

YÜKSEK RİSKLİ MYELODİSPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH DIAGNOSIS HIGHER-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Tuğba ÇETİNTEPE¹ Merve KOÇAR² Lütfi ÇETİNTEPE³ Şerife SOLMAZ¹ Celal ACAR¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

³Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: Yüksek risk myelodisplastik sendrom, prognoz

Keywords: Higher risk myelodysplastic syndromes, prognosis

Yazının alınma tarihi: 05.07.2018

Kabul tarihi: 20.07.2018

Online basım: 23.07.2018

ÖZ

Giriş: Myelodisplastik sendrom (MDS) sitopenilerle seyreden, kemik iliğinin klonal bir hastalığıdır. Çeşitli skorumla sistemleri ile düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Mortalite ve morbidite açısından tedaviye erken başlanması, takiplerin düzenli yapılması önemlidir. İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde takipli 14 yüksek riskli MDS hastasını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: MDS nedeniyle takip edilen hastalardan yüksek riskli olanlar seçildi ve retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 14 hastanın 6'sı kadın (%42,9), 8'i erkek (%57,1) olup medyan yaş 77 (65-81) idi. Hastaların yalnızca 1(%7,1)'inde anormal sitogenetik gözlenirken, 1 hastada 7q delesyonu (%7,1), 1 hastada 20q delesyonu (%7,1) gözlemlendi. 14 hastanın hepsine ilk sıra tedavi başlanmış olup 12 hasta (%85,7) azasitidin 75mg/m² 7gün, 2 hasta (%14,3) desitabin tedavisi 20mg/m² 5 gün aldığı izlendi. Hastalardan 2 (%13,3)'sinin demir şelasyon tedavisi aldığı, 12 (%86,7)'sinin şelasyon tedavisi almadığı görüldü. Tanı anı mean blast yüzdesi 12 iken, tedavi sonrası değerlendirmede mean blast yüzdesinin 14 (2-40)'e yükseldiği gözlemlendi. Hastaların %50sinde relaps görülürken diğer yarısında görülmedi. Hastaların hiçbirisine allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı görüldü. Hastaların ortalama genel sağkalımları 23 ay (5-55) iken hastaliksız sağ kalım 14 ay (0-36) olarak saptandı.

Sonuç: Hastalarımızın demografik verileri literatürle benzerdi. Genel sağkalım ve hastaliksız sağ kalım yüksek riskli hastalarda literatürle uyumluydu.

SUMMARY

Introduction: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a bone marrow clonal disease with cytopenias. It is classified as low and high risk with various scoring systems. In terms of mortality and morbidity, it is important that treatment is started early and that follow-ups are done regularly. We aimed to examine 14 high-risk MDS patients who were admitted at Department of General Haematology, University of Health Science İzmir Bozyaka Education and Research Hospital

Material and Methods: Patients who were followed up for MDS were selected for high-risk and retrospectively studied.

Results: Of the 14 patients studied, 6 were female (42.9%), 8 were male (57.1%) and median age was 77 (65-81) years. Only 1 (7.1%) of the patients had abnormal cytogenetic findings, 7q deletion was observed in 1 patient (7.1%) and 20q deletion in 1 patient (7.1%). 12 patients (85.7%) received azacitidine 75mg / m² for 7 days and 2 patients (14.3%) received decitabine therapy 20mg / m² for 5 days. 2 (13.3%) patients received iron chelation therapy and 12 (86.7%) patients did not receive chelation therapy. The mean blast rate was 12 when the diagnosis was made, where as the mean blast rate increased to 14 (2-40) after the treatment. Relapse was seen in 50% of the patients but not in the other half. None of the patients had any allogeneic bone marrow transplantation. The mean overall survival of the patients was 23 months (5-55), while disease-free survival was 14 months (0-36).

Conclusion: The demographic data of our patients were similar to the literature. Overall survival and disease-free survival were in accordance with the literature in high-risk patients.

GİRİŞ

Myelodisplastik sendrom (MDS) periferik kanda sitopeni/sitopenilere eşlik eden hiperselüler ya da normoselüler kemik iliği, displazi ile belirlenen anormal hücre morfolojisi ve yüksek oranda akut myeloblastik lösemiye (AML) dönüşüm riski ile karakterize, hematopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. MDS'nin yıllık insidansı her 100,000 kişide 4 vakadır. Ancak 70 yaşın üzerindeki insanlarda her 100,000 kişide 40-50 olguya kadar çıkmaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 kriterlerine göre MDS tanısı için 1 kesin kriter ve 2 ön kriter gerekmektedir. Ön kriterler; 6 aydan uzun süreli sitopeniler Nötropeni (< 1500/mm³), anemi (Hb<11g/dL), trombositopeni (<100.000/mm³) ve sitopeni nedeni olabilecek klonal/nonklonal hastalıkların dışlanması şeklinde belirlenmiştir. Kesin kriterler ise; kemik iliğinde %10'dan fazla morfolojik displazi, myeloid, eritroid veya megakaryositer dizilerin en az birinde %10'dan fazla displastik hücre veya %15 "ring" sideroblast, blast oranının %1-19 arasında olması ve tipik sitogenetik anomaliler (+8,-7, 5q-, 20 q-) olarak belirtilmiştir (2). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'in 2015 yılında yaptığı revizyonla birlikte MDS sınıflaması güncellenmiştir (3) (Tablo 1).

