



TURKEY

Miyelodisplastik Sendromları Anlamak: Hasta Kılavuzu

Altıncı Sürüm



Eisai, Celgene ve Novartis tarafından sağlanan eğitim başarılarıyla desteklenmiştir.

mds → **foundation**
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc. tarafından yayınlanmıştır.

Miyelodisplastik Sendromları Anlamak: Hasta Kılavuzu

Editör
Dr. John M. Bennett

*Emekli Prof. Dr. John M. Bennett
Tıp, Laboratuvar Tıbbı ve
Patolojide Onkoloji Dalları,
Rochester Üniversitesi
Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesi,
Rochester, New York*

*Dr. Bennett, MDS Vakfının
Yönetim Kurulu Başkanıdır.*

İÇİNDEKİLER

MDS nedir?	4
Alyuvarlar Üzerindeki Etkisi	4
Akyuvarlar Üzerindeki Etkisi	5
Trombosit Üzerindeki Etkisi	5
Neler MDS'ye Neden Olur?	6
MDS'nin Belirtileri Nelerdir?	6
Düşük Alyuvar Sayısı (Anemi)	6
Düşük Akyuvar Sayısı (Nötropeni)	7
Düşük Trombosit Sayısı (Trombositopeni)	7
MDS Teşhisinde Hangi Testler Kullanılır?	7
Kan Testleri	7
Kemik İliği İncelemesi	7
Kemik İliği İncelemesinin Riskleri	8
Kemik İliği İncelemesinde Kullanılan İşlemler	9
MDS'min Ağırlık Derecesi Nedir?	10
Fransız–Amerikan–İngiliz (FAB) Sınıflaması	10
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması	10
Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS)	12
MDS Nasıl Tedavi Edilir?	14
Tedavinin Amaçları	14
MDS İçin Tedavi Seçenekleri	15
Destekleyici Bakım	15
Alyuvar Nakilleri	15
İndüksiyon Kemoterapisi	16
Demir Şelasyon İlaçları	16
Desferal® (deferoksamin)	17
Exjade® (deferasiroks)	17
Ferroprox® (deferipron)	17

Antibiyotik Tedavisi	18
Trombosit Nakilleri	18
Piridoksin (B ₆ Vitamini)	18
Kan Hücresi Büyüme Faktörleri	18
Eritropoietin ya da EPO (Epogen [®] , Procrit [®]) ve Darbepoietin (Aranesp [®])	18
Filgrastim (Neupogen [®]) ve Sargramostim (Leukine [®])	19
Oprelvekin (Neumega [®])	20
Romiplostim (Nplate™)	20
Eltrombopag (Promacta [®])	20
FDA Tarafından MDS İçin Onaylanmış Tedaviler	20
Vidaza [®] (azasitidin)	20
Revlimid [®] (lenalidomid)	21
Dacogen [®] (desitabin)	22
Kan ya da İlik Nakli	23
Başka Terapötik Yaklaşımlar Var Mı?	24
Vitamin Tedavisi	24
Deneysel Tedaviler	24
Özet	26
Diğer Bilgi Kaynakları	27

MDS NEDİR?

Miyelodisplastik Sendromlar (MDS), kemik iliğinin yeterli sayıda sağlıklı kan hücresi üretmediği bir grup farklı kemik iliği bozukluklarıdır. MDS'den sıklıkla "kemik iliği yetmezlik bozukluğu" şeklinde söz edilir. MDS öncelikle yaşlılarda görülen bir hastalık olmakla birlikte (çoğu hastalar 65 yaşın üstündedir), MDS daha genç yaştakileri de etkileyebilir. MDS'yi daha iyi anlamınıza yardımcı olmak üzere önce kemik iliği ve kan hakkında bazı temel bilgilerin üzerinde durmak faydalı olabilir. Kemik iliği, üç çeşit kan hücresi üreten bir fabrika olarak çalışır: alyuvar (eritrosit), akyuvar (lökosit) ve trombosit. Sağlıklı ilik, normal olarak daha sonra tam işlevini yapabilen alyuvar, akyuvar ve trombositlere dönüşen, kök hücre, progenitör hücre ya da blast adı verilen olgunlaşmamış kan hücreleri üretir. MDS'de bu kök hücreler olgunlaşmayıp kemik iliğinde birikebilmekte veya daha kısa ömürlü olarak dolaşımdaki olgun kan hücresi sayısının normalin altına düşmesine yol açabilmektedir.

