kategori olan RA ve RARS, kemik iliğinde %5'ten az myeloblast bulunmasıyla karakterizedir. RA ve RARS'lı hastalarda ortalama sağkalım daha uzundur ve diğer kategorilere göre akut lösemiye ilerleme daha düşük oranlardadır. RAEB ve RAEB-T'li hastaların kemik iliğinde sırasıyla %5-20 ile %21-30 myeloblast bulunmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla daha ağır sitopeni vardır, akut lösemiye ilerleme riski artmıştır ve ortalama sağkalım daha kısadır. KMMML'li

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa ÇETİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD, KAYSERİ
mccetin@erciyes.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Miyelodisplastik sendromlar için FAB sınıflama kriterleri.

Alt Grup	Kısaca	Periferik Kan	Kemik İliği
Refrakter Anemi	RA	Blast < %1	Blast < %5
Ring Sideroblastlı Refrakter Anemi	RARS	Blast < %1	Blast < %5, Ring Sideroblast > %15
Blast Artışlı Refrakter Anemi	RAEB	Blast < %5	Blast %5-20
Transformasyonda Blast Artışlı Refrakter Anemi	RAEB-T	Blast > %5	Blast %21-30 ya da Auer Rod
Kronik Myelomonositik Lösemi	KMML	Monosit > 1000/mm ³	Herhangi biri
Akut Myeloid Lösemi	AML		Blast > %30

hastalar heterojen bir gruptur. Bazı hastalarda belirgin pansitopeni ve kemik iliğinde üç seride de displazi yanı sıra kısım hastalarda artmış beyaz küre sayısı, periferik monositöz, splenomegali ve hipermetabolik semptomların olduğu myeloproliferatif hastalık tablosu izlenebilir. FAB sınıflaması genel bir prognostik gösterge olarak faydalanılmasının yanında miyelodisplazilerin tanımlanmasında önemli bir gelişme sağlamıştır. Bununla birlikte; ortalama sağkalım ve klinik özelliklere bağlı olarak grupların kendi içinde önemli varyasyonlar hala mevcuttur.

Gönüllü hastalardan elde edilen verilerle daha iyi tahmin yapmak için çeşitli prognostik sistemler tasarlanmıştır. Sitogenetik özellikler ortalama sağkalım üzerinde güçlü etkiye sahiptir. Ayrıca prognozun kemik iliğindeki myeloblast sayısı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uluslararası Miyelodisplastik Sendrom Risk Analizi çalışmasında 800'den fazla hasta üzerinde yapılan analizlerle uluslararası bir prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2).⁶ Prognoz üzerinde en önemli değişkenler olarak kemik iliğindeki myeloblast yüzdesi, spesifik sitogenetik anomaliler, ve sitopeni gelişen serilerin sayısı bulunmuştur. Diğer kötü prognostik özellikler ise yaşı 60'tan yüksek olması ve erkek cinsiyettir. Bu skorlama sistemi hastaları düşük, orta-1, orta-2 ve yüksek olarak 4 risk kategorisine ayırır.

FAB sınıflaması zamanla önemli bir kısıtlamalara yol açmıştır. Hastalık kategorilerinin içinde yapılan keyfi sınırlamalar prognostik olarak yanıltıcı olabilmektedir. RAEB, RAEB-T ve AML benzer biyolojik süreçleri göstermektedir. Miyelodisplazi ile akut lösemi ayırımında kullanılan kemik iliğindeki %30'luk myeloblast oranı biyolojik olarak uyumsuzdur ve sıklıkla tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde karışıklığa yol açmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflama Şeması geliştirilmiştir. Yeni WHO sınıflamasında AML myeloblast sayısının %20 ve daha fazla olması şeklinde tanımlanır ve RAEB-T kategorisi bulunmaz (Tablo 3).⁷ Eski FAB sınıflamasında MDS başlığı altında ele alınan KMML kategorisi de problemlidir. Yeni WHO sınıflamasıyla KMML, MDS kategorisinden çıkarılmış ve myeloproliferatif hastalıklar grubuna alınmıştır. Bu değişiklik sadece klinik prezentasyon açısından değil aynı zamanda KMML'li hastalar için gereken çoğu tedavi seçimleri açısından da

Tablo 2. Uluslararası prognostik skorlama sistemi.