Miyelodisplastik sendromlarda prognozu ön gördüren birçok faktör ve sistem tanımlanmıştır. Uluslararası Prognostik Skorum Sistemi (IPSS), hastaları kemik iliği blast yüzdesi, karyotip analizi ve sitopeni kriterleri içermektedir. Hastaları akut myeloid lösemiye dönüşüm riski ve sağ kalım oranına göre 4 alt grupta sınıflandırır (Düşük risk, orta-1, orta-2, yüksek risk). Özellikle düşük risk MDS tanılı olmasına rağmen, bu grup içinde

daha uzun ve ortalama sağ kalıma sahip hastaları ayırt ettiremediğinden IPSS'in iyileştirilmesi için birçok girişimde bulunulmuştur (4, 5). Bu gözden geçirilmiş yeni skorlama sistemleri arasında, transfüzyon sayısı ve WHO sınıflandırmasını da hesaba katan prognostik skorlama sistemi de (WPSS) bulunur (5). En son ortaya çıkan ve en önemli skorlama sistemi olan revize edilmiş IPSS (R - IPSS) de ise; sitogenetik anomaliler, sitopeniler (hemoglobün, platelet ve nötrofil sayısı) ve blast yüzdesi ile skorlama yapılmaktadır. Orijinal IPSS' e göre düşük riskli miyelodisplastik sendromların %27'si R - IPSS ile yüksek riskli olarak sınıflandırılmış ve hastaların muhtemelen daha yoğun bir tedaviye ihtiyaç duyduğu belirlenmişken, yüksek riskli hastaların %18'i orijinal IPSS tarafından düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır (6). Bu sınıflamaların haricinde hastalarda yaş, komorbid hastalıkları, kemik iliği fibrozis varlığı, somatik mutasyonlar (TP53, RUNX1, EZH2, ETV6), ferritin, LDH değerleri de prognozla ilişkili bulunmuştur (7,8,9).

Çalışmamızda İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Kliniğinde takipli MDS tanılı hastaların retrospektif olarak demografik verileri, klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavi ve tedavi cevapları ile genel sağlık durumlarını değerlendirdik ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2013-2015 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, hematoloji Kliniği takipli IPSS, WPSS, R-IPSS skorlarına göre yüksek riskli MDS tanısı almış 14 hastayı dahil ettik. Hasta dosyalarına ulaşarak hastaların demografik, klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, birinci ve ikinci

sıra tedavileri ve tedavilerin tüm sağkalım (OS) üzerine etkilerini retrospektif olarak inceledik.

Verileri SPSS 18 yazılımı ile istatistiksel değerlendirmeye aldık. Sağkalım sonuçları için Kaplan-Meier testini kullandık.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 14 hastanın 6'sı kadın (%42,9), 8'i erkek (%57,1) olup medyan yaş 77 (65-81) idi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri incelendiğinde hemoglobin (Hb) mean 8,7 g/dl, lökosit mean $3,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit mean $87 \times 10^3/\mu\text{L}$ olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde hastaların 1 inde Tip 2 diyabetes mellitus (%7,1), 2'sinde hipertansiyon (%14,3), 4'ünde koroner arter hastalığı (%28,6), 1'inde KOAH (%7,1) olduğu görüldü.

Hastaların yalnızca 1(%7,1)'inde anormal sitogenetik gözlenirken, 7q delesyonu 1 hastada (%7,1), 20q delesyonu 1 hastada (%7,1) gözlemlendi. Hastalar risk sınıflamalarına göre değerlendirildiğinde WPSS'e göre 1 hastanın (%7,1) çok yüksek, 12 hastanın (%85,7) yüksek risk sınıfında; IPSS'e göre 1 hastanın (%7,1) yüksek risk, 10 hastanın (%71,4) orta-2 sınıfında; R-IPSS'e göre ise 1 hastanın (%7,1) çok yüksek, 8 hastanın (%57,1) yüksek risk sınıfında olduğu görüldü.

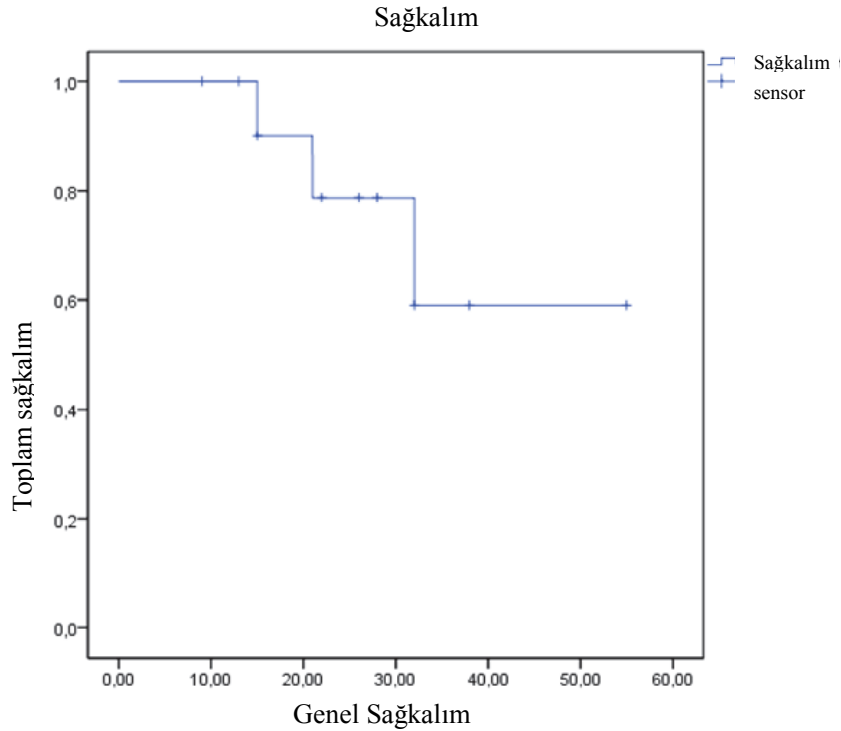
14 hastanın hepsine ilk sıra tedavi başlanmış olup 12 hasta (%85,7) azasitidin $75\text{mg}/\text{m}^2$ 7gün süre ile, 2 hasta (%14,3) desitabin tedavisi $20\text{mg}/\text{m}^2$ 5 gün süre ile aldığı izlendi. Hastalardan 2 (%13,3)'sinin demir şelasyon tedavisi aldığı, 12 (%86,7)'sinin şelasyon tedavisi almadığı görüldü.

Tablo1. NCCN Revizyonu sonrası Dünya Sağlık Örgütü (2008) MDS Sınıflaması

Alt tip	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 < $1000/\text{mm}^3$	\geq 2 miyeloid 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 < $1000/\text{mm}^3$	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 < $1000/\text{mm}^3$	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

Tablo 2. MDS hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Tanı Hb (g/dl)	6,5	11,2	8,7
Tanı lökosit (mm ³)	990	8300	3510
Tanı trombosit (mm ³)	19000	239000	87214
Tanı lenfosit (m/m ³)	390	2340	1190
Tanı nötrofil (m/m ³)	300	4480	1640
Tanı monosit (m/m ³)	20	2300	610
Tanı sedimentasyon (mm/h)	14	130	64
Tanı AST (U/L)	10	103	26
Tanı ALT (U/L)	6	286	36
Tanı kreatinin (gr/dl)	0,8	1,8	1,1
Tanı albümin (gr/dl)	2,8	4,4	3,8
Tanı LDH (U/L)	121	601	229
Tanı ferritin	40	1500	497
Blast sayısı (%)	5	18	12,8
AST: Aspartataminotransferaz, ALT: Alaninaminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz			



Şekil 1. Tedavi yanıtı alınanlarda sağkalım

Hastaların 4 kür kemoterapi sonrası değerlendirilmesinin kemik iliği aspirasyonu biyopsisi ile yapılarak blast yüzdesinin değerlendirildiği görüldü. Tanı anı mean blast yüzdesi 12 iken, tedavi sonrası değerlendirmede mean blast yüzdesinin 14 (2-40)'e yükseldiği gözlemlendi. Hastaların %50 sinde relaps görülürken diğer yarısında görül-

medi. Hastaların hiçbirisine allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmadığı görüldü.

Hasta verilerinin non-parametrik dağılımından dolayı Kaplan-Meier analizi yapılamadı. Hastaların ortalama genel sağkalımları 23 ay (5-55) iken hastalısız sağ kalım 14 ay (0-36) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Refrakter sitopeni ve kemik liğinde displazi bulguları ile seyreden myelodisplastik sendromun görülme sıklığı 100.000 de 4,6 olarak bildirilmiştir (10). Yaşla beraber görülme sıklığı artar ortalama görülme yaşı 72 dir. Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 77 olup literatürle uygun bulunmuştur.

MDS de en sık görülen sitopeni, anemidir. Halsizlik, egzersiz intoleransı, anjina, bilişsel işlevlerde yavaşlama ve nefes darlığı, aneminin sonucu olarak görülebilir (11). Bizim hastalarımızda ortalama Hb değeri 8,6 gram olarak saptandı. MDS li hastalarda Hb düzeylerindeki artış genel sağkalımı artırıp hastalıksız sağkalım süresini uzatmaktadır (12). Trombositopeni tüm hastaların yaklaşık yarısında görülür ve %5 vakada rastlanılan teksitopeni trombositopeni olabilir. Trombosit düşüklüğü peteşi, purpuraya neden olabileceği gibi hayatı tehdit eden kanamalara da sebep olabilir. Hastalarımızda ortalama trombosit değeri $87 \times 10^3 / \mu\text{L}$ tespit edilmiştir. MDS hastalarının yarısından fazlasında nötrofil sayısı 1500 altında olup hastalık seyrinde nötropeni derinleşebilir enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir.

MDS de en yaygın görülen kromozomal anormallik Trizomi 8'dir. Diğer yaygın anormallikler; monozomi 5 ya da 7, Y kromozom kaybı, 5, 7, 11, 13 ve 20. kromozomların uzun kollarının delesyonudur. Bizim hastalarımızın birisinde 7 q delesyonu ve bir hastada 20 q delesyonu tespit edilmiş olup hasta sayısının az olması nedeniyle sıklık olarak literature ile uyumlu görülmemiştir.

Hematopoetik kök hücrelerin klonal bir hastalığı olan yüksek risk MDS tedavisinde amaç, birçok kötü huylu hastalıkta olduğu gibi, kür sağlamak ve sağlanan kürün korunmasıdır. Hatta nüks ve progresyon potansiyeli yüksek olan başka hastalıklarda olduğu gibi tam kür sağlanması adına ardışık ve yoğun tedaviler planlanabilir ve planlanan bu tedavilerin toksisitesine bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite riskleri göze alınabilir. Son dönemlerde etkinliği gösterilmiş yeni ajanların MDS'de kullanılmasına karşın MDS'de ki tek tam kür şansı allojeneik hematopoetik kök hücre naklidir (Allo-HKHN)(13). Çalışmamızda dahil edilen hastaların ileri yaşta olması performans durumlarının uygun olması ve eşlik eden komorbid hastalıkları olması nedeniyle Allo-HKHN e yönlendirilemedi. Yüksek riskli olan bu hastaların hepsi hipometilize edici ajan ile tedavi edildi. DNA metilasyonunu azaltarak etki eden azasitidin ve desitabin kullanıldı. Hastaların tedavi sonrasında değerlendirilmesinde ortalama blast yüzdelerinde artış olduğu bazı hastalarda blast sayısının %20ler üzerine çıkarak AML'ye dönüşüm olduğu görüldü. MDS Dünya sağlık örgütünün sınıflamasına göre RAEB II li olguların ortalama sağkalımı 20 ay civarındadır (14). Bizim hastalarımızda genel sağkalım ortalama 23 ay olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak MDS hastalarında skorlama sistemleri önemini koruyup, yüksek riskli hastalarda tedavi gerekliliğini göstermektedir. Risk gruplarına göre tedavi zamanında başlayabilmelidir. Biz de kliniğimizdeki yüksek riskli MDS hastalarını inceleyerek tedavi ve sağkalım durumlarıyla ilgili olarak bilgi vermeyi amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011; 35(12): 1591-6.
2. Türk hematoloji derneği myelodiplastik sendrom kılavuzu 2015.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-405.
4. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22(3): 538-43.
5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi Ret al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25(23): 3503-10.
6. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120(12): 2454-65.
7. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglio E, Pietra D, Pascutto C et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in 41 primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 754-62.

8. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Valent P, Fonatsch C et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2005; 19(12): 2223-31.
9. Thol F, Friesen I, Damm F, Yun H, Weissinger EM, Krauter J et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2499-506.
10. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL et al. Cancer treatment and survivorship statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(4): 252-71.
11. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, Hop WC, Schipperus MR, Van Rhenen DJ. Quality of life measurement in patients with transfusion dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121(2): 270-4.
12. Jonas BA, Greenberg PL. MDS prognostic scoring systems – past, present, and future. *Best Pract Res Clin Haematol* 2015; 28(1): 3-13.
13. Hadman M, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for older patients with MDS. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014056.
14. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C. 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): 7594-603.

Sorumlu yazar

Tuğba ÇETİNTEPE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir
E mail: tugbacetin-tepe@gmail.com
Tel: 05059060150