Sitopeni adı verilen kan hücresi sayılarındaki düşüklük MDS'nin en belirgin işareti olup, MDS hastalarının gördüğü enfeksiyon, anemi, kendiliğinden kanama ya da kolay berelenme gibi bazı belirtilerden sorumludur. Anemi (düşük alyuvar sayısı), nötropeni (düşük akyuvar sayısı) ve trombositopeni (düşük trombosit sayısı), başlıca kan hücresi sitopeni türleri olup, aşağıda tartışılmaktadır.

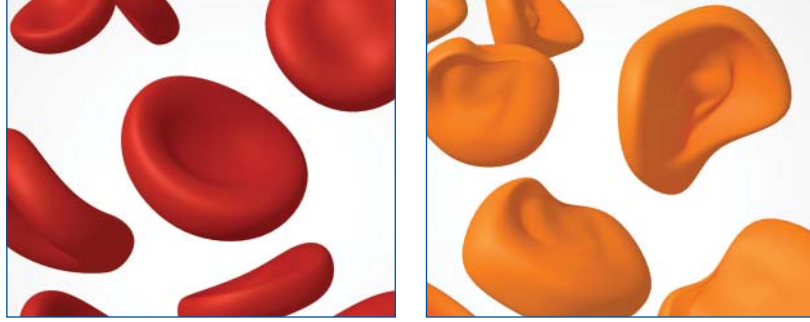
Düşük sayıdaki kan hücrelerine ek olarak, kan dolaşımındaki olgun kan hücreleri de displazi nedeniyle işlevlerini gerektiği gibi yapamayabilirler. Displazinin biçimsel tanımı, bir hücrenin anormal şekil ve görünüşe ya da morfolojiye sahip olmasıdır. Miyelo ön eki Yunancadan gelir ve ilik demektir; dolayısıyla miyelodisplazi, olgun kan hücrelerinin anormal şekil ve görünüşü—ya da morfolojisi—anlamına gelir. Sendrom sözcüğü de Yunancadan gelir ve birlikte meydana gelen bir grup belirti anlamına gelir.

İliğin olgun sağlıklı hücreler üretememesi yavaş gelişen bir süreç olduğundan, MDS'nin ölümlü sonuçlanan bir hastalık olması gerekmez. Bazı kişiler hastalığın direkt etkilerine yenik düşerler: düşük kan hücresi ve/veya düşük trombosit sayılarına, vücudun enfeksiyonlara karşı mücadele ve kanamayı kontrol altına alma yeteneğini yitirmesi eşlik edebilir. Ek olarak, MDS teşhisi konan hastaların yaklaşık %30'unda, bu tür ilik yetmezlik sendromu, akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşür.

ALYUVARLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kemik iliği normal olarak, vücut dokularına oksijen taşıyan olgun alyuvarlar üretir. Bu sağlıklı alyuvarlar, hemoglobin adı verilen bir kan proteini içerir. Toplam kan hacmindeki alyuvar yüzdesine hematokrit adı verilir. Hematokrit, sağlıklı kadınlarda %36 ile %46 arasında, sağlıklı erkeklerde ise %40 ile %52 arasındadır. Hematokrit normal aralığın altına düştüğünde, sağlıklı olgun alyuvar sayısı, vücudun tüm dokularına etkili bir şekilde oksijen tedarik etmek için yetersizdir. Alyuvar sayısının normalin altına düşmesi, düşük hemoglobin düzeyleri ve düşük oksijen

durumuna anemi denir. Bu durum nispeten hafif (hematokrit %30-%35), orta (%25-%30) ya da ağır (%25'ten düşük) olabilir. Anemi ayrıca alyuvarların displastik (olgun ama bozuk şekilli) olmaları nedeniyle oksijeni verimsiz bir biçimde taşımaları sonucunda da oluşabilir.



Sağlıklı, olgun alyuvarlar

Anormal ("displastik") alyuvarlar

AKYUVARLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kemik iliği, alyuvarlara ek olarak, vücudun bağışıklık sisteminin anahtar hücreleri olup enfeksiyonları önleyen ve onlarla mücadele eden akyuvarlar üretir. İlik normal olarak bir mikrolitre kan başına 4000 ile 10000 arasında akyuvar üretir; bu sayı Afrikalı-Amerikalı (siyah) nüfusta daha düşük olup, mikrolitre başına 3200 ile 9000 arasındadır. Akyuvarların birkaç türü vardır. Bunlar arasında, öncelikle bakteri enfeksiyonlarına karşı mücadele eden nötrofiller (granülosit olarak da bilinirler) ve öncelikle virüs enfeksiyonlarına karşı mücadele eden lenfositler sayılabilir.