Prognostik Değişkenler	Risk skoru puanı				
	0	0,5	1	1,5	2
Kİ blast (%)	<%5	% 5-10	-	11-20	21-30
Karyotip*	iyi	orta	kötü		
Sitopeni*	0-1	≥2			
Risk	Puan	Sağkalım (%)		AML Gelişim (%)	
Düşük	0	5.7		9.4	
Orta-1	0.5-1.0	3.5		3.3	
Orta-2	1.5-2.0	1.2		1.1	
Yüksek	≥ 2.5	0.4		0.2	

Genel skor: kemik iliğindeki myeloblast yüzdesi, karyotip ve sitopeni skorlarının toplamıdır.

Karyotip Skoru: Normal ve Y, del(5q), del(20q): iyi ; kr 7 ve ≥ 3 sitogenetik anormallik: kötü; prognozla ilişkili olanlar=1; diğer tüm sitogenetik anomaliler: Orta ; 0.5;

Sitopeni skoru: sitopeni yokluğu ya da tek tip =0; İki ya da daha fazla sitopeni=0.5. (Sitopeni: Hb<10g/dL, ANC<1500/mm³, Plt<100000/mm³.)

Tablo-3. MDS'de WHO sınıflaması.

Refrakter Anemi
Ring Sideroblastlı
Ring Sideroblastsız
Çok Seride Displazi Bulunan Refrakter Sitopeni
Artmış Blastlı Refrakter Anemi
5q- Sendromu
Sınıflandırılmayan Miyelodisplastik Sendrom

daha uygundur. Yeni bir kategori olarak üç seride displazi bulunan refrakter anemi teklif edilmiştir. Bu kategori, kemik iliği aspiratında morfolojik displazi görülen ancak tipik anemi yerine izole nötroponi ya da trombositopeni bulunan hastaların sınıflandırılmasına imkan sağlamaktadır.

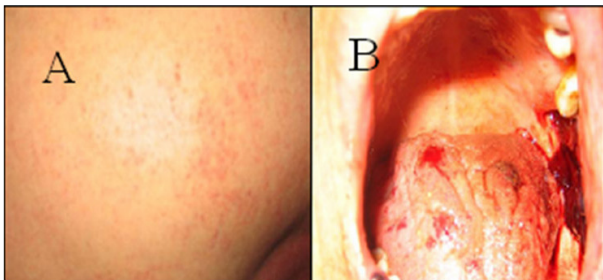
Klinik ve Laboratuvar

Anemi, nötroponi veya trombositopeni ya da her üçü bir arada bulunan hastalarda miyelodisplazi tanısı düşünülmelidir. Hastalar tekrarlayan enfeksiyon, kanama, kolay

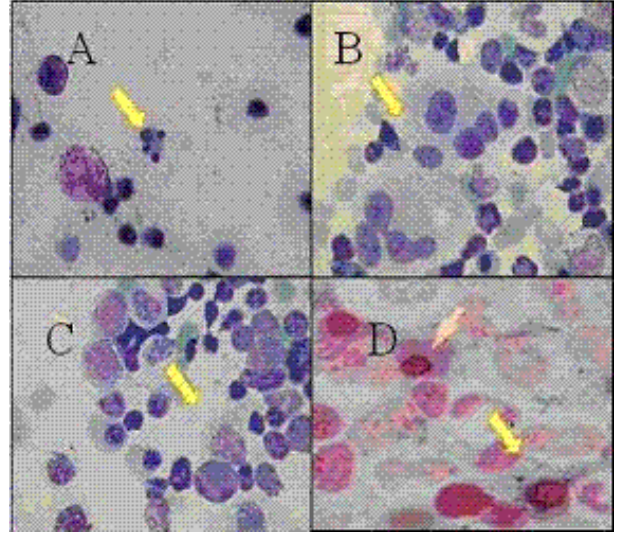
morarma, progresif halsizlik ve letarji veya egzersiz dispnesi ile başvurlar. MDS tipik olarak ileri yaşlarda tanı alır, ayrıca klinisyenler tedavi ilişkili MDS ihtimalinin de farkında olmalıdır. MDS'li hastaların %80'den fazlası 60 yaşın üzerindedir. 50 yaşın altındaki hastalarda insidans 0.5/100000 iken, 70 yaşın üzerinde 45/100000'den fazladır.⁸

