



Myelodisplastik Sendrom Tanılı Olguların Sitogenetik / Fish ve Demografik Verilerinin İncelenmesi

Ahmet Şeyhanlı¹, Muhammed Eroglu², Şerife Solmaz³, Zeynep Yüce⁴, Sermin Özkal⁵, Oğuz Altungöz⁴, İnci Alacacıoğlu⁶

1 T.C. S.B. Sivas Numune Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Sivas, Türkiye

2 T.C. S.B. Pasinler İbrahim Hakka Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

3 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

4 Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

5 Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

6 Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Geliş: 25.01.2022; Revizyon: 27.05.2022; Kabul Tarihi: 31.05.2022

Öz

Amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde anormal selüler proliferasyon, çevre kanında, bir veya daha fazla hücre dizisinde sitopeni, kemik iliğinde displazi ve akut myeloid lösemi (AML) gelişme riski ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Bu çalışmanın amacı MDS hastalarında demografik veriler, konvansiyonel sitogenetik, Florasan in situ hibridizasyon (FISH) ve prognostik özelliklerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu çalışmaya Ocak 2010 - Ocak 2020 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bölümü'nde takip edilen 18 yaş ve üzerindeki MDS tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük arandı. Herhangi bir zamanda tanı alan hastaların hemogram, biyokimya, sitogenetik ve FISH sonuçları, sağ kalımları, almış oldukları tedaviler, sitopeni dereceleri, kemik iliği blast yüzdeleri, kemik iliği biyopsi sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında MDS tanısı almış ve izlemde olan 18 yaş ve üzerindeki 205 hasta alındı. Kadın/Erkek oranı 0,8/1 olarak bulundu. Ortanca yaş 70,7 (27-92) idi. Ortanca hemoglobin değeri 9,4 (4.8-14.5) idi. MDS olguları, 2016 Revize-WHO Sınıflaması'na göre sınıflandırıldıklarında; en fazla 78 hasta (%38) ile MDS-SLD grubunda saptandı. Konvansiyonel sitogenetik analiz yapılabilen 141 hastanın 112'sinde (%79,4) normal karyotip saptandı ve bu yöntem ile en fazla saptanan sitogenetik anomali kompleks karyotipti (n=9, %6,3). FISH paneli ile bakılan 135 hastanın genetik anomalilerine göre medyan sağkalımlarına bakıldı. FISH sonucuna göre 7q delesyonu ve P53 mutasyonu olan hasta popülasyonlarında, mutasyon olmayan gruba göre azalmış ortanca sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p-değeri <0,05). Kemik iliğinde CD34 yüzdesi artıka sağkalımın anlamlı şekilde azaldığı saptandı. Hastaların ortanca sağ kalımları İPSS evresine göre değerlendirildiğinde, ileri evrede bulunan hastaların medyan sağkalımları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

Sonuç: MDS'in genetik temeline ilişkin yapılan çalışmalar hastalığın tanı, evreleme, prognoz ve tedavi yöntemlerini şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik sendrom, Kemik iliği biyopsisi, Sitogenetik analiz, Floresan in situ hibridizasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1128940

Yazışma Adresi / Correspondence: Ahmet Şeyhanlı, Sivas Numune Hastanesi Hematoloji ABD. Sivas, Türkiye e-mail: ahmet8563@yahoo.com

Evaluation of Cytogenetic / Fish And Demographic Data of Patients Diagnosed with Myelodysplastic Syndrome

Abstract

Objective: A myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of diseases characterized by abnormal cellular proliferation in the bone marrow, cytopenia in one or more cell lines in the peripheral blood, dysplasia in the bone marrow, and risk of developing acute myeloid leukemia (AML). This study aims to evaluate demographic data, conventional cytogenetics, Fluorescent in situ hybridization (FISH), and prognostic features in MDS patients.

Methods: Patients aged 18 years and over 18 years of age with MDS who were followed up in the DEUTF Hematology Department between January 2010 and January 2020 were included in this study. The data of the patients were searched retrospectively. Hemogram, biochemistry, cytogenetic and FISH results, survival, treatments, cytopenia grades, bone marrow blast percentages, bone marrow biopsy results of patients diagnosed at any time were examined.

Results: A total of 205 patients over the age of 18 diagnosed with MDS and followed up between January 2010 and January 2020 were included in the study. The female/male ratio was found to be 0.8/1. The median was 70.7 (27-92). The median hemoglobin value was 9.4 g/dl (4.8-14.5). MDS cases are classified according to the 2016 Revised-WHO Classification; it was detected in the MDS-SLD group with the highest 78 patients (38%). A normal karyotype was found in 112 (79.4%) of 141 patients for whom conventional cytogenetic analysis could be performed, and the most common cytogenetic anomaly detected with this method was complex karyotype (n=9, 6.3%). The median survival of 135 patients with the FISH panel was evaluated according to their genetic anomalies. According to the FISH result, in the patient populations with 7q deletion and P53 mutation, decreased median survival times were statistically significant compared to the group without mutation (p-value <0.05). It was determined that survival decreased significantly as the percentage of CD34 increased in the bone marrow. When the median survival of the patients was evaluated according to the IPSS stage, the median survival of the patients in the advanced stage was statistically significantly lower.

Conclusion: Studies on the genetic basis of myelodysplastic syndrome play an essential role in shaping the diagnosis, staging, prognosis, and treatment methods of the disease.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, Bone marrow biopsy, Cytogenetic analysis, Fluorescent in situ hybridization.

GİRİŞ

Myelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik hücrelerde yapısal displazi bulguları, inefektif hematopoez, tekrarlayan genetik anomaliler ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskinde artış olan klonal hematopoetik kök hücre hastalıklarının heterojen bir grubudur¹. MDS olgularında kemik iliğinde olgunlaşma aşamalarını tamamlayamayan hücreler birikir ve bu hücreler perifere çıkamaz. Bu nedenle kemik iliği hiperselüler iken kanda sitopeniler görülür, olgunlaşmamış ve fonksiyonu bozuk hücreler kemik iliğinden çıkarken parçalanırlar. Bu olaya inefektif eritropoez denir ve bunun nedeni kontrolsüz apoptozistir. Aynı zamanda kemik iliği mikro çevresi ve hücre sinyal yollarındaki bozukluklar hastalığın oluşmasına katkıda bulunurlar². MDS için; ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara kullanımı ve önceden radyoterapi veya kemoterapi öyküsü gibi birden fazla risk faktörü tanımlanmıştır. MDS'nin tanı sırasında ortalama görülme yaşı

66±2 dir^{3,4}. Genel popülasyonda sıklığı 35-100/milyon kişidir. İleri yaş grubunda ise bu oran daha yüksektir, 120-500/milyon kişiye çıkmaktadır. Avrupa'da yapılan bir vaka kontrollü çalışmada, 100.000 kişideki yıllık insidansın, 50 yaş altı grup için 0,5; 50-59 yaş arasındaki grup için 5,3; 60-69 yaş arası için 15; 70-79 yaş arasındaki grup için 49 ve 80 yaş üstü için 89 olduğu belirtilmiştir⁵. Aul ve arkadaşları MDS için yıllık olarak kabaca 100.000'de 4.1 olarak raporlamıştır⁶. Ülkemizde bildiri zorunlu hastalık listesinde olmayan MDS'in henüz sıklığı belirleyecek geniş epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. 1976'da Fransız-Amerikan-İngiliz İşbirliği Grubu (FAB), MDS olarak tanımladığı bir grup hastalığı AML'den ayırmak için ilk tanı ve sınıflandırma rehberini oluşturmuş, 1982'de yeni alt tiplerin eklenmesi ile bu sınıflandırma son şeklini almıştır. 'The International MDS Risk Analysis Workshop' kemik iliği blast oranı, sitogenetik durum, sitopenilerin sayı ve derecesini MDS'de en önemli

prognostik belirleyiciler olarak kabul ederek Uluslararası prognostik skorlama sistemi (IPSS)'ni geliştirmiştir. IPSS süreç içinde yenilenmiş ve sitogenetik belirteçlerin prognostik önemi daha detaylı dikkate alınmıştır. Oluşturulan bu yeni prognostik sisteme "revised IPSS (R-IPSS)" ismi verilmiştir⁷. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), prognostik kullanılabilirliği güçlendirmek için FAB kriterlerinde değişiklikler ile 2001 yılından bu yana yaygın olarak kullanılan ve 2008 yılında güncellenen sınıflandırma sistemini 2016 yılında yeniden revize etmiştir ve bu sınıflaması morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özellik kombinasyonuna dayandırmıştır. Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen MDS hastalarında demografik veriler, konvansiyonel sitogenetik, FISH ve prognostik özellikler retrospektif olarak değerlendirildi.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ocak 2010 - Ocak 2020 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bölümü'nde takip edilen 18 yaş ve üzerindeki MDS tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük arandı. Herhangi bir zamanda tanı alan hastaların hemogram, biyokimya, sitogenetik ve FISH sonuçları, sağ kalımları, almış oldukları tedaviler, sitopeni dereceleri, kemik iliği blast yüzdeleri, kemik iliği biyopsi sonuçları incelendi. Hastalar 2016 WHO sınıflamalarına göre kategorize edildi. Anemi, lökopeni ve trombositopeni tanımlayıcı eşik değerleri için, IPSS sınıflamasında tanımlanan değerler esas alındı. MDS-AML sınırı için blast sayısı olarak, WHO'nun kabul ettiği değer olan %20 esas alındı. Prognoz değerlendirilmesi için IPSS skorlama sistemi kullanıldı. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. 29.03.2018 tarihli, 2018/08-10 sayılı ile alınmıştır.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 22 (Statistical Package Social Science) for Windows yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yapıldı ve tüm veriler ortalama +/- standart sapma veya median

olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler arasındaki farkın ortaya konması için Ki-kare testi, bağımsız sayısal değişkenler arası farkların incelenmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan-Meier ve log rank testi kullanıldı. p<0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR VE SONUÇLAR

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında MDS tanısı almış ve izlemde olan 18 yaş ve üzeri 205 hasta alındı. Olguların 114'ü (%55,6) erkek, 91'i (%48,3) kadındı. Kadın/Erkek oranı 0,8/1 olarak bulundu. Ortanca yaş 70,7 (27-92), Ortanca hemoglobin değeri 9,4 gr/dl (4,8-14,5), Ortanca trombosit sayısı $151,9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (2,2-604) olarak saptandı. Hastaların demografik özellikler ve tanı anındaki laboratuvar verileri tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1: Çalışma hastalarının demografik özellikleri ve tanı anındaki laboratuvar bulguları

	N=205 (%)	Ortanca (Min-Max)
Kadın/Erkek	0,8/1 (55,6/44,4)	
Yaş		70,7 (27 - 92)
WBC ($10^3 / \mu\text{L}$)		5,5 (0,6 - 36)
Lenfosit ($10^3 / \mu\text{L}$)		1,6 (0,1 - 5,5)
Trombosit ($10^3 / \mu\text{L}$)		151,9 (2,2 - 604)
Hemoglobin (g/dl)		9,4 (4,8 - 14,5)
LDH (U/L)		269,6 (90 - 2427)
Serum Kr (mg/dl)		1,17 (0,4 - 8,7)
Serum BUN (mg/dl)		23,6 (5 - 143)
Albumin (mg/dl)		3,8 (1,6 - 4,9)
Ferritin (mg/dl)		
<1000 mg/dl	183 (89,3)	
>1000 mg/dl	22 (10,7)	
ECOG		
0	7 (3,4)	
1	53 (25,8)	
2	91 (44,3)	
3	41 (20)	
4	13 (6,3)	

WBC: White blood cell, LDH: Laktat dehidrogenaz, Kr: kreatinin, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

MDS olguları, 2016 Revize-WHO Sınıflaması'na göre sınıflandırıldıklarında; 78 hasta (%38) Myelodysplastic syndrome-single lineage dysplasia (MDS-SLD), 59 hasta (%28,8) Myelodysplastic syndrome-multilineage dysplasia (MDS-MLD), 3 hasta (%1,5) Myelodysplastic syndrome- ring sideroblast - multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD), 5 hasta (%2,4) MDS-5q, 8 hasta (%3,9) Myelodysplastic syndrome- excess blast 1 (MDS-EB 1), 50 hasta (%24,4) Myelodysplastic syndrome- excess blast 2 (MDS-EB 2), 2 hasta (%1) Myelodysplastic syndrome-unclassified (MDS-U) grubuna dahil oldu. Hastaların MDS alt tiplerine göre sağkalım analizlerini yapabilmek için sağolan MDS-U sınıfındaki 2 hasta bu analizin dışında tutuldu. MDS-EB 2 alt tipinde beklenildiği şekilde sağkalım süresi diğer alt tiplere göre daha kısa idi (Tablo 2).

Tablo II: WHO-2016 Revize MDS sınıflamasına göre hastaların sağkalımları

MDS ALT TİPİ	N (%)	ÖLÜ (N)	SAĞ (N) (%)	ORTALAMA SAĞKALIM (ay) ±S.S	Lösemi k transformatasyon oranı N (%)
MDS-SLD	78 (%38,0)	24	54 (%69,2)	108 ± 0,00	1 (1)
MDS-MLD	59 (%28,8)	30	29 (%49,2)	35 ± 10,35	8 (13,5)
MDS-RS MLD	3 (%1,5)	1	2 (%66,7)	77 ± 4,95	0 (0)
MDS-5q	5 (%2,4)	2	3 (%60,0)	60 ± 29,66	0 (0)
MDS-EB 1	8 (%3,9)	5	3 (%60,0)	35 ± 4,52	1(12,5)
MDS-EB 2	50 (%24,4)	44	6 (%12,0)	16 ± 2,88	21 (42)
MDS-U	2 (%1,0)	0	2(%100)	35 ± 6,00	0 (0)

(P<0.001)***

Hastaların kemik iliği biyopsilerindeki patolojik veriler de prognostik açıdan değerlendirildi. Olguların kemik iliği selülaritesi gözden geçirildiğinde, 40 olgu (%19,5) hiposelüler, 96 olgu (%46,8) hiperselüler, 69 olgu (%33,6)

normoselülerdi. Selülaritenin medyan sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde normoselüler kemik iliğine sahip hastaların daha uzun süre yaşadığı, hiperselüler hastaların ise daha az süre yaşadığı saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p =0,440). Hastalar kemik iliği fibrozis derecesine göre 2 gruba ayrıldı. İlk gruptaki evre 0-1-2 derece fibrozisi bulunan 195 hastanın (%95,2) ortalama sağkalım süreleri 35,00±5,93 ay olarak saptandı. 2. grupta bulunan evre 3-4 derece fibrozisi bulunan 10 hastanın (% 4,8) ortalama sağkalım süresi 24,00±7,10 aydı. İleri fibroza sahip olguların sağkalımı daha kısa görünmekle birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu. Bu gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlandı (p =0,488). Kemik iliğinde CD34 yüzdesi artıçça sağkalımın anlamlı şekilde azaldığı saptandı (Tablo 3).

Konvansiyonel sitogenetik analiz yapılabilen 141 hastanın 112'sinde (%79,4) normal karyotip, 29'unda (%20,5) en az bir sitogenetik anomali izlendi. 135 hastada ek olarak FİSH incelemesi yapıldı. 103'ünde (%76,2) MDS paneline ait genetik anomali saptanmadı. 32'sinde (%23,7) ise anomali tespit edildi. 24 hastada (%11,7) FİSH dahil ileri genetik inceleme yapılamadı.

Konvansiyonel karyotipik analiz ile sitogenetik anomali tesbit edilen 29 hastanın 4'ünde (%2,8) izole 5q delesyonu, 1'inde (%0,7) 7q delesyonu, 3'ünde (%2,1) 20q delesyonu, 6'sında (%4,2) trizomi 8, 9'unda (%6,3) kompleks karyotip, 4'ünde (%2,8) Y delesyonu, 1'inde (%0,7) delesyon 16, 1'inde delesyon 9 saptandı.

FİSH paneli ile bakılan 135 hastanın genetik anomalilerine göre medyan sağkalımlarına bakıldı. FİSH sonucuna göre 7q delesyonu ve P53 mutasyonu olan hasta popülasyonlarında, mutasyon olmayan hasta grubuna göre ortanca sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı (P değeri <0,05) farklılık saptanmıştır. 7q delesyonu olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 26,0 (23,3-28,6) ay, p53 mutasyonu olan hastalarda ortanca sağkalım 14,0 (0,0-38,5) ay olarak görüldü. Diğer anomali ve sağkalım ilişkileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo III: Hastalarımızın Kemik İliği Verileri ve Sağkalım İlişkileri

		Toplam (N)	ÖLÜ N(%)	SAĞ N(%)	ORTALAMA SAĞKALIM (ay) ±SS	P
	Hiposelüler	40	23 (57.5)	17(42,5)	27,00±6,19	
SELÜLARİTE	Normoselüler	69	34 (49.3)	35(50,7)	47,0±16,7	0,440
	Hiperselüler	96	49 (51.0)	47(49)	32,0±3,9	
FİBROZİS DERECESESİ	Evre 0-1-2	195	100(51.3)	95(48,7)	35,0±5,9	0,488
	Evre 3-4	10	6 (60.0)	4 (40,0)	24,0±7,1	
LENFOİD AGREGAT	Var	141	75(43.2)	66(46,8)	35,0±7,1	0,878
	Yok	64	31(48.4)	33(51,6)	35,0±3,8	
CD34 YÜZDESİ	<%5	153	65(42.5)	88(57,5)	60,0±13,2	<0,001
	%5-10	32	24(75.0)	8 (25)	19,0±4,1	
	%10-20	16	14(87.5)	2 (12,5)	15,0±9,0	
	>%20	4	3 (51.7)	1 (48,3)	6,0±5,0	

Hastalarımızın genetik incelemelerinde p53 delesyonu veya amplikasyonu FİSH tekniği ile saptanan 4 hasta mevcuttu. Bu 4 hastanın tamamı mevcut izlem süresi içinde exitus olmuştu. Ortalama sağkalımları 14±12,5 ay olarak görüldü (p=0,02).

Sitogenetik/FİSH verileri iyi, orta, kötü risk olarak sınıflanarak sağkalım analizleri tekrarlandığında iyi risk grubunun daha uzun yaşadığı verilerimizde de gösterildi (Tablo5).

Tablo IV: FİSH paneli anomali dağılımı-sağkalım ilişkisi

FİSH PANELİ	SAYI (N)	ORTANCA SAĞKALIM (MİN-MAX) (AY)	P
5q	POZİTİF	18	25,0 (19,44-30,55)
	NEGATİF	117	36,0 (17,37-54,62)
7q	POZİTİF	11	26,0 (23,31-28,6)
	NEGATİF	124	36,0 (15,71-56,28)
20q	POZİTİF	5	29,0 (14,89-43,10)
	NEGATİF	130	35,0 (28,37-41,62)
TRİZOMİ 8	POZİTİF	8	28,0 (25,88-30,11)
	NEGATİF	127	35,0 (29,39-40,60)
P53	POZİTİF	4	14,0 (0,00-38,50)
	NEGATİF	131	36,0 (15,36-56,63)

Tablo V: FISH sonucuna göre risk gruplarının sağkalım üzerindeki etkileri

FİSH ANOMALİ GRUBU	N (%)	SAĞ (N) (%)	SAĞ (N) (%)	ORTANCA SAĞKALIM (MİN-MAX) (ay)	P
İYİ	113 (83,7)	47 (41,6)	66 (58,4)	36,0 (15,87-56,12)	0,023
ORTA	10 (7,4)	5 (50,0)	5 (50,0)	28,0 (7,92-48,07)	
KÖTÜ	12 (8,9)	10 (83,3)	2 (16,7)	27,0 (25,17-28,82)	
TOPLAM	135 (100)	62 (45,9)	73 (54,1)	35,0 (28,88-41,11)	

Çalışmamıza alınan 205 hastanın 191 tanesinde (%93,1) İPSS ye göre prognostik skorlama hesaplanabildi. Veriler tablo 27'de sunuldu. Hastaların ortalama sağ kalımları İPSS evresine

göre değerlendirildiğinde, ileri evrede bulunan hastaların ortalama sağkalımları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,001$) (Tablo 6).

Tablo VI: Hastaların İPSS Evresine Göre Prognoz Verileri

İPSS EVRE	N (%)	ÖLÜ N (%)	SAĞ N (%)	ORTALAMA SAĞKALIM (AY) ±S.S
Düşük	96 (%50,26)	30 (%31,65)	66 (%68,75)	79,00±6,71
Orta-1	46 (%25,65)	25(%54,35)	21 (%45,65)	34,0±4,100
Orta-2	37(%19,37)	30(%81,09)	7 (%18,91)	20,00±2,30
Yüksek	12 (%6,28)	12(%100)	0 (%0)	13,00±7,50
TOPLA M	191(%100)	97(%49,22)	94 (%50,78)	36,00±6,45

($P < 0,001$)***

Kan ürün transfüzyonu açısından 173 hasta değerlendirilebilirken, 32 hastanın transfüzyon bilgilerine ulaşılamadı. Bu nedenle WHO sınıflama-bazlı prognostik skorlama sistemi (WPSS) sınıflaması yapılamadı. Transfüzyon verilerine ulaşılabilen 173 olgunun 107 tanesinde yıllık ortalama kan ürün ihtiyacı 17,0 (0-74). 107 hastanın 38 tanesi sadece eritrosit replasmanı alırken, 2 tanesi sadece trombosit replasmanı aldı. 67 hasta ise hem trombosit hem de eritrosit replasmanı aldı. Hastalar kan ürün ihtiyacının sağkalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde kan ürün ihtiyacı olan hastalardaki ortalama sağkalım 24,0±2,41 ay iken, kan ürün ihtiyacı olmayanlara göre ,ortalama sağkalım 108±6.2 ay olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p değeri= $< 0,001$). Hastalar MDS alt tiplerine göre ortalama (aylık) kan ürün ihtiyaçları ve ortalama (yıllık) eritrosit transfüzyon ihtiyaçları Tablo 7'de sunuldu.

Tablo VII: MDS alt tiplerine göre ortalama(aylık) kan ürün ihtiyaçları ve ortalama(yıllık) eritrosit transfüzyon ihtiyaçları

MDS ALT TİPİ	N	Ortalama Kan Ürün ihtiyacı (aylık) ± S.S	Ortalama Eritrosit Süspansiyonu (yıllık) ± S.S	Eritrosit süspansiyonu Min-Max	Kan Ürün Min-Max
MDS-SLD	32	2,39 ± 2,57	19,69±18,03	3-74	0,25-9,91
MDS-MLD	24	2,17 ± 3,47	21,71±16,14	0-58	0,33-8,16
MDS-RS-MLD	2	2,82 ± 3,01	26,00±33,91	2-50	0,16-4,16
MDS-5q	4	2,64 ± 2,15	25,75±15,79	11-48	1,08-5,83
MDS-EB 1	5	3,26 ± 2,04	29,00±18,39	5-48	0,41-5,25
MDS-EB 2	40	3,54 ± 2,69	22,93±16,68	0-70	0,33-10,0

TARTIŞMA

Myelodisplastik sendrom genellikle ileri yaşta görülür. Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması nadirdir. Siyah veya Asyalılardan ziyade beyaz ırkta daha yaygın görülür^{8,9}. Bizim çalışmamızda da K/E oranı 0,8/1, ortanca yaş 70.7 idi. Cinsiyet, yaş ve İPSS evrelerinin sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı, Nösslinger M. T. ve arkadaşlarının çalışmasında 897 kişilik bir hasta grubunda; K/E oranı 0.8/1 saptanmış, düşük riskli MDS grubunda erkekler için sağkalım kadınlara göre anlamlı derecede düşük çıkarken, yüksek riskli MDS gruplarında medyan sağkalım süreleri benzer bulunmuştur¹⁰. Bizim çalışmamızda ise cinsiyetin sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır ($p = 0,95$).

MDS olgularında kemik iliği biyopsisi selülarite, lenfoid agregat varlığı, kemik iliği fibrozis dereceleri, CD 34 ile boyanma oranları gibi sağkalım ile ilişkili olabilecek veriler için yapılması gereklidir. MDS olgularının kemik ilikleri genellikle inefektif hematopoezi kompanse edebilmek için hipersellülerdir. Az bir kısım hastada normo veya hiposellüler

olabilir. Literatürde, kemik iliği selülaritesinin prognostik önemini çalışan az sayıda sonuçları farklı çalışma mevcuttur. Kiyomi Morita ve

ark.'nın çalışmasında 174 MDS olgusu retrospektif değerlendirilmiş, hipersellüler iliği sahip olanların sağkalımlarının daha kısa olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise normosellüler kemik iliği olan hastaların hipo ve hipersellüler olgulardan daha uzun süre yaşadıkları görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Prognostik veri olarak değerlendirebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır¹¹. Kemik iliği fibrozisi, literatürde yapılan bazı çalışmalarda, kemik iliği yetmezliğine ve lösemik transformasyona hızlı gidiş ile ilişkilendirilmiştir. Matteo Giovanni D.P ve arkadaşlarının 2000-2006 yılları arasında İtalya, Pavia üniversitesinde yaptığı bir çalışmada kemik iliği fibrozisi ve CD34 hücre pozitifliğinin sağkalım ile olan ilişkisi değerlendirilmiş. Çalışmaya göre orta derece (evre-2) ve ileri derece (evre 3) kemik iliği fibrozisi içeren hastalar gruplandırılmış ve sağkalım açısından karşılaştırılmış. Kemik iliği fibrozisi ileri evrede olan grubun kemik iliği yetmezliğine gittiği, kan ürün ihtiyaçlarının daha fazla olduğu, ortalama sağkalım ve lösemi transformasyonu sürelerinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada CD34 hücre kümeleri olan hastalar incelenmiş, CD34 hücre kümeleri genellikle kemik iliği blast yüzdeleri yüksek olan hastalarda saptanmış ve CD34 (+) hücre kümeleri içeren hastalar, içermeyen hastalara kıyasla daha düşük ortalama sağkalım sürelerine sahip bulunmuş, CD34 (+) olan hastalarda temel ölüm nedeni lösemik transformasyona uğramaları ile ilişkilendirilmiştir¹². Çalışmamızda da kemik iliği fibrozisi hafif-orta ve yüksek evre diye iki gruba ayrıldı. 1. grup evre 0-1-2'yi, 2. grup ise evre 3-4'ü temsil ediyordu. Hafif-Orta grupta 195 hasta (%95,12), Yüksek evre grupta 10 hasta (%4,8) bulunuyordu. İlk grubun sağkalım süresi daha uzun olmakla birlikte istatistiksel

anlamlılık gösterilemedi (35 ay x 24 ay; p=0.48). Hasta sayısının azlığına bağlandı. İleri evre kemik iliği fibrozisi ortanca sağkalım sürelerini literatürle uyumlu olarak kısaltmaktadır. Çalışmamızda hastalar CD34 (+)'liğine göre 4 gruba ayrılmıştı (<% 5, %5-10, %10-20, >%20). Gruplara göre medyan sağkalımları 60 ay,19 ay,15 ay,6 ay olarak tespit edildi. Blast sayısı ile paralel olarak CD34 (+)'liğinin medyan sağkalımı olumsuz etkilediği gösterildi (p <0,001).

MDS tanısı konulan hastalarda, hastalığın prognozu hakkında bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. MDS hastalarında sağkalım ve AML dönüşümü öngörme amaçlı geliştirilmiş üç ana prognostik skorlama sistemi olup (IPSS,IPSS-R,WPSS,MDACC) hepsinin kendine göre kısıtlılıkları ve avantajları mevcuttur. Ancak prognostik skorlama sistemlerinin hemen hepsinde orta yüksek ve yüksek riskli grupta bulunan hastaların prognozu kötü bulunmuştur¹³⁻¹⁵. Hesaplanan skora göre hastalık gidişatının kötü olacağı düşünülen hastalarda lösemiye dönüşümü engellemek adına daha yoğun ve komplike tedavi kararı verilebilmektedir. Yine aynı şekilde prognostik skoru düşük olan grupta olan hastalarda tedavi planlanırken yoğun tedavilerden ziyade kaliteli yaşamı sağlayacak destek tedavileri verilmesi planlanabilir. Bizim çalışmamızda IPSS prognostik skorlaması kullanıldı. 191 hastanın IPSS skoru hesaplanabilirken 14 hastanın karyotip analizi olmaması sebebiyle hesaplama yapılamadı. Literatür ile uyumlu olarak en fazla IPSS düşük riskli grup saptandı (%50,26). Medyan izlem süresi sonunda yüksek riskli olguların tümü kaybedilmişti. Düşük riskli gruptaki hastaların %68,8'i sağdı. Çalışmamız literatür ile uyumlu olup düşük riskli evreden yüksek riskli evreye doğru gidildiğinde medyan sağkalımlarının anlamlı derecede kısaldığı görülmüştür (p <0,001). Son on yılda, MDS biyolojisinin daha iyi anlaşılması, hastalık seyri ve prognozun belirlenmesindeki rolünün yanı

sıra, tanısal değeri olan genetik moleküler faktörlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Yeni tanı almış tüm MDS hastalarının konvansiyonel sitogenetiği, hastaların risk sınıflandırılmasında önemli bir bileşen olduğu için büyük önem taşır. FISH, çok daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve MDS 'de, özellikle del 5q saptanmasında daha duyarlıdır. Pek çok retrospektif çalışmada konvansiyonel sitogenetik verileri eksiktir. Polonya MDS çalışma grubunda olguların sadece %28,5'inde konvansiyonel sitogenetik verisine ulaşılabilmektedir¹⁵. Diğer çalışmalarda bu oran %70'lerdedir^{16,17}. Bizim çalışmamızda bu oran %69 dur. Olguların %20,5'inde anormal karyotip, %79,5'unda normal karyotip saptanmıştır. FISH ile değerlendirilen 135 olgunun %76,2 sinde normal karyotip varken, %23,7'sinde anormal karyotipe sahip olgular görülmüştür. Konvansiyonel Sitogenetik / FISH ile anormal karyotip saptanan olguların sağkalımı daha kısa saptanmıştır. 5q del anomalisi sitogenetik ile %2,8 saptanırken, FISH ile %13,3 olarak saptanmış olup, literatürü destekler nitelikte 5q del anomalisini saptamada FISH daha duyarlı bir tetkik olarak görünmektedir. 5q delesyonlu hastaların belirlenmesi bu hastaların immunomodülatör (lenalidomid) ilaç ile tedavi adayları olmaları nedeni ile özellikle önem arz etmektedir. Lenalidomid ile tedavinin erken başlaması sadece transfüzyon bağımsızlığı değil, aynı zamanda bu hasta grubunda sitogenetik remisyona da yol açmaktadır¹⁸. Diğer anomaliler arasında yer alan trizomi 8 oranımız %5,9 olup, literatürden daha az saptanmıştır (%9,9; %12,9). Genellikle artan yaş ile uyumlu olarak saptandığı düşünülen Y kromozom kaybı çalışmamızda %2,8 olup literatür ile benzerdir. İyi prognostik özelliğe sahip 20 q del oranımız ise literatürden daha fazladır (%3,7 x %2,2). Atakan Tekinalp ve ark.'nın 2022 de yayınladıkları çalışmasında 20 q del oranını %26,7 olarak bulmuşlardır¹⁸. 7. Kromozom anomalisi de kötü prognostik özellik olup literatürde %1,7- %1,1 gibi düşük oranlarda

verilirken çalışmamızda %8,7 olarak saptanmıştır. Kompleks karyotip kötü prognostik grup olup çalışmamızda %6,3 olarak bulunmuştur. Rashid ve ark.'nın çalışmasında bu oran %15,5'tir¹⁹.

Konvansiyonel karyotip ile bakılan MDS olgularının büyük çoğunluğunu normal karyotipe sahip hastalar oluşturmaktadır. Çalışmalarda saptanan anomaliler arasındaki değişkenlik, yöntem farklılıklarına, hastalığın etnik ve coğrafi bölgelere göre genetik heterojenite göstermesine bağlanabilir. Ancak pek çok çalışma ile de uyumlu olarak çalışmamızda da en sık görülen 3 anomali; trizomi⁸, del 5q ve kompleks karyotiptir. Son on yılda, tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) analizi ve yeni nesil dizileme (NGS) dahil olmak üzere yeni yüksek verimli teknolojilerin MDS çalışmasına uygulanması, tekrarlayan mutasyona uğramış birkaç genin tanımlanmasına yol açmıştır²⁰. Ayrıca, son yıllarda tam genom dizilimi (WGS) ve tam ekzom dizilimi (WES) kullanımıyla MDS'nin genetik temeline ilişkin yeni anlayışlar kazanılmıştır²¹⁻²³. Bu yaklaşımlar kullanılarak tanımlanan bazı mutasyona uğramış genlerin önemli prognostik bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Bejaret arkadaşları tarafından hazırlanan ufuk açıcı bir makale, ASXL1, TP53, EZH2, ETV6 ve RUNX1'deki mutasyonların, bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak, MDS'li hastalarda azalmış genel sağkalımı öngördüğünü bildirdi²⁴. Mikroarray tabanlı gen ekspresyonu profillemeye, MDS'de farklı şekilde eksprese edilen birçok gen tanımladı ve bu bozuklukta düzensiz olan birkaç kritik gen yolunu vurguladı^{25,26}. Yeni teknolojilerin geliştirilmesi, MDS'deki son keşiflerin önemli bir itici gücü olmuştur. Sekanslamaya dayalı çalışmalar, çoklu mutasyonların MDS'nin AML'ye ilerlemesinde rol oynayabileceğini, ancak MDS'deki lösemik transformasyonun moleküler temelini tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu

göstermektedir. Mevcut çalışmanın birkaç sınırlaması vardır. Tek merkezli verilere dayanan retrospektif bir çalışmaydı. Nadir görülsede pedirik yaş grubundan hasta alınmadı. Yeni nesil dizileme ile değerlendirilme yapılamadı.

Sonuç olarak, MDS'te genetik değişiklikler tanı, evreleme ve yeni tedavi seçeneklerini için temel unsur haline gelmiştir. Bu çalışmamızın MDS hastaların epidemiyolojik ve genetik verilerinin toplanması için çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalar için farkındalık oluşturacağına inanıyoruz.

Etik kurul onayı: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. 29.03.2018 tarihli, 2018/08-10 sayı ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev.* 2019;34:1-15.
2. Mittelman M, Oster HS, Hoffman M, Neumann D. The lower risk MDS patient at risk of rapid progression. *Leuk Res.* 2010;34(12):1551-5.
3. Keng MK, Sekeres MA. The race for survival in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(2):219-20.
4. Young NS. Aplastic anemia, myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. *Harrisons Principles of Internal Medicine.* 2005;16(1):617.

5. Williamson P, Kruger A, Reynolds P, Hamblin T, Oscier D. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1994;87(4):743-5.
6. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82(2):358-67.
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 1997;89(6):2079-88.
8. Weisdorf DJ, Oken MM, Johnson GJ, Rydell RE. Chronic myelodysplastic syndrome: short survival with or without evolution to acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1983;55(4):691-700.
9. Greenberg PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood,* 1983;61:1035.
10. Nösslinger T, Tüchler H, Germing U, et al. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol.* 2010;21(1):120-5.
11. Morita K, Ali A, Coutinho D, Mushtaq MU, Raza A. Prognostic significance of bone marrow cellularity in myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(15S):e18550.
12. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):754-62.
13. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2012;120(12):2454-65.
14. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):820.

15. Mądry K, Machowicz R, Waszczuk-Gajda A, et al. Demographic, Hematologic, and clinical features of myelodysplastic syndrome patients: results from the first polish myelodysplastic syndrome registry. *Acta Haematol.* 2015;134(2):125-34.
16. Gonzalez-Porras JR, Cordoba I, Such E, et al. Prognostic impact of severe thrombocytopenia in low-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2011;117(24):5529-37.
17. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinicohematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turkish Journal of Hematology.* 2018;35(2):109.
18. Tekinalp A, Demircioglu S, Celik AF, Cenedi O. The Effects of Genetic Characteristics on the Survival in Myelodysplastic Syndrome/Myelodisplastik Sendromda Genetik Ozelliklerin Sagkalim Uzerine Etkisi. *Bezmialem Science.* 2022;10(1):24-9.
19. Rashid A, Khurshid M, Shaikh U, Adil S. Chromosomal abnormalities in primary myelodysplastic syndrome. *JCPSP: Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2014;24(9):632.
20. Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. *Nature Reviews Cancer.* 2012;12(12):849-59.
21. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1384-95.
22. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1090-8.
23. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 2011;478(7367):64-9.
24. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2496-506.
25. Mills KI, Kohlmann A, Williams PM, et al. Microarray-based classifiers and prognosis models identify subgroups with distinct clinical outcomes and high risk of AML transformation of myelodysplastic syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;114(5):1063-72.
26. Pellagatti A, Cazzola M, Giagounidis A, et al. Deregulated gene expression pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2010;24(4):756-64.