Bazı MDS hastasında nötropeni ya da akyuvar sayısında düşüklük gelişir. Nötropenili MDS hastalarında genellikle çok az nötrofil bulunur. Nötropeni, zatürree ve idrar yolu enfeksiyonu gibi bakteri enfeksiyonlarına yakalanma riskini yükseltir.

Nötropeniye tutulmamış olan bazı MDS hastaları ise tekrarlayan enfeksiyonlara yakalanırlar. Bu durumun nedeni, hücre sayısı değil de hücre kalitesi olabilir. Akyuvar sayısı normal olmasına rağmen, hastanın akyuvarları, MDS'li olmayan bir kişinin akyuvarları kadar iyi çalışmazlar. Araştırmacılar, "bağışıklıktaki bir kusurun" MDS'nin gelişmesindeki rolü üzerindeki çalışmalarına devam etmektedirler.

TROMBOSİTLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Kemik iliği tarafından ayrıca, kanamayı durdurmak üzere kanın pıhtılaşmasında ve pıhtı oluşturmasında kritik rol oynayan trombositler üretilir. Sağlıklı ilik normal olarak bir mikrolitre kan başına 150 bin ve 450 bin arasında trombosit üretir; ancak, MDS'li birçok hastada düşük trombosit sayısı ya da trombositopeni vardır. Trombositopenili hastalarda berelenme görülebilir ya da küçük kesiklerde kanamanın durması normalden daha uzun sürebilir. Pek yaygın olmayan ağır trombositopeni, trombosit sayısının 20 binin altında olması şeklinde tanımlanır ve daha ağır kanama sorunlarıyla bağlantılıdır.

NELER MDS'YE NEDEN OLUR?

Birkaç istisna dışında MDS'nin kesin nedenleri bilinmemektedir. Bazı kanıtlar, belirli kişilerin MDS'ye yakalanma eğilimi ile doğdukları olasılığını öne sürmektedir. Bu eğilim, bir dış etken tarafından tetiklenen bir anahtar olarak düşünülebilir. Eğer dış etken belirlenemiyorsa, hastalığa "primer MDS" denir.

Kanser için radyasyon ve kemoterapi, MDS gelişimine ilişkin bilinen sebepler arasındadır. Göğüs ya da testis kanseri, Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfoma gibi tedavi olasılıklı kanserler için kemoterapi ilaçları ya da radyasyon tedavisi alan hastalarda, tedaviden sonra 10 yıla kadar olan süre içinde MDS gelişme riski vardır. Kanser için kemoterapi ya da radyasyon uygulamasından sonra gelişen MDS'ye "sekonder MDS" adı verilir ve genellikle kemik iliğindeki hücrelerdeki birden fazla kromozom anormallikleriyle bağlantılıdır. Bu tür MDS çoğu kez hızla AML'ye dönüşür.

Benzen gibi bazı çevresel ya da endüstriyel kimyasallara uzun süre maruz kalmak da MDS'yi tetikleyebilir. Benzen kullanımının sıkı düzenlemelere tabi olduğu günümüzde başka hangi kimyasalların insanların MDS'ye yakalanma eğilimini yükseltebileceği belli olmamakla birlikte, bazı mesleklerin mensupları (örn., boyacılar, kömür madencileri, tahnitçiler) MDS ya da AML gelişimi için "riskli" olarak sınıflanmıştır. MDS'ye neden olduğu bilinen gıda ya da tarım ürünü yoktur. Her gün alkol tüketilmesi alyuvar ve trombosit sayılarını düşürebilmekle birlikte, alkol MDS'ye neden olmaz. Sigara içmenin MDS geliştirme riskini arttırıp arttırmadığını tespit etmek için elde yeterli veri yoktur. Ancak, AML'ye yakalanma riskinin, sigara içenler için içmeyenlere kıyasla 1,6 kere daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Hastalar ve aileleri, çoğu kez MDS'nin bulaşıcı olabileceğinden endişelenirler. MDS'ye bir virüsün neden olduğunu düşündürecek hiçbir kanıt yoktur; dolayısıyla, MDS yakınlarınıza bulaştırılamaz.

MDS kalıtsal değildir. Hatta, kardeşler dahil olmak üzere aile üyelerine MDS teşhisi konması çok enderdir.

MDS'NİN BELİRTİLERİ NELERDİR?