Hemen tüm MDS'li hastalarda kronik anemiyle ilişkili olarak yorgunluk ve halsizlik görülür. Anemi sıklıkla retikülosit indeksinin azaldığı makrositik karakterdedir. Bu nedenle yaşlı popülasyonda vitamin B₁₂ ve folat eksikliği gibi diğer makrositik anemi nedenlerinin ekarte edilmesi gereklidir. MDS'li hastalarda anemi inefektif eritropoez sonucudur. Eritropoetin düzeyleri normal ya da artmıştır.⁹ Ayrıca; çoğu hastada anormal demir kullanımı mevcuttur. Diğer hastalarda artmış fetal Hb sentezi, anormal eritrosit antijenleri, artmış eritrosit fragilitesi ve düşük pruvat kinaz seviyesi görülebilir. Son iki bozuklukta artmış hemolize sekonder olarak Ham testi sonuçları anormal çıkabilir. Tromboembolik bozukluğu olmayan hastalarda dahi PNH tanısının ekarte edilmesi çok önemlidir. MDS'li hastaların yaklaşık %50 gibi büyük bir kısmında nötropeni görülebilir ya da hastalığın progresyonu sonucu gelişebilir. Nötrofil defekti sadece kantitatif değil aynı zamanda bu hücrelerde kalitatif defektlerle de ilişkilidir. MDS'li hastalarda enfeksiyonlara karşı sıklıkla azalmış inflamatuvar yanıt vardır. Bununla birlikte; hastaların sadece %10'unda tekrarlayan enfeksiyonlar görülür ve hastaların beşte birinde ölüm sebebidir. Trombositopeni tüm hastaların yaklaşık yarısında görülür ve %5 vakada rastlanılan tek sitopeni olabilir.¹⁰ Plateletlerde kalitatif ve kantitatif defektler peteşi-purpura vs. haberci lezyonlara hatta bazen hayatı tehdit eden kanamalara yol açabilir (Şekil 1).

Kesin tanı, kemik iliğindeki dismorfik özelliklerin gösterilmesine bağlıdır. Eritroid seride sıklıkla multipl nükleuslu ya da nükleus ve sitoplazma matürasyonunda asenkronizasyon olmasıyla karakterize megaloblastik eritroid prekürsörlerin izlenir. Bazen prusya mavisini boyan demir yüklü mitokondrileri bulunan eritrosit prekürsörler olarak tanımlanan ring sideroblastlar görülebilir. Myeloid serideki anomaliler hafif ya da ciddi olabilir.



Şekil 1. MDS'li hastada [A] peteşiyal lezyonlar, [B] ağız içi kanama (Erciyes Üniversitesi Dedeman Hematoloji Hastanesi Arşivi: MM0602).



Şekil 2. MDS'li hastada Kemik iliği [A]: Apoptozis, [B]: Dismegakaryopoezis, [C]: Blast artışı-displazi, [D]: Ring sideroblast (Erciyes Üniversitesi Dedeman Hematoloji Hastanesi Arşivi: SM0511).

Myeloblastlarda artma olmadan daha çok immatür formların görüldüğü sola kayma bulunabilir. Olgun granülositlerde granül oluşmamasıyla karakterize hipogranülasyon defekti olabilir. Bilobüle nükleer yapısı olan granülositler Psödo-Pelger-Huet hücreleri olarak adlandırılır. MDS'li hastalarda en önemli kemik iliği bulgusu myeloblast varlığı ve yüzdesidir. Myeloblast oranı FAB kriterlerine göre %30'dan fazla olduğunda AML tanısı konulurken WHO sınıflamasında %20'den fazla olması yeterli bulunmuştur. Kemik iliği incelemesinde megakaryositler seride sıklıkla küçük mikromegakaryositler ve çoğu zaman lobülasyon anormallikleri görülür (Şekil 2).

