

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOMETİLE EDİCİ AJAN TEDAVİSİ ALAN KLONAL
MYELOİD NEOPLAZİLİ HASTALARIN VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr.Cebrayil CEBRAYİLOV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İBRAHİM C.HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOMETİLE EDİCİ AJAN TEDAVİSİ ALAN KLONAL
MYELOİD NEOPLAZİLİ HASTALARIN VERİLERİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr.Cebrayil CEBRAYİLOV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İBRAHİM C.HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜRLER

Tüm alıŐma boyunca bilgi ve deneyimini benden eksik etmeyen değerli hocam Prof.Dr.İbrahim C.HAZNEDAROğLU'na, çalışmada sonsuz emeği olan Dr.Tural PAŐAYEV ve Dr.Damla EYÜPOğLU'na teŐekkür ederim.

En önemlisi tüm başarılarımın kaynağı olan Annem ve Babama ve çalışmayı yaptığım süre boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili eŐim ve oğluma sonsuz teŐekkür ederim.

ÖZET

Cebreyilov C. Hipometile edici ajan tedavisi alan klonal myeloid neoplazili hastaların verilerinin retrospektif analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016

Giriş ve Amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS) inefektif hematopoiez ve ona bağlı sitopenilerle giden ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski yüksek olan klonal kemik iliği hastalığıdır. Uzun yıllar destek tedavisi, konvansiyonel kemoterapi ve mümkün olduğunda allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalıkta son yıllarda, özellikle yüksek riskli hastalarda hipometile edici ajanlar – azasitidin ve desitabin kullanılıyor. Yaptığımız bu çalışmanın ana amacı hipometile edici ajanlar ile epigenetik tedavinin myeloid neoplazili hastalarda kontrolü sağlamada etkin olduğunu göstermek.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 58 MDS ve 14 AML hastasının tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalım eğrileri arasındaki kıyaslamalar log-rank testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler ki kare test ile değerlendirildi. İzlenen sayısal değişkenlerin bağımsız kategorik değişkenler açısından incelemesinde "Student's t test" ve "Mann Whitney U " testleri kullanıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda p değeri anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarda OS 24,6 ay, 12 aylık overall survi %70,7 olarak saptandı. Azasitidin ve Desitabin tedavisi arasında OS açısından anlamlı farklılık saptanmadı (25,1 ay ve 23,1 ay p=0,228). Tedavi sonrası en sık gelişen komplikasyonlar grade 3-4 sitopenilerdi ve grade 3-4 trombositopeni ve anemi gelişen hastalarda OS daha kısa olduğu saptandı (p=0,011 ve p=0,049 uygun olarak). Azasitidin tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt %48,3, desitabin tedavisi alan hastalarda %41,7 olarak saptandı (p=0,758)

Sonuçlar: Hasta grubumuzda yapılan retrospektif analiz sonucunda AML ve MDS hastalarında hipometile edici ajan tedavileri ile yüksek sağkalım sağlanmaktadır. Bu hasta gruplarında azasitidin ve desitabin tedavisi intensif kemoterapi yerine kullanılabilir. Desitabin ve azasitidin tedavileri arasında genel sağ kalıma etkileri açısından farklılık yoktur.

Anahtar Sözcükler: Myelodisplastik sendrom, AML, Epigenetik tedavi, Azasitidin, Desitabin

ABSTRACT

Jabrayilov J. Clonal Myeloid neoplasm patients treated with Hypomethylating agents - retrospective analysis of data. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department, Ankara,2017

Introduction and Purpose: Myelodysplastic syndrom (MDS) is a clonal stem-cell disorder characterized by ineffective hematopoiesis associated with cytopenias and a high risk for progression to acute leukemia (AML). Hypomethylating agents (HMA) - Azacitidine or Decitabine are recently used in MDS patients – especially high risk patients – who have been treated with supportive therapy, conventional chemotherapy and allogenic bone marrow transplantation (BMT) whenever possible. Main goal of this study is to show the efficiency of hypomethylating agents and epigenetic treatments in MDS patients regarding disease control.

Material and Methods: Medical records of 58 MDS patients and 14 AML patients were analyzed retrospectively. Kaplan Meiere method was used in survival analysis. Comparison of survival curves were done using long-rank test. Chi-square test was used to evaluate categorical variables. “Student’s test” and “Mann Whitney U” tests were used to study the numeric variables with respect to independent categorical variables. P value limit of significance was taken as 0,05 in statistical comparisons.

Findings: Among the patients taken into study , (overall survival) OS was 24,6 months and 12-months overall survival was found to be %70,7. There was no significant difference between Azacitidine and Decitabine regarding OS (25,1 months and 23,1 months $p=0,228$). Grade 3-4 cytopenias were the most common complications that developed after treatment. OS was found to be shorter in patients who experienced grade 3-4 thrombocytopenia and anemia ($p=0,011$ and $p=0,049$ respectively). Response to treatment was found to be %48,3 in patients who received Azacitidine and %41,7 in patients who received Decitabine ($p=0,758$).

Results: In retrospectife analise of our study population hypomethylating agent treatments in AML and MDS patients provide high survival. Azacitidine and Decitabine treatment can be used instead of chemotherapy in this group of patients. There is no significant difference between Dacitabine and azacitidine treatments regarding general survival.

Keywords: Myelodysplastic Syndrome, AML, epigenetic treatment, Azacitidine, Decitabine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar	IX
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MDS genel bilgiler	3
2.1.1 Epidemiyoloji:.....	4
2.1.2 Etiyoloji ve Patofizyoloji:.....	5
2.1.5 Klasifikasyon:	6
2.1.6 Prognoz :	8
2.1.7 Klinik ve laboratuvar :	10
2.1.8 Tanı:.....	12
2.1.9 MDS tedavisi:.....	12
2.2 AML.....	19
2.2.1 Etiyoloji:	20
2.2.2 Genetik:	21
2.2.3 AML klasifikasyonu:.....	22
2.2.4 Klinik:.....	23
2.2.5 AML tedavisi	24
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Hastalar.	26
3.2. İstatistiksel Yöntemler.	27

4. BULGULAR	28
4.1 Demografik veriler	28
4.2 Hematolojik özellikler	29
4.3 Genel sağkalım, relapsız sağkalım ve hastalısız sağkalım.	31
4.4 Azasitidin ve desitabin tedavilerinin karşılaştırılması.....	34
4.5 Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler.....	36
5.TARTIŞMA	38
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
AML	Akut myeloid lösemi
ARA – C	Sitozin arabinozid
5-AZA	5-Azasitidin
EFS	Event free survivall
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
KBH	Kronik böbrek hasarı
Kİ	Kemik iliği
HSA	Hematopoiezi stimule edici ajan
İK	İntensif kemoterapi
İPSS	İnternatinal prognostic scoring system
İPSS – R	Revised İnternatinal prognostic scoring system
İV	İntravenöz
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDS	Myelodisplastik sendrom
NPA	Nötropenik ateş
OS	Overall survivall
RFS	Relaps free survivall
RBC	Red blood cells
Sc	Subkutan
SH	Stabil hastalık
WHO	Dünya sağlık örgütü

TABLolar

Tablo 2.1 WHO MDS sınıflaması:	6
Tablo 2.2 Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)	9
Tablo 2.3 IPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı	9
Tablo 2.4 R-IPSS skortlama sistemi	9
Tablo 2.5 R-IPSS'de risk kategorisi/skortlama, genel sağkalım olasılığı	10
Tablo 2.6 WHO sınıflamasını temel alan prognostik sınıflama	10
Tablo 4.1 : Genel özellikler	28
Tablo 4.2 AML ve MDS alt tipleri	29
Tablo 4.3 Tedavi öncesi hastaların hematolojik özellikleri	30
Tablo 4.4 Tedavi sonrası özellikler	31
Tablo 4.5 Genel sağkalım, relapsız sağkalım ve hastalısız sağkalım	32
Tablo 4.6 Azasitidin-Desitabin arasındaki fark	35
Tablo 4.7 Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler	37

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Myelodisplastik sendrom (MDS) inefektif hemotopoez ve ona bağılı sitopenilerle giden ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski yüksek olan klonal myeloid neoplazidir [1]. MDS genelde yaşlı hasta grubunu etkilemekte ve tanı anında ortanca yaş 65-70'dir. %10'dan daha az hasta 50 yaşından önce tanı almakta. İzole 5q delesyonu olan formları hafif kadın predominansı gösterirken genelde MDS erkeklerde daha sık rastlanmakta [2, 3]. Hastalığın insidansı 100 000'de 4 kişide görülürken, yaşla insidansı artmakta ve 70 yaş üzeri 100 000'de 30 kişide görülmektedir [4-6]. Hastalığın patofizyolojisinin esasında sitogenetik değişiklikler, gen mutasyonları veya her ikisi, ileri evrelerde ise geniş DNA hipermetilasyonu durmakta [7-10]. Sendromun ana özelliği kemik iliğinin artmış veya normal blast oranı ile normo veya hipersellüler olmasının aksine periferik kanda sitopeni görülmesidir.

MDS'nin sebebini yalnızca %15 hastada bulmak mümkün oluyor. Ailesel faktörler genelde pediatrik olguların 1/3'ünde görülüyor ve bu da daha çok Down sendromu, Fanconi anemisi ve neurofibromatozis ile bağlantılı oluyor. Yaşlılarda ailesel olgular nadir görülmekle özellikle genç hastalarda araştırılması gerekmekte. MDS gelişimde etkili çevresel faktörler olarak özellikle alkilleyici ve pürin analogları içeren kemoterapi alma öyküsü, radyoterapi, benzen maruziyeti, sigara içiciliği tanımlanmıştır. Bu sekonder MDS sendromları – özellikle kemoterapi sonrası gelişenler kompleks sitogenetiğe sahip olduklarından genelde daha kötü prognozludurlar. Yaş ilerledikçe ve özellikle yüksek riskli gruplarda AML transformasyon riski artar ve hastaların %25-30'unda AML'ye transformasyon gelişir.

MDS'de farklı skorlama sistemleri kullanılır ve bu skorlar prognozu belirler. En çok kullanılanları Uluslararası prognostik skorlama sistemi (İnternational prognostic scoring system İPSS) ve bu skorlama sisteminin revize edilmiş formudur (İPSS-R). Hastalığın prognozu kemik iliği blast oranına, sitogenetik anomalinin sayı ve derecesine, periferik sitopenilerin şiddetine bağılı olarak değişmektedir [11, 12].

Düşük riskli MDS tanılı hastalarda tedavide ana amaç sitopenilerin düzeltilmesidir. Bu grupta destek tedavileri ve transfüzyonlara ek olarak hematopoiezi stimule edici ajanlar (HSA), immun supresif tedaviler ve lenalidomid kullanılmaktadır. Tedavi seçimi hastalık fenotipine, karyotipe ve hasta bağımlı faktörlere göre değişebilir. Düşük riskli MDS ile izlenen lakin destek

tedavisine yanıt vermeyen, dirençli trombositopenisi veya nötropenisi olan hastalar yüksek riskli hastalar gibi tedavi edilebilirler.

Yüksek riskli MDS tanısı ile hastaların ortanca sağkalımları 1,5 yıldan daha kısadır ve akut myeloid lösemiye dönüşüm riski daha fazladır [11]. Bu hastalarda ana tedavi amacı sağkalımı uzatmak ve lösemi tranformasyonunu geciktirmektir. Tedavi seçenekleri olarak allojenik kök hücre nakli, intensif kemoterapi ve hipometile edici ajan tedavisi mevcut. Allojenik kök hücre nakli (allo KİT) uzun hastaliksız sağkalım sağlamakla tek küratif tedavi seçeneğidir. Lakin bu tedavi seçeneği yüksek morbiditesi ve mortalitesi, hasta ilişkili faktörler- hastanın yaşı, performans skoru, komorbiditeleri, kemik iliği donör kısıtlılığı nedeni ile az bir hasta grubunda yapılabilmektedir.

İntensif kemoterapi protokolleri özellikle yaşlı MDS hastalarında anlamlı toksisite, morbidite ve mortaliteye sebep olmakla birlikte aynı tedavi verilen yeni tanı AML hastalarına göre daha düşük ve daha kısa tedaviye yanıtla sonuçlanmaktadır. MDS hastalarının çoğunu yaşlı ve komorbiditeleri çok olan hastalar oluşturduğundan, her zaman allojenik kök hücre nakli yapılması veya intensif kemoterapi verilmesi uygun olmuyor. Bu zaman diğer tedavi seçeneği- hipometile edici ajanlar devreye giriyor. Tedavide kullanılan 2 hipometile edici ajan seçeneği- azasitidin ve desitabin bulunmaktadır. Hem azasitidin hem de desitabin birer pirimidin nükleozidi sitidinin analogu olup kendi etkilerini DNS metiltransferaz üzerinden gösterirler. Yapılan çalışmalarda hipometile edici ajanlar diğer tedavi seçeneklerine oranla genel sağkalımda ve hayat kalitesinin yükseltilmesinde daha etkili olduğu görülmüştür[13, 14]. Bu çalışmanın ana amacı hipometile edici ajanlar ile epigenetik tedavinin myeloid neoplazili hastalarda kontrolü sağlamada etkin olduğunu göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MDS genel bilgiler

MDS – AML ve fatal sitopeniye dönüşebilen, inefektif eritropoezle karakterize klonal myeloid hastalıktır. Sitopeni genellikle anemi ve anemiye eşlik eden trombositopeni ve nötrojeni ile karakterizedir. Sitopeninin nedeni kan hücre yapımının azalmasıdır. Düşük riskli MDS’li hastalarda kemik iliği yetmezliği kliniğe hakimken, yüksek riskli hastalar kromozom anomalileri dolayısıyla lösemik progresyona yatkındırlar. MDS pansitopeni komplikasyonu olarak veya lösemik progresyon nedeniyle fatal seyredebilir. Bu daha çok ileri yaş hastalarda izlenir.

Hastalık genellikle 6 – 12 ay içinde yorgunluk ve dispne ile başlar. MDS popülasyonu ileri yaş olduğundan bu semptomlar kardiyak yetmezlik ve akciğer hastalıkları ile karışılabilir. Hastaların ortalama yarısı ise asemptomatik olur ve genellikle rutin kan tetkikleri zamanı tanı konulur. Progresif hematopoitik hücre yetmezliği (anemi, lökopeni, trombositopeni) 3 kan serisinin birinde veya kombinasyon şeklinde görülür.

Anemi: genellikle ilk tanıda mevcuttur. Hastaların %80’de hemoglobin konsantrasyonu tanı anında 10 gr/dl altındadır, genellikle retikülosit sayısı azalır.

Periferik lökosit sayısı ortalama %25-30 azalır. Kemik iliğinin blast hücrelerle tutulduğu zamanlarda (RAEB’de %40, RAEB-T’de %80 vakada) lökopeni daha fazladır. MDS’de granulosit segmentasyonu azalmış, granülasyon azalmış veya kaybolmuştur. Bu değişiklik sadece granülositopeni oluşturmaz, aynı zamanda nötrofillerin kemotaksis ve fagositoz gibi fonksiyonlarını da bozar.

MDS’de trombositopeniye bağlı olarak peteşi, gingival kanama, hematoma gibi kanama bulguları görülür. İlk prezantasyon olarak %10’dan daha az hastada gastrointestinal kanama, makrohematüri, retinal ve santral sinir sistemine kanama gibi major kanamalar olabilir.

MDS ve AML sanki bir hastalığın evresi gibidir ve bu iki antiteyi blast sayısı ayırır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyonuna göre %20’nin üzeri blast varlığı AML ile uyumludur. Bunun dışında t(8;21), t(15;17), inv(16) gibi genetik anomaliler AML için diagnostiktir.

MDS/MPN sendromu: MDS displazi ve sitopenilerle karakterizedir. Ama MDS/MPN sendromunda displazi ve proliferatif özellikler vardır. Bunlar:

- 1- KMML: matür monositlerin ve bazı displastik nötrofillerin aşırı proliferasyonu ile karakterizedir. Bu özelliklere anemi ve trombositopeni eşlik edebilir.
- 2- Atipik kronik myeloid lösemi: BCR-ABL 1 negatif olur, nötrofili ve disgranülopoiezle karakterizedir.
- 3- Juvenil myelomonositik lösemi: infant ve çocukluk yaşlarında görülür. Genellikle disgranülopoiezin eşlik ettiği hepatosplenomegali ve lenfadenopatilerle karakterizedir.
- 4- MDS/MPN, halka sideroblastlar ve trombositoz birlikteliği
- 5- MDS/MPN, klasifiye edilemeyen

2.1.1 Epidemiyoloji

İdiyopatik MDS daha fazla ileri yaş hastalığıdır. Ortalama başlama yaşı 70 yaş ve üzeridir. Hafif erkek hakimiyeti mevcuttur. MDS kemik iliği yetmezliğinin sık nedenlerinden biridir. Genel popülasyonda insidansı 35-100/1.000.000 insan, ileri yaş popülasyonda 120-500/1.000.000 insandır. ABD’de kanser veritabanı bilgilerine göre yıllık ortalama 10000 yeni tanı MDS görülmektedir. Bazı yazılarda ABD’de insidansın 4.1/100000 olduğu söyleniyor. Birleşmiş Krallık’ta ve İrlanda’da benzer insidansı mevcuttur. Doğu Avrupa da yıllık insidansı 0.27/ 100000 olarak bildiriliyor [3, 15-20].