MDS'nin erken evrelerindeki hastalar hiçbir belirti görmeyebilir. Yapılan rutin kan testinde alyuvar sayısının düşük olduğu ya da hematokritin düşük olduğu görülebilir ve bazen de bunlara düşük akyuvar ve/veya trombosit sayıları eşlik edebilir. Bazen ise akyuvar ve trombosit sayıları düşükken, hematokrit normal olabilir. Ancak, bazı hastalar, özellikle kan hücresi sayıları normalin çok altında olanlar, kesin belirtiler görürler. Aşağıda anlatılan bu belirtiler, hangi tür kan hücresinin ilgili olduğunun yanı sıra, hücre sayısının hangi düzeyde olduğuna bağlıdır.

DÜŞÜK ALYUVAR SAYISI (ANEMİ)

İlk olarak MDS teşhisi konan hastaların büyük bir kısmı anemilidir. Anemi, sürekli düşük hematokrit (vücudun alyuvarlarının bir ölçüsü) ya da sürekli düşük hemoglobin (vücudun dokularına oksijen taşıyan kan proteini) düzeyleriyle nitelenir. Anemili hastalar genellikle kendilerini

yorgun hissederler ve çoğu zaman yorgun ve enerjisiz olduklarını bildirirler. Anemi, değişen şiddetlerde olabilir. Hafif anemide hastalar kendilerini iyi ya da sadece hafif yorgun hissederler. Orta şiddetli anemide, hemen hemen tüm hastalar biraz yorgunluk hissederler ve buna kalp çarpıntısı, nefes darlığı ve soluk benizlilik eşlik edebilir. Ağır anemide, neredeyse tüm hastalar soluk benizli görünmenin yanı sıra kronik ve şiddetli yorgunluk ve nefes darlığından şikayet ederler. Ağır anemi kalbe giden kan akışını azalttığından, daha yaşlı hastalarda göğüs ağrısı dahil olmak üzere kalp-damar belirtileri olabilir. Kronik aneminin yaşamı tehdit edici olması ender olmakla birlikte, hastanın yaşam kalitesini büyük ölçüde düşürebilir.

DÜŞÜK AKYUVAR SAYISI (NÖTROPENİ)

Düşük akyuvar sayısı, vücudun bakteri enfeksiyonlarına karşı direncini azaltır. Nötropenili hastalar deri, sinüs enfeksiyonlarına (belirtiler burun tıkanıklığı içerir), akciğer enfeksiyonlarına (belirtiler öksürük ve nefes darlığı içerir) ya da idrar yolu enfeksiyonlarına (belirtiler ağrılı ve sık sık idrara çıkmayı içerir) yatkın olabilirler. Bu enfeksiyonlara ateş eşlik edebilir.

DÜŞÜK TROMBOSİT SAYISI (TROMBOSİTOPENİ)

Trombositopenili hastaların hafif darbe ve çiziklerden sonra bile berelenme eğilimleri yüksektir. Burun kanamaları yaygın olup, özellikle diş tedavisinden sonra diş etlerinde kanama görülür. Diş tedavisinden önce hematoloğunuza danışmanız önerilir; MDS hastalarının çokları için enfeksiyon ve kanama riski bulunduğundan, hematoloğunuz önleyici kullanım için antibiyotik verebilir.

MDS TEŞHİSİNDE HANGİ TESTLER KULLANILIR?

KAN TESTLERİ

MDS teşhisindeki ilk adım, koldan alından kan örneğiyle kan testi yaptırmaktır. Ardından, kan örneği üzerinde hücre sayıları (alyuvarlar, akyuvarlar ile alt türleri, ve trombositler), alyuvar ve akyuvarların şekil ve boyutları, kanın demir içeriği (serum ferritin düzeyleri) ve serumdaki eritropoietin (EPO) adı verilen maddenin düzeyi için değerlendirme yapılır. EPO, vücut dokularındaki oksijen düşüklüğüne yanıt olarak böbrekler tarafından üretilen bir proteindir. Bu protein, kemik iliğinde alyuvar (eritrosit) üretimini teşvik eder.

Eğer kan testi alyuvarlarda şekil bozukluğu (displazi) olduğunu gösterirse, hastada B₁₂ vitamini ya da folat eksikliği bulunması olasıdır. MDS ve AML'de olduğu gibi, bu vitamin eksikliği, alyuvarlarda displaziye (şekil bozukluğuna) yol açarak bu hücrelerin vücut dokularına oksijen taşıma işini daha düşük verimle yapmalarına neden olur. Anemi nedeni olarak B₁₂ vitamini ve folat eksikliği olasılığını hesaba almak için bu vitaminlerin kandaki düzeyleri ölçülür.