Uluslararası MDS risk analizi çalışması risk tabanlı analiz sisteminde kullanılan tekrarlayan çeşitli sitogenetik anormallikler tanımlamıştır. Hastaların yaklaşık %60'ında normal karyotip bulunmasının yanında, karakteristik sitogenetik anormallik olması, kemik iliği aspiratında miyelodisplastik değişiklikler hafif olsa da tanı koydurucudur (Tablo 4).¹¹ MDS vakalarının yaklaşık yarısında, tedavi ilişkili vakaların %80'den fazlasında anormal karyotip tespit edilir. En yaygın anormallik Trizomi 8'dir. Diğer yaygın anormallikler; monozomi 5 ya da 7, Y kromozom kaybı, 5, 7, 11, 13 ve 20. kromozomların uzun kollarının delesyonudur. Üç ya da daha fazla anormallik olarak tanımlanan kompleks karyotipler MDS vakalarının %15'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir.

MDS'li hastalarda sıklıkla immünolojik ve romatolojik komplikasyonlar ortaya çıkar. Seronegatif oligoartrit akut veya poliartrit kliniği ile gelebilirler; kutanöz vaskülit, polimiyozit veya periferik nöropati semptomları görülebilir. Klinik ortaya çıktığında sitopeni ile

Tablo 4. MDS’de sitogenetik anormallikler.

Anormallik	İnsidans (%)
Kromozom 5’in tamamı ya da parçasının kaybı	13
Kromozom 7’nin tamamı ya da parçasının kaybı	5
Trizomi 8	5
Del 17p	<1
Del 20q	2
X ya da Y Kromozom Kaybı	2

birlikte SLE benzeri semptomlar olabilir, sistemik semptomlar içerisinde ateş, poliartrit, plörit, perikardit, veya hemolitik anemi vardır. Hastaların çoğu başlangıçta steroid tedavisine cevap verirler.

5q Sendromu

Miyelodisplastik hastalar çeşitli klinik farklılıklar gösterirler. 5. kromozom kısa kolunda izole kayıp olan [5q-] hastalarda akut lösemiye dönüşümün %25’den az olduğu görülmüştür. Anemi çoğu zaman temel laboratuvar anormallikdir. Nötropeni varsa bu genellikle hafiftir ve platelet genellikle yüksektir. Vakaların yaklaşık %70’i kadındır. Temel tedavi eritrosit transfüzyonu olması nedeniyle demir aşırı birikimine dikkat edilmelidir.¹

MDS/MPB Overlap Sendromları

KMML, MDS ve myeloproliferatif bozuklukların (MPB) her ikisine de ait özellikler taşıyan bir bozukluktur. KMML olan bir çok hastada splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, doku infiltrasyonu ve seröz effüzyon görülür. Bazı klinisyenler KMML’yi iki gruba ayırırlar. Proliferatif form; beyaz kürenin > 12 bin/mm³ olması, organomegali ve konstitüsyonel semptomlar ile karakterize iken, nonproliferatif formda; rölâtif olarak monositozun olduğu düşük BK sayısı ve sitopeniye bağlı komplikasyonlar görülmektedir.¹

Tedavi

Neoplastik hastalıklarda temel strateji sağkalımı uzatmaktır. Bu strateji lösemiye transformasyonun geciktirilmesi, cevap oranının artırılması, transfüzyon ihtiyacının azaltılması, enfeksiyonların azaltılması ve kontrolü, hematolojik düzelme ile hayat kalitesinin artırılmasını kapsar. Uzun dönem sağkalım için bilinen tek tedavi yöntemi allojenik kemik iliği transplantasyonudur. MDS için standart tedavi (kemik iliği nakli için aday olan nispeten genç hastalar hariç) destek yaklaşımı olacaktır. Destek tedavisi genellikle kan ürünlerinin transfüzyonu ve gerekirse antibiyotik tedavisidir. Platelet sayısı, hematokrit ve nötrofil sayısı düşük ise prekürsör hücrelerin stimülasyonunu sağlayacak büyüme faktörlerinin kullanımı; sitopeni ilişkili komplikasyonların önlenmesinde ve semptomların düzelmesinde faydalı olacaktır.

MDS’li çoğu hastanın anemik olması ve aneminin

halsizlik ve hayat kalitesinde önemli rol oynaması nedeniyle aneminin düzeltilmesi kritik öneme sahiptir. Bu hastalarda eritrosit transfüzyonunda genel yaklaşım hastaların semptomatik olması veya hemoglobin değerinin 8-9 mg/dl’nin altına düşmesidir. Transfüzyon öncesi graft versus host hastalığını önlemek için eritrosit süspansiyonları ışınlanmalıdır. Alloimmünizasyonu önlemek için eritrosit süspansiyonlarının lökositlerden arındırılması halen tartışmalıdır. Eritropoetin (EPO) hematokriti artırabilir, transfüzyon ihtiyacını azaltabilir ve hastanın hayat kalitesini artırabilir.¹² EPO’ya cevap için tahmin ettirici faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte düşük EPO seviyesi olanlarda, daha öncesine ait sınırlı sayıda transfüzyon hikayesi olanlarda ve ring sideroblastlı refrakter anemisi olmayanlarda cevap daha iyidir. Bazı çalışmalarda EPO tedavisine düşük dozda G-CSF eklenmesinin eritropoietik cevabı artıracağı öne sürülmüştür. Ancak bununla ilgili prospektif randomize çalışmaların sınırlı olması bu tedavi stratejisinin kullanımını sınırlamaktadır.

MDS’li hastalarda nötrofil sayı ve fonksiyonundaki anormallik sonucu oluşan enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Proflaktik granülosit transfüzyonuna ve antibiyotik kullanımına dair veri yoktur. Yapılan az sayıdaki randomize çalışmada G-CSF kullanımının kan sayımında düzelmeye neden olmasına rağmen enfeksiyon oranında düşüşe neden olmadığı ve yaşam beklentisini artırmadığı gösterilmiştir. Bu çelişkili durum disfonksiyone ve hipofonksiyone nötrofillerin matürasyonundan kaynaklanıyor olabilir; nötrofil sayısında artış olmasına rağmen yeteri savunma gösterememektedirler.¹³

Özellikle ilerlemiş vakalarda, trombositopeni ve buna bağlı olarak mukozal kanamalar ortaya çıkar. Hatta kimi zaman hayatı tehdit edici beyin veya gastrointestinal sistem kanaması olabilir. Bununla birlikte platelet transfüzyonu dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Gereksiz platelet kullanımı alloimmünizasyona ve lökositlerden arındırılma dahi daha sonraki transfüzyonlara cevabın azalmasına neden olur. Eritrosit kullanımındaki gibi plateletler de transfüzyon öncesi ışınlanmalıdır. Trombositopenik hastalarda platelet desteğine rağmen devam eden kanama durumunda antifibrinolitik bir ajan olan epsilonaminokaproik asit kullanılabilir. Klinikte kullanılabilecek platelet büyüme faktörü mevcut değildir.¹⁴

MDS’li hastalarda, özellikle indolent seyirli iyi prognozlu olanlarda, 100’ün üzerinde eritrosit transfüzyonu az karşılaşılan bir durum değildir. Transfüzyon sonrası aşırı demir birikimi karaciğer, pankreas, kalp ve santral sinir sistemine toksik etki göstermektedir. 25-30 ünite eritrosit transfüzyonu yapılan hastalara deferoksamin verilebilir.¹

MDS’li hastaların tedavisinde özellikle ileri yaşlı olanlarda ve kemoterapi toleransı düşük olduğu için sitotoksik kemoterapinin kullanmanın faydasız olduğu

kabul edilirdi. Kemoterapi hakkındaki bu olumsuz düşünce değişimi Estey ve ark.nın yaptığı çalışma da MDS'li hastaların AML'li hastalar kadar az ya da çok cevap verdiği gösterilmiştir. (Sitogenetik durum ve yaş gibi prognostik faktörler göz önüne alındığında komplet cevap oranı %40'dan %80'lere yaklaşmaktadır). Maalesef konsolidasyon kemoterapisi ile birlikte yanıtın kısa süreli olması MDS'de izlenen doğal rezistansın sonucudur. İndüksiyon kemoterapisi yüksek riskli genç hastalarda, %10 daha fazla blastı ve derin sitopenisi bulunan hastalarda faydalı olabilir. Bu hastalar azaltılmış doz allogeneik transplantasyon açısından değerlendirilmelidir. Topotekan rejimi tek başına veya ARA-C ile birlikte kullanıldığında önemli sonuçlar alınmasına rağmen, bu yeni ajan standart antasiklin & ARA-C indüksiyonundan daha iyi değildir.¹⁵