MDS çevresel faktörlerle (kimyasallar, benzen, radyasyon, tütün, kemoterapötikler), kalıtsal genetik anormalliklerle (trizomi 21, fankoni anemisi, Bloom sendromu, Ataksi-telanjiektazi) ve diğer bazı hematolojik hastalıklarla (PNH, konjenital nötropeni) ilişkilidir [21, 22]

Bazı bağ doku hastalıkları (tekrarlayıcı polikondrit, PMR, Reyno fenomeni, Sjögren sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, PG, Behçet hastalığı) ve glomerülonefritler ilişkili olduğu bildirilmiş ama nedensel ilişki kanıtlanmamıştır.

MDS çocuklarda nadirdir, monositik lösemi şeklinde görülür. Sekonder veya tedavi ilişkili MDS yaş ile korele değildir.

2.1.2 Etiyoloji ve Patofizyoloji

MDS radyasyon ve benzer gibi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Diğer risk faktörleri kanıtlanmış değildir.

Sekonder MDS kanser tedavisinin geç toksik etkisi ile oluşur. Bu genellikle radyoterapi ve radyomimetik alkilleyici ajanlara (Busulfan, Nitrozure, prokarbozin) veya DNA topoizomera inhibitörlerine bağlı olarak gelişir [21, 22].

Kazanılmış aplastik anemi, fankoni anemisi ve diğer konstitusyonel kemik iliği yetmezliği hastalıkları MDS'ye ilerleyebilir. MDS yaşla ilişkili hastalıktır, çevresel ve intrinsik faktörlerin kemik iliğine kümülatif etkisi sonrası oluşur.

Sitogenetik değişiklikler: MDS'de özellik taşıyan ayrıca sitogenetik anomali yoktur. Farklı yapısal ve sayısal sitogenetik değişiklikler görülür. En sık rastlanan kromozomal anomali kromozom 5, 7i11, 12 ve 20 delesyonu ve kromozom 8 trizomisidir. Kromozomal anomali insidansı primer MDS'de %30-50, mutajen ilişkili MDS'de ise %80'dir. En sık kromozom 5 ve 7 delesyonu görülür. Translokasyonlar nadirdir (inv 3, t(1;7), t(3;3)). MDS'deki kromozomal delesyonlar tümör supresör genlerinde ve DNA tamir genlerinde değişikliğe neden olur. Adeta bu değişiklikler 2 tür olur: 1- hedef gen mutasyonu, 2- 2.allelede delesyon, duplikasyon veya rekombinasyon ile kayıp [23, 24].

Primer MDS'de altta yatan neden tanımlanmıştır. Sitogenetik anormalite analizi sonucu, G6PD izoenzim, polimorfizm ve androjen reseptörlerinin X- ilişkili DNA polimorfizmi MDS'nin hematopoietik kök hücrenin kontrolsüz proliferasyon, defektif maturasyonla karakterize klonal anomaliyesidir. MDS'de lenfositler etkilenmemiştir. Bunun dışında eritrosit, trombosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve bazofil prekürsörlerinde anormal klonalite mevcuttur. Toksik ve spontan mutasyonların etkisiyle ilkin hasara uğrayan progenitör hücreler büyüme avantajı kazanır. Bu değişikliklerde transkripsiyon faktörlerin ve tümör supresör genlerin de etkisi var.

2.1.5 Klasifikasyon

MDS'nin 2 sınıflaması mevcuttur.

1. Fransa – Amerikan – Britanya (FAB) sınıflaması.
2. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması

Tablo 2.1 WHO MDS sınıflaması:

NCCN Revizyonu sonrası Dünya Sağlık Örgütü (2008) MDS Sınıflaması		
Alttip	Çevre Kanı	Kemik İliği
Tek dizide displazinin olduğu refrakter sitopeni (Refractory cytopenia with unilineage dysplasia = RCUD) - Refrakter anemi (RA) - Refrakter nötropeni (RN) -Refrakter trombositopeni (RT)	Tek veya iki dizide sitopeni Blast < % 1	Tek dizide displazi; Etkilenen dizide \geq % 10 displazi Blast < % 5 Halka (ring) sideroblast < % 15
Halka (ring) sideroblastlı refrakter anemi (RARS)	Anemi var Blast yok	Sadece eritroid displazi Halka (ring) sideroblast \geq % 15
Çoklu dizide displazili refrakter sitopeni (Refractory cytopenia with multilineage dysplasia = RCMD)	Sitopeni (ler) Blast < % 1 Auer cisimciği yok Monosit < 1000/mm ³	\geq 2 myeloid dizide (nötrofil ve/veya eritroid öncül ve/veya megakaryosit) \geq % 10 displazi Blast < % 5 Auer cisimciği yok \pm % 15 halka (ring) sideroblast
Artmış blast sayılı refrakter anemi-I (Refractory anemia with excess blast-I = RAEB-I)	Sitopeni (ler) Blast \leq % 2-4 Monosit < 1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi % 5-9 blast ² Auer cisimciği yok
Artmış blast sayılı refrakter anemi-II ((Refractory anemia with excess blast-II = RAEB-II)	Sitopeni (ler) Blast < % 5-19 Monosit < 1000/mm ³	Tek veya çok dizide displazi % 10-19 blast Auer cisimciği \pm
Sınıflandırılmamış MDS (MDS unclassified = MDS-U)	Sitopeniler	Tek dizide displazi var veya displazi olmaksızın MDS sitogenetiği var Blast < % 5
MDS ile ilişkili izole 5q delesyonu	Anemi Normal/artmış trombosit	Eritroid displazi Blast < % 5 İzole 5q delesyonu
Transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi (Refractory anemia with excess blast in transformation = RAEB-T)	Sitopeniler, %5-19 blast	Çoklu dizide displazi, Auer cisimciği \pm , Blast %20-30

WHO'nün MPN / MDS sınıflaması da mevcuttur:

Alt grup	Kan	Kemik İliği
Kronik myelomonositik lösemi (KMML)-1	Monosit $>1 \times 10^9/L$, blast $<5\%$ blast	≥ 1 hematopoietik dizide displazi, blast $<10\%$
KMML-2	Monosit $>1 \times 10^9/L$, blast $5-19\%$ blast ya da Auer cisimciği	≥ 1 hematopoietik dizide displazi, $10-19\%$ blast ya da Auer cisimciği
Atipik Kronik Myeloid Lösemi (aKML), bcr-abl negatif	Lökosit $>13 \times 10^9/L$, nötrofil öncüleri $>10\%$, blast $<10\%$, disgranülopoez	Hipersellüler, blast $<20\%$
Jüvenil myelomonositik lösemi (JMML)	Monosit $>1 \times 10^9/L$, blast $<20\%$ blast	Monosit $>1 \times 10^9/L$,
MDS/MPN, sınıflandırılmayan ("overlap sendrom")	Displazi + myeloproliferatif bulgular, öncesinde MDS ya da MPN tanısı yok	Displazi + myeloproliferatif bulgular

FAB sınıflaması : 1982 yılında klasifiye edilmiştir ve bu sınıflama morfoloji kriterleri esas almıştır. 5 evre mevcut:

- 1- Refrakter anemi
- 2- Refrakter anemi, halka sideroblastlar ile
- 3- Refrakter anemi, blast artışı ile
- 4- Refrakter anemi, blast transformasyonu ile
- 5- Kronik myelomonositik lösemi (KMML)

WHO sınıflamasında 5q delesyonu iyi prognostik olduğundan farklı grup gibi ayrılmıştır [25, 26].

MDS tek dizide displazi ile: kemik iliğinde blast sayısının 5% 'in altında olması ve periferik kan yaymasında blast sayısının 1% 'in altında olması ile karakterizedir. Monositoz, halka sideroblast ve Auer cisimciği görülmez. Displazi tanımı etkilenen hücre dizisinde 10% 'dan daha fazla hücrenin displastik olması ve sitopeni tanımı: refrakter anemi $Hb < 10$ g/dl, refrakter trombositopeni $PLT < 100000$ /mL, refrakter nötropeni $ANC < 1800$ /mL olarak tanımlanmış.

Bir çok hastanın tek dizide displazisi olması tek sitopeni ile sonuçlansa da bazı hastalarda tek dizi displazi ile birlikte bisitopeni görülür. Bu hastalar da bu klasifikasyonda yer alırlar. Hastanın tek dizi displazisi ve pansitopenisi mevcutsa MDS-U klasifikasyonunda yer alır.

MDS halkalı sideroblastlar ile: Refrakter anemi klasifikasyonun özellikleri ve artı %15'den fazla halka sideroblastlar ile karakterizedir. Patolojik sideroblast kemik iliğinin demir boyamasında her hücrede 5'den daha fazla demir yüklü mitokondrinin görülmesidir.

MDS-RARS: genel olarak iyi prognozludur. SF3B1 mutasyonu olanlar izole eritroid displazi ile ilişkilidir ve iyi prognozludur.

MDS - blast artışı ile: RAEB-I kemik iliğinde %5-9 arası blastla, RAEB-II ise kemik iliğinde %10-19 blast hücre olması ile karakterizedir. Her iki grupta da multidizi displazi mevcuttur. Bir çalışmada 558 hasta WHO kriterlerine göre RAEB grubunda izlenmiş ve I ve II gruplar arasında ne klinik, ne morfolojik, ne hematolojik ve ne de sitogenetik olarak fark bulunmamıştır. Ama RAEB-II daha kısa ortalama sağkalıma sahiptirler. Bu gruptaki hastaların AML'ye dönüşüm riski de yüksektir.

MDS 5q delesyonu ile: Ortalama MDS hastalarının %5'i bu grupta yer almaktadırlar. 5q sendromu: 5. kromozomun uzun kolunda sitogenetik anomali, anemi ve korunmuş trombosit sayısı ile karakterizedir. 5q sendromunun AML dönüşümü düşük insidanslıdır ve tedaviye iyi yanıtla karakterizedir (Lenalidomid gibi KT) [27, 28].

Ortalama tanı koyma yaşı 65-70 arasındadır. Etkilenen hastalarda refrakter makrositik anemi, normal ve ya artmış trombosit sayısı mevcuttur. Ciddi nötropeni görülmez [29].

KİAB'de monolobüle ve bilobüle çekirdeği olan mikromegakaryositler görülür.

Hipoplastik MDS: genellikle MDS hastalarında hiperselüler kemik iliği mevcuttur. %10 vakada, periferik kan yaymasında sitopeni kemik iliğinde hipoplazi ile birlikte. Bu vakaları aplastik anemiden ayırmak çok zordur. Malign klonal hücrelerde sitogenetik değişiklikler MDS için tanıda yardımcıdır. Hipoplastik MDS patofizyolojisi tam net değildir ama otoreaktif ve klonal T hücrelerin sitokinler aracılığıyla hematopoietik hücreleri bloke ettiği öngörülmüyor.

2.1.6 Prognoz

MDS sınıflamasında 3 ana prognostik sistem kullanılmakta:

1. İPSS (İnternational prognostic scoring system) ve İPSS – R (Revised İnternational prognostic scoring system)
2. WHO prognostic skorlama sistemi (WPSS)
3. MD Anderson Kanseri merkezi (MDACC) MDS modeli

Bunların içinde İPSS en basit olanı ve en çok kullanılanıdır [11]. İlk İPSS 1997 yılında 816 yeni tanı MDS hastasının verileri incelenmekle geliştirilmiştir. 2012 yılında yeni sitogenetik anomalileri tanımlanması ile İPSS revize edilmiş ve İPSS – R yayımlanmıştır.

Tablo 2.2 Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)

Puan değeri	0	0,5	1	1,5	2
Kemik iliği blast (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Karyotip (x)	İyi	Orta	Kötü		
Sitopeni (xx)	0-1	2-3			

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

(xx) Hemoglobin < 10 gr/dL, mutlak nötrofil sayısı: $< 1.8 \times 10^9/L$, trombosit $< 100 \times 10^9/L$

Tablo 2.3 IPSS'e göre genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk grubu	Puan	Ortanca yaşam (yıl)	% 25 AML ye dönüşüme kadar geçen süre (yıl)
Düşük risk	0	5,7	9,4
Orta-1	0,5-1,0	3,5	3,3
Orta-2	1,5-2,0	1,1	1,1
Yüksek Risk	$\geq 2,5$	0,4	0,2

Tablo 2.4 R-IPSS skorumlama sistemi

Prognostik değişken/skor	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Sitogenetik (x)	Çok iyi	-	İyi	-	Orta	Kötü	Çok kötü
Blast (%)	≤ 2	-	$>2-<5$	-	5-10	>10	-
Hb	≥ 10	-	8- <10	<8	--	-	-
Trombosit	≥ 100	50- <100	<50	-	-	-	-
Mutlak Nötrofil Sayısı	$>0,8$	$\leq 0,8$	-	-	-	-	-

*Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120: 2454-2465.

(x) R-IPSS'de yer alan sitogenetik değerlendirme için tablo 1.4.5'e bakınız

Tablo 2.5 R-IPSS’de risk kategorisi/skorlama, genel sağkalım ve lösemiye dönüşüm olasılığı

Risk kategorisi	Risk Skoru	Hasta Sayı	Medyan sürvi (yıl)	AML dönüşüm zamanı, yıl
Çok düşük	≤ 1.5	19	8,8	Ulaşılamadı
Düşük	> 1.5 - 3	38	5,3	10,8
Orta (Intermediate)	> 3 - 4.5	20	3	3,2
Yüksek	> 4.5 - 6	13	1,6	1,4
Çok Yüksek	> 6	10	0,8	0,73

Tablo 2.6:WHO sınıflamasını temel alan prognostik sınıflama:

Prognostik Kategori	WPSS Prognostik Skor Değeri			
	0	1	2	3
WHO kategorisi	RCUD, RARS, izole del(5q)	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Sitogenetik ¹	İyi	Orta	Kötü	(-)
Ağır Anemi (kadında Hb<8, erkekte <9 g/dL)	Yok	Var	(-)	(-)

2.1.7 Klinik ve laboratuvar

MDS kliniği non-spesifiktir. Çoğu hastada tanı anında asemptomatiktir. Semptomlar sitopenilerin sonucu olarak oluşur.

Anemi: ek sık görülen sitopenidir ve kendini halsizlik, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, anjina, baş dönmesi, hafıza güçlüğü ve genel durum bozukluğu ile gösterir.

Anemi: MCV makrositik ve ya normositik olabilir. RDW genellikle artmıştır. Periferik yaymada normositik ve makrositik eritrositler, bazı formlarda hipokromik, mikrositik hücreler – halka sideroblastlar görülür. Periferik yaymada ovalomakrositler, eliptositler, gözyaşı hücreleri, stomatositler, akantositler, bazofilik noktalanma, Howell-Jolly cisimciği görülebilir.

MDS hastalarında nötropeni ve granülosit disfonksiyonuna bağlı olarak enfeksiyonlar sık gelişir. Bakteriyel enfeksiyonlar predominanttır ve lokalizasyon olarak cilt enfeksiyonları daha sık

görülür. Viral, fungal ve mikobakteryel enfeksiyonlar enderdir ve genellikle immunsupresif ilaç kullananlarda görülür.

Lenfosit: Lenfoid seride malign klonalite görülmez. Transfüzyona bağlı CD4+ hücrelerde azalma görülebilir, CD8+ hücreler normal ve ya hafif artmıştır. MDS'de hipogamaglobulinemi, poliklonal hipergamaglobulinemi ve monoklonal gamopati görülebilir.

Periferik yaymada displastik nötrofiller görülür. Bu hücreler geniş boyutlarda, anormal nükleer yerleşimli ve granülasyona sahip hücrelerdir. Monositler genelde immatür görünümündedir. Granülosit segmentasyonu azalmış, granülasyon hemen hemen kaybolmuş durumdadır. Böyle hücrelere pseudo pelger-huet hücreleri denilir. Myeloblastlar yüksek nükleer:sitoplazma oranı, görünen nükleolusu, nükleer kromatini, sitoplazmik bazofilisi olan ve golgi zonu olmayan hücrelerdir ve genellikle bu özellikleri ile basitçe ayrılır.

Trombositopeni durumlarında klinikte kanama: peteşiden hematoma kadar değişen ciddilikte olabilir. Trombositopeni kabaca %25 hastada görülür. Aneminin tam tersi izole trombositopeni ilkin bulgu gibi çok az görülür. del(20q) karyotipik anomalisi olan hastalarda minimal morfolojik değişikliklerle beraber trombositopeni görülür. Bazı hastalara yanlılıkla İTP tanısı konulabilir.