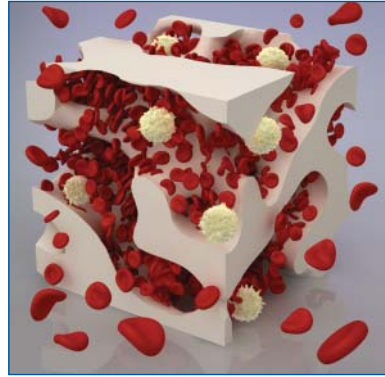
KEMİK İLİĞİ İNCELEMESİ

Akyuvar ve/veya trombosit sayıları düşük olsun ya da olmasın, hastanın anemili olduğunu belirten kan test sonuçları, doktorun hasta kemik iliğini incelemesine yol açabilir. Kemik iliği incelemesi, ilik

anormalliklerinin (örn. displastik hücrelerin) yanı sıra, eksik ya da fazla kromozom gibi kromozomal anormallikleri de ortaya çıkarabilir. Bu testler, teşhisin konmasına yardım edebilecek ek bilgiler sağlar. Kemik iliği incelemesi iki kısımdan oluşur: iliğin sıvı kısmından bir örnek alınmasını içeren kemik iliği aspirasyonu ve iliğin kemikli kısmından bir örnek alınmasını içeren kemik iliği biyopsisi. Gerek aspirasyon gerekse biyopsi genellikle aynı anda yapılır.

Doktor ya da patolog, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi örneklerindeki hücreleri, blastların (olgunlaşmamış hücrelerin) ve displastik hücrelerin yüzdeleri dahil, mikroskop altında inceler. Kromozomlar DNA'dan yapılmış olup, hücrenin çekirdeğinde bulunurlar. DNA, hücrelerin doğru çalışması için gerekli proteinlerin ve diğer kritik biyomoleküllerin yapımı hakkında bilgi içerdiğinden, eksik ya da hasarlı kromozomlar ciddi sonuçlara yol açabilir. Kemik iliği ayrıca, kan hücresindeki eksik ya da silinmiş kromozomlar, veya değişmiş ya da fazla kromozomlar, ya da kromozom parçaları gibi kromozom anormallikleri için de test edilir.

Kan hücresi anormallikleri bir hematolojik bulgular raporunda tarif edilirken, kromozom anormallikleri de bir sitogenetik bulgular raporunda tarif edilir. MDS hastalarında periyodik olarak kemik iliği incelemesi yapılarak, hastalığın ilerleyip ilerlemediği tespit edilebilir.



Sağlıklı kemik iliği



Displastik kan hücreleri ve anormal kromozomlar içeren anormal kemik iliğe

Kemik İliği İncelemesinin Riskleri

Tüm prosedürlerde olduğu gibi, kemik iliği incelemesinin de enfeksiyon, berelenme ve kanama, ve rahatsızlık gibi bazı riskleri vardır. Deriden bir iğnenin sokulduğu her seferinde enfeksiyon olasılığı vardır. Ancak, işlem boyunca aseptik teknikler kullanıldığından ve antiseptik koşullar korunduğundan, enfeksiyon olasılığı çok düşüktür.

Birçok hastanın kemik iliği incelemesi yaptırmaktan korkmasına veya bu konuda endişeli olmasına rağmen, kemik iliği incelemesinin diş çektirmeye benzediğini düşünürseniz bu korkuyu azaltabilirsiniz. Aslında, inceleme lokal anestezi altında yapıldığından, kemik "iğnelendiğinde" hissedilen ağrının çok az olması gerekir.

Kemik iliği İncelemesinde Kullanılan İşlemler

Kemik iliği incelemesi, doktorun muayenehanesinde, hasta hafif sedasyon ya da analjezi altındayken yapılabilir ve genellikle yaklaşık yirmi dakika sürer. Hasta, muayene masasına yüz üstü ya da yanlamasına (hangi pozisyon daha rahatsa) yatar ve doktor, kalçanın sağ ya da sol arka tarafındaki "posterior iliak krest" olarak bilinen kemik çıkıntısını bulur. Kemik iliği örneği almak için omurga ya da göğüs kemiği değil, bu nokta kullanılır. Doktor, bakteri enfeksiyonunu önlemek için, deriye tentürdiyot sürer ve bölgenin üzerine steril bