



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA  
DNA METİL TRANSFERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN  
ETKİNLİK VE HEMATOLOJİK TOKSİSİTE  
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Esin AVŞAR**

**Antalya, 2014**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MYELODİSPLASTİK SENDROMLU HASTALARDA  
DNA METİL TRANSFERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN  
ETKİNLİK VE HEMATOLOJİK TOKSİSİTE  
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Esin AVŞAR**

**Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Ozan SALİM**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2014**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ender Terzioğlu ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ozan Salim'e, beraber acı tatlı çok şey paylaştığımız başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmasında bize yol gösteren ışık tutan Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Levent Ündar'a, verilerini kullanmama izin veren Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Naci Tiftik, Sayın Yrd. Doç. Dr. Anıl Tombak'a ve Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği eğitim sorumlusu Sayın Doç. Dr. Erdal Kurtoğlu ve Uzman Dr. Burak Deveci'ye, istatistiksel analizde emeği olan Uzman Dr. Tayfur Toptaş'a, tez verilerimin toplanmasında yardımcı olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı personeline, Hematoloji Bilim Dalı sekreterlerine ve hastane arşivi personeline teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Esmâ Avşar ve babam Fethi Avşar'a, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerim Hale ve Osman Avşar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Kısaltmalar Dizini</b>	v
<b>Tablolar Dizini</b>	vi
<b>Şekiller Dizini</b>	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
1.1.Giriş	1
1.2.Amaç	2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Myelodisplastik Sendrom	3
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji	3
2.1.2. Sınıflama	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik bulgular	7
2.1.4.1.Belirtiler	7
2.1.4.2. Klinik ve laboratuvar bulguları	7
2.1.4.3.Tanı	8
2.1.5. Prognoz	9
2.1.6.Tedavi	12
2.1.6.1. Destek tedaviler	13
2.1.6.2. Eritroid ve granülosit koloni stimule edici ajanlar	13
2.1.6.3. İmmünsüpresif ajanlar	14
2.1.6.4. İmmunmodülatör ajanlar	14
2.1.6.5. Hipometilasyon yapan ajanlar (azasitidin ve desitabin)	14
2.1.6.5.1. Azasitidin (5-azasitidin)	15
2.1.6.5.2. Desitabin (5-AZA-2'-deoksisitidin)	15
2.1.6.6. Kemoterapotikler	16
2.1.6.7. Hematopoitik kök hücre transplantasyonu (HKHT)	16
2.1.7. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	16

<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>19</b>
3.1.Hasta Seçimi	19
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi	19
3.3.İstatistiksel Analiz	20
3.3.1.Sonlanım noktaları ve tanımlar	20
3.3.2.Analizler	20
3.3.3. Sağkalım ve kümülatif insidans hesaplamaları	20
<b>4. BULGULAR</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>26</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>30</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>31</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>33</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>35</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ATG</b>	Antitimositglobulin
<b>AEAH</b>	Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<b>AML</b>	Akut myeloblastik lösemi
<b>AÜTF</b>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>HKHT</b>	Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
<b>IPSS</b>	IPSS International Prognostic Scoring System (Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi)
<b>KMML</b>	Kronik myelomonositik lösemi
<b>MDS</b>	Myelodisplastik sendrom
<b>MDS-U</b>	Sınıflandırılmayan ve izole delesyon 5q
<b>MÜTF</b>	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>RA</b>	Refrakter anemi
<b>RAEB-1</b>	Artmış blastlı refrakter anemi-1
<b>RAEB-2</b>	Artmış blastlı refrakter anemi-2
<b>RARS</b>	Halka sideroblastlı refrakter anemi
<b>RARS-T</b>	Trombositozun eşlik ettiği halka sideroblastlı refrakter anemi
<b>RCMD</b>	Birden fazla seride displazi içeren refrakter sitopeni
<b>RCUD</b>	Tek seride displazi içeren refrakter sitopeni
<b>RN</b>	Refrakter nötropeni
<b>RT</b>	Refrakter trombositopeni
<b>WPSS</b>	DSÖ Prognostik Puanlama Sistemi

## TABLOLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. FAB sınıflaması	4
2.2. 2008 DSÖ MDS sınıflaması	5
2.3. Myelodisplastik sendromda IPSS	9
2.4. IPSS risk gruplarında AML gelişimi (yıl)	9
2.5. IPSS risk gruplarında ortalama sağkalım (yıl)	10
2.6. Myelodisplastik sendromda IPSS-R	10
2.7. IPSS risk gruplarında ortalama sağkalım ve AML gelişimi (yıl)	11
2.8. Myelodisplastik sendromda WPSS	11
2.9. WPSS risk gruplarında ortalama sağkalım	11
2.10. WPSS risk gruplarında AML progresyonu	12
2.11. Modifiye IWG yanıt ölçütleri	17
2.12. Modifiye IWG'ye göre hematolojik iyileşme kriterleri	18
4.1. Klinik ve demografik özellikler	21
4.2. Tedavi sikluslarının dağılımı	21
4.3. Kemik iliği hücreliliği dağılımı	22
4.4. Sitogenetik dağılımı	22
4.5. IPSS, IPSS-R ve WPSS sınıflamasına göre hastaların risk dağılımı	22
4.6. Tedavi yanıtının karşılaştırılması	23
4.7. Siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit ihtiyacının dağılımı	23

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	1 yıllık AML'ye dönüşüm insidansı	24
4.2.	12 aylık genel sağkalım eğrisi	25



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1. Giriş

Myelodisplastik sendrom (MDS) inefektif eritropoez ve sitopeniler ile karakterize heterojen bir klonal kök hücre bozukluğudur. Dünyada sıklığı 100.000'de 5'dir. Görülme sıklığı yaş ile birlikte artar; tanıda ortalama yaş 65 yaş ve üzeridir.

MDS'li hastaların şikayet ve klinik bulguları genellikle periferik sitopenilerle ilgili olup hastalığa özgü değildir. Çoğu hasta asemptomatiktir ve başka bir nedenle yapılan kan sayımında nötropeni, anemi, trombositopeni veya üçünün birden saptanmasıyla tanıya yönelir. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, egzersiz intoleransı; trombositopeniye bağlı dişeti kanaması, hemoptizi, peteşi, purpura, nötropeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğuna bağlı ateş ve infeksiyonlar görülebilir.

MDS tanısı periferik kan ve kemik iliği aspirasyon yaymalarının hücresel displazi açısından değerlendirilmesi, kemik iliği biyopsisinde fibrozis, hücresellik ve hücre morfolojisinin değerlendirilmesi ve ek olarak kemik iliği aspirasyon örneğinde sitogenetik incelemeyle konulmaktadır.

MDS günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 yılında revize ettiği sınıflama sistemi ile sınıflandırılmaktadır. Prognoz kemik iliğindeki blast yüzdesine, periferik kandaki sitopeni görülen hücre serilerinin sayısına ve sitogenetik bozukluklara bağlıdır. Tedavi planını oluşturmak için geliştirilen çeşitli skorlama sistemlerinden biri olan IPSS (Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi, "International Prognostic Scoring System") en kolay ve yaygın kullanılan prognostik sistemdir.

MDS'nin heterojen bir hastalık grubu olması nedeni ile tedavisinde rutin bir yaklaşım yoktur. Uygun tedavi seçenekleri hasta ilişkili faktörler (hasta tercihi, hastanın performans durumu, yaş ve eşlik eden morbiditeler) ve hastalık ilişkili faktörlerden (sitogenetik durum, sitopenilerin sayısı, kemik iliği blast oranı ve transfüzyon ihtiyacı) etkilenir. Azasitidin ve desitabin, artmış blastlı refrakter anemi-1 (RAEB-1) ve artmış blastlı refrakter anemi-2 (RAEB-2) tedavisinde endikedir. Ayrıca diğer MDS alt tiplerinde eşlik eden sitogenetik kötü risk, ağır

dishematopoez, yoğun enfeksiyonlarla seyreden lökopeni, kanamalara neden olabilecek trombositopeni ve transfüzyonlarla düzeltilemeyen derin refrakter anemi hallerinde de endikedir.

## **1.2. Amaç**

Bu çalışmanın amacı MDS RAEB-1 ve MDS RAEB-2 tanılı hastalarda DNA Metil Transferaz inhibitörlerinin (Azasitidin ve Desitabin) etkinlik, hematolojik toksisite ve transfüzyon gereksinimi açısından retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Myelodisplastik Sendrom**

#### **2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji**

MDS inefektif eritropoez sonucu kemik iliğinde displastik değişiklikler ve ilerleyici sitopenilerle karakterize heterojen bir klonal kök hücre bozukluğudur. Hastalarda değişik oranlarda eritrosit, trombosit ve olgun nötrofil yapımında azalma vardır. Sitopeniler klinik olarak anemi bulguları, kanama yatkınlığı ve artmış enfeksiyon riskiyle sonuçlanır.

İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte risk yaşla artar. 50 yaşın altında çok ender ortaya çıkar. Ortanca tanı yaşı 65 yaş ve üzeridir. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülmektedir (1).

MDS primer bir hastalık olarak görülebileceği gibi (primer MDS) benzen başta olmak üzere çeşitli kimyasal ajanlara maruziyet (2), radyasyon, toksinler, alkilleyici ajanlarla tedavi sonrası da ortaya çıkabilir (sekonder MDS).

#### **2.1.2. Sınıflama**

Periferik kandaki sitopeni sayısına, morfolojik özelliklere, kemik iliğindeki blast oranına ve kemik iliğinin sitogenetik özelliklerine bakılarak çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. İlk olarak 1976 yılında Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) grubu kronik myelomonositik lösemi (KMML) ve artmış blastlı refrakter anemi için tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler 1982 yılında revize edilerek MDS'yi akut myeloblastik lösemi (AML)'den ayıran ilk tanı ve sınıflama rehberi oluşturulmuştur (3,4).

FAB sisteminde kemik iliğindeki myeloblast yüzdesi, halka sideroblast yüzdesi ve periferik kandaki monosit sayısı kriter alınır (3). Bu kriterlere göre 5 farklı MDS alt grubu tanımlanmıştır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** FAB sınıflaması.

TİP *	Kİ blast %	Kİ ringed sideroblast %	Periferik kan blast %	Periferik kan monositöz (>1000/mm <sup>4</sup> )	AML'ye transformasyon %
RA	<5	<15	0	Nadir	10
RARS	<5	>15	0	Nadir	5
RAEB	5-20	Değişken	1-4	Nadir	45
RAEB-t	21-29	Değişken	5-29	Değişken	60
KMML	>20	Değişken	Değişken	Artmış	15

\*RA: Refrakter anemi,

RARS: Halka sideroblastlı refrakter anemi,

RAEB: Artmış blastlı refrakter anemi,

RAEB-T: Transformasyonlu artmış blastlı refrakter anemi,

KMML: Kronik myelomonositik lösemi.