MDS'de stem cell defektinin ve malign klonun yok edilmesini için ancak allogeneik transplantasyon gerektiği görüşü taraftar bulmuştur.¹⁶ Böylelikle birçok çalışmada uygun donörden yapılan allojenik transplantasyon sonrası seçilmiş düşük riskli hastalarda %60'lara varan, yüksek riskli hastalarda ise %20-40 oranında uzun dönem hastalıksız sağkalım bulunmuştur. Allojenik nakil ile normal kök hücre verilmesinden kaynaklanan avantajın ötesinde bir diğer fayda ise Graft Versus Lösemi (GVL) etkisidir. Vericinin hücrelerinin neoplastik MDS hücrelerini yok ettiğini ve allojenik nakilin singeneik ile karşılaştırıldığında daha düşük relaps oranına sahip olduğu gösterilmiştir. T-cell azaltılmış greftlerde daha yüksek relaps oranı ve daha hafif GVHD gözlenmeside bu etkinin zayıflaması sonucudur. Azaltılmış doz allojenik transplantasyon kullanımı ile 70-75'li yaşlara varan MDS hastalarda bir kısım başarı sağlanmışken uzun dönemde yeterince veri yoktur.

MDS'nin patofizyolojisi gerçekten karmaşıktır; yine de neoplastik klonlarının devamlılığında önemli rolü olabilen immünite ile ilgili hücreler ve bazı özel stokinlerin yanı sıra endotelial hücreler, fibroblastlar ve diğer stromal hücrelerden oluşan kemik iliği mikro çevresi her geçen gün daha iyi tanınmakta, yeni buluşlar yeni tedavi modalitelerini gündeme taşımaktadır. Örneğin, neoplastik kök hücrelerin çoğalması için VEGF gibi proangiogenik maddelere gereksinim vardır. Üstelik AML ile MDS'li hastaların kemik iliklerinde mikrodamar yoğunluğu artmıştır. Displazinin sürekliliğini sağlayan proangiogenik ve proapoptotik sitokin çevresi talidomid gibi ajanlarla etkisiz hale getirilebileceği düşünülmüştür. Talidomid ile yapılan çalışmalarda düşük grade MDS vakalarının yaklaşık %20'inde transfüzyon ihtiyacının önemli derecede azaldığı görülmüştür. Talidomid analogu Revimid güçlü ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. İlerlemiş MM'li hastalarda etkilidir, ayrıca MDS'in tedavisinde mikro çevre kontrolünde gerçek bir gelişme olarak gösterilmektedir. Arsenik trioksid sitokin

salınım düzenleyebilen ve anjiogenik çevreyi modifiye edebilen bir ajandır. Bu sebepten, MDS'in potansiyel tedavisi olarak değerlendirilebilir. NCI'nin yayınladığı bir rapora göre trombositopenisi olan MDS'li genç hastaların yaklaşık %50'sinin ATG'ye cevap verdiği gösterilmiştir. DR15 varlığı ATG'ye cevap için bir prediktör olabilir. Bir çalışmada indolen hastaların %40 oranında siklosporine cevap verdiği gösterilmiştir. Bir çok ajanın doku kültürlerinde lokositlerin olgunlaşmasını hızlandırdığı bilinmektedir. Bunlar; vitamin A analogu retinoik asit, protein kinaz C inhibitörü forbol ester ve brisotatin, fenilbütirat ve heksametilenbisacetimid gibi polar-planar uçucular ile düşük doz ARA-C gibi nükleozit analoglarıdır.^{1,2} Bunlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Epigenetik alanında çalışmalar, MDS'li hastalardaki hemotopoetik olgunlaşmanın artırılmasında küçük moleküllerden yararlanmayla ilgili yeni atılımları, fenotipik farklılaşma sürecinde transkripsiyonel sessiz genlerin artmış ekspresyonları ile ilgili yöntemleri içermektedir.¹⁷ Histon DNA tabakasının asetilasyonunun azaltılması ya da DNA metilasyonunun artmasından dolayı transkripsiyonla ilgili yapısal bariyerler oluşur. Çalışmalarda DNA metilasyonunu azaltıcı ajan olarak kabul edilen azacitidine alan MDS'li hastalarda %60'a varan yanıt oranları elde edilmiştir (çoğu kez hematolojik düzelme gözlenmiştir). Ayrıca AML'ye dönüşümde gecikme ve yaşam kalitesinde düzelme gözlemlenmiştir. Hem yüksek hem de düşük riskli MDS'li hastalarda azacitidin faydası gösterilmiş, Ancak toplam sağkalımdaki iyileşme istatistiki olarak hala anlamlı değildir. MD Anderson kanser merkezinde uygulanan düşük doz çalışmaları ve Avrupada yapılan Faz 2 çalışmalarda MDS hastalarında decitabine'in etkinliği gösterilmiştir. Hem decitabine hem de azacitidine'nin faz 3 prospektif çalışmalarda test edilmesi devam etmektedir.