MDS'de otoimmün olaylara rastlanılabilir. SEER veritabanına göre 42886 hastanın 2471'de otoimmün olaylar rastlanmış. En sık görülen otoimmün durumlar: kronik romatolojik kalp hastalığı, RA, pernisiyöz anemi, psöriazis ve PMR'dır. Diğerleri: Sweet sendromu, perikardit, plevral effüzyon, cilt ülserleri, iritis, miyozit, periferik nöropatidir.

Kazanılmış hemoglobin H hastalığı: MDS hastalarının yaklaşık %8'inde görülür. Bu hastalarda ATRX somatik mutasyonu mevcuttur ki, bu da alfa-globulin geninde delesyona yol açar. Cilt tutulumu: 2 ana sendrom şeklinde olabilir.

- 1- Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz): bunun patogenezinde İL-6 ve GCSF rol alır.
- 2- Myeloid sarkoma (kloroma)

Her iki cilt değişikliği AML transformasyonu yapabilir.

2.1.8 Tanı

WHO'nün (WHO 2008) MDS tanısı koyabilmek için gereken minimal tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir; MDS tanısı için "en az 1 adet B + 2 adet A kriteri" gereklidir

A- Ön kriterler

- ≥ 6 ay süreli sitopeniler: Nötropeni ($< 1500/\text{mm}^3$), anemi (Hb $< 11\text{g/dL}$), trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$)
- Sitopeni nedeni olabilecek klonal/non klonal hastalıkların dışlanması

B- Kesin kriterler

- Morfolojik displazi ($\geq 10\%$)
- Myeloid, eritroid veya megakaryositer dizilerin en az birinde $\geq 10\%$ displastik hücre veya 15% "ring" sideroblast (ifade açık değil)
- Blast oranı ($1-19\%$)
- Tipik sitogenetik anomaliler (+8, -7, 5q-, 20 q-, diğer)

2.1.9 MDS tedavisi

MDS tedavisinde ana amaç hastalık gidişini değiştirmek, akut myeloid lösemiye dönüşümü engellemek, yaşamı uzatmak ve hayat kalitesini iyileştirmektir. MDS'de prognostik skora göre hastalık gidişatı değiştiği için tedavisinde farklı stratejiler mevcuttur [1, 27]. Yapılan çalışmalarda yaşı > 70 olan del(5q) MDS ve refrakter anemili hastaların sağkalımları genel popülasyonla anlamlı farklılık bulunamamış [30, 31].

Düşük riskli MDS hastalarının tedavisi.

Düşük riskli MDS tanılı (İPSS skoru düşük ve intermediate-1 olan) hastalarda tedavide ana amaç sitopenilerin düzeltilmesidir. Bu grupta destek tedavileri ve transfüzyonlara ek olarak hematopoietik stimule edici ajanlar (HSA), immunsupresif tedaviler ve lenalidomid kullanılmaktadır. Tedavi seçimi hastalık fenotipine, karyotipe ve hasta bağımlı faktörlere göre değişebilir. Düşük riskli MDS tanısı ile izlenen lakin destek tedavisine yanıt vermeyen, dirençli trombositopenisi veya nötropenisi olan hastalarda hipometile edici ajan tedavisi, intensif

kemoterapi veya hastanın durumu uygun olursa allojenik kemik iliği nakli seçenekleri değerlendirilebilir [28].

Myelodisplastik sendrom ile takip edilen hastalarda en sık rastlanan sitopeni anemidir ve kronik anemi yüksek morbidite ve düşük hayat kalitesine sebep oluyor [32]. Hastaların birçoğu hastalıklarının seyri boyunca eritrosit transfüzyonu yapılması ihtiyaçları oluyor, uzun süreli RBC transfüzyonları da parankimal organlarda demir birikimine sebep olarak hayati tehlike yaratabilir [33]. Bu yüzden eritropoetin, darbopoetin alfa G-CSF ile birlikte veya tek başlarına anemi ile seyreden düşük riskli MDS hastalarında ilk tercihtirler. Bu ilaçlara yanıt bazal transfüzyon ihtiyacı az olan ve eritropoetin düzeyi düşük (<200-500 IU/L) olanlarda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda hematopoiezi stimüle edici ajanlarla tedavinin akut myeloid lösemiye ilerlemeyi arttırmadığı ve tek eritrosit transfüzyonuna oranla sağkalımı uzattığı gösterilmiş [34, 35]. Lakin HSA tedavisi del(5q) mutasyonu olan düşük riskli hastalarda daha az etkilidir. Bu hasta grubunda da lenalidomid tedavisi daha etkili olduğu ve 2/3 hastada transfüzyon ihtiyacını kaldırdığı ve sitogenetik iyileşme sağladığı gösterilmiş [36, 37]. HSA veya lenalidomid tedavisine dirençli vakalarda diğer tedavi seçenekleri – ATG, siklosporin. Hipometile edici ajanlar denenebilir. HSA dirençli del(5q) negatif hastalarda lenalidomid tedavisine %20-30 vakada yanıt alındığı gösterilmiştir [38]. Tüm bu tedavilere rağmen bir grup hastada eritrosit transfüzyon ihtiyacı devam edebilir ve en önemli sorun demir birikimi oluyor. Demir parankimal organlarda, özellikle kalp ve karaciğerde toplanarak morbidite ve mortaliteyi artırıyor. Bu hastalarda demir şelasyon tedavileri kullanılıyor. Demir şelasyon tedavisi düşük riskli MDS hastalarında transfüzyon sayısı 20-40'dan fazlaysa veya serum ferritini >1500-2500 ise başlanması önerilir. Bundan başka demir birikiminin allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda mortaliteyi artırdığı gösterildiği için alloKİT ihtimali olanlarda daha önce başlanması önerilir [39].

Anemiye oranla nötropeni ve trombositopeni düşük riskli MDS'de daha az oranla rastlanmaktadır. Nötrofillerin 1500/ μ L altına düşmesi bu hastalarda çok beklendiği bir durum olmamakla birlikte %5-10 hastada görülebilir. Nötropenik ateş nadiren gelişir. Nötrofil değeri düşük hastalarda G-CSF ve febril nötropeni geliştiğinde intensif antimikrobiyal tedavi kullanılmaktadır.

Trombositlerin 50 000/ μ L altına düşmesi %30-35 gözlenir ve hayatı tehdit edici kanama nadiren gelişir. Androjen tedavisinin bu grup hastalarda geçici iyileşme sağladığı gösterilmiş [40]. Dirençli vakalarda ATG, hipometile edici ajan tedavisi denenebilir.

Yüksek riskli MDS hastalarının tedavisi

Intermediate – 2 ve yüksek İPSS skoruna sahip MDS hastaların ortanca sağkalımları yalnızca destek tedavisi ile izlendiklerinde 8-18 ay arasında değişmektedir [12]. Bu grup hastalarda tedavi seçenekleri – allojenik kök hücre nakli, intensif kemoterapi, hipometile edici ajanlarla tedavi- hastanın genel durumu, performans skoru, komorbiditeleri dikkate alınarak seçilmekte.

Allojenik kök hücre nakli (alloKİT) uzun hastalısız sağkalım sağlamakla tek küratif tedavi seçeneğidir. Lakin bu tedavi seçeneği yüksek morbiditesi ve mortalitesi, hasta ilişkili faktörlere ve kemik iliği donör kısıtlılığı nedeni ile az bir hasta grubunda yapılabilmektedir [41, 42]. Hastanın sitogenetiği, kemik iliği blast yüzdesi, yaşı, komorbid hastalıkları, transfüzyon bağımlılığı, demir birikimi gibi faktörler allojenik kemik iliği naklinin sonucu etkilemekte. Bazen de düşük riskli hastalara kemik iliği yapılması sağkalımı negatif yönde etkilemektedir [43, 44]. Bu yüzden düşük riskli (İPSS düşük ve intermediate -1) MDS’lerde destek tedavisi, transfüzyon yapılması ve HSA kullanılması önerilmekte. Yüksek riskli (İPSS intermediate-2 ve yüksek) genç, klinik durumu uygun olan veya düşük riskli lakin tedaviye dirençli ve hayati tehlikeli sitopenileri olan MDS’lerde allojenik vericisi de varsa alloKİT önerilir [45].

İntensif kemoterapi protokolleri özellikle yaşlı MDS hastalarında anlamlı toksisite, morbidite ve mortaliteye sebep olmakla birlikte aynı tedavi verilen yeni tanı AML hastalarına göre daha düşük dozda ve daha kısa sürede tedaviye yanıtla sonuçlanmaktadır [46, 47]. Yaşlı hastalarda hipometile edici ajanlar diğer tedavi seçeneklerine oranla daha etkili olduğundan intensif kemoterapi protokolleri genç, normal karyotipe sahip ve alloKİT planlanan hastalarda önerilmekte [48]. Damaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allojenik kemik iliği nakli öncesi sitoredüktif tedavi alan yüksek riskli MDS hastalarının sonuçları incelenmiş. Sitoredüktif tedavi olarak hastalara indüksiyon kemoterapisi, azasitidin tek başına ve azasitidin sonrasında indüksiyon tedavileri verilmişti. Sonuçlar karşılaştırılınca azasitidin ile indüksiyon kemoterapisi arasında genel sağkalım, relapsız sağkalım ve hastalısız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış [49].

Hipometile edici ajanlar.

Yüksek riskli MDS’de diğer tedavilere oranla sağkalımı uzattığı gösterilen ve bazı çalışmalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilen ilaçlardır [45, 50] .

MDS 'de 2 demetile edici ajan kullanımı onaylanmıştır (5-Azasitidin ve Desitabin). Bu iki ajan yapısal olarak benzerdir ve DNA hipometilasyonu yaparak etkilerini gösterirler.

Anormal DNA metilasyonu gen supresyonu ile sonuçlanır. Azasitidin ve Desitabinine klinik cevap oluşması nedeniyle MDS tedavisinde ABD'de onay almış, ama sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir

2009 yılında yayınlanan bir faz 3 çalışmada 5-Azasitidin yüksek riskli MDS hastalarında genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [14].

5-Azasitidin

Azasitidin pirimidin analogudur. İlk kez 1960'lı yıllarda Çekoslovakya'da Frantisek Sorm ve arkadaşları tarafından kimyasal olarak sentez ve karakterize edilmiştir. Kısa süre sonra azasitidin *Streptovorticillium ladakanus*'dan mikrobiyolojik olarak izole edilmiştir. Azasitidin sitozinden 5.pozisyona nitrojen eklenmesi ile ayrılır. Hipometile edici efekti C5 pozisyonundaki değişiklikten kaynaklanıyor. DNA'dan RNA sentezlenmesini engeller [51].

Prelinik çalışmalarda insan premiyositik lösemi HL-60 hücrelerinde azasitidin ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak farklı mekanizmalarla etki ettiği gösterilmiştir. Düşük dozlarda (2-8 mmol/L) Azasitidin RNA'yı hedef alır ve G1 fazındaki hücrelere sitotoksik etki eder. Yüksek konsantrasyonlarda (16 mmol/L) ise G1 ve S fazlarında olan tüm hücrelere etki eder, DNA ve RNA metabolizmasını bozar ve hücre ölümüyle sonuçlanır. Azasitidin yüksek dozlarda güçlü anti-lösemik etki oluşturur [52].

Azasitidin yarı ömrü 3,5 saat olup 90 dakikada pik konsantrasyona ulaşır. İlaç renal yolla atılır, ama renal komplikasyonlar enderdir.

6 hastalık bir randomize çalışmada ilacın intravenöz ve subkütan (Sc) yolla verilmesi karşılaştırılmıştır. Hastalara tek doz 75 mg/m² Azasitidin İV ve Sc verilmiş ve 7-28 günlük izlem sonrası subkütan olarak Azasitidin verilmesinin, İV olarak verilmesinden daha iyi biyoyararlanıma ve eğri altındaki alana (% 89) sahip olduğu görülmüştür.

Azasitidin karaciğer tümörlerinde kontraendikedir. İleri evre hepatik yetmezlikte hepatotoksisite riski yüksektir.

Azasitidin mevcut standart tedavi şeması:

75 mg/m² , 7 ardışık gün (total doz 525 mg/m²) , 4 haftada bir AZA-001 çalışmasında %86 hastada doz azaltımı gereksinimi olmamış, %80 hasta 4-5 haftalık aralıklarla tedavisine devam

etmiştir ve profilaktik myeloid büyüme faktör desteği kullanmamıştır. Azasitidin tedavisi zamanı kanama ve enfeksiyon sıklığında artış gözlem ve tedavi grubunda farklılık göstermemiştir.

Azasitidin oral olarak verilmesi yan etki ve komplikasyonları azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir. Faz 0 pilot çalışmada Azasitidin oral verilmesi ile subkütan verilmesi karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. Garcia –Manero ve a. 2011 yılında faz 1 çalışmada 41 hastada oral ve sc azasitidin karşılaştırılmış ve oral azasitidin daha az toksik olduğu gösterilmiştir. Maksimum tolere edilebilir oral Azasitidin dozu 480 mg olarak belirlenmiştir. 600 mg dozlarla grade 3-4 diyare riskinin 2-3 kat arttığı gözlemlenmiştir [53].

Yan etkileri: grade 3-4 sitopeni, enjeksiyon yerinde eritema, ekimoz, bulantı, kusma.

Azasitidin myeloid malignansilerde efektif olduğu ilk kez 1960-1970 yıllarında yapılan faz 1 ve faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir [54, 55].

Azasitidin endikasyonları:

- I. IPSS sınıflamasına göre orta-II ve yüksek risk grubu hastalarda
- II. Nadiren IPSS sınıflamasına göre orta-I olup ağır sitopenileri olan ve standart tedavilere yanıtız hastalarda (*Ülkemizde bu durum için geri ödeme ve endikasyonu yoktur*)
- III. Allojenik hematopoitik kök hücre nakli şansı olmayan hastalarda
- IV. Allojenik hematopoitik kök hücre nakli planlanan hastalarda “köprü” tedavisi olarak
- V. MDS/AML (blast sayısı %20-30)

CALGB 8421 faz I/II çalışmalarında RAEB ve RAEB –t sınıflarında 7 gün 75 mg/m² 28 gün aralıklarla Azasitidin verilmiştir (Silverman ve a. 1993). Çalışma sonunda değerlendirilen %49 hastanın %12’de tam remisyon, %25’de parsiyel remisyon ve %12’de de hematolojik iyileşme izlenmiştir. Ortalama yaşam süresi 13.3 ay , ortalama remisyon süresi 14.7 ay olarak gözlemlenmiştir.

Azasitidin yanıtının değerlendirilmesi:

- 1- Yanıt değerlendirmesi en erken 4. ayda yapılmalıdır.
 - a. Dördüncü kür sonu yapılan değerlendirmede yanıt elde edilememiş ancak hastalık stabil seyrediyorsa iki kür daha tedaviye devam edilebilir.
 - b. Hastalık ilerlemesi varsa tedavi sonlandırılır.

- c. Hastalık ilerlemesi olmadıkça en az altı kür uygulanmadan tedaviye direnç kararı verilmemelidir.
 - d. Klinik ve laboratuvar izlemde ilerlemesi olduğu düşünölen hastalarda ilk dört kürden önce kemik iliği değerlendirmesi ve tedavi değişikliği kararı verilebilir.
- 2- 4-6 kür sonunda yanıt alınan hastalarda aşığıdaki durumlar gelişene kadar tedavi sürdürölür.
- a. Hastalık ilerlemesine kadar
 - b. Hasta tedaviden yanıt gördüğü sürece

Yüksek risk MDS hastalarında Azasitidin çok iyi tolerabiliteye sahiptir. AZA-001 çalışmasında Azasitidin ve diğer konvansiyonel ile tedavide grade 3-4 hematolojik yan etkiler karşılaştırılmış ve Azasitidin grubunda grade 3-4 nötropeni daha fazla, grade 3-4 trombositopeni karşılaştırma grubu ile aynı, grade 3-4 anemi ise daha az görölmüştür. Grade 0-2 hematolojik yan etki açısından yapılan karşılaştırma grade 3-4 hematolojik yan etkideki sonuçlarla aynı olmuştur. Azasitidin grubunda İV antibiyotik gerektiren enfeksiyon sıklığı diğer konvansiyonel tedavi grubuna göre daha azdır (p=0.0032). Azasitidin grubunda hospitalizasyon sıklığındaki azalma istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

AZA-001 çalışmasında Azasitidin grubunda %46 hasta exitus olmuş ve bunun %11'i ilk 3 ayda; diğer konvansiyonel grupta ise % 63 hasta exitus olmuş ve bunun %9'u ilk 3 ayda olmuştur. En sık ölüm nedenleri arasında sepsis, kanama ve serebral iskemi gösterilmiştir [14].

MDS'ye sekonder AML daha yavaş progressyon gösterir ve klinik seyir olarak MDS'ye benziyor. NCCN kılavuzunda MDS'ye sekonder AML ile de novo AML'nin tedavisi arasında fark yoktur. Avrupa kılavuzlarında MDS'ye sekonder AML'de %20-30 blast ve 2 ve daha çok seride displazi varsa Azasitidin kullanma endikasyonu vardır. Azasitidin'in AML'de kullanımı düşük progresyon sıklığı, yüksek tam remisyon, parsiyel remisyon, hematolojik iyileşme ile asosiyedir. Azasitidin iyi tolere edilir, periferik sitopeni en sık görölen yan etkisidir. Bundan dolayı azasitidin yüksek risk MDS ve AML'de ilk tercih tedavidir [45, 50].

Desitabin: DNA metiltransferaz enzim inhibisyonu yapan nükleozid analogudur. Bu etkisinin sonucu olarak global ve gen spesifik DNA hipometilasyonu yapar.

Desitabin endikasyonları:

- I. IPSS sınıflamasına göre orta-II ve yüksek risk grubu hastalarda
- II. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli şansı olmayan hastalarda
- III. MDS/AML (blast sayısı %20-30)

İlk olarak desitabinin AML, MDS ve KML'de kullanımına dair çok az çalışma vardı. Desitabinin yüksek doz kullanımları klinikte şu an artmıştır ve sitarabinle benzer klinik kullanım alanları mevcuttur. Sitarabin (ara -C) hipometile edici ajan değil, ama yapısal olarak benzerdirler. Bu iki ilacı karşılaştıran bazı çalıştırmalar mevcut ve bu çalışmalar süperiyorite çalışmalarıdır. Bu çalışmalar sonucu desitabinin ara-C'ye göre non-superior olduğu görülmüş ama DNA metilasyon anomalisi yaptığı için kritik kanserlerde kullanımı daha uygundur.

En son Avrupa'da EORTC tarafından yapılan desitabin çalışması sonucu 15 mg/m² İV Desitabin 6 hafta aralıklarla 3 ardışık gün, günde 3 kez 4 saat infüzyon şeklinde bir şema hazırlanmıştır. Veya 20 mg/m² 1 saatte infüzyon, 5 gün - 28 gün aralıklarla günde 3 kez infüzyon şeması yakın takip gerektirir. Bu sürekli infüzyon şemasında solüsyon bozulması sık yaşanıyor. 6 haftada bir kullanım ise myelosupresyonu uzatıyor.

Bu çalışma baz alınarak ABD'de bir faz 3 çalışması (3 gün şeması) yapılmış ve desitabin kullanımı onaylanmıştır. Desitabin alan hastalarda AML dönüşme süresinin uzun ve sadece destek tedavisi alanlara göre mortalite düşüklüğü gösterilmiştir.

Desitabin yanıtının değerlendirilmesi:

Yanıt değerlendirmesi (kemik iliği biyopsisi) öncesinde aşık bir progresyon olmadıkça 4-6 kür sonra yapılmalıdır. Hematolojik düzelme olmasa bile hastalığın ilerlemesine kadar tedaviye devam edilir.

Desitabin toksisitesi:

- Hematolojik toksisite – Kemik iliği baskılanması
- Kreatinin yükselmesi (Akut böbrek hasarı)→ kreatinin > 2 mg /dL olursa tedavi kesilir
- KCFT yükselmesi → ALT ve Total bilirubin normalin üst değerinden 2 kattan fazla yükselmişse ilaç kesilir.
- Enfeksiyona eğilim

2.2 AML

Akut myeloid lösemi erişkinlerde görülen en sık lösemi formudur. Sadece ABD’de yılda ortalama 20000 vaka görülür. 2015 yılında 20830 yeni tanı konulmuş ve 10000 üzeri hasta bu tanıdan vefat etmiştir.

AML 2 pik gösterir: erken çocukluk ve geç erişkin. İnsidansı 100000’de 3,7’dir ve yaş ilişkili mortalite 100000’de 2,7 ile 18 arasında değişiyor. İnsidansının düşük olmasına rağmen çocuklarda ve 39 yaş altı erişkinlerde çok yüksek ölüm oranına sahiptir [18].

Dünya üzerinde en fazla insidansa sahip yerler ABD, Avustralya ve batı Avrupa’dır. Lösemi 15 yaş altı görülen en sık kanserdir. ABD’de insidansı 100000’de 4,3’dür. Bu yaş grubunda ALL AML’den 5 kat daha fazla görülür. AML %15-20 vakada görülmektedir. 1 yaş altında insidansı pik yapmakta, 4 yaş üstünde ise tedrici olarak azalmaktadır. AML’nin ikinci piki geç erişkin yaş grubuna tesadüf etmektedir. Ortalama AML tanı yaşı 65 yaş üstüdür. 40 yaş altında yeni AML tanısı enderdir ve yaş arttıkça risk artmıştır. 2000-2003 arasında ABD’de 65 yaş altında AML insidansı 100000’de 1.8; 65 yaş ve üstünde ise 100000’de 17’dir [20, 56].

Yaş artışı ile birlikte MDS riskinin artması, AML’ye transforme olması da AML insidansına etkisini gösteriyor. MDS’ye sekonder AML sayısı artmaktadır ve daha kötü seyretmektedir. MDS’de blast sayısının artışı AML düzeyinde olmasa bile yüksek mortalite riski ile beraberdir. Genç yaş AML hastalarının %10-15’i MDS, Fankoni anemisi ve alkilleyici ajanlara sekonderdir. 56 yaş ve üzerinde kötü sitogenetik değişiklik daha kötü prognozla ilişkilidir [57, 58].

AML insidansı ırk ve cins farklılığı gösteriyor. SEER (Surveillance, Epidemiology and Result) verilerine göre 1-4 yaş arası çocuklarda insidansı 100000’de 0.8’dir. Hayatın ilk birkaç yılında AML insidansı beyaz derili çocuklarda siyah derililere göre 3 kat daha fazladır ama 3 yaş üzerinde siyah derili çocuklarda insidansı hafif artmaktadır.

Bir çok ülke verilerinde genç yaş grubunda erkeklerde AML insidansı daha fazladır. 2000-2003 yılları arasında Xie Y ve a. yapmış olduğu bir epidemiyolojik çalışmada her iki cinste AML insidansı 100000’de 3.7, erkeklerde 100000’de 4.6, kadınlarda ise 100000’de 3 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada AML’nin siyah derili insanlarda daha fazla olduğu görülmüştür [56].

Tedavisiz AML çok mortal seyreden hastalıktır. Sadece destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi 11-20 haftadır. En fazla ölüm kemik iliği yetmezliği (hemoraji ve enfeksiyon) nedeniyledir. 2000-2003 yılları arasında ABD’de mortalite hızı 100000’de 2,7 olarak hesaplanmıştır. Yaş arttıkça mortalite hızında artış olmuştur. 80-84 yaş arası hastalarda mortalite hızı 100000’de

17.6'ya ulaşmıştır. Mortalite hızı erkeklerde kadınlardan daha fazladır.2000-2003 arasında ABD'de yapılan çalışmada erkeklerde 100000'de 3,5, kadınlarda 100000'de 2,2'dir.Mortalite hızının beyazlarda siyahlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (beyazlarda 100000'de 2.7, siyahlarda 100000'de 2.2). ABD'de her yıl 7800 erişkinin AML nedeniyle öleceği öngörülüyor.

2.2.1 Etiyoloji

AML etiyojisinde birkaç risk faktörü mevcuttur Tablo 2.7.

Bunların dışında az bir hasta grubunda rastlanan diğer risk faktörleri de mevcuttur. Bunlar yaş, daha önceden olan hematolojik hastalıktır. Lökomojenez hematopoietik progenitor hücrelerin ve indüktif ajanların katıldığı çok etaplı bir süreçtir. AML'nin farklı alt tiplerinde farklı mekanizmalar, farklı moleküler anormaliteler ve mutasyonlar, farklı nedenler mevcuttur. Çoğu vaka dış lökomojenik ajanların etkisi olmadan de novo olarak oluşur.

Tablo 2.7 AML gelişim risk faktörleri

Genetik	Down sendromu Klinefelter sendromu Patau sendromu Ataxia telangiectasia Shwachman sendromu Fanconi sendromu Kostman sendromu Nörofibromatozis Li Fraumeni sendromu
Kimyasal maruziyeti	Benzen İlaç maruziyeti (pipobroman ves.) Pestisidler Sigara maruziyeti Herbisitler
Radyasyon maruziyeti	Terapötik radyasyon Nontörapötik radyasyon
Kemoterapiler	Alkilleyici ajanlar Topoizomeraz II inhibitörleri Antrasiklinler Taksanlar

2.2.2 Genetik

AML'de genetik hastalıklar ve konstitüsyonel genetik anormallikler etiyopatogenezde önemli risk faktörleridir. Özellikle Down sendromlu çocuklarda akut lösemi gelişimi 10-20 kat artmıştır. Diğer genetik hastalıklar Klinefelter sendromu, Li-Fraumeni, Fanconi anemisi ve Nörofibromatozis. 2002 yılında Reynolds P, Von Behren J ve a. yapmış olduğu bir çalışmada AML hastalarında ırk ve etnik köken, konsepsiyon zamanı baba yaşı ve doğumda anne yaşının da önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle Asya bölgesinde ülkelerde baba yaşının 35 ve üzeri olması AML riskinin artışı ile beraberdir. Bu risk ilk 7 yıl içinde en fazladır.

Gen mutasyonları: AML vakalarının %50-80'de kazanılmış klonal kromozomal anormallikler görülür. En sık görülen kromozomal anomali kromozom 5,7 ,Y ve 9 delesyonları ve kaybı (t(8:21), t (15:17)); trisomi 8 ve 21 ve 16;11. kromozomal anomalilerdir.

Keating Mj ve a . 1988 ve Ferrant A, Lapobin M ve a. 1997 yıllarında yaptıkları çalışmalarda sitogenetik anormalliğin uzun ve yakın dönem sağkalım üzerinde en önemli prediktör faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. t(8:21), inv(16); (p13;q22) gibi translokasyonlar iyi prognozla birlikte. 5. ve 7. kromozomların bir kısmının kaybı, 11q23 translokasyonu, 3.kromozom anormalitesi kötü prognoz göstergesidir.

AML fenotipi '2-hit-hipotesis' modeline göre 2 grup mutasyonlara ayrılır. Bunlar FLT 3 (grup 1) ve hematopoietik transkripsiyon faktörleri ayarlayan gen (grup 2) mutasyonlarıdır. FLT 3 mutasyonu AML'nin tüm alt tiplerinde görülebilir ve genellikle kromozomal anomalilere eşlik eder. Grup 1 mutasyonlar N-RAS ve ya K-RAS aktivasyonuna neden olur. Grup 2 mutasyonlar AML1/ETO, CBFbeta/SMMHC, PML/RAR alfa gibi mutasyonlarla beraberdir. Bu mutasyonlar hematopoietik diferansiasyonu bozar.

Çevresel faktörler ve kemoterapi ilaçları: Erişkinlerde çevresel faktörler ve kimyasalların AML gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. İyonize radyasyon AML riskini artırıyor. Japonya'da olan atom bombası patlaması sonucu AML insidansında özellikle 5-7 yıl sonra artış saptanmıştır. Terapötik radyasyon sekonder AML riskini artırır. Kemoterapötik ajanlardan özellikle alkilleyiciler ve topoizomeraz II inhibitörlerinin AML riskini arttırdığı gösterilmiştir. Diğer AML gelişim riskini arttıran ajanlar benzen, etilen oksit, herbisit, sigaradır. Özellikle sigaranın 60-75 yaşlı erişkinlerde AML M2 riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir.

Virüsler: Özellikle RNA retrovirüsleri laboratuvar hayvanlarında AML riskini artırıyor. Parvovirüs B19'un AML oluşumunda etkisinin olduğu düşünülüyor.

SEKONDER AML: Çoğu hastada AML'ye neden olan faktör bilinmiyor. 'Gerçek sekonder AML'tanımı MDS, Myeloproliferatif hastalık veya potansiyel lösemik ajanlara maruziyet sonrası gelişen hastalığa deniliyor. %90 sekonder AML myeloid orijinlidir ve çok kötü prognozla ilişkilidir. Gajewski JI ve a. 1989 yılında yaptığı bir çalışmada sekonder AML hastalarının tam remisyona girme insidansının düşük ve yaşam süresinin kısa olduğu gösterilmiştir. Sekonder AML gelişimi kimyasal ajanlarla tedavinin başlanmasından 5-10 yıl sonra pik yapar.

İntensif kemoterapi alan hastalarda AML gelişim risk 100 kat daha fazladır. Bazı kemoterapötik ajanlarla tedavi sonrası özel bir sitogenetik anomali geliştiği gösterilmiştir. Alkilleyici ajanlarla tedavi sonrası 7q delesyonu ve ya monozomi 7, 5q delesyonu veya monozomi 5; epipodofilotoksinlerle tedavi sonrası 11q23 kromozom anomalisi; topoizomeraz II inhibitörleri ile tedaviden sonra t(8;21), inv(16); antrasiklin grubu ajanlar ve RT ile tedavi sonrası APL (t(15;17)) gibi sitogenetik anormallikler görülür.

2.2.3 AML klasifikasyonu

Eskiden FAB sınıflaması kullanılırken, 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yeni revize edilmiş önerdi.

Tipler :

1- AML rekürren genetik anormallikle

- AML t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 ile
- AML inv(16)(p13.1;q22) ve ya t(16;16)(p13.1;q22);CBFB –MYH11 ile
- APL PML-RARA ile
- AML t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ile
- ML t(6;9); DEK-NUP 214 ile
- AML inv (3); GATA 2,MECOM ile
- AML (megakaryoblastik) t(1;22); RBM15-MKL1 ile
- AML BCR-ABL 1 ile
- AML mutant NPM1 ile
- AML biallelik mutant CEBPA ile
- AML mutant RUNX1 ile

2- AML myelodisplastik değişikliklerle (tedaviye bağlı myeloid neoplazm)

- AML minimal diferansiyasyonla
- AML maturasyon olmadan
- AML maturasyonla
- Akut myelomonositik lösemi
- Akut monoblastik /monositik lösemi
- Akut eritroid lösemi
- Pür eritroid lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut basofilik lösemi
- Akut panmyelozis myelofibrozisle birlikte

3- Myeloid sarkoma, Down sendromuna bağlı myeloid proliferasyon

- Geçici anormal myelopoezis
- Down sendromuna bağlı myeloid lösemi

2.2.4 Klinik

Klinik kemik iliği supresyonuna bağlı anemi, nötropeni ve trombositopeninin getirdiği sorunlardan oluşur. En sık görülen semptom anemiye bağlı halsizliktir. Anemiye bağlı efor dispnesi, baş dönmesi, koroner arter hastalığı, anjina görülür.

AML'de beyaz kan küresinin artmasına rağmen nötrofiller azalır. Bunun sonucu hastalarda enfeksiyona sekonder ateş ve diğer enfeksiyona spesifik bulgular görülür. Tam nötrofil sayınının 500 hücre/dL, özellikle 100 h/dL olması yüksek enfeksiyon riski ile beraberdir. Hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyonu görülür.

AML hastalarında trombositopeniye sekonder dişeti kanaması ve multipl ekimozlar görülür. Kanama koagülopati durumlarında özellikle DİK tablosu geliştiginde de görülür. Potansiyel hayatı tehdit edici kanamalar akciğer, GIS ve santral sinir sistemi kanamalarıdır. AML'de lösemik hücrelerin organ infiltrasyonuna bağlı da semptomlar görülebilir. Dalak , karaciğer, dişeti, cilt gibi organ infiltrasyonu özellikle monositik tip AML'de sık görülür.

Hastada beyaz kan küresi 100000/dL ve üzeri değerlerde olursa lökostat bulguları (respiratuar distress, mental statusta bozulma) gelişebilir. Lökostat medikal acildir ve lökoferez gerektirebilir.

AML tanısını koymada rutin kan testleri, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon biyopsisi, genetik anomali için testler, diagnostik görüntülemeler gereklidir. Akım sitometri ile immünfenotiplendirme AML ve ALL ayırıcı tanısında ve AML subtiplerinin belirlenmesinde önemlidir. Kemik iliğinden yapılan sitogenetik çalışmalar prognozu belirlemede ve APL tanısının kesinleştirilmesinde yararlıdır. HLA testi ve ya DNA tiplendirme allojenik kök hücre nakli adaylarında yapılır.

2.2.5 AML tedavisi

Öncelikle, hastanın yoğun indüksiyon kemoterapisine uygun olup olmadığı değerlendirilmektedir. Hastanın performans durumu, yaşı, sitotoksik ajana maruziyet durumu, myelodisplazi öyküsü, sitogenetik ve moleküler özellikleri göz önünde bulundurularak tedavi stratejisi geliştirilmektedir.

Tedavi genel olarak remisyon indüksiyonu ve tam remisyon gerçekleşen hastalarda remisyon sonrası tedaviler olarak ikiye ayrılır.

Remisyon İndüksiyon Tedavisi

60 yaş ve altındaki hastalarda, remisyon indüksiyon tedavisine %60-85 oranında tam yanıt elde edilmektedir. 60 yaş üzerindeki hastalarda ise tam yanıt oranı %40-60'a düşmektedir. Yaşlı hastalarda sitogenetik bozukluklar ve eşlik eden diğer hastalıklar daha sıktır. Bu hastalarda standart indüksiyon tedavilerinin başarı şansı daha düşüktür [59]. Sitarabin (ARA-C) ile beraber bir antrasiklinin uygulanması indüksiyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyonu hematopoitik toparlanma gerçekleştiğinde yapılmalıdır. Tam yanıtta söz edebilmek için mutlak nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması, trombosit sayısının $100000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması, eritrosit transfüzyon bağımlılığının olmaması, kemik iliğinde blast oranının %5'in altında olması ve ekstremiteler hastalık olmaması gerekmektedir. Mutlak nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ altında olması veya trombosit sayısının $100000/\text{mm}^3$ altında olması dışında diğer tam remisyon ölçütlerinin olması durumu ise inkomplet hematolojik toparlanmanın eşlik ettiği tam remisyon durumudur. Tedavi ile tam yanıt sağlanamayan hastalar dirençli kabul edilir. Nüks kavramı ise tam

yanıt sonrasında periferik kanda yeniden lösemik hücre görülmesi ya da kemik iliği aspirasyonunda blast oranının yeniden %5'in üzerine çıkmasıdır.

Remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi almayan hastalarda relaps gelişme ihtimali yüksek olduğundan konvansiyonel kemoterapi ile konsolidasyon ya da hematopoietik kök hücre nakli ile hastaların ileri takibi yapılmaktadır [59]. 60 yaş ve altındaki hastalarda günümüzde standart yoğun kemoterapi tedavisi yüksek doz ARA-C rejimidir. İyi Genetik Risk Grubu'na dahil hastalarda, remisyon sonrası standart tedavi yaklaşımı 4 kür yüksek doz ARA-C uygulanmasıdır. Bu grupta allojenik kök hücre naklinin ilk basamak tedavide, yüksek doz ARA-C'ye üstünlüğü saptanmamıştır. Sitogenetik olarak iyi risk grubunda kemoterapi ile kür oranı %60-70' tir.

Orta Genetik Risk Grubu'na dahil olan, transplantasyon riski düşük-orta olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojenik kök hücre nakli önerilmektedir. Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz ARA-C sonrası otolog kök hücre nakli veya 3-4 siklus yüksek doz ARA-C uygulanması tedavi seçenekleri arasındadır.

Kötü Genetik Risk Grubu'na dahil hastalar öncelikle allojenik kök hücre nakli açısından değerlendirilmektedir. Tam uyumlu vericisi yoksa, nakil şansı yoksa klinik araştırma protokolleri, indüksiyon benzeri kombine kemoterapiler ile konsolidasyon veya 1-2 siklus yüksek doz ARA-C sonrası otolog kemik iliği nakli tedavi seçenekleri arasındadır [60].

Yaşlı hastalarda AML'nin prognozu kötüdür, sağkalım düşüktür. Yaşlı hastalarda prognozun kötü olmasının hasta ilişkili ve hastalık ilişkili nedenleri vardır. Genel sağlık durumu, organ disfonksiyonu varlığı, eşlik eden hastalıklar yoğun kemoterapi rejimlerini engelleyen hasta bağımlı faktörlerdir. Bunların yanı sıra sitogenetik risk grubu tedavi etkinliğini etkileyen başka bir faktördür. Yaşlı popülasyonda sitogenetik iyi risk grubu hastalık oranı daha düşüktür. Yaşlı hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktörlerden birisi de yaşlı hastalarda myelodisplastik sendrom zemininde AML gelişme riskinin yüksek olmasıdır [61, 62].

Yaşlı MDS tanılı hastalarda epigenetik tedavinin uygulanması ile sağkalımlarının uzaması ve hastalar tarafından konvansiyonel kemoterapilere göre daha kolay tolere edilebilmesi bu ilaçların AML tanılı yaşlı ve standart tedavi alamayan hastalarda da kullanımına yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda azasitidin ve desitabin ile tedavinin konvansiyonel kemoterapilere oranla tam remisyon oranını artırmamakla genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir [48, 63, 64] .

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümüne Aralık 2007 – Mart 2016 tarihleri arasında başvuran, MDS ve AML tanısı alarak hipometile edici ajan tedavisi alan hastaların klinik ve tanı bilgilerine elektronik bölüm kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı. Hastaların tanı tarihi, relaps durumu, relaps gerçekleşmişse relaps tarihi, ölmüş ise ölüm tarihi, son ziyaret tarihi bilgilerine ulaşılabilen toplam 72 olmakla birlikte 58 MDS ve 14 AML hastasının verileri incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, beyaz küre, nötrofil ve trombosit, kemik iliğinde blast oranı değerlerine bakıldı. Ek olarak tedavi öncesi periferik blast ve LDH değerleri de dikkate alındı.

Genel sağkalım (OS), relapsız sağkalım (RFS) ve olaysız sağkalımı (EFS) belirlemek için aşağıdaki tanımlar kullanıldı :

Genel sağkalım (OS): Herhangi bir sebepten dolayı ölüm

Çalışmaya alınmış tüm vakalar için tanımlanmıştır. Vakanın çalışmaya alındığı tarihten itibaren herhangi bir sebepten dolayı ölümüne kadar geçen süredir. Takip dışı vakalar için OS, hayatta olduğu bilinen en son tarihe kadar belirlenir.

Relapsız sağkalım (disease-free survival) (RFS): (Lösemisiz sürvi) (hastalık nüksü veya herhangi bir sebepten dolayı ölüm)

Tam remisyona (CR) veya eksik düzelmeye (CRi) giren hastalar için tanımlanmıştır. CR veya CRi geliştiği tarihten sonra vakanın nüks olduğu veya öldüğü tarihe kadar geçen süredir. Son ziyaret tarihinden itibaren nüks olduğu veya öldüğü bilinmeyen hastalar için RFS, son ziyaret tarihine kadar belirlenir.

Hastalıksız sağkalım (EFS): (Tedavi başarısızlığı, hastalık nüksü veya herhangi bir sebepten dolayı ölüm)

Çalışmaya alınmış tüm vakalar için tanımlanmıştır. Vakanın çalışmaya alındığı tarihten itibaren, indüksiyon tedavisinin yetmezliğine veya CR/CRi'den sonra nüks etmesine veya herhangi

bir sebepten dolayı ölüme kadar geçen süredir. Bu olaylardan herhangi birine dahil olduğu bilinmeyen vakalar için EFS, en son ziyaret tarihine göre belirlenir.

Tedaviye yanıtı değerlendirmek için yanıt tanımlamaları yapıldı: Tam remisyona (CR), eksik düzelmenin olduğu tam remisyona (CRi) ve parsiyel remisyona (PR) aşağıdaki gibi ifade edildi:

Tam remisyona (CR): Kemik iliği blast oranı $< 5\%$; Auer rodu olan blast görülmemesi, ekstramedüller hastalık olmaması, mutlak nötrofil sayısı $> 1,0 \times 10^9 / L$ ($1000 / \mu L$), platelet sayısı $> 100 \times 10^9 / L$ ($100.000 / \mu L$); eritrosit transfüzyona gereksinimi olmaması.

Eksik düzelmenin olduğu tam remisyona (CRi): Rezidüel nötropeni $< 1,0 \times 10^9 / L$ ($1000 / \mu L$) veya trombositopeni $< 100 \times 10^9 / L$ ($100.000 / \mu L$) haricinde diğer tüm CR kriterinin olması.

Parsiyel remisyona (PR): (Tam remisyona hematolojik yanıt kriterine ek olarak kemik iliği blast oranının $5-25\%$ 'e gerilemesi veya tedavi öncesi blast oranının en az 50% oranında azalması).

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamızda kategorik değişkenler frekans ve yüzde kullanılarak tanımlanmıştır. Sayısal değişkenler normal dağılım şartına göre ortanca ve 25.-75. persentillerle tanımlanmıştır.

İzlenen sayısal değişkenlerin bağımsız kategorik değişkenler açısından incelemesinde normal dağılım gösteren sayısal verilerde "Student's t test", normal olarak dağılım göstermiyorsa "Mann Whitney U " testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin nominal, dikotom veya ordinal değişkenlerle ilişkisinin incelenmesinde Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Tüm hasta gruplarının toplam tüm sağkalım (OS), hastaliksız sağkalım (EFS) ve relapsız sağkalım (RFS) süreleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile incelenmiştir. Sağ kalımı etkilediği düşünülen kategorik veya ordinal değişkenler log-rank testi ile karşılaştırılmıştır.

Azasitidin ve desitabin ilaçlarının sağkalıma etkileri yine log-rank kullanılarak tanımlanmıştır. İnteraksiyon yaratması muhtemel faktörler açısından bu iki ilacın sağkalım analizi ilgili faktörlere göre tabakalandırılarak incelenmiştir.

Sağkalıma etkileri açısından univariate analizler sonucunda anlamlı çıkan faktörlerin çoklu sağ kalıma etkilerinin çoklu analiz yöntemleri ile incelemeleri için Lojistik regresyon yöntemi kullanılmıştır. İstatistik anlamlı düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analiz için, Statistical Packages for the Social Sciences v20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Demografik veriler

Çalışmada 24 kadın (%33,3) ve 48 erkek (%66,7) – toplam 72 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hesaplanan ortanca yaş 67 olmakla en genç hastanın 25, en yaşlı hastanın 86 yaşı vardı. Genel özellikler tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1 : Genel özellikler

		Hasta sayısı (%)
Cinsiyet	Kadın	24 (33,3)
	Erkek	48 (66,7)
Yaş	67 (İQR 60 – 72)	
ECOG	0	26 (36,1)
	1	27 (37,5)
	2	15 (20,8)
	3	2 (2,8)
	4	2 (2,8)
Komorbidite	Yok	23 (31,9)
	HT	28 (38,8)
	Tip2DM	15 (20,3)
	KAH	12 (16,6)
	Kollajen doku hastalığı	5 (6,9)
	Solid malignansi	5 (6,9)
	KKY	2 (2,8)
	İTP	2 (2,8)
	Aplastik anemi	2 (2,8)
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	2 (2,7)
	KBH	1 (1,4)
Komorbidite sayısı	0	23 (31,9)
	1	19 (26,4)
	2	19 (26,4)
	3	8 (11,1)
	4	2 (2,8)
	5	1 (1,4)
Yaşam Durumu	Hayatta	19 (26,4)
	Exitus	38 (52,8)
	Bilinmiyor	15 (20,8)

4.2 Hematolojik özellikler

Çalışmaya alınan 56 hastanın sitogenetik sonucuna ulaşıldı. Bunlardan 38 hastada normal karyotip (46XX[20]; 46XY[20]), 5 hastada trizomi 8, 6 hastada kompleks sitogenetik anomali, 7 hastada <3 sitogenetik anomali saptandı.

Hastalar 3 ayrı tedavi protokolü ile tedavi edilmişti: Azasitidin 75 mg/m² 28 günde bir 7 gün- 58 hasta, Azasitidin 100 mg/m² 28 günde bir 7 gün- 2 hasta , Desitabin 12 hasta. 75 mg/m² ve 100 mg/m² azasitidin tedavi protokolleri hasta sayı nedeni ile birlikte incelendi.

Tablo 4.2 AML ve MDS alt tipleri.

WHO sınıflaması ile MDS ve AML	Hasta sayı	Yüzde (%)
AML-MİYELODİSPLAZİLİ İLİŞKİLERİN OLDUĞU	14	19,4
MDS-RİNG SİDEROBLASTLI REFRAKTER ANEMİ	1	1,4
MDS-ÇOKLU DİZİDE DİSPLAZİLİ REFRAKTER SİTOPENİ	1	1,4
MDS-ÇOKLU DİZİDE DİSPLAZİLİ VE RİNG SİDEROBLASTLI REFRAKTER SİTOPENİ	6	8,3
MDS-ARTMIŞ BLASTLI REFRAKTER ANEMİ	45	62,5
MDS – SINIFLANDIRILAMAYAN	2	2,8
Total	72	100,0

Tablo 4.3 Tedavi öncesi hastaların hematolojik özellikleri.

		Ortanca değer (IQR)	Hasta sayısı (%)
Klonal myeloid neoplazi	MDS		58 (80,6)
	AML		14 (19,4)
Periferik kan tablosu	Primer		60 (83,3)
	Sekonder		12 (16,7)
Blast oranı	Hemoglobin	9 gr/dL (8 – 10)	
	Beyaz küre	3500/μL (2400 – 5200)	
	PMNL	1350/μL (750 – 3000)	
	Trombosit	63000/μL (32500 – 134500)	
	LDH	399 U/L (323 – 596)	
Sitogenetik	Kemik iliği	% 9 (6 – 15)	
	Periferik kan	%0 (0 – 2)	
Transfüzyon Bağımlılığı	Normal		38 (52,7)
	Bakılmamış		18 (25)
	Sitogenetik anomali		16 (22,2)
Daha önce aldığı tedavi	Eritrosit + Trombosit		43 (59,7)
	Eritrosit		21 (29,2)
	Trombosit		4 (5,6)
	Transfüzyon yapılmayan		4 (5,6)
Tedaviye başlama sebebi	Almamış		46 (63,9)
	Yoğun KT		9 (12,5)
	Vidaza		6 (8,3)
	EPO + G-CSF		3 (4,1)
	Düşük doz sitarabin		3 (4,1)
	ATG + siklosporin		2 (2,8)
	Thalidomid		1 (1,4)
	G-CSF		1 (1,4)
	EPO		1 (1,4)
MDS	Birinci basamak tedavi		48 (76,4)
	Önceki tedavi seçenekleri ile remisyona sağlanamaması		9 (15,3)
	Konvansiyonel KT sonrası remisyona sağlanamaması		1 (1,4)
	AML		
Tedavi protokolü	Birinci basamak tedavi		7 (9,7)
	Konvansiyonel KT sonrası remisyona sağlanamaması		4 (5,6)
	Önceki tedavi seçenekleri ile remisyona sağlanamaması		2 (2,8)
	Allojenik KİT sonrası remisyona sağlanamaması		1 (1,4)
Tedavi protokolü	Azasitidin 75 mg/m ² 28 günde bir		58 (80,6)
	Azasitidin 100 mg/m ² 28 günde bir		2 (2,8)
	Desitabin		12 (16,7)

Tablo 4.4 Tedavi sonrası özellikler

		Ortanca değer (İQR)	Hasta sayısı (%)
Periferik kan tablosu	Hemoglobin Beyaz küre PMNL Trombosit	9 gr/dL (8 – 11) 1350/ μ L (750 – 3000) 1500/ μ L (700 – 3700) 36500 x10 ³ / μ L (10000 – 157500)	
Kemik iliği blast		% 6 (4 - 20)	
Kür sayısı		4 (4 – 6)	
Tedaviye yanıt	Tam remisyon Eksik düzelmenin olduğu tam remisyon Parsiyel remisyon Dirençli hastalık		16 (22,2) 17 (23,6) 1 (1,4) 38 (52,8)
Komplikasyonlar Nötropeni (μ L)	Grade 1 (>1500) Grade 2 (1000 – 1500) Grade 3 (500 – 1000) Grade 4 (<500)		16 (22,2) 12 (16,7) 13 (18,1) 31 (43,1)
Trombositopeni (μ L)	Grade 1 (>75 000) Grade 2 (50 000 – 75 000) Grade 3 (25 000 – 50 000) Grade 4 (< 25 000)		14 (19,4) 11 (15,3) 3 (4,2) 44 (61,1)
Anemi (gr/dL)	Grade 1 (>10) Grade 2 (8-10) Grade 3 (<8)		9 (12,5) 36 (50) 27 (37,5)
Febril Nötropeni	Gelişmiş Gelişmemiş		51 (70,8) 21 (29,2)
Non hematolojik komplikasyon	Mukozit KCFT yüksekliği Alerji		4 (5,6) 1 (1,4) 1 (1,4)

4.3 Genel sağkalım, relapsız sağkalım ve hastalıksız sağkalım

Hastaların ortanca genel sağkalımları (OS) 24,6 ay (%95 Cİ 14,71 – 34,43), 12 aylık genel sağkalım %70,7 (SH \pm 0,57) olarak hesaplandı.

Relapsız sağkalım (RFS) ortanca 11,2 ay (%95 Cİ : 4,6 – 17,7),12 aylık RFS %63,3 (SH \pm 0,089) olarak hesaplandı.

Olaysız sağkalım (EFS) ortanca 9,9 ay (%95 Cİ 8,2 – 11,6), 12 aylık EFS %40,3 (SH \pm 0,87) olarak hesaplandı.

Farklı faktörlerin OS, RFS, EFS üzerine etkilerine bakıldı (Tablo 5.5). Çalışmaya alınan kadın hastalarda OS 23,5 ay erkek hastalarda 13,5 ay olarak saptandı. RFS kadın hastalarda 13 iken erkek hastalarda 5,9 ay olarak hesaplandı. EFS açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı. 65 yaş altı ve üstü olarak 2 grupta bakılan hastalarda OS (29,3/23,5), RFS (8,8/11,2), EFS (8,8/10,2) açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

İncelenen MDS hastalarında OS 29,3, AML hastalarında 11,9 ay olarak hesaplandı. MDS grubunda RFS 9,7 ay iken (% 95 Cİ 4,0 – 15,3), AML grubunda 1,6 ay (% 95 Cİ 0 – 17,3) olarak hesaplandı (p=0,685), EFS MDS tanılı hastalarda 10,7 , AML tanılı hastalarda 7,8 aydı (p=0,049).

Primer ve sekonder hastalık açısından bakıldığında OS ve EFS iki grupta da aynıyken (29,3/23,5 ve 9,9/9,8 uygun olarak) primer myeloid neoplazilerde RFS 1,4 ay sekonder myeloid neoplazilerde 5,1 ay olarak hesaplandı (p=0,081).

Tablo 4.5 Genel sağkalım, Relapsız sağkalım ve hastalıksız sağkalım.

Parametre(n=hasta sayısı)	Median OS (% 95Cİ)	p	Median RFS (% 95Cİ)	p	Median EFS (%95Cİ)	p
Kadın (24)	23,5 (0 – 56,3)	0,627	5,9 (1,8 – 9,9)	0,115	10,1 (6,6 -13,7)	0,890
Erkek (48)	13,5 (13,6 – 35,5)		13,0 (9,8 – 16,3)		9,0 (5,9 – 12,1)	
Yaş		0,651		0,770		0,415
<65 (29)	29,3 (20,3 – 38,3)		8,8 (3,5 – 14,1)		8,8 (6,5 – 11,2)	
>65 (43)	23,5 (17,7 – 29,4)		11,2 (0 – 23,5)		10,2 (8,8 – 11,6)	
MDS (58)	29,3 (19,8 – 38,8)	0,18	9,7 (4,0 – 15,3)	0,685	10,7 (7,2 – 14,1)	0,049
AML (14)	11,9 (8,8 – 15,1)		1,6 (0 – 17,3)		7,8 (3,6 – 12,1)	
Primer (60)	29,3 (17,3 – 47,3)	0,343	11,4 (7,5 – 15,4)	0,081	9,9 (5,7 – 14,0)	0,558
Sekonder (12)	23,5 (5,2 – 41,9)		5,1 (1,5 – 8,8)		9,8 (7,6 – 12,0)	
Tedavi öncesi kemik iliği blast yüzdesi		0,507		0,963		0,002
% 0 – 4 (6)	83,8		11,2 (0,0 – 22,5)		17,5 (0,0 – 63,0)	
% 5 – 9 (32)	25,1 (2,8 – 47,3)		6,6 (1,1 – 12,0)		10,1 (6,9 – 13,3)	
% 10 – 19 (26)	23,5 (13,8 – 33,2)		9,7 (2,6 – 16,9)		10,0 (5,6 – 14,4)	
>% 20 (8)	23,6 (0 – 47,8)		17,0		5,5 (0 – 12 ,3)	
Tedavi öncesi Löksoit		0,393		0,826		0,086
>10 000/μL (10)	58,6 (10,0 – 107,3)		17,7 (0 – 44,9)		19,1 (2,9 – 35,4)	
3000 – 10 000/μL (33)	16,7 (9,5 – 16,3)		8,8 (5,1 – 12,6)		8,8 (7,1 – 10,6)	
<3000/μL (29)	37,0 (17,3 – 56,8)		11,2 (1,7 – 20,6)		9,9 (5,2 – 14,6)	
Tedavi öncesi LDH		0,832		0,398		0,362
>500/U/L (22)	23,6 (13,2 – 30,0)		6,8 (6,0 – 7,7)		8,7 (5,8 – 11,7)	
250 – 500/U/L (40)	24,5 (7,5 – 41,5)		11,4 (7,3 – 15,6)		10,0 (6,5 – 13,5)	
<250/U/L (22)	14,9		1,7 (0 – 10,3)		10,1 (4,5 – 15,8)	

Tedavi sonrası beyaz küre >10 000/ μ L (14) 3000 – 10 000/ μ L (28) <3000/ μ L (30)	9,0 (6,2 – 11,7) 29,3 30,7 (17,1 – 44,0)	0,103	17,7 9,7 (4,6 – 11,9) 6,6 (4,9 – 8,2)	0,500	6,4 (4,7 – 8,0) 7,9 (5,9 – 9,9) 11,9 (5,2 – 18,7)	0,240
Transfüzyon bağımlılığı Eritrosit + Trombosit (43) Eritrosit (21) Trombosit (4) Transfüzyon yapılmayan (4)	20 (12,1 – 27,9) 83,4 16,7 (7,0 – 26,4) 29,4 (8,4 – 50,2)	0,17	5,9 (0,4 – 11,3) 15,9 (8,8 – 23,1) 6,6 5,1	0,356	9,0 (6,2 – 11,8) 10 (2,4 – 17,6) 7,8 (0,6 – 15,1) 9,8 (0- 26,5)	0,479
Tedaviye başlanma sebebi Birinci basamak tedavi (55) Konvansiyonel KT sonrası remisyon sağlanamaması (5) Önceki tedavi ile remisyon sağlanamaması (11) Allojenik KİT sonrası remisyon sağlanamaması (1)	29,3 (13,1 – 45,1) 23,5 20,3 (7,6 – 32,9) 10,0	0,30	9,7 (4,2 – 15,3) 1,6 13,7 (1,1 – 26,4) 0,9	0,003	10 (8,0 – 12,0) 23,0 (2,0 – 45,0) 7,6 (6,0 – 9,3) 9,0	0,907
Tedavi protokolü Azasitidin (60) Decitabin (12)	25,1 (16,0 – 34,1) 20,3 (5,4 – 35,1)	0,228	6,8 (2,0 – 11,7) 13,7 (1,4 – 26,0)	0,304	9,8 (8,0 – 11,6) 11,9 (0 – 30,4)	0,989
Kür sayı <4 (22) 4-5 (29) 6-8 (15) >8 (6)	10,0 (6,4 – 13,6) 37,0 (4,0 – 70,0) 12 ay % 77 23,5 (18,4 – 28,7)	0,001	2,8 (0 – 10,3) 15,9 (4,2 – 27,6) 9,7 (1,3 – 18,2) 5,1	0,386	2,8 (0 – 10,3) 15,9 (4,2 – 18,6) 9,3 (1,3 – 18,2) 5,1	0,566
Komplikasyonlar Nötropeni Grade 1 (16) Grade 2 (12) Grade 3 (13) Grade 4 (31)	12 ay % 62 58,6 (10,0 – 107,2) 41,5 (18,0 – 65,0) 21,1 (9,0 – 33,3)	0,387	11,4 (0 – 23,4) 9,7 (1,4 – 18,) 5,1 (0 – 15,6) 6,8 (6,0 – 7,7)	0,438	12 ay % 53 10,1 (9,6 – 10,6) 41,5 9,8 (5,8 – 13,8)	0,240
Trombositopeni Grade 1(14) Grade 2 (11) Grade 3 (4) Grade 4 (44)	12 ay % 92 56,5 (13,4 – 99,7) 15,2 16,7 (8,3 – 25,1)	0,011	11,4 (8,0 – 14,9) 11,2 (0 – 24,1) 17,7 5,9 (1,0 – 17,7)	0,532	9,8 (6,8 – 12,8) 8,7 (3,5 – 13,9) 15,2 (0 – 31,4) 9,9 (6,8 – 13,0)	0,370
Anemi Grade 1 (9) Grade 2 (36) Grade 3 (27)	25,1 (23,8 – 26,3) 37,0 (23,4 – 50,7) 11,9 (6,5 – 17,4)	0,023	13,7 (8,8 – 18,7) 6,8 (0,7 – 13,0) 11,2 (0 – 24,7)	0,552	10,2 (2,1 – 18,3) 10,7 (6,3 – 15,0) 7,7 (4,9 – 10,5)	0,705
Febril Nötropeni Gelişmiş (21) Gelişmemiş (51)	21,1 (8,4 – 33,8) 29,3 (3,2 – 55,4)	0,049	6,8 (0,5 – 13,2) 9,7 (3,3 – 16,2)	0,353	10,1 (7,9 – 12,3) 8,8 (5,3 – 12,3)	0,869

Tedavi öncesi ve sonrası bakılan beyaz küre ve LDH değerleri 3 gruba bölündü. Bu grupların OS,RFS ve EFS üzerindeki etkisine bakıldı. Tedavi öncesi beyaz küresi > 10 000/ μ L olanlarda OS 58,6 ay, RFS 17,7 ay, EFS 19,1 ay; 3000 –10 000/ μ L olanlarda OS 16,7 ay, RFS 8,8 ay, EFS 8,8 ay; < 3000/ μ L olanlarda OS 37 ay, RFS 11,2 ay, EFS 9,9 ay olarak hesaplandı. Tedavi öncesi LDH ve tedavi sonrası beyaz küre sayı le OS, RFS ve EFS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı zamanda transfüzyon ihtiyacı açısından da bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedaviye başlanma sebebi ile OS arasında ilişki saptanmazken, önceki tedavi ile remisyon sağlanamadığı için hipometile edici ajan tedavisi verilen hastalarda RFS 13,7 ay, birinci basamak olarak tedavi edilen hastalarda 9,7 ay, konvansiyonel KT ile remisyon sağlanamadığı için verilen hastalarda 1,6 ay olarak hesaplandı (p=0,003).

Tedavi protokolü olarak azasitidin veya desitabin alan hastalar arasında OS, RFS, EFS açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kür sayı olarak 4 kürden az tedavi alan hastalarda OS 10 ay, 4 – 5 kür tedavi alanlarda 37 ay, 6 – 8 kür tedavi alanlarda 12 aylık mortalite % 77, 8 kürden fazla tedavi alanlarda 23,5 ay olarak hesaplandı (p=0,001).

Gelişen nötropeni grade ile OS, EFS ve RFS arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi sonrası grade 1 trombositopeni gelişen hastalarda 12. ay OS % 92, Grade 2 trombositopenilerde OS 58,6 ay, grade 3 de 41,5 ay, grade 4 de 21,1 ay olarak hesaplandı (p=0,011). EFS ve RFS açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Grade 1 anemi gelişen hastalarda OS 25,1, grade 2 anemide 37 ay, grade 3 anemide 11,9 ay olarak hesaplandı (p=0,049).

4.4 Azasitidin ve desitabin tedavilerinin karşılaştırılması.

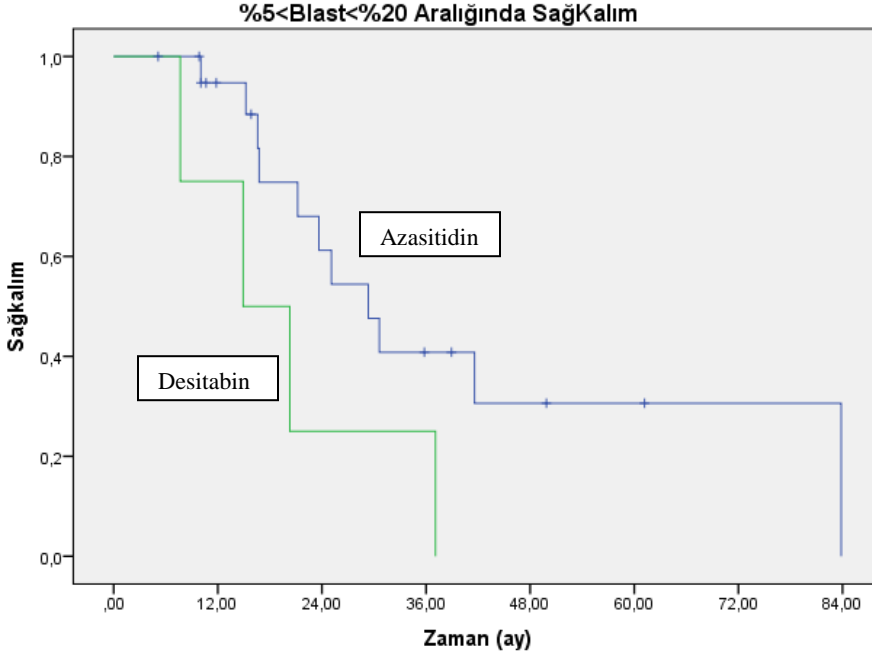
Azasitidin tedavisi alan grupta OS 25,1 ay olarak hesaplanırken desitabin grubunda bu 20,3 ay olarak hesaplandı. RFS azasitidin grubunda 6,8 ay desitabin grubunda 13,7 ay, EFS azasitidin grubunda 9,8 ay, desitabin grubunda 11,9 ay olarak hesaplandı. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. 2 grup arasında tedaviye yanıt açısından bakıldığında 29 hastada tam remisyon, eksik düzelmenin olduğu tam remisyon ve parsiyel remisyon gelişirken, 31 hastada dirençli hastalık veya ölüm gelişmiş. Desitabin tedavisi alan hastalarda remisyon 5 hastada, dirençli hastalık veya ölüm 7 hastada gelişmiş (p=0,725).

Tablo 4.6 Azasitidin Desitabin arasındaki fark.

Parametre	Azasitidin (n=60)	Desitabin (n=12)	P değ.
OS ay (Cİ % 95)	25,1 (16,0 – 34,1)	20,3 (5,4 – 35,1)	0,228
RFS ay (Cİ % 95)	6,8 (2,0 – 11,7)	13,7 (1,4 – 26,0)	0,304
EFS ay (Cİ % 95)	9,8 (8,0 – 11,6)	11,9 (0 – 30,4)	0,989
Tam remisyon	14 (% 23,3)	2 (% 16,7)	
Eksik düzelmenin olduğu tam remisyon	14 (% 23,3)	3 (% 25)	0,725
Parsiyel remisyon	1 (% 1,7)	0	
Dirençli hastalık	31 (% 51,7)	7 (% 58,3)	
Komplikasyonlar			
Nötropeni Grade 1	15 (% 25)	1 (% 8,3)	
Grade 2	12 (% 20)	0	
Grade 3	9 (% 15)	4 (% 33,4)	0,103
Grade 4	24 (% 40)	7 (% 58,3)	
Trombositopeni Grade 1	13 (% 21,7)	1 (% 8,3)	
Grade 2	9 (% 15,0)	2 (% 16,7)	
Grade 3	3 (% 5,0)	0	0,588
Grade 4	35 (% 58,3)	9 (% 75)	
Anemi Grade 1	7 (% 11,7)	2 (% 16,7)	
Grade 2	33 (% 55)	3 (% 25)	0,191
Grade 3	20 (% 33,3)	7 (% 58,3)	
Febril Nötropeni			
Gelişmiş	18 (% 70)	9 (% 75)	0,703
Gelişmemiş	42 (% 30)	3 (% 25)	

Tedavi sonrası kemik iliği blast yüzdesi ve overall survival arasındaki ilişkiye bakıldığında tedavi sonrası kemik iliği blast yüzdesi <% 5 olan azasitidin tedavisi alan hasta grubunda OS 58 ay , desitabin grubunda 12.ci ay survival % 66 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası kemik iliği blast yüzdesi % 5 - % 20 arasında olan ve azasitidin tedavisi alan hastaların OS'si 29,3, desitabin alan hastaların 14,1, blast yüzdesi >% 20 olan azasitidin alan hastaların 10,8, desitabin alan hastaların 7,3 ay olarak hesaplandı (p=0,077)

Gelişmiş sitopeniler (nötropeni, trombositopeni, anemi) açısından bakıldığında azasitidin ve desitabin tedavisi alan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Azasitidin tedavisi alan 18 hastada febril nötropeni gelişirken 42 hastada gelişmemiş, desitabin alanlarda ise febril nötropeni 9 hastada gelişmiş.



Şekil 5.1 Azasitidin ve Desitabin tedavisi sonrası kemik iliği blast yüzesi ile OS arasındaki ilişki.

4.5 Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler.

Çalışmaya alınan hastalar tedaviye yanıtını etkileyebilecek ve prognostik olabilecek faktörler açısından incelendi (Tablo 5.7).

Hasta sayı nedeni ile remisyon (CR, CRi ve PR) gelişen hastalar bir grupta, dirençli hastalık ve ölüm gelişen hastalar diğer grupta incelendi. Kadın ve erkek hastalar, <65 yaş ve >65 yaş hastalar arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi öncesi beyaz küre, LDH, transfüzyon ihtiyacının tedaviye yanıtı etkilemediği gözlemlendi. Tedavi öncesi ilik blast yüzdesi %0 – 4 arasında olan hastalarda 5 remisyon, 1 dirençli hastalık, blast yüzdesi %5 – 9 arasında olanlarda 16 remisyon 16 dirençli hastalık, %10 – 19 arasında olanlarda 12 remisyon 14 dirençli hastalık, blast yüzdesi >%20 olanlarda 1 remisyon 7 dirençli hastalık geliştiği görüldü (p=0,070).

4 kürden daha az tedavi alan hastalarda 6 remisyon 16 dirençli hastalık, 4 – 5 kür tedavi alanlarda 15 remisyon 14 dirençli hastalık, 6-8 kür tedavi alanlarda 10 remisyon 5 dirençli hastalık, 8 kürden fazla tedavi alanlarda 3 remisyon 3 dirençli hastalık gelişmiş (p=0,107).

Remisyon gelişen 16 hastada tedavi sonrası beyaz küre <3000, 16 hastada 3000 – 10 000 arasında, 2 hastada > 10 000 olarak seyretmişti. Verilerin lojistik regresyon analizi yapıldığında tedavi öncesi ilikteki blast yüzdesi >20 olduğunda tedaviye direnç veya mortalite riski 49 kat arttığı

belirlendi (OR 49,8 (1,6 – 1526); p=0,026). Tedavi sonrası beyaz küre yüksekliği de kötü prognoz açısından anlamlı olarak saptandı (OR 9,0 (1,3 – 65,3) p=0,025).

Tablo 4.7 Tedaviye yanıtı etkileyen faktörler

Faktörler	Remisyon (CR,CRi,PR) n=34 (%)	Dirençli hastalık veya ölüm gelişen hasta sayısı (%) n=38	P
OS ay (%95CI)	58,6 (53,8 – 63,4)	15,2 (5,3 – 25,1)	0,0001
Kadın/Erkek	11/23 (32/68)	13/25 (34/66)	0,889
Yaş <65/>65	14/20 (41/59)	15/23 (39/61)	0,883
Primer/sekonder	28/6 (82/18)	32/6 (84/16)	
Tranfüzyon ihtiyacı			
Olmayan	2 (6)	2 (5)	
Eritroist	12 (35)	9 (24)	0,663
Trombosit	1 (3)	3 (8)	
Eritrosit+Trombosit	19 (56)	24 (63)	
Tanı öncesinde WBC			
<3000/µL	15 (44)	14 (37)	
3000-10 000/µL	14 (41)	19 (50)	0,751
>10 000/µL	5 (15)	5 (13)	
Tedavi öncesi LDH			
<250/U/L	6 (18)	4 (11)	
250 – 500/U/L	20 (59)	20 (53)	0,399
>500/U/L	8 (23)	14 (36)	
Tedavi öncesi ilik blast			
0 – 4	5 (15)	1 (3)	
5 – 9	16 (47)	16 (42)	
10 – 19	12 (35)	14 (37)	0,070
>20	1 (3)	7 (18)	
Kür sayısı			
< 4	6 (18)	16 (42)	
4-5	15 (44)	14 (36)	0,107
6-8	10 (29)	5 (13)	
>8	3 (9)	3 (8)	
Azasitidin/desitabin	29/5 (85/15)	31/7 (82/18)	0,758
Tedai sonrası beyaz küre			
<3000	16 (47)	14 (36)	
3000-10 000	16 (47)	12 (32)	0,026
>10 000	2 (6)	12 (32)	
Sitogenetik anomali			
Bakılmamış	8 (23,5)	10 (26,3)	
Normal	19 (55,9)	18 (47,4)	
<3 sitogenetik anomali	3 (8,8)	4 (10,5)	0,899
Trizomi 8	1 (2,9)	3 (7,9)	
Kompleks anomali	3 (8,8)	3 (7,9)	

5.TARTIŞMA

MDS genellikle yaşlı hasta grubunu etkileyen ve inefektif hemotopoez ve ona bağlı sitopenilerle giden ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski yüksek olan klonal kemik iliği hastalığıdır. Yüksek riskli MDS ve AML tanılı hastalarda intensif kemoterapi veya allojenik KİT küratif tedavi seçeneği olsa da ileri yaş hastaların performans skorlarının düşük olması, multipl komorbiditeleri nedeni bu tedavi seçenekleri her zaman uygulanamayabiliyor. Klonal myeloid neoplazilerde epigenetik tedavilerin kullanılması yüksek riskli MDS hastalarının tedavisinde anlamlı ilerleme sağladı ve bu tedavilerle hastalar destek tedavisine oranla daha uzun sağkalıma ve yüksek hayat kalitesine sahip oldular [65]. Hasta grubunun çoğunluğunun MDS olmasına bakılmayarak 14 hasta da AML tanısı ile çalışmaya alındı. Bu hastalara allojenik KİT yapılmasına veya intensif kemoterpi verilmesine komorbid hastalıkları, yaşları, allojenik vericilerinin olmaması engel oluşturduğundan; intensif kemoterapi morbiditeyi ve mortaliteyi arttırdığından bu hastalar Azasitidin veya Desitabin tedavisi ile takip edilmişlerdi ve bu hastalarda kür edici yanıt hedeflenmemiş [61]. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında hipometile edici tedavinin sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir [48, 63-67]. *Fenaux ve arkadaşlarının* yaptığı faz III çalışmada azasitidin tedavisi ile konvansiyonel tedavi seçenekleri (destek tedavisi, düşük doz sitarabin tedavisi ve intensif kemoterapi) karşılaştırılmış. Ortanca 21,1 ay (IQR 15.1–26.9) takip sonrası, ortanca sağkalım azasitidin grubunda 24.5 ay, konvansiyonel tedavi grubunda 15.0 ay (5.6–24.1) olarak saptanmış (HR 0.58; 95% CI 0.43–0.77; p=0.0001) [14].

Bu çalışmayı yapmamızın ana amacı hipometile edici ajanlar ile epigenetik tedavinin myeloid neoplazili hastalarda kontrolü sağlamada ve sağkalımı uzatmada etkin olduğunu göstermekti. Sonuçta azasitidin ve desitabin tedavileri arasında genel sağkalım, etkinlik ve toksisite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya aldığımız hasta grubunun ortanca yaşı 67 olarak hesaplandı. Hasta grubumuzun çoğunluğu erkek hastalardan oluşmaktaydı - 48 hasta (%66,7). Benzer hasta popülasyonu yapılan çalışmalarda da saptanmıştır [2, 3, 68, 69].

Çalışmada incelediğimiz hastaların performans skorları orta – iyi, komorbid hastalıkları az olduğundan ülkemizdeki ödeme koşulları da dikkate alındığında en az 4-5 kür tedavi alabilmişlerdi. 4 – 5 tedavi alan hastaların 4 kürden az tedavi alan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahip oldukları saptandı (p=0,001). *Zeidan ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada ortanca yaşı 77 olan ve %64'ü erkek olmakla 2025 alan hastanın verilerinin retrospektif analizi yapılmış. Azasitidin ve

desitabin olmakla 2 tedavi grubunda incelenen hastaların %74'ü >4 kür, %52'i >6 kür tedavi almışlardı. Sonuçların incelenmesinde 6 kür ve daha fazla hipometile edici ajan tedavisi alan hastaların 6 kürden daha az tedavi alan hastalara oranla daha uzun OS'ye sağkalıma sahip oldukları saptanmış (21 ay %95 CI (20-23) ve 8 ay %95 CI (7-9) $p<0.0001$) [68]. *Salim ve arkadaşlarının* yaptığı azasitidin ve desitabin tedavisi almış 88 hastanın retrospektif analizinde kadın cinsiyetin ve 4 kürden daha fazla hipometile edici tedavi almanın tedaviye yanıtı pozitif yönde etkileyen faktörler olduğu tespit edilmiş (OR: 3.94, 95% CI: 1.37–11.32, $p= 0.011$; ve OR: 7.40, 95% CI: 1.39–39.44, $p=0.019$ uygun olarak) [68, 70].

Yaptığımız çalışmada ortanca OS 24,6 ay, 12 aylık tüm sağkalım %70,7; ortanca RFS 11,2 ay 12 aylık RFS %63,3; ortanca EFS 9,9 ay, 12 aylık EFS %40,3 olarak hesaplandı. MDS tanısı olan hastalarda yapılan çalışmalarda azasitidin tedavisinin diğer konvansiyonel tedavilere oranla sağkalımı uzattığı gösterilmiş[14, 71, 72]. Çalışmamızda hesaplanan OS yapılan literatürle uyumlu olarak bulundu[13, 68, 70, 72-75]. *Xie ve arkadaşlarının* 11 çalışma ve 1392 hastayı içeren meta-analizde azasitidin tedavisinin destek tedavisine oranla sağkalımı uzattığı saptanmış (HR 0.69; %95 CI 0.54-0.87). Desitabin tedavisinin aynı etkiye sahip olmadığı gözlemlenmiş (HR 0.83; %95 CI 0.65-1.05). Alt grup analizleri yapıldığından >75 yaş hastalarda destek tedavisine oranla azasitidin tedavisi sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı görülmüş (HR, 0.48; 95% CI, 0.31-0.76), desitabinde aynı etki saptanmamış (HR, 1.29; 95% CI, 0.64-2.59). Yüksek riskli hastalarda da etki aynı görülmüş (azacitidine: HR, 0.50; 95% CI, 0.35-0.70; decitabine: HR, 1.06; 95% CI, 0.61-1.86) [76]. *Gurion ve arkadaşlarının* 2010 yılında yayımladığı sistemik derleme ve meta-analizde incelenen çalışmalarda hipometile edici ajan ile tedavi edilen 782 hastanın genel sağkalımlarının belirgin olarak uzadığı görülmüş (HR 0.72, 95% CI 0.60 to 0.85). İki ilaç arasındaki farka bakıldığında azasitidin tedavisinin desitabin tedavisine üstün olduğu tespit edilmiş (azasitidin HR 0.67; 95% CI 0.54 to 0.83; desitabin HR 0.88; 95% CI 0.66 to 1.17). Lakin her iki hipometile edici ajanın destek tedavisi (HR 0.77; 95% CI 0.64 to 0.92) ve düşük doz sitarabin tedavisine (HR 0.38, 95% CI 0.22 to 0.66) üstün olduğu görülmüş [77]. *Fenaux ve arkadaşlarının* yaptığı randomize kontrollü çalışmada yüksek riskli MDS hastalarında azasitidin ve düşük doz ARA-C tedavileri karşılaştırılmış. Sonuçta OS'nin azasitidin tedavisi alan hastalarda düşük doz ARA-C tedavisi ile hastalara oranla daha uzun olduğu saptanmış (24,5 ay ve 15,3 ay $p=0,0006$)[75]. *Molteni ve arkadaşlarının* yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada AML ve MDS tanısı alarak azasitidin tedavisi almış 185 hastanın verileri incelenmiş. Ortanca OS 23 ay olarak hesaplanmış. Tedaviye

yanıt alınanların ortanca genel sağkalımları tedaviye dirençli hastalara göre daha kısa olmuş (29,2 ay ve 16,1 ay $p=0,017$) [73].

Yaptığımız çalışmada Azasitidin ve Desitabin tedavisi alan hastalarda genel sağkalım benzerdi (25,1 ay ve 23,1 ay $p=0,228$). *Lee ve arkadaşlarının* yaptığı azasitidin ve desitabin tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada 2004 ve 2011 yılları arasında MDS tanısı almış ve hipometile edici tedavi almış 300 hastanın verileri incelenmiş. Ortanca 29,6 ay takipten sonra azasitidin tedavisi alan grupta OS 23,2 ay. Desitabin grubunda 22,9 ay olarak saptanmış. İki grup arasından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış (%95 CI 0,75-1,43; $p=0,97$) [78]. *Zeidan ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada ise azasitidin tedavisi alan hastaların ortanca genel sağkalımlarının desitabin tedavisi alan hastalar göre daha uzun olduğu görünse de 15 ay (%95CI 14-16) ve 13 ay (%95CI 12-15) $p=0,03$, multivariate survival analizlerinde hipometile edici ajan seçimi ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamış (HR=1.06, %95 CI 0.94-1.19 $p=0,37$). Aynı zamanda yalnızca RAEB tanısı ile >6 kür azasitidin veya desitabin tedavileri alan hastalarda OS açısından anlamlı farklılık saptanmamış [68]. *Zeidan ve arkadaşlarının* yaptığı başka bir çalışmada 632 MDS tanısı ile azanukleosiz?? tedavisi alan hastanın verileri incelenmiş. Hasta grubunun ortanca yaşı 67 olarak tespit edilmiş (IQR 64-76). Ortanca 15.7 ay takip edilen hastaların tanı anından ortanca genel sağkalımları 17 ay (%95 CI 15,8-18,4) olarak hesaplanmıştır. İki hipometile edici ajan arasında OS açısından farklılık saptanmamış (azasitidin grubunda 16,4 ay %95 CI 15-17,9; desitabin grubunda 18,8 ay %95 CI 16,2-21,8 $p=0,11$) [79].

Bizim yaptığımız çalışmada RFS azasitidin grubunda 6,8 ay desitabin grubunda 13 ay olarak saptandı. Desitabin grubunda RFS daha uzun olarak görünse de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bununla uyumlu bulgu saptanmayan bu bulgunun sebebi azasitidin tedavisi alan hastaların RFS sürelerinin kısa olması, bu grupta AML nedeni ile tedavi alan hastaların desitabin grubuna göre daha çok olması olabilir. Mevcut çalışmamızda 14 AML tanılı hastada ortanca genel OS 11,9 ay (%95 CI 8,8 – 15,1), RFS 1,6 ay (%95 CI 0-17,3), EFS 9,8 (%95 CI 7,6-12,0) olarak hesaplandı. *Tombak ve arkadaşlarının* yaptığı 130 hastayı içeren retrospektif çalışmada AML tanısı ile azasitidin tedavisi alan hastaların genel sağkalımları , tedaviye yanıtları ve gelişen komplikasyonlar incelenmiş. 4 kür tedavi sonrası yanıt değerlendirmede %36,2 hastada yanıt alındığı görülmüş (%13,1 CR; %6,2 CRi; %16,9 PR). Genel sağkalım 12,3 ay (%95 CI 10,1-14,6), RFS !6,2 ay ve EFS 8,3 ay (%95 CI 6,1-10,6); tedaviye yanıt alınan grupta ortanca OS 18 ay (%95 CI 10,6-25,4), tedaviye dirençli hastalarda 12 ay (%95 9,2-14,8) ay olarak hesaplanmıştır.

En sık gelişen komplikasyon febril nötropeni olduğu belirtilmiş (%60,8) [70]. Craddock ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada allojenik kemik iliği nakli sonrası relaps olan ve azasitidin tedavisi ile takip edilen 116 AML ve 65 MDS – toplam 181 hastanın verileri analiz edilmiş. Azasitidin tedavisi sonrası yanıt %25 hastada alınmış - % 15 tam remisyon ve % 10 parsiyel remisyon. Tedaviye yanıt oranı tam remisyon sonrası ve MDS tanısı ile kemik iliği nakli yapılanlarda daha yüksek olarak gözlenmiş (p=0,04 ve p=0,024 uygun olarak) [80]. *Nieto ve arkadaşlarının* yaptığı prospektif çalışmada yaşlı ve intensif kemoterapi verilmesi ve kemik iliği nakli yapılması kontraendikasyonları olan hastalarda desitabin (242 hasta) ve düşük doz sitarabin ve destek tedavisi (toplam 243 hasta) karşılaştırılmış. Primer sonlanım noktası olan OS desitabin tedavi grubunda ortalama 7,7 ay ve destek tedavisi grubunda ortalama 5 ay olarak gözlemlenmiş HR, 0.82; 95% CI, 0.68-0.99; p = .0373). Tedaviye yanıt, hastalıksız sağkalım da desitabin grubunda daha yüksek olarak gözlemlenmiş [81].