FAB sınıflaması AML'ye dönüşüm oranını öngörmeye başarılı olmakla birlikte, prognozu tahmin etmede çok fazla yarar sağlamamaktadır (5). 2001 yılında DSÖ, FAB sınıflandırmasını düzenleyerek kriterlerde değişiklik yapmış ve 2008 yılında revize etmiştir (6,7). 2008 DSÖ sınıflamasına göre MDS 7 alt gruba ayrılmıştır (Tablo 2.2).

2008 DSÖ sınıflamasında kemik iliğinde <%5 blast olsa bile, periferik kanda %2-4 blast olan vakalar RAEB-1, kemik iliğinde %10-19 blast, periferik kanda %5-19 blast olan veya Auer rod olan vakalar RAEB-2 kabul edilmektedir. RARS-T ve KMML myelodisplastik/myeloproliferatif hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. KMML iki gruba ayrılmıştır. KMML-1'de blast ve promonositlerin toplamı perifer kanda <%5, kemik iliğinde <%10 iken, KMML-2'de periferik kanda >%5, kemik iliğinde >%10'dur (8).

Bu sınıflamada RA ve RARS sadece eritroid seriyeye sınırlı displastik değişiklikleri içermektedir. Bu hastalarda sağ kalım uzundur ve lösemiye dönüşüm riski düşüktür. RCMD kemik iliğinde iki veya daha fazla hücre dizisinde displastik değişikliklerin gözlemlendiği, %5'ten daha az blastlı olan olguları tanımlar. Halka sideroblastlar bulunabilir. Bu hastalarda sağ kalım RA ve RARS olgularına göre daha kısadır. İzole del (5q) sendromu ise sağ kalım süreleri göreceli olarak daha uzun olan ve 5. kromozomun uzun kolunda delesyon (5q) bulunan hastaları kapsamaktadır (8,9).

**Tablo 2.2.** 2008 DSÖ MDS sınıflaması.

Hastalık *	Periferik Kan Bulguları	Kemik İliği Bulguları
RCUD RA RN RT	Tek veya iki seride sitopeni Blast yok veya <%1	Blast< %5 Halka sideroblast<%15 Tek bir seride displazi(+); Etkilenen myeloid seride >%10 displazi
RARS	Anemi (+) Blast yok	Blast<%5 Halka sideroblast>%15 Sadece eritroid displazi(+)
RCMD	Sitopeni(ler) Blast yok veya <%1 Auer cisimciği yok Monosit <1000mm <sup>3</sup>	Blast<%5 +/- %15 Halka sideroblast Auer cisimciği yok İki veya daha fazla myeloid seride>%10 displazi(+)
RAEB-1	Sitopeni(ler) Blast<%5 Auer cisimciği yok Monosit<1000mm <sup>3</sup>	Blast %5-9 Auer cisimciği yok Tek veya daha fazla seride displazi(+)
RAEB-2	Sitopeni(ler) Blast %5-19 Auer cisimciği(+) Monosit<1000mm <sup>3</sup>	Blast %10-19 Auer cisimciği (+) Tek veya daha fazla seride displazi(+)
MDS-U	Sitopeni(ler) Blast<%1	Blast<%5 Bir veya daha fazla myeloid seride<%10 displazi(+) MDS'i akla getirecek tekrarlayan kromozom anomalilerinin olması
İzole del(5q)	Anemi(+) Blast<%1 veya yok Normal veya artmış trombosit sayısı	Blast<%5 Auer cisimciği yok Hipolobüle çekirdekli normal veya artmış sayıda megakaryositler Sitogenetik olarak izole del(5q) anomalisi

\*(RCUD) tek seride displazi içeren refrakter sitopeniler, (RA) refrakter anemi, (RN) refrakter nötropeni, (RT) refrakter trombositopeni, (RARS) Halka sideroblastlı refrakter anemi, (RCMD) birden fazla seride displazi içeren refrakter sitopeni, (RAEB-1) artmış blastlı refrakter anemi-1, (RAEB-2) artmış blastlı refrakter anemi-2, (MDS-U) sınıflandırılmayan ve izole delesyon 5q

### 2.1.3. Patogenez

MDS patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Tek bir hematopoietik kök hücrede meydana gelen çoklu mutasyonlar morfolojik displazi ve ineffektif eritropoezle sonuçlanarak MDS klonunun oluşmasına yol açmaktadır (10,11).

Başlatıcı mutasyon bilinmemekle birlikte vakaların birçoğunda SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2 ve U2AF35 gibi RNA uç-birleştirme mekanizmalarında tekrarlayan mutasyonlar tanımlanmıştır (12,13). SRSF2 gen mutasyonu MDS'li hastaların %15'inde görülür ve kötü prognoz nedenidir (14). RARS ve RARS-T (trombositozun eşlik ettiği halka sideroblastlı refrakter anemi) hastalarının %60-80'inde SF3B1 geninde somatik mutasyon saptanmıştır (15,16). Ribozomal proteinleri özellikle RPS14'ü kodlayan genlerdeki mutasyonlar İzole del(5q) sendromundan sorumlu tutulmaktadır (17).

MDS genomlarında bozulmuş DNA metilasyonu mevcuttur. Altta yatan neden net olarak anlaşılamamakla birlikte, çalışmalarda DNA metilasyonunda direkt ya da indirekt olarak görevli TET-2, IDH1 ve IDH2 gibi enzimleri kodlayan genlerde mutasyon saptanmıştır (18).

MDS'li hastaların siklosporin, antitimositglobulin (ATG) gibi immunsupresif ajanlara yanıt vermesi, immun sistem anomalilerinin MDS'teki myelosupresyon ve kemik iliği hiposelüleritesine yol açabileceğini göstermektedir. Bu özellikle HLA-DR 15 varlığında ve düşük riskli genç hastalarda görülmektedir (19,20).

Kemik iliğinde normal ve malign hücrelerin birlikte bulunması, kemik iliğindeki mikro-çevresel bozukluklar, otoimmünite aracılığıyla olan kemik iliği baskılanması, sitokin sinyal anomalileri gibi pek çok faktörün bir arada olması ve MDS'e ait sabit hücre dizilerinin olmaması hastalık patogenezi çalışmalarını zorlaştırmaktadır (21).

#### **2.1.4. Klinik bulgular**

##### **2.1.4.1. Belirtiler**

MDS'li hastaların başvuru sırasındaki şikayet ve klinik bulguları genellikle inefektif eritropoez sonucu gelişen periferik sitopenilerle ilgili olup hastalığa spesifik değildir. Çoğu hasta asemptomatiktir ve başka bir nedenle yapılan kan sayımında nütropeni, anemi, trombositopeni veya üçünün birden saptanmasıyla tanıya yönelinir.

Anemi en sık görülen bulgudur. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, egzersiz intoleransı gelişebilir (22). Nütropeni ve granulosit disfonksiyonu sonucu infeksiyonlar ve ateş görülebilir (23,24). Trombosit düşüklüğüne bağlı olarak dişeti kanaması, burun kanaması, peteşi, ekimoz görülebileceği gibi, gastrointestinal ve genitoüriner sistem kanaması ve intrakraniyal kanamalar gibi daha ciddi ve hayatı tehdit edici kanamalar da doktora başvuru sebeplerindedir (24).

##### **2.1.4.2. Klinik ve laboratuvar bulguları**

Fizik muayene bulguları hastalığa özgü değildir. Hastalarda anemiye bağlı solukluk, taşikardi, apeks ve sternum sol kenarı boyunca duyulan sistolik üfürüm; trombositopeniye bağlı peteşi purpura görülebilir (25). Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenomegali beklenen bulgular değildir.

Otoimmün bulgular ender de olsa görülebilir ve hastalığın seyrini karmaşık hale getirir (26). En sık kutanöz vaskülit ve monoartiküler artrit görülür (27). Perikardit, plevral efüzyon, deri ülserasyonları, myozit, periferik nöropati diğer gözlenen bulgulardır (28,29,30).

MDS tanısı periferik kan ve kemik iliği aspirat yaymalarının hücreyel displazi açısından morfolojik olarak değerlendirilmesi, kemik iliği biyopsisi ile infiltratif hastalık incelemesi, fibrozis, selülarite, morfolojinin değerlendirilmesi ve sitogenetik incelemeyle konulmaktadır.

Periferik kan yaymasında anemi en sık görülen bulgu olup, genellikle normositik veya makrositiktir (31). Hastaların %5'inden azında başvuru sırasında izole nütropeni, izole trombositopeni veya izole monositoz saptanır (32). Sitoskeletal protein bozukluklarına bağlı ortaya çıkan gözyaşı hücreleri,

stomatositler, akantositler, diseritropoez sonucu ortaya çıkan çekirdekli eritrositler, bazofilik noktalanma ve Howell-Jolly cisimcikleri eritrositlerde görülen diğer periferik yayma bulgularıdır (33,34,35). Bunun dışında nötrofillerde hipersegmentasyon, hiposegmentasyon, hipogranülasyon, pseudo Pelger-Huet anomalisi (36), dev, agranüler veya hipogranüler trombositler de periferik kanda görülebilir.

Kemik iliği genellikle hiperselüler veya normoselülerdir. Nadir olarak hiposelülarite görülebilir. Kemik iliği 60 yaş altında <%30, 60 yaş ve üzerinde <%20 ise hiposelüler olarak kabul edilir (37).

#### **2.1.4.3. Tanı**

Sitogenetik inceleme ile MDS tanısı konabilir, sınıflama ve risk saptaması yapılabilir (38). Klinik ve laboratuvar bulguları MDS ile uyumlu olup, morfolojik bulguları uyumlu olmasa da spesifik klonal kromozomal anormalliklerin varlığı ile muhtemel MDS tanısı konabilir. Primer MDS'lerin %30-50'sinde, sekonder MDS'lerin %80'inde klonal sitogenetik bozukluklar saptanmıştır (39,40). Kromozom kayıpları gözlenen kromozomal anormalliklerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Total kromozom kayıpları esas olarak 7. kromozom ve daha az oranda diğer kromozomlarda (5, 17, 21, X) görülür. Kısmi kromozom kayıpları arasında en fazla gözlenen del(5q)'dur. Bunu sırasıyla del(20q), del(11q) ve del(7q) izler. En az görülen del(13q)'dur. MDS'de en az gözlenen kromozom bozukluğu translokasyonlar olup, en çok kromozom 1, 3, 5, 7 ve 17'yi ilgilendiren dengeli olmayan translokasyonlar saptanır. Kromozom kazançlarından en sık rastlanan trizomi 8 olup, bunu trizomi 11 ve trizomi 21 izler. Üç veya daha fazla sayıda klonal kromozomal anormallik varlığı kompleks karyotip olarak isimlendirilir. Olguların %15'inde görülebilmektedir (40).

Kemik iliğinde displazi, halka sideroblastlar, artmış myeloblastlar ve karakteristik sitogenetik anormallikler varsa MDS tanısı konabilir. Bununla birlikte kemik iliğinde sadece tek seride displazi var, tekrarlayıcı sitogenetik anormallikler, periferik kan ve/veya kemik iliğinde blast artışı yok ve kemik iliğinde halka sideroblastlar eritroid prekürsörlerin %15'inden az ise bu grup hastalar, MDS tanısı konmadan önce en az 6 aylık bir takip sürecine alınmalı ve bu sürecin sonunda tekrar değerlendirilmelidir (7).



### 2.1.5. Prognoz

MDS’de prognoz, kemik iliğindeki blast yüzdesine ve periferik kandaki sitopeni görülen hücre serilerinin sayısına ve sitogenetik bozukluklara bağlıdır. MDS tanı ve sınıflamasının ardından tedavi planını oluşturmak için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. MDS hastalarında kullanılan 3 temel prognostik sistem mevcuttur: IPSS, Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS-R), DSÖ Prognostik Puanlama Sistemi (WPSS). IPSS en kolay ve en yaygın kullanılan prognostik sistemdir (41) (Tablo 2.3). IPSS’de 5 ayrı risk grubundaki hastaların sağkalımı ve lösemik transformasyonu değerlendirilmektedir (Tablo 2.4 ve Tablo 2.5) (42).

**Tablo 2.3.** Myelodisplastik sendromda IPSS.

Değişken	0	0,5	1	1,5	2
<i>Kemik iliği blast(%)</i>	<5	5-10	--	11-20	21-30
<i>Karyotip*</i>	İyi	Orta	Kötü		
<i>Sitopeniler**</i>	0-1	2-3			
IPSS risk grubu	Skor				
<i>Düşük</i>	0				
<i>Orta-1</i>	0,5 - 1				
<i>Orta-2</i>	1,5 - 2,0				
<i>Yüksek</i>	2,5 - 3,5				

\*: **İyi:** Normal, del(5q), del(20q), -Y.

**Kötü:** Kromozom 7 anomalisi, Kompleks (>2) anormallikler

**Orta:** Diğer anormallikler

\*\* : Hemoglobin <10 g/dl, Nötrofil sayısı <1.8 x 10<sup>9</sup>/L, Trombosit sayısı <100 x 10<sup>9</sup>/L

**Tablo 2.4.** IPSS risk gruplarında AML gelişimi (yıl).

Yaş	Düşük	Orta-1	Orta-2	Yüksek
≤60 yaş	>9,4	6,9	0,7	0,2
>60 yaş	9,4	2,7	1,3	0,2
≤70 yaş	>9,4	5,5	1,0	0,2
>70 yaş	>5,8	2,2	1,4	0,4
<b>Ortalama</b>	<b>9,4</b>	<b>3,3</b>	<b>1,1</b>	<b>0,2</b>

**Tablo 2.5.** IPSS risk gruplarında ortalama sağkalım (yıl).

Yaş	Düşük	Orta-1	Orta-2	Yüksek
≤60 yaş	11,8	5,2	1,8	0,3
>60 yaş	4,8	2,7	1,1	0,5
≤70 yaş	9,0	4,4	1,3	0,4
>70 yaş	3,9	2,4	1,2	0,4
<b>Ortalama</b>	<b>5,7</b>	<b>3,5</b>	<b>1,2</b>	<b>0,4</b>

IPSS tedavi uygulanmamış MDS tanılı erişkin hastalarda prognoz değerlendirilmesi için önemli bir standarttır. IPSS'i geliştirmek için, uluslararası kuruluşlardan MDS hasta veritabanları analiz için birleştirildi. Takip eden yıllarda IPSS güncellenerek Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS-R) oluşturuldu. IPSS-R tedavi edilmemiş MDS hastalarının klinik sonuçlarını tahmin etmek için ve klinik araştırmaların tasarımı ve analizi için yararlı bir skorlama sistemidir (Tablo 2.6 ve 2.7.) (43).

**Tablo 2.6.** Myelodisplastik sendromda IPSS-R.

Değişken	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Kemik iliği blast (%)</b>	≤ 2	--	>2 - <5	--	5-10	>10	--
<b>Sitogenetik*</b>	Çok iyi	--	İyi	--	Orta	Kötü	Çok kötü
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	≥ 10	--	8 - <10	<8	--	--	--
<b>Trombosit (bin/mm<sup>3</sup>)</b>	≥ 100	50-<100	<50	--	--	--	--
<b>Mutlak nötrofil Sayısı</b>	≥ 0,8	<0,8	--	--	--	--	--
<b>IPSS-R Risk Grubu</b>	<b>Skor</b>						
Çok Düşük	≥ 1,5						
Düşük	> 1,5-3						
Orta	> 3-4,5						
Yüksek	> 4,5-6						
Çok Yüksek	> 6						

\*:**Çok İyi:** del(11q), -Y.

**İyi:** Normal, del(5q), del(12p), del(20q), çift del(5q)

**Orta:** del (7q), +8, +19, i(17q), veya diğer tek veya çift bağımsız klonlar

**Kötü:** -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), çift -7/del(7q), kompleks: 3 anormallik

**Çok Kötü:** Kompleks >3 anormallik

**Tablo 2.7.** IPSS risk gruplarında ortalama sağkalım ve AML gelişimi (yıl).

IPSS-R Risk Kategorisi	Ortalama Sağkalım (yıl)	AML Gelişimi (yıl)
Çok Düşük	8,8	--
Düşük	5,3	10,8
Orta	3	3,2
Yüksek	1,6	1,4
Çok Yüksek	0,8	0,7

DSÖ sınıflaması baz alınarak yapılan WPSS'de 5 ayrı risk grubundaki hastaların sağkalımı ve lösemik transformasyonu değerlendirilmektedir (Tablo 2.8, 2.9. ve Tablo 2.10) (44,45,46).

**Tablo 2.8.** Myelodisplastik sendromda WPSS.

Değişken	0	1	2	3
WHO kategorisi	RA, RARS, del(5q)	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotip *	İyi	Orta	Kötü	-
Şiddetli anemi **	Yok	Var	-	-
WPSS risk grubu		Skor		
Çok düşük		0		
Düşük		1		
Orta		2		
Yüksek		3-4		
Çok yüksek		5-6		

\*: İyi: Normal, del(5q), del(20q), -Y. Kötü: Kompleks (>2) anormallikler, kromozom 7 anormalliği.

Orta: Diğer anormallikler

\*\* : Orijinal kriter olan transfüzyon gerekliliği, şiddetli anemi ile değiştirilmiştir (Erkeklerde Hb<9g/dl, kadınlarda Hb<8 g/dl).

**Tablo 2.9.** WPSS risk gruplarında ortalama sağkalım.

Risk Grup	Ortanca Sağkalım (ay)
Çok düşük	141
Düşük	66
Orta	48
Yüksek	26
Çok yüksek	9

**Tablo 2.10.** WPSS risk gruplarında AML progresyonu.

AML Progresyon Kümülatif olasılığı (%)	Çok Düşük Risk	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk
2 Yıl	%3	%6	%21	%38	%80
5 Yıl	%3	%14	%33	%54	%84

MDS prognoz tayininde IPSS skorlaması daha basit ve objektif olduğu için öncelikle tercih edilmesi gereken skorlama sistemidir. Hasta IPSS skorlama sisteminde düşük-orta riskli olarak saptandıysa bu düşük-riskin WPSS ile de doğrulamasının yapılması uygundur. IPSS ile orta-yüksek veya yüksek riskli saptanan hastalara ise WPSS ile doğrulama yapmaya gerek yoktur. Bu hastalar doğrudan yüksek riskli kabul edilmelidir (5).

Prognoz skorlama sistemine dahil edilmemiş olan ileri yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, fazla transfüzyon ihtiyacının olması, yüksek serum ferritin düzeyi, hastanın ECOG performans skorunun yüksek olması, kemik iliği fibrozisi, immunfenotiplemede HLA-DR, CD13, CD45, CD34'ün yüksek ekspresyonu ve CD11b'nin düşük ekspresyonu da prognozu kötü etkileyen faktörler arasındadır (41,47,48).

### 2.1.6. Tedavi

MDS hastaları semptomatik anemi, enfeksiyon, kanama ve akut myeloid lösemiye transformasyon riskiyle karşı karşıyadırlar. MDS'nin progresyonu sonucu gelişen akut myeloid lösemi genellikle tedaviye yanıt vermemektedir. Düşük riskli MDS hastaları AML'ye progresyondan daha çok kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen komplikasyonlardan dolayı kaybedilmektedir.

MDS tedavisi DSÖ sınıflaması ve prognostik değere göre planlanmalıdır. En önemli tedavi amacı hastanın sağ kalımını uzatmaktır. Diğer tedavi hedefleri; transfüzyon ihtiyacının azaltılması, enfeksiyonların azaltılması ve kontrolü, lösemiye dönüşümün geciktirilmesidir. Genç ve performansı iyi olan hastalarda uzun dönem sağ kalım için en iyi tedavi yöntemi allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonudur (HKHT). Eritrosit, trombosit transfüzyonları ve antibiyotikler genel olarak destek tedavisini oluştururken; şelasyon tedavileri,

eritroid ve granulosit koloni uyarıcı ajanlar, antitimosit globülin (ATG) ve siklosporin gibi immunsupresif ajanlar, lenalidomid gibi immun modülatör ajanlar ve hipometile edici ilaçlar diğer tedavi seçenekleri arasındadır (49).

IPSS'e göre düşük risk ve orta 1 risk grubuna dahil hastalar düşük riskli MDS olarak kabul edilmekte ve bu hastalar primer olarak destekleyici tedaviler, eritroid ve granulosit koloni uyarıcı ajanlar, immunsupresif ilaçlar, DNA hipometilasyon yapan ajanlar veya lenalidomid gibi immun modülatör ilaçlarla tedavi edilmelidir (50).

IPSS'e göre orta 2 risk, yüksek risk ve seçilmiş orta 1 risk grubundaki (kompleks sitogenetik bozukluk, tedaviye sekonder MDS ve ağır sitopenisi olup standart tedaviye yanıt vermeyenler) yüksek riskli hastalara uygun vericileri varsa allojenik HKHT yapılmalıdır. Uygun vericisi olmayan ve allojenik HKHT'ye uygun olmayan hastalar ise primer olarak destek tedavisi, hipometile edici ajanlar veya düşük doz kemoterapi ile tedavi edilmelidir (50).

#### **2.1.6.1. Destek tedaviler**

Destek tedavisi semptomatik anemi için ışınlanmış eritrosit süspansiyon transfüzyonu, kanama ile giden trombositopeniler için ışınlanmış random ya da aferezli trombosit süspansiyon transfüzyonu, infeksiyonlar için antibiyotik tedavilerini ve en az 1 yıl yaşam beklentisi olan transfüzyon bağımlı MDS hastalarında demir şelasyon tedavilerini içermektedir (51,52). Ülkemizde demir şelasyon tedavisi için onay almış ajanlar deferroksamin ve deferasiroks'tur. Bu ajanlara serum ferritin düzeyi > 1000 mcg/L veya 20 ünite eritrosit transfüzyonu sonrasında başlanmalı ve tedavi sırasında böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri rutin olarak izlenmelidir (52). Düşük trombosit sayısı ile birlikte kanama eğilimi olan hastalarda antifibrinolitik traneksamik asit de destek tedavisi için kullanılabilir ilaçlardır (51).

#### **2.1.6.2. Eritroid ve granülosit koloni stimule edici ajanlar**

Eritrosit, nötrofil ve trombosit sayısı düşük ise sitopeni ile ilişkili semptomların düzelmesi ve komplikasyonların önlenmesinde, kemik iliğindeki prekürsör hücrelerin stimülasyonunu sağlayan büyüme faktörleri yararlı

olabilmektedir. Hastada hemoglobin düzeyine bakılmaksızın semptomatik anemi varsa eritropoez stimule edici ilaçlar kullanılabilir.

Eritropoez stimule edici ajan tedavisine karar verirken serum eritropoietin düzeyi ve aylık transfüzyon gereksinimine bakılmaktadır. Hastalar, serum eritropoietin düzeyi < 500U/l ve/veya eritrosit transfüzyon ihtiyacı ayda 2 ünitenin altında ise eritroid stimule ajanlardan fayda görürler (53). Ülkemizde eritropoezi stimule edici ilaç olarak eritropoietin ve darbopoietin kullanılmaktadır. Granülosit koloni stimule edici faktörler nötropenik hastaların %75-90'ında granülosit üretimini düzeltir. Az sayıdaki randomize çalışmada, nötropenik hastaların tedavisinde granülosit koloni stimule edici ajan tedavisinin hastalığın progresyonunu kötü yönde etkilemeden enfeksiyonların sıklığında anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (54,55).

#### **2.1.6.3. İmmünsüpresif ajanlar**

ATG ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar semptomatik veya transfüzyon bağımlı anemi, trombositopeni veya nötropeninin eşlik ettiği refrakter anemili veya çoklu dizide displazili refrakter sitopenili düşük riskli MDS hastalarında kullanılmaktadır (51,56). HLA-DR15(+) olanlar, flow sitometride PNH(+) hücre klonu saptanan hastalar, kemik iliğinde hiposelülaritesi olanlar ve genç hastalar immünsüpresif tedaviye daha iyi yanıt vermektedirler (56,57).

#### **2.1.6.4. İmmunmodülatör ajanlar**

Lenalidomid; düşük ve orta risk grubunda transfüzyon bağımlı anemisi, semptomatik nötropenisi ve trombositopenisi olan hastalarda, transfüzyon bağımlı anemiyle birlikte eritropoietin düzeyi>500 mU/ml olup, immünsüpresif tedaviye uygun olmayan hastalarda ve izole ve/veya diğer sitogenetik anormalliklerin eşlik ettiği 5q delesyonlu hastalarda kullanılmaktadır (58,59). Kreatinin klirensi düşük olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Ciddi nötropeni ve trombositopeni durumunda lenalidomidin kesilmesi gerekir (59).

#### **2.1.6.5. Hipometilasyon yapan ajanlar (azasitidin ve desitabin)**

DNA metilasyonu DNA metil transferaz'ın görev aldığı bir post replikatif mekanizmadır. DNA hipometilasyonu yapan ajanlar MDS'te bozulmuş olan DNA

metilasyonunu hedef alarak tümör supresör genlerin aktivasyonu, sessiz genlerin transkripsiyonu ve hücre farklılaşmasının indüklenmesiyle hastaların en az %50'sinde hematolojik cevap sağlamaktadırlar (60). Her iki ilaç da FDA (Food and Drug Administration)'dan onay almıştır.

#### **2.1.6.5.1. Azasitidin (5-azasitidin)**

Azasitidin DNA hipometilasyonu yaparak antineoplastik etki gösteren bir pirimidin nükleozid analogudur (61). Kemik iliğindeki anormal hematopoietik hücreler üzerine direkt sitotoksik etkisi de bulunmaktadır (62). Özellikle yüksek riskli MDS hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (62). Fenaux ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 klinik çalışmada azasitidin konvansiyonel tedavi rejimleriyle karşılaştırılmış ve orta-2 ve yüksek riskli hastalarda azasitidin genel sağkalımı arttırdığı görülmüştür (63).

Azasitidin 75 mg/m<sup>2</sup> cilt altına 7 gün boyunca 28 günlük sikluslar şeklinde uygulanmaktadır. 1-2 siklus sonrası yanıt nadir olmakla birlikte progresyon yoksa 4-6 kür sonra yanıt değerlendirilir. Tam yanıt alınan hastalarda 6-8 kür sonra tedavinin devamına tartışılarak karar verilmelidir (51).

#### **2.1.6.5.2. Desitabin (5-AZA-2'-deoksisitidin)**

DNA metilasyonunu inhibe ederek antineoplastik etki gösteren diğer bir pirimidin nükleosid analogudur (61). Özellikle yüksek riskli MDS hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (62). Desitabin ve destek tedavisini karşılaştıran bir faz 3 çalışmada desitabin verilen hastalarda destekleyici bakım verilen hastalara göre lösemik transformasyon veya ölüme kadar geçen sürede anlamlı derecede artış saptanmıştır (64).

Desitabin her 6 haftada bir 3 gün, 8 saatte bir olmak üzere 15 mg/m<sup>2</sup> intravenöz infüzyon ve son yıllarda 20 mg/m<sup>2</sup>/gün 5 ardışık gün boyunca 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. 4 siklus sonra yanıt değerlendirmesi yapılır. Hematolojik düzelme olmasa bile progresyon oluncaya kadar tedaviye devam edilmelidir (51).

#### **2.1.6.6. Kemoterapotikler**

Genç, yüksek risk grubunda olup allojenik HKHT için uygun vericisi olmayan ya da kök hücre nakline uygun olmayan hastalara, AML benzeri yoğun kombinasyon kemoterapi tedavileri verilebilir. Yaşlı ya da performans skoru düşük olup yüksek yoğunlukta tedavi için uygun olmayan vakalarda ise melfalan ve düşük doz sitozin arabinozid tedavisi denenebilir (49,50,51).

#### **2.1.6.7. Hematopoitik kök hücre transplantasyonu (HKHT)**

MDS için tek küratif tedavi seçeneği allojenik HKHT'dır. Allojenik HKHT ile hastaların %40'ında başarı sağlanmakla birlikte, tedaviye bağlı mortalite %30-40 arasında değişmektedir. Hastalarının çoğunun ileri yaşta tanı alması ve uygun donör sayısının az olması nakil şansını azaltmaktadır. Yüksek risk grubundaki genç hastalara eğer uygun donörleri varsa tanı aldıkları ilk bir yıl içerisinde allojenik HKHT yapılmalıdır (65,66).

#### **2.1.7. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi**

MDS klinik özellikleri, patolojik özellikleri ve sitogenetik anormallikler açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenlik tedaviye yanıtın değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. 2000 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (IWG, "International Working Group") MDS tedavisine yanıtı değerlendirmek için 4 temel ölçüt belirledi. Bu ölçütler hastalığın doğal seyrini değiştirmek, hematolojik düzelme, sitogenetik yanıt ve yaşam kalitesindeki iyileşmedir. Bu kriterler aynı grup tarafından 2006 yılında revize edilmiştir (67) (Tablo 2.11 ve Tablo 2.12).



**Tablo 2.11.** Modifiye IWG yanıt ölçütleri.

<b>Kategori</b>	<b>Yanıt Ölçütleri</b>
<b>Tam Yanıt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tüm hücre dizilerinde normal maturasyonla birlikte kemik iliğinde <math>\leq 5\%</math> miyeloblast, sebat eden displazi belirtilecek</li><li>• Çevre kanında:<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Hb <math>\geq 11</math> g/dl</li><li>➢ Trombositler <math>\geq 100000/\text{mm}^3</math></li><li>➢ Nötrofiller <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math></li><li>➢ Blastlar <math>\%0</math></li></ul></li></ul>
<b>Kısmi Yanıt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tedaviden önce anormal olanların tümünün düzelmesi dışında:</li><li>• Kemik iliği blastlarında tedavi öncesine göre <math>\geq 50\%</math>'nin üzerinde bir düşüş görülmesine karşın hala <math>&gt; 5\%</math> olması</li><li>• Selülarite ve morfoloji gerekli değil</li></ul>
<b>Kemik İliği Tam Yanıt</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemik iliği <math>\leq 5\%</math> miyeloblast ve tedavi öncesine göre <math>\geq 50</math> azalma</li><li>• Çevre kanı: Eğer hematolojik düzelmeler olarak yanıt var ise, kemik iliği tam yanıtına eklenmelidir.</li></ul>
<b>Stabil Hastalık</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En az, kısmi yanıt elde edilmemiş, fakat 8 hafta sonunda ilerleme bulguda da yok.</li></ul>
<b>Başarısızlık</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tedavi öncesinde MDS alt tipinde ilerleme/ ya da blast yüzdesinde artış, sitopenilerin derinleşmesi ile hastalığın ilerlemesi ya da tedavi sırasında ölüm</li></ul>
<b>Hastalık İlerlemesi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blastlarda <math>\geq 50\%</math> artış</li><li>• Aşağıdakilerden herhangi biri<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Nötrofil veya trombositlerde maksimum yükselmeden sonra en az <math>50\%</math> azalma</li><li>➢ Hb 'de 2 g/dl'den fazla düşmesi</li><li>➢ Transfüzyon bağımlılığı</li></ul></li></ul>
<b>Tam/Kısmi Yanıt Sonrası Nüks</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aşağıdakilerden en az biri:<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Kemik iliğindeki blast yüzdesinin tedavi öncesine dönmesi</li><li>➢ Nötrofil ve trombositlerde maksimum yükselmeden sonra en az <math>50\%</math> azalma</li><li>➢ Hb düzeyinde 1,5 gr/dl'den fazla düşüş</li><li>➢ Transfüzyon bağımlılığının olması</li></ul></li></ul>
<b>Yaşam Süresi</b>	<p>Son noktalar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Genel sağkalım: Herhangi bir nedenle ölüm</li><li>• Olaysız sağkalım: Başarısızlık/ Herhangi bir nedenle ölüm</li><li>• İlerlemesiz (Progresyonsuz) sağkalım: MDS'den ölüm/ hastalık ilerlemesi (progresyonu) olması</li><li>• Spesifik ölüm nedeni: MDS ile ilişkili ölüm</li></ul>

**Tablo 2.12.** Modifiye IWG'ye göre hematolojik iyileşme kriterleri.

<b>Hematolojik İyileşme</b>	<b>Yanıt Ölçütleri (En az 8 hafta yanıtı olmalı)</b>
<b>Eritroid Yanıt</b> (Tedavi öncesi Hb < 11 g/dl)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hb'deki artış <math>\geq 1,5</math> g/dl</li><li>• Tedavi öncesi 8 haftada transfüzyon mutlak sayısı ile karşılaştırıldığında en azından 4 eritrosit transfüzyonu/ 8 haftadan daha az transfüzyon yapıldığının gösterilmesi. (Eritrosit transfüzyonu değerlendirildiğinde sadece Hb &lt; 9 g/dl iken verilenler dikkate alınmalıdır.)</li></ul>
<b>Trombosit Yanıtı</b> (Tedavi öncesi < 100.000/mm <sup>3</sup> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Başlangıç trombosit sayısı &gt; 20.000/ mm<sup>3</sup> olanlar için mutlak artışın <math>\geq 30\ 000</math>/mm<sup>3</sup> olması</li><li>• En azından %100 artış ve &lt;20.000/ mm<sup>3</sup>'den &gt;20.000/mm<sup>3</sup>'e artışlar olması</li></ul>
<b>Nötrofil Yanıtı</b> (Tedavi öncesi < 1000/mm <sup>3</sup> )	<ul style="list-style-type: none"><li>• En azından %100 artış ve mutlak artışın &gt;500 mm<sup>3</sup> olması</li></ul>
<b>Hematolojik iyileşmeden sonra nüks/ ilerleme</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En azından aşağıdakilerden birinin olması:<ul style="list-style-type: none"><li>* Hb de <math>\geq 1,5</math> g/dl azalma</li><li>* Transfüzyon bağımlılığı</li><li>* Nötrofil veya trombositlerde maksimum yanıt düzeyinden en azından %50 azalma</li></ul></li></ul>

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AEAH) ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Hastanesi Hematoloji kliniklerinde takip edilen RAEB-1 ve RAEB-2 tanılı, 18 yaş ve üstü, birinci basamak azasitidin ve desitabin tedavileri uygulanan toplam 51 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Birinci basamak düşük doz ara-c, AML tipi tedavi ve HKHT uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3.2. Hastaların Değerlendirilmesi**

Çalışmaya dahil edilen merkezlerin Hastane Arşivleri, Hematoloji Klinik kayıtları, Merkez Laboratuvarı Özel Hematoloji Laboratuvarı (Akım Sitometri Laboratuvarı) kayıtları, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı kayıtları ve elektronik hasta dosya sistemleri retrospektif olarak incelendi.

Tanı sırasındaki yaş, cinsiyet, periferik yayma, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, sitogenetik inceleme ve immünofenotipleme sonuçları, ECOG skorları ve hastalık etyolojisi primer veya sekonder olarak kayıt edildi. Hastalar 2008 DSÖ sınıflamasına göre (Tablo 2.2) RAEB-1 ve RAEB-2 olarak kategorize edildi. Prognostik analiz için IPSS (Tablo 2.3), IPSS-R (Tablo 2.6) ve WPSS (Tablo 2.8) olmak üzere 3 farklı skorlama sistemi kullanıldı.

Azasitidin ( $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  7 ardışık gün boyunca subkutan) ve desitabin (her 6 haftada bir 3 gün, 8 saatte bir olmak üzere  $15\text{mg}/\text{m}^2$  intravenöz ve her 4 haftada bir  $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  5 ardışık gün boyunca 1 saatlik infüzyon şeklinde) uygulanan hastalar belirlenerek; toplam kaç siklus tedavi aldıkları, tedavi sırasındaki transfüzyon ihtiyaçları, sikluslar sırasında hangi hastalarda febril nötropeni geliştiği ve febril nötropeni sırasındaki antifungal tedavi gereksinimleri kayıt edildi.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

#### **3.3.1. Sonlanım noktaları ve tanımlar**

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, tedavi grupları arasında 12 ay sonunda akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm oranlarının karşılaştırılması; ikincil sonlanım noktaları ise toplam sağkalım süreleri, tedavi yanıtı, transfüzyon ihtiyaçları, febril nötropeni oranları ve tedavi süresince antifungal tedavi kullanım sıklığı olarak belirlendi. Tedavi yanıtı, MDS Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre sınıflandırıldı. Febril nötropeni ve antifungal tedavi kullanım sıklıkları, tüm tedavi süresince febril nötropeni ve antifungal tedavi kullanma gereksinimi olarak tanımlandı. Eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyaçları, tedavi sıklusleri başına düşen birim ünite olarak ifade edildi. Toplam sağkalım, tedavi başlangıcından herhangi bir nedenden dolayı ölüme, veya hasta sağ ise son poliklinik kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. AML'ye dönüşüm, tedavi başlangıcından AML dönüşümüne veya herhangi bir sebepten dolayı ölüme veya hasta yaşıyorsa son poliklinik kontrole kadar geçen süre olarak tanımlandı; AML'ye dönüşüm kümülatif insidansı hesaplandı.

#### **3.3.2. Analizler**

Verilerin dağılım normallikleri Shapiro–Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (çeyrekler arası aralık), kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler Mann–Whitney, kategorik değişkenler ise ki kare ve lüzum halinde Fisher kesinlik testleriyle karşılaştırıldı.

#### **3.3.3. Sağkalım ve kümülatif insidans hesaplamaları**

Tedavi gruplarının toplam sağkalım üzerindeki etkisi log-rank (Mantel–Haenszel) testi ile karşılaştırıldı ve Kaplan–Meier sağkalım eğrileri ile gösterildi. İki tedavi grubuna ait toplam sağkalım süresi, ortanca (çeyrekler arası aralık) ay; ve sağkalım üzerindeki etki büyüklükleri hazard oranı (HR) [%95 güvenlik aralığı (%95 GA)] ile ifade edildi. Toplam AML'ye dönüşüm kümülatif insidansı için yarışmacı risk analizi kullanıldı. Bu analizde AML'ye dönüşüm birincil risk, ölüm yarışmacı risk olarak belirlendi. Onikinci ay sonunda AML'ye dönüşüm oranları ve risk büyüklüğü HR (%95 GA) olarak gösterildi.

## 4. BULGULAR

Demografik ve klinik özellikler Tablo 4.1’de sunuldu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, performans skoru, tanı ve etyoloji açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.

**Tablo 4.1.** Klinik ve demografik özellikler.

	Total (n=51)	Azasitidin (n=31)	Desitabin (n=20)	p değeri
<b>Tanı Yaşı *</b>				
Ortanca yaş (min-max)	67 (59-73)	69 (58-74)	65 (60-73)	0,98
≥65 yaş	30 (58,8)	19 (61,3)	11 (55)	0,66
<b>Cinsiyet *</b>				
Erkek	35 (68,6)	23 (74,2)	12 (60)	0,29
Kadın	16 (31,4)	8 (25,8)	8 (40)	
<b>ECOG skoru *</b>				
≥ 2	28 (54,9)	19 (61,3)	9 (45,0)	0,25
<b>WHO Sınıflaması *</b>				
RAEB-1	19 (37,3)	13 (41,9)	6 (30)	0,39
RAEB-2	32 (62,7)	18 (58,1)	14 (70)	
<b>Etyoloji *</b>				
Primer	50 (98)	30 (96,8)	20 (100)	1,00
Sekonder	1 (2)	1 (3,2)	0	

\*: n(%)

Aynı şekilde tedavi siklus sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.2). Olguların çoğunluğunda hipometile edici ajanların en az 4 siklus uygulanabildiği görüldü.

**Tablo 4.2.** Tedavi sikluslarının dağılımı.

Tedavi Siklusları	Total (n=51)	Azasitidin (n=31)	Desitabin (n=20)	P değeri
Ortanca (min-max)	4 (4-6)	4 (4-6)	4 (4-5)	0,58
≥4 *	41 (%80,4)	25 (%80,7)	16 (%80,4)	1,00

\*: n(%)

Tablo 4.3’de sunulan kemik iliği hücreliliği ve kemik iliği blast yüzdesi açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Yalnızca bir hastanın kemik iliği patoloji sonucuna ulaşılamadı.

**Tablo 4.3.** Kemik iliği hücreliliği dağılımı.

	Total (n=51)	Azasitidin (n=31)	Desitabin (n=20)	P değeri
<b>Kemik İliği Hücreliliği</b>				
Hiperselüler	45 (%90)	27 (%90)	18 (%90)	0,66
Normoselüler	1 (%2)	1 (%3,3)	0	
Hiposelüler	4 (%8)	2 (%6,7)	2 (%10)	
<b>Kemik İliği Blast Yüzdeleri (%)</b>				
Ortanca (medyan)	10 (8-12)	10 (8-12)	10 (7-12)	0,95
≥ 10 (%)	32 (%62,8)	18 (%58,1)	14 (%70)	0,39

Onbir (%21,5) hastada sitogenetik sonucuna ulaşılamadı. Bu olgularda IPSS, IPSS-R ve WPSS sınıflandırmalarına göre risk skorlaması yapılamadı. Ulaşılabilen sitogenetik sonuçlarına göre dağılım Tablo 4.4’de ve IPSS, IPSS-R ve WPSS sınıflamasına göre hastaların risk dağılımı Tablo 4.5’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.4.** Sitogenetik dağılımı.

Sitogenetik	Total (n=40)	Azasitidin (n=26)	Desitabin (n=14)	P değeri
İyi	27 (%67,5)	17 (%65,5)	10 (%71,4)	0,41
Orta	3 (%7,5)	3 (%11,5)	0	
Kötü	10 (%25)	6 (%23,1)	4 (%28,6)	

**Tablo 4.5.** IPSS, IPSS-R ve WPSS sınıflamasına göre hastaların risk dağılımı.

	Total (n=40)	Azasitidin (n=26)	Desitabin (n=14)	P değeri
<b>IPSS Risk Skorlaması *</b>				
Orta-1	18 (45)	11 (42,3)	7 (50)	0,6
Orta-2	18 (45)	13 (50)	5 (35,7)	
Yüksek	4 (10)	2 (7,7)	2 (14,3)	
<b>IPSS-R Risk Skorlaması *</b>				
Orta	12 (30)	8 (30,8)	4 (28,6)	0,96
Yüksek	16 (40)	10 (38,4)	6 (42,8)	
Çok Yüksek	12 (30)	8 (30,8)	4 (28,6)	
<b>WPSS Risk Skorlaması *</b>				
Orta	8 (20)	5 (19,2)	3 (21,4)	0,75
Yüksek	23 (57,5)	16 (61,6)	7 (50)	
Çok Yüksek	9 (22,5)	5 (19,2)	4 (28,6)	

\*n (%)

Modifiye IWG ölçütlerine (Tablo 2.11) göre 49 hastanın yanıt değerlendirilmesi yapılabildi. Gruplar arasında tedaviye genel yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,55$ ). Tedavi yanıtının modifiye IWG ölçütlerine göre karşılaştırılması karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Tedavi yanıtının karşılaştırılması.

	Total (n=49)	Azasitidin (n=31)	Desitabin (n=18)	P değeri
<b>Tedaviye Genel Yanıt *</b>	30 (61,2)	18 (58,1)	12 (66,7)	0,55
Tam Yanıt	16 (32,7)	9 (29,0)	7 (38,9)	0,76
Hematolojik İyileşme/ Kısmi yanıt	14 (28,5)	9 (29,0)	5 (27,8)	
<b>Tedaviye Yanıtsızlık *</b>	19 (38,8)	13 (42,0)	6 (33,3)	

\*n (%)

Tedavi sırasında, azasitidin alan grupta 15 (%48,4), desitabin alan grupta 6 (%30) olmak üzere toplam 21 (%41,2) hastada febril nötropeni gelişti. Gruplar arasında febril nötropeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,19$ ). Febril nötropeni gelişen hastalardan azasitidin alan grupta 4 (%12,9), desitabin alan grupta ise 3 (%15) hastanın antifungal ihtiyacı oldu ( $p = 1,00$ ).

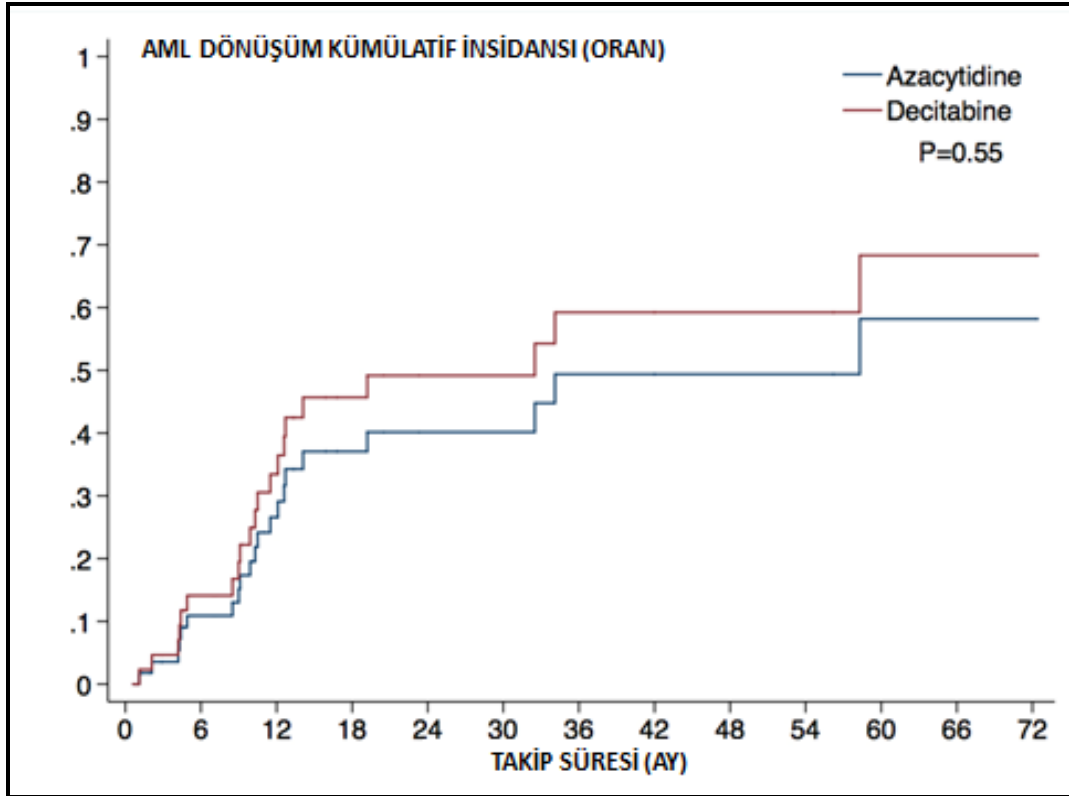
Hastaların siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit ihtiyacının dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir. Gruplar arasında siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,46$ ;  $p = 0,27$ ).

**Tablo 4.7.** Siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit ihtiyacının dağılımı.

	Total (n=51)	Azasitidin (n=31)	Desitabin (n=20)	P değeri
<b>Eritrosit Süspansiyonu</b> (ünite/siklus)				
Ortanca (medyan) ü/s	2,2 (1,0-4,3)	2,3 (0,3-4)	2,0 (1,5-4,5)	0,46
$\geq 2$ ü/s, *	28 (58,3)	19 (61,3)	9 (52,9)	0,58
<b>Trombosit Süspansiyonu</b> (ünite/siklus)				
Ortanca (medyan) ü/s	0,7 (0,3-3)	0,3 (0-2,3)	0,9 (0-3,9)	0,27
$\geq 1$ ü/s, *	22 (43,1)	12 (38,7)	10 (50)	0,43

n (%)

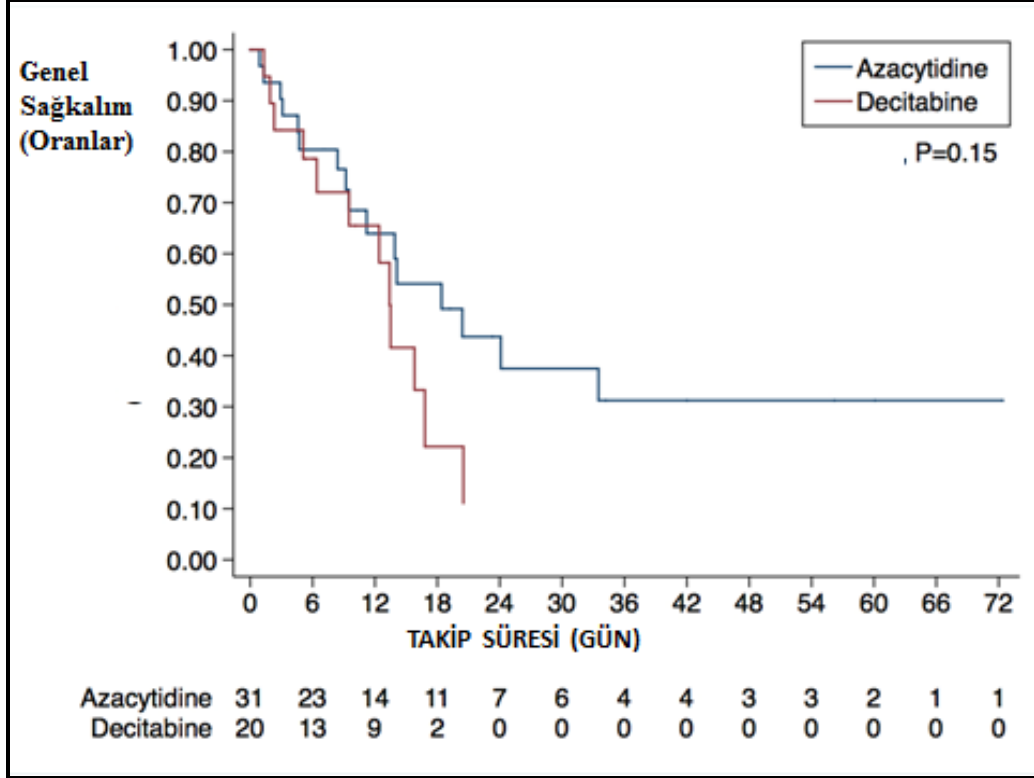
Bir yıllık AML'ye dönüşüm insidansı azasitidin grubunda %26, desitabin grubunda %33 idi. Bu oran desitabin grubunda yüksek görünse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,55$ ) (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. 1 yıllık AML'ye dönüşüm insidansı.



Hastaların ortalama takip süresi azasitidin alan grupta 31 ay, desitabin alan grupta 20 aydı. Hastalar 12 aylık genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,15$ ) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. 12 aylık genel sağkalım eğrisi.

## 5. TARTIŞMA

Azasitidin ve desitabin yapısal olarak birbirine benzeyen azanükleozidlerdir (68). Her iki ajan da yeni sentezlenmiş DNA'nın yapısına katılarak DNA metiltransferaza geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve genomik DNA metilasyonunu azaltırlar (69). Demetilasyon sessiz tümör supresör genlerin reaktivasyonuna yol açarak azanükleozidlerin antitümoral etkisini oluşturur (70). Azasitidin ve desitabin yüksek dozlarda DNA çift sarmalında kırıklara yol açarak sitotoksik etki gösterir (71). Her iki ajan da MDS tedavisinde seçilmiş hastalık alt gruplarında son yıllarda bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak azasitidin veya desitabini, destek tedaviyi de içeren konvansiyonel tedavilerle karşılaştıran çalışmalarda iki ilaçta farklı etkinlik oranları bildirilmiştir.

Silvermen ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmada, 191 MDS hastada, azasitidinle tedavi edilen grupta destek tedavisi verilen gruba göre daha yüksek toplam (tam ve parsiyel) yanıt oranları gözlenmiş (%5 - %60 sırasıyla) ( $p < .0001$ ), destek tedavisi alan grupta 2,8 kat daha sıklıkla AML transformasyonu izlenmiştir (72).

Fenaux ve arkadaşlarının yaptığı IPSS orta-2 ve yüksek riskli 358 MDS hastasını kapsayan diğer bir çalışmada, azasitidin ( $75 \text{ mg/m}^2$  7 gün boyunca her 28 günde bir) ile destek tedavisi, düşük doz ara-c veya yoğun kemoterapiyi içeren geleneksel tedaviler karşılaştırılmıştır. Azasitidin ortalama 9 (IQR: 4-15) siklus verilmiş; azasitidin ile 2 yıllık sağkalım %50,8, geleneksel tedavilerle 2 yıllık sağ kalım %26, 2 saptanmıştır. Fark anlamlı bulunmuştur ( $p < .0001$ ). AML dönüşümü için geçen ortanca süre azasitidin alan grupta 17,8 ay geleneksel tedavi verilen grupta 11,5 ay olarak gözlenmiştir. Bütün tedavilerde en sık gözlenen yan etki evre 3-4 sitopenilerdir (63).

Azasitidin alan orta-2 ve yüksek riskli 282 MDS hastasını içeren bir çalışmada, kemik iliği blast oranının  $> \%15$ 'in üzerinde olması ve anormal karyotip azasitidine düşük yanıt oranı için bağımsız öngördürücü faktörler olarak saptanmıştır. Kompleks karyotip kısa süreli yanıtta sorumlu bulunmuştur. ECOG performans skalasının 2'nin üzerinde olması, orta veya kötü riskli sitogenetik,

periferik kanda blast varlığı ve 8 haftada 4 ünitenin üzerinde eritrosit süspansiyon ihtiyacı genel sağkalımı belirleyen prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (73).

IPSS skorlamasına göre orta-1, orta-2 ve yüksek riskli 66 MDS hastasını içeren faz 2 çalışmada hastalara desitabin tedavisi verilmiş, genel yanıt oranı %49 bulunmuştur. Tedaviye yanıt oranları sitogenetik olarak iyi riskli grupta %75, orta riskli grupta %48 ve kötü riskli grupta %42 olarak saptanmıştır (74).

Kantarjian ve arkadaşlarının yaptığı IPSS skorlamasına göre orta-1, orta-2 ve yüksek riskli 170 MDS hastasını kapsayan çalışmada, desitabin ile destek tedavisi karşılaştırılmış genel yanıt oranları sırasıyla %17 (%9 oranında tam yanıt) ve %0 bulunmuştur. İki tedavi arasında ortanca sağkalımda fark saptanmamıştır. Desitabinle tedavi edilen hastalarda AML dönüşüm süresi veya ölüme kadar geçen süre daha uzun bildirilmiştir (64).

Yeni yapılan randomize çalışmada yüksek doz kemoterapiye uygun olmayan 60 yaş ve üzeri, IPSS orta-1, orta-2 veya yüksek riskli, primer veya tedavi ilişkili MDS veya KMML hastaları desitabin veya destek tedavisi almak için ayrılmıştır. Desitabin kolunda %13 hastada tam yanıt, %6 hastada parsiyel yanıt, %15 hastada hematolojik iyileşme görülmüştür. Uygulanan ortanca siklus sayısı 4 olarak belirtilmiştir. Progresyonsuz sağkalım desitabin alan hastalarda anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Genel sağkalım desitabin alan hastalarda ortalama 10.1 ay, destek tedavisi alan hastalarda ise ortalama 8.5 ay olarak bildirilmiştir. İki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (75).

Lübbert ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli faz 2 çalışmada, tekrarlanan siklularda düşük doz desitabin tedavisinin, IPSS'e göre yüksek riskli, mevcut kromozom anomalisi olan yaşlı MDS hastalarında sitogenetik remisyona neden olduğu bunun da sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (76).

Bildiğimiz kadarıyla bugüne dek MDS tedavisinde DNA metil transferaz inhibitörlerini karşılaştıran yayınlanmış prospektif, randomize çalışma yoktur. 2013 yılı içerisinde sadece iki retrospektif çalışmada bu iki ilaç etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Tedavide hangi ajanın seçilmesi gerektiği klinikte önemli bir sorundur. Çoğu hematolog ilaç seçiminde kendi klinik deneyimleri ile birlikte güncel kılavuzlar ışığında karar vermektedir.

Azasitidin ve desitabini karşılaştıran iki meta-analizde, azasitidin desitabine göre daha uzun sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (77,78).

Je-Hwan Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, azasitidin (75 mg/m<sup>2</sup>, cilt altı, 7 gün) alan 75 hasta (MDS alt gruplarına göre; RA:12, RCMD:15, RARS:2, RCMD-RS:5, RAEB-1:23, RAEB-2:17, MDS-U:1, KMML:1) ve desitabin (20 mg/m<sup>2</sup>, i.v., 5 gün) alan 74 hasta (MDS alt gruplarına göre; RA:6, RCMD:13, RARS:0, RCMD-RS:4, RAEB-1:23, RAEB-2:22, MDS-U:3, KMML:1); tedaviye yanıt, sağkalım ve tedavi toksisite açısından retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Genel yanıt oranları azasitidin ile %52, desitabin ile %63,5; 2 yıllık genel sağkalım azasitidin ile %42.1, desitabin ile %42.2 saptanmıştır. Alt grup analizleri bir yıldan uzun süredir MDS'si olan ya da kötü performans skoruna sahip olan hastalarda, azasitidin tedavisinin desitabine göre daha uzun sağkalım oranı sağladığını ortaya koymuştur. Evre-3 ve üzeri nötropeni desitabin ile (%79.6) azasitidine (%72.2) göre daha sık gözlenmiştir (p = 0.04) (79).

Yun-Gyoo Lee ve arkadaşlarının yaptığı diğer retrospektif çalışmada 203 azasitidin ve 97 desitabin alan hasta genel yanıt oranları, genel sağkalım, olaysız sağkalım, lösemik transformasyon ve toksisite açısından karşılaştırılmıştır. MDS alt gruplarına bakıldığında 27 hasta RCUD, 5 hasta RARS, 81 hasta RCMD, 79 hasta RAEB-1, 86 hasta RAEB-2, 14 hasta MDS-U, 7 hasta ise del 5(q) içeren MDS idi. Azasitidin ve desitabinin grupları arasında genel yanıt oranları (%44 - %52), genel sağkalım oranları (26 ay – 22.9 ay) ve 2 yıllık lösemiye dönüşüm oranları (%16 - %22) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 65 yaş üzeri hastalardaki sağkalımın azasitidin grubunda daha iyi olduğu gözlenmiştir (p = 0,017). Desitabin alan hastalarda evre 3 ve üzeri nötropeni ve enfeksiyon ataklarının daha sık olduğu belirlenmiştir (80).

Bizim çalışmamızda AÜTF Hastanesi, MÜTF Hastanesi ve AEAH Hematoloji Kliniklerinde takip edilen MDS RAEB-1 ve RAEB-2 tanılı azasitidin veya desitabin alan 51 hasta retrospektif olarak karşılaştırıldı. Genel yanıt oranları (tam yanıt/ hematolojik iyileşme), genel sağkalım ve 1 yıllık lösemik dönüşüm insidansında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar diğer iki retrospektif çalışma ile benzerdi (79-80).

Gruplar arasında siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit ihtiyacı ve febril nütropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise desitabinle daha sık enfeksiyon atakları gözlenmiştir (80).

Sonuçlarımız literatürde daha önce bu konuda yayınlanmış iki retrospektif çalışmanın sonuçlarıyla benzer çıkmıştır. Diğer iki retrospektif çalışmanın bizim çalışmamıza üstünlüğü hasta sayılarının fazla olmasıdır. Bu farkın nedeni ülkemizde hipometile edici ajanların sadece MDS RAEB-1 ve RAEB-2 tedavisinde onay almış olması nedeniyle diğer MDS alt gruplarının çalışmaya dahil edilememiş olmasıdır.

Bildiğimiz kadarıyla bu araştırma ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Sonuçta hem azasitidin, hem desitabinin MDS RAEB-1 ve RAEB-2'nin tedavisinde etkili olduğu ve iki tedavi arasında yanıt, genel sağkalım, lösemik dönüşüm ve hematolojik toksisite açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Yüksek riskli MDS hastalarının dahil edildiği alt grup analizi içeren çalışmalar, benzer etkinlikteki bu iki ajanın etkinlik ve yan etki profilinin karşılaştırmak açısından yararlı olacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Modifiye IWG ölçütlerine (Tablo 4.11) göre 49 hastanın yanıt değerlendirmesi yapılabildi. 49 hasta değerlendirildiğinde; azasitidin alan 18 (%58,1) hastada, desitabin alan 12 (%66,7) hastada olmak üzere toplam 30 (%61,2) hastada tedaviye yanıt (tam yanıt/hematolojik iyileşme) gözlemlendi. Gruplar arasında tedaviye genel yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,55$ ).
2. Tedavi sırasında, azasitidin alan grupta 15 (%48,4), desitabin alan grupta 6 (%30) olmak üzere toplam 21 (%41,2) hastada febril nütropeni gelişti. Gruplar arasında febril nütropeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,19$ ). Febril nütropeni gelişen hastalardan azasitidin alan grupta 4 (%12,9), desitabin alan grupta ise 3 (%15) hastanın antifungal ihtiyacı oldu ( $p = 1,00$ ).
3. Azasitidin alan grupta olguların siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı sırasıyla 2.3 (0.3-4.0); 0.3 (0-2.3) ünite iken; desitabin alan grupta sırasıyla 2.0 (1.5-4.5); 0.9 (0-3.9) ünite idi. Gruplar arasında siklus başına ortalama eritrosit ve trombosit ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,46$ ;  $p = 0,27$ ).
4. Hastaların ortalama takip süresi azasitidin alan grupta 31 ay, desitabin alan grupta 20 aydı. Hastalar 12 aylık genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,16$ ).
5. Bir yıllık AML'ye dönüşüm insidansı azasitidin grubunda %26, desitabin grubunda %33 idi. Bu oran desitabin grubunda yüksek görünse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,55$ ).

## 7. ÖZET

### **Myelodisplastik Sendromlu Hastalarda DNA Metil Transferaz İnhibitörlerinin Etkinlik Ve Hematolojik Toksikite Açısından Karşılaştırılması**

Bu çalışmanın amacı MDS RAEB-1 ve RAEB-2 tanılı hastalarda azasitidin ve desitabin tedavisinin etkinlik, sağkalım, AML'ye dönüşüm süresi, hematolojik toksisite ve transfüzyon gereksinimi açısından retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji kliniklerinde takip edilen MDS RAEB-1 ve RAEB-2 tanılı, 18 yaş ve üstü, azasitidin ve desitabin tedavileri uygulanan toplam 51 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, tedavi grupları arasında 12 ay sonunda akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm oranlarının karşılaştırılması; ikincil sonlanım noktaları ise toplam sağkalım süreleri, tedavi yanıtı, transfüzyon ihtiyaçları, febril nütropeni oranları ve tedavi süresince antifungal tedavi kullanım sıklığı olarak belirlendi. Tedavi yanıtı, MDS Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre sınıflandırıldı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, performans skoru, tanı ve etyoloji açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Aynı şekilde tedavi siklus sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Olguların çoğunluğunda hipometile edici ajanların en az 4 siklus uygulanabildiği görüldü. Kemik iliği hücreliliği ve kemik iliği blast yüzdesi açısından da her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Gruplar arasında tedaviye genel yanıt açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,55$ ). Eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı ve febril nütropeni gelişimi açısından da anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,46$ ,  $p = 0,27$ ,  $p = 0,19$ ). Hastaların ortalama takip süresi azasitidin alan grupta 31 ay, desitabin alan grupta 20 aydı. Hastalar 12 aylık genel sağkalım açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,15$ ). Bir yıllık AML'ye dönüşüm insidansı

azasitidin grubunda %26, desitabin grubunda %33 idi. Bu oran desitabin grubunda yüksek görünse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p =0,55).

Sonuçta hem azasitidin hem desitabinin MDS RAEB-1 ve RAEB-2'nin tedavisinde etkili olduğu ve iki tedavi arasında yanıt, genel sağkalım, lösemik dönüşüm ve hematolojik toksisite açısından anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Yüksek riskli MDS hastalarının dahil edildiği alt grup analizi içeren çalışmalar, benzer etkinlikteki bu iki ajanın etkinlik ve yan etki profilinin karşılaştırmak açısından yararlı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** MDS RAEB-1, MDS RAEB-2, Azasitidin, Desitabin



## **8. ABSTRACT**

### **Comparision of Efficacy and Hematologic Toxicity of DNA Methyl Transferase Inhibitors in Patients with Myelodysplastic Syndrome**

The aim of this retrospective study is to compare the efficacy, overall survival, time to AML transformation, hematological toxicity and transfusion requirement of azacitidine and decitabine in patients with MDS RAEB-1 and RAEB-2.

A total of 51 patients over the age of 18, diagnosed as MDS RAEB-1 and RAEB-2 treated with azacitidine and decitabine in various hematology sections of hospitals were evaluated respectively. The primary end point of the study was time to AML transformation at the end of the 12 months. The second end points were overall survival, response to treatment, transfusion requirement, febril neutropenia frequency and the antifungal treatment necessity during the treatment period. Response to treatment was classified according to International Working Group response criterias.

There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, performance score, diagnosis, etiology, treatment cycles, bone marrow cellularity and blast percentage. The most of the patients received at least 4 courses of both azacitidine and decitabine.

There was no significant difference in overall survival between the azacitidine and decitabine groups ( $p= 0.55$ ). Likewise, there was no difference in red blood cell and platelet transfusion requirement and febril neutropenia frequency ( $p = 0.46$ ,  $p = 0.27$ ,  $p = 0.19$ ). The median follow- up duration of patients was 31 months for azacitidine and 20 months for decitabine; the 12 months overall survival rates did not differ significantly between the groups ( $p = 0,15$ ). 1 year incidence of transformation to AML was %26 in azacitidine group and %33 in decitabine group. This rate may seen higher in decitabine group, but the difference was not statistically significant ( $p= 0.55$ ).

In conclusion both azacitidine and decitabine regimens were effective in the treatment of patients with MDS RAEB-1 and RAEB-2, and there was no significant difference between the treatments in terms of response rates, overall survival, leukemic transformation and hematologic toxicity. Studies including high risk MDS patients and subgroup analysis, would be useful to compare the efficacy and the side effect profile of these two similar agents.

**Key words:** MDS RAEB-1, MDS RAEB-2, Azacitidine, Decitabine

## 9. KAYNAKLAR

1. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109: 1536 (upt:30).
2. Schnatter AR, Glass DC, Tang G. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1724 (upt:54).
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99 (2009-1).
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 541-58 (2009-3).
5. Bektas O, Uz B, Eliacik E, Buyukasik Y: miyelodisplastik sendromlarda patogenezi, sınıflama ve risk değerlendirmesi. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011; 4: 29-36 (2012-2).
6. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press 2001 (2013-51).
7. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937.
8. Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic Syndromes/ neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J and Vardiman JW, *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon 2008; 88-93 (2013-54).
9. Germing U, Aul C, Niemeyer CM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Haematol* 2008, 87: 691- 9 (2013-53).
10. Will B, Zhou L, Vogler TO. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood* 2012; 120: 2076.

11. Pang WW, Pluvinage JV, Price EA. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 3011.
12. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478: 64.
13. Visconte V, Makishima H, Jankowska A. SF3B1, a splicing factor is frequently mutated in refractory anemia with ring sideroblasts. *Leukemia* 2012; 26: 542.
14. Payne EM, Virgilio M, Narla A. L-Leucine improves the anemia and developmental defects associated with Diamond-Blackfan anemia and del(5q) MDS by activating the mTOR pathway. *Blood* 2012; 120: 2214.
15. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011; 118: 6239.
16. Wu SJ, Kuo YY, Hou HA. The clinical implication of SRSF2 mutation in patients with myelodysplastic syndrome and its stability during disease evolution. *Blood* 2012; 120: 3106.
17. Gadji M, Adebayo Awe J, Rodrigues P. Profiling three-dimensional nuclear telomeric architecture of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia defines patient subgroups. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3293.
18. Smith AE, Mohamedali AM, Kulasekararaj A. Next-generation sequencing of the TET2 gene in 355 MDS and CMML patients reveals low-abundance mutant clones with early origins, but indicates no definite prognostic value. *Blood* 2010; 116: 3923.
19. Kordasti SY, Afzali B, Lim Z. IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2009; 145: 64.
20. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109: 1536.
21. Kerbauy DB, Deeg HJ. Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol* 2007; 35: 1739-46.
22. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 788.

23. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983; 55: 217.
24. Linman JW, Bagby C Jr. The preleukemic syndrome: clinical and laboratory features, natural course, and management. *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1976; 17: 11.
25. Vallespi T, Torrabadella M, Julia A. Myelodysplastic syndromes: a study of 101 cases according to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 61: 83.
26. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991; 18: 721.
27. Green AR, Shuttleworth D, Bowen DT, Bentley DP. Cutaneous vasculitis in patients with myelodysplasia. *Br J Haematol* 1990; 74: 364.
28. Hamblin T. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 571.
29. George SW, Newman ED. Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 345.
30. Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997; 24: 483.
31. Tulliez M, Testa U, Rochant H. Reticulocytosis, hypochromia, and microcytosis: an unusual presentation of the preleukemic syndrome. *Blood* 1982; 59: 293.
32. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90: 338.
33. Doll DC, List AF, Dayhoff DA. Acanthocytosis associated with myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1569.
34. de Cataldo F, Cairoli R, Baudo F. Abnormalities of cytoskeletal proteins of the red blood cells in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 1994; 59: 227.
35. Scott CS, Cahill A, Bynoe AG. Esterase cytochemistry in primary myelodysplastic syndromes and megaloblastic anaemias: demonstration of abnormal staining patterns associated with dysmyelopoiesis. *Br J Haematol* 1983; 55: 411.
36. Davey FR, Erber WN, Gatter KC, Mason DY. Abnormal neutrophils in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Hum Pathol* 1988; 19: 454.
37. Vardiman JW. Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 199-204.

38. Komrokji R, Bennett JM. Myelodysplastic syndromes: Molecular biology, pathology, and cytogenetics; in Sekeres MA, Kalaycio ME, Bolwell BJ (eds): Clinical malignant hematology. McGraw-Hill 2007; 367-75.
39. Nowel PC. Chromosome abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992; 19: 25-33, 73.
40. Fenaux P, Morel M, Luc Lai J. Cytogenetics in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996; 33: 127-38.
41. Mittelman M, Oster HS, Hoffman M, Neumann D. The lower risk MDS patient at risk of rapid progression. *Leuk Res* 2010; 34: 1551-5.
42. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-88.
43. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J. Revised international Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454-65.
44. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-10.
45. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011; 96: 1433-40.
46. Cazzola M, Della Porta MG, Travaglino E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 2011; 38: 627-34.
47. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 754-62.
48. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic co morbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011; 96: 441.
49. Sekeres M, List A. Alternative treatments for myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2005; 42: 32-7.

50. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net Blood 2013; 122: 2943.
51. NMDS group. MDS Guideline Programme (<http://www.nmds.org/ez4/index.php?/nmds/Nordic-Care-Programme>)
52. Bennett JM. For the MDS Foundation's Working Group on transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol 2008; 83: 858-61.
53. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G. Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003; 120(6): 1037-46.
54. Greenberg PL. Treatment of myelodysplastic syndromes with hemopoietic growth factors. Semin Oncol 1992; 19: 106-14.
55. Schuster MW, Larson RA, Thompson JA. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for myelodysplastic syndrome (MDS): Results of a multicenter randomized controlled trial: Blood 1990; 76(Suppl 1):18a.
56. Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. J Clin Oncol 2008; 26(15): 2505-11. Epub 2008 Apr 14.
57. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM. HLA-DR15(DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression myelodysplastic syndrome. Blood 2002; 100: 1570.
58. Kelaidi C, Eclache V, Fenaux P. The role of lenalidomide in the management of myelodysplasia with del 5q. Br J Haematol 2008; 140: 267.
59. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2008; 26: 5943.
60. Figueroa ME, Skrabanek L, Li Y. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation. Blood 2009; 114: 3448.
61. Fandy TE, Carraway H, Gore SD. DNA demethylating agents and histone deacetylase inhibitors in hematologic malignancies. Cancer J 2007; 13: 40.

62. Kihslinger JE, Godley LA. The use of hypomethylating agents in the treatment of hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1676.
63. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 223.
64. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794.
65. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Fisher LD, Schoch G, Ramberg RE, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia: pretreatment variables and outcome. *Ann Intern Med* 1990; 112(8): 590-7.
66. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990; 74(2): 151-5.
67. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2): 419-25.
68. Lyko F, Brown R. DNA methyltransferase inhibitors and the development of epigenetic cancer therapies. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1498–506.
69. Hurd PJ, Whitmarsh AJ, Baldwin GS, Kelly SM, Waltho JP, Price NC, et al. Mechanism-based inhibition of C5-cytosine DNA methyltransferases by 2-H pyrimidinone. *J Mol Biol* 1999; 286: 389–401.
70. Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 37–50.
71. Pali SS, Van Emburgh BO, Sankpal UT, Brown KD, Robertson KD. DNA methylation inhibitor 5-Aza-2'-deoxycytidine induces reversible genome-wide DNA damage that is distinctly influenced by DNA methyltransferases 1 and 3B. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 752–71.
72. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2429-40.



73. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B. Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011; 117(2): 403-11.
74. Wijermans P, Lübbert M, Verhoef G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, Ferrant A. Low-dose 5-aza-2-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 956-9.
75. Lübbert M, Suciú S, Baila L. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 1987-96.
76. Lübbert M, Wijermans P, Kunzmann R. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001; 114(2): 349-57.
77. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 303–10.
78. Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, Djulbegovic B. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica* 2010; 95: 340–2, author reply 343–4.
79. Lee JH, Choi Y, Kim SD. Comparison of 7-day azacitidine and 5-day decitabine for treating myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2013; 92(7): 889-97. doi: 10.1007/s00277-013-1702-8. Epub 2013 Feb 19.
80. Lee YG, Kim I, Yoon SS. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2013; 161(3): 339-47. doi: 10.1111/bjh.12256. Epub 2013 Feb 21.