MDS tedavisinde son dönemlerde gelişmeler olmasına rağmen halen hayatı tehdit etmeye devam etmektedir. Bununla birlikte hastaya verilen eldeki tedavi yaklaşımları ve yeni ajanların kullanımı klinisyen hastanın kendisi ve ailesi arasındaki görüş alışverişiyle düzenlenir. Tüm hastalarda tedavinin temelini akılcı bir destek tedavi politikası oluşturmali, hastanın hayat kalitesi yükseltilmeli, araya girebilecek komplikasyonlar ilgili bölümde anlatıldığı üzere uygulanmalıdır. 65 yaşından genç yüksek riskli tüm hastalar (risk kategorisi orta-2 veya yüksek) uygun olduğu takdirde akraba veya akraba dışı vericiden allojenik kök hücre transplantasyonu göz önüne alınmalıdır. 55-65 yaş arasındaki hastalarda azaltılmış doz BMT endikedir, bununla birlikte uzun dönemde etkinliğinin yetersizliği gösterilmiştir. Diğer tüm yüksek riskli MDS'li hastalarda azacitidine, düşük doz ARA-C veya indüksiyon KT uygulanabilir. Düşük riskli hastalarda eğer hastanın profili uy-

gunsa ATG'ye cevap verebilir. Aksi takdirde rekombine-EPO bu hastalara verilebilir. Başarısız olduğu takdirde düşük doz G-CSF eklenmesi veya azocitidin terapotik kullanımı veya talidomide düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Angelo DJ, Stone RM. Myelodysplastic syndromes: Biology and treatment. In: Hoffmann R, Benz EJ, eds. Hematology Basic principles and practice 4th ed. Philadelphia: Elsevier CL; 2005. p.1195-208.
2. Litctman MN, Liesveld JL. Myelodysplastic syndromes C clonal cytopenias and oligoblastic leukemia. In: Litcthima MA, Beytler E, eds. Willias Hematology. 7th ed. New York: The Mc Graw. Hill; 2006. p.1157-81.
3. Janssen JW, Buschle M, Layton M, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: Evidence of multipotent stem cell origin. Blood 1989;73:248.
4. Tsukamoto N, Morita K, Maehara T, et al. Clonality in MDS: Demonstration of pluripotent stem cell origin using X-linked restriction fragment length polymorphisms. Br J Haematol 1993;83:589.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel T, et al. FAB Cooperative Group: Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Hematol 1982;189:51.
6. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1998;9:1110.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835.
8. Aul C, Gatterman N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 1992;82:385.
9. Merchav S, Nielsen OJ, Rosenbaum H, et al. In vitro studies of erythropoietin-dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. Leukemia 1990;4:771.
10. Heaney ML, Golde DW: Myelodysplasia. N Engl J Med 1999;340:1649.
11. Nowell P. Chromosome abnormalities in myelodysplastic syndrome. Semin Oncol 1992;19:25.
12. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: A meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol 1995;89:67.
13. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Begguin Y, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with G-CSF plus erythropoietin: Results from a randomized phase II study and long term follow-up on 71 patients. Blood 1998;92:68.
14. Kaushansky K. Use of thrombopoietic growth factors in acute leukemia. Leukemia 2000;14:505.
15. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. Blood 2001; 98:3575.
16. Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood 2002;1997:100.
17. Gore SD. Epigenetic targets in the therapy of leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program), 2002.