Konvansiyonel kemoterapi protokolleri oranla daha az olsa da hipometile edici tedavi sonrası en sık gelişen komplikasyon sitopenilerdi [13, 75, 82]. *Xie ve arkadaşlarının* yaptığı meta-analizde tedavi sonucunda oluşan sitotoksitelerde iki tedavi protokolü arasında farklılık tespit edilmemiş: grade 3-4 nötropeni azasitidin grubunda %76, desitabin grubunda %69 p= 0.065, grade 3-4 anemi azasitidin grubunda %66, desitabin grubunda %63 p=0.067, grade 3-4 trombositopeni %56 ve %59 p=0.468. Aynı zamanda iki ilaç arasında febril nötropeni açısından da farklılık saptanmamış (azasitidin %29, desitabin %23 p=0.133) [76]. *Gurion ve arkadaşlarının* yaptığı sistemik derleme ve meta-analizde hipometile edici ajanlarla tedavide grade 3-4 yan etkilerin – özellikle nötropeni ve trombositopeninin arttığı gözlemlenmiş (RR 1.21, 95% CI 1.10 to 1.33) , iki ilaç arasında farklılık saptanmamış. Aynı zamanda febril nötropeni sıklığı da hipometile edici ajan tedavisinde artmış (RR 8.93, 95% CI 1.29 to 62.07) [77]. *Silverman ve arkadaşlarının* yaptıkları 8421, 8921 ve 9221 çalışmalarının ileri analizinde tedavi öncesi sitopeni düzeyi grade 0-2 olan hastaların çoğunun tedavi sonrası grade 3-4 sitopeni geliştirdiği gösterilmiş[69]. *Lee ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada her iki hipometile edici ajan tedavisinde grade 3 ve 4 sitopeniler sık rastlanmıştır. Gelişen grade 3-4 trombositopeni ve anemi sıklığı iki tedavi protokolü arasında aynı olsa da, grade 3-4 nötropeni desitabin grubunda azasitidin grubuna göre daha sık olmuş (desitabin grubunda %87 azasitidin grubunda %67) [78]. *Fenaux ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada da azasitidin tedavisi alan hastalarda en çok gelişen komplikasyon grade 3-4 sitopeni olmuş. Grade 3-4 nötropeni %89 hastada, trombositopeni %93 hastada ve anemi %64 hastada gelişmiş [75]. Bizim

yaptığımız çalışmada ek olarak grade 3-4 sitopeni (nötropeni, trombositopeni, anemi) gelişmesi OS'yi etkilediği ve bu hasta grubunda OS daha kısa olduğu saptandı (p=0,011 ve p=0,049 uygun olarak). Tedaviye bağlı nötropeni ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Tedavi sırasında febril nötropeni gelişen hastalarda OS daha kısaydı (p=0,049). Hasta sayısının az olması nedeni ile iki grup arasındaki karşılaştırma sağlıklı olmamakla birlikte Azasitidin ve Desitabin tedavisi ile gelişen sitopeniler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Mevcut çalışmamızın sonuçlarında tedaviye yanıt %47,2 hastada gelişmişti. Azasitidin tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt %48,3, desitabin tedavisi alan hastalarda %41,7 olarak hesaplandı. Tedaviye yanıt alınan hastaların ortanca genel sağkalımları 58,6 ay (%95 CI 53,8-63,5), tedaviye dirençli hastaların 15,2 ay (5,3-25,1) olarak saptandı. İki grup arasında tedaviye yanıt ve dirençli hastalık gelişmesi açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgular da yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bulundu[72, 78, 83, 84]. *Xie ve arkadaşlarının* 1392 hastayı ve 11 çalışmayı içeren meta analizde MDS tanısı ile azasitidin ve desitabin tedavileri arasındaki tedaviye yanıt oranı, genel sağkalım farkları ve tedavi komplikasyonları incelenmiş. Meta analizin sonucunda azasitidin ile tedavi edilen hastalarda tedaviye yanıt desitabin tedavisine göre daha yüksek olduğu saptanmış (%73 (%95 CI 63-85) ve %42 (%95 CI 32-52) uygun olarak p<0.0001). Tam remisyon (CR) gelişmesi açısından iki tedavi protokolü arasında farklılık saptanmasa da (azasitidin %12 desitabin %13 p=0.835) parsiyel remisyon (azasitidin %12, desitabin %5 p<0.0001), hematolojik iyileşme (azasitidin %46, desitabin %23 p<0.0001) azasitidin grubunda daha yüksek oranda saptanmış[76]. *Zeidan ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada azasitidin ve desitabin tedavisi alan 632 MDS tanılı hastanın verileri incelenmiş. Hipometile edici ajan tedavisine yanıt %42,1 hastada alınmış- %21 tam remisyon, %9,8 parsiyel remisyon ve %11,3 hastada hematolojik iyileşme[79]. *Salim ve arkadaşlarının* yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada da azasitidin ve desitabin tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt açısından (%49 ve %64,5 p=0,166) ve gelişen komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık saptamadılar. Aynı çalışmada yüksek İPSS-R risk skoru ve 4 kürden az tedavi almak tedaviye yanıtı negatif yönde etkilen faktörler olarak bulunmuş[70]. *Lee ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada Azasitidin tedavisi alan grupta tedaviye yanıt %46 hastada (%11 tam remisyon, %6 mCR ve %17 hematolojik iyileşme); desitabin tedavisi alan grupta %52 hastada (%9 tam remisyon, %4 parsiyel remisyon, %24 mCR ve %14 hematolojik iyileşme) gözlemlenmiş. İki grup arasından anlamlı farklılık saptanmamış (p=0,30)[78]. *İtzykson ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada tedaviyi negatif yönde

etkileyen faktörler olarak daha önce düşük doz ARA – C tedavisi almış olmak, >%15 kemik iliği blast oranı ve anormal karyotip bulunmuş [85]. *Damaj ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada allojenik kemik iliği nakli öncesi sitoredüktif tedavi alan yüksek riskli MDS hastalarının sonuçları karşılaştırılmış. Sitoredüktif tedavi olarak indüksiyon kemoterapisi, azasitidin tek başına ve azasitidin ve sonrasında indüksiyon tedavileri verilmişti. Ortanca 38,7 ay takip sonrası azasitidin, indüksiyon kemoterapisi ve azasitidin-indüksiyon kemoterapisi gruplarında 3 yıllık sonuçlar şu şekilde bulunmuş – genel sağkalım için 55%, 48% ve 32% (p= 0.07); hastalıksız sağkalım için 42%, 44% ve 29% (p= 0.14); relapssız sağkalım için 40%, 37%, 36% (p=0.86). Sonuçların multivariate analizinde azasitidin ile indüksiyon kemoterapisi arasında genel sağkalım, relapssız sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış [49]. Bizim çalışmada kemik iliği blast oranı tedaviyi negatif yönde etkileyen faktör (OR 49,8 (1,6 – 1526) p=0,026) olarak bulunsa da başka anlamlı faktör saptanmadı. Hastaların bakılan sitogenetikleri ile tedaviye yanıt arasında da ilişki saptanamadı. Çalışmanın retrospektif olarak yapılması, tedavi süresi boyunca gelişen enfeksiyon olaylarının analize tabi tutulmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1 AML ve MDS hastalarında hipometile edici ajan tedavileri ile yüksek sağkalım sağlanmaktadır.
- 2 AML ve MDS haslarında Azasitidin ve desitabin tedavisi intensif kemoterapi yerine kullanılabilir.
- 3 Desitabin ve azasitin tedavileri arasında genel sağ kalıma etkileri ve gelişen komplikasyonlar açısından farklılık yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ades, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, *Myelodysplastic syndromes*. *Lancet*, 2014. **383**(9936): p. 2239-52.
2. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry*. *Leuk Res*, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
3. Ma, X., et al., *Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States*. *Cancer*, 2007. **109**(8): p. 1536-42.
4. Maynadie, M., et al., *Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population*. *Br J Cancer*, 1996. **74**(2): p. 288-90.
5. Schmitt-Graeff, A.H., M.J. Muller, and P. Fisch, *[Myelodysplastic syndromes. Epidemiology, molecular and morphological characteristics and risk stratification]*. *Pathologie*, 2013. **34**(1): p. 45-55.
6. Rollison, D.E., 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): p. 45-52.
7. Bejar, R., et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(26): p. 2496-506.
8. Jiang, Y., et al., *Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML*. *Blood*, 2009. **113**(6): p. 1315-25.
9. Elias, H.K., et al., *Stem cell origin of myelodysplastic syndromes*. *Oncogene*, 2014. **33**(44): p. 5139-50.
10. Will, B., et al., *Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations*. *Blood*, 2012. **120**(10): p. 2076-86.
11. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
12. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. *Blood*, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
13. Silverman, L.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): p. 2429-40.
14. Fenaux, P., 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 Oncology*, 2009. **10**(3): p. 223-232.
15. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(1): p. 7-30.
16. Yamamoto, J.F. and M.T. Goodman, *Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002*. *Cancer Causes Control*, 2008. **19**(4): p. 379-90.
17. Forman, D., et al., *Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study*. *Ann Oncol*, 2003. **14**(4): p. 648-54.
18. Greenlee, R.T., et al., *Cancer statistics, 2001*. *CA Cancer J Clin*, 2001. **51**(1): p. 15-36.
19. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. *CA Cancer J Clin*, 2006. **56**(2): p. 106-30.

20. Redaelli, A., et al., *Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia*. Expert Rev Anticancer Ther, 2003. **3**(5): p. 695-710.
21. Sill, H., et al., *Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics*. Br J Pharmacol, 2011. **162**(4): p. 792-805.
22. Pedersen-Bjergaard, J., et al., *Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia*. Blood, 1995. **86**(9): p. 3542-52.
23. Jadersten, M. and E. Hellstrom-Lindberg, *Myelodysplastic syndromes: biology and treatment*. J Intern Med, 2009. **265**(3): p. 307-28.
24. Ahuja, H.G., C.A. Felix, and P.D. Aplan, *Potential role for DNA topoisomerase II poisons in the generation of t(11;20)(p15;q11) translocations*. Genes Chromosomes Cancer, 2000. **29**(2): p. 96-105.
25. Harris, N.L., et al., *The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997*. Histopathology, 2000. **36**(1): p. 69-86.
26. Germing, U., et al., *Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients*. Leuk Res, 2000. **24**(12): p. 983-92.
27. Malcovati, L., et al., *Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet*. Blood, 2013. **122**(17): p. 2943-64.
28. Fenaux, P. and L. Ades, *How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes*. Blood, 2013. **121**(21): p. 4280-4286.
29. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. **51**(2): p. 189-99.
30. Malcovati, L., et al., *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7594-603.
31. Malcovati, L., et al., *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol, 2007. **25**(23): p. 3503-10.
32. Crawford, J., et al., *Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy*. Cancer, 2002. **95**(4): p. 888-95.
33. Fenaux, P. and C. Rose, *Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes*. Blood Reviews, 2009. **23**: p. S15-S19.
34. Park, S., et al., *Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience*. Blood, 2008. **111**(2): p. 574-82.
35. Jadersten, M., et al., *Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3607-13.
36. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
37. Fenaux, P., et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3765-76.

38. Raza, A., et al., *Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q*. *Blood*, 2008. **111**(1): p. 86-93.
39. Alessandrino, E.P., et al., *Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study*. *Haematologica-the Hematology Journal*, 2010. **95**(3): p. 476-484.
40. Kantarjian, H., et al., *Phase 1/2 study of AMG 531 in thrombocytopenic patients (pts) with low-risk Myelodysplastic syndrome (MDS): Update including extended treatment*. *Blood*, 2007. **110**(11): p. 81a-81a.
41. Sorror, M.L., et al., *Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(27): p. 4246-54.
42. Sperr, W.R., et al., *Survival analysis and AML development in patients with de novo myelodysplastic syndromes: comparison of six different prognostic scoring systems*. *Ann Hematol*, 2001. **80**(5): p. 272-7.
43. Alessandrino, E.P., et al., *Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study*. *Haematologica*, 2010. **95**(3): p. 476-84.
44. Cutler, C.S., 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): p. 579-85.
45. Greenberg, P.L., et al., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011. **9**(1): p. 30-56.
46. Beran, M., et al., *High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens*. *Cancer*, 2001. **92**(8): p. 1999-2015.
47. Bello, C., et al., *Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome*. *Cancer*, 2011. **117**(7): p. 1463-9.
48. Fenaux, P., et al., *Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(4): p. 562-569.
49. Damaj, G., et al., *Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(36): p. 4533-40.
50. Greenberg, P.L., et al., *Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. **15**(1): p. 60-87.
51. Aimiwu, J., et al., *RNA-dependent inhibition of ribonucleotide reductase is a major pathway for 5-azacytidine activity in acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2012. **119**(22): p. 5229-38.
52. Murakami, T., et al., *Induction of apoptosis by 5-azacytidine: drug concentration-dependent differences in cell cycle specificity*. *Cancer Res*, 1995. **55**(14): p. 3093-8.
53. Garcia-Delgado, R., et al., *Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia*. *Leuk Res*, 2014. **38**(7): p. 744-50.
54. Benjamin, R.S., et al., *A phase 1 and 2 trial of rubidazone in patients with acute leukemia*. *Cancer Res*, 1977. **37**(12): p. 4623-8.

55. Levi, J.A. and P.H. Wiernik, *A comparative clinical trial of 5-azacytidine and guanazole in previously treated adults with acute nonlymphocytic leukemia*. *Cancer*, 1976. **38**(1): p. 36-41.
56. Xie, Y., et al., *Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998)*. *Cancer*, 2003. **97**(9): p. 2229-35.
57. Patel, J.P., et al., *Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(12): p. 1079-89.
58. Pulsoni, A., et al., *Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia*. *Haematologica*, 2004. **89**(3): p. 296-302.
59. Dohner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute Myeloid Leukemia*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(12): p. 1136-52.
60. *Türk Hematoloji Derneği, Akut Lösemiler Tan ı ve Tedavi Klavuzu, 2011.*
61. Estey, E., *Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(14): p. 1908-15.
62. Estey, E.H., *Older adults: should the paradigm shift from standard therapy?* *Best Pract Res Clin Haematol*, 2008. **21**(1): p. 61-6.
63. Quintas-Cardama, A., et al., *Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2012. **120**(24): p. 4840-4845.
64. Al-Ali, H.K., et al., *Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study*. *Leuk Lymphoma*, 2012. **53**(1): p. 110-7.
65. Derissen, E.J.B., J.H. Beijnen, and J.H.M. Schellens, *Concise Drug Review: Azacitidine and Decitabine*. *Oncologist*, 2013. **18**(5): p. 619-624.
66. Cashen, A.F., et al., *Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(4): p. 556-61.
67. Maurillo, L., et al., *Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program*. *Cancer*, 2012. **118**(4): p. 1014-22.
68. Zeidan, A.M., et al., *Comparative clinical effectiveness of azacitidine versus decitabine in older patients with myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol*, 2016. **175**(5): p. 829-840.
69. Silverman, L.R., et al., *Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(24): p. 3895-903.
70. Salim, O., et al., *Azacitidine versus decitabine in patients with refractory anemia with excess blast-Results of multicenter study*. *Leuk Res*, 2016. **45**: p. 82-9.
71. Gore, S.D., et al., *A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial*. *Haematologica*, 2013. **98**(7): p. 1067-1072.
72. Yun, S., et al., *Targeting epigenetic pathways in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review of hypomethylating agents trials*. *Clin Epigenetics*, 2016. **8**: p. 68.
73. Molteni, A., et al., *The influence of disease and comorbidity risk assessments on the survival of MDS and oligoblastic AML patients treated with 5-azacitidine: A retrospective analysis in ten centers of the "Rete Ematologica Lombarda"*. *Leuk Res*, 2016. **42**: p. 21-7.

74. Jung, S.H., et al., *Somatic mutations predict outcomes of hypomethylating therapy in patients with myelodysplastic syndrome*. *Oncotarget*, 2016. **7**(34): p. 55264-55275.
75. Fenaux, P., et al., *Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C*. *Br J Haematol*, 2010. **149**(2): p. 244-9.
76. Xie, M., Q. Jiang, and Y. Xie, *Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015. **15**(1): p. 22-8.
77. Gurion, R., et al., *5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis*. *Haematologica-the Hematology Journal*, 2010. **95**(2): p. 303-310.
78. Lee, Y.G., et al., *Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes*. *British Journal of Haematology*, 2013. **161**(3): p. 339-347.
79. Zeidan, A.M., et al., *Comparison of risk stratification tools in predicting outcomes of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azanucleosides*. *Leukemia*, 2016. **30**(3): p. 649-57.
80. Craddock, C., et al., *Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia*. *Haematologica*, 2016. **101**(7): p. 879-83.
81. Nieto, M., et al., *The European Medicines Agency Review of Decitabine (Dacogen) for the Treatment of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use*. *Oncologist*, 2016. **21**(6): p. 692-700.
82. Raj, K. and G.J. Mufti, *Azacytidine (Vidaza(R)) in the treatment of myelodysplastic syndromes*. *Ther Clin Risk Manag*, 2006. **2**(4): p. 377-88.
83. Jeong, S.H., et al., *A prospective, multicenter, observational study of long-term decitabine treatment in patients with myelodysplastic syndrome*. *Oncotarget*, 2015. **6**(42): p. 44985-94.
84. Lyons, R.M., et al., *Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(11): p. 1850-6.
85. Itzykson, R., et al., *Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine*. *Blood*, 2011. **117**(2): p. 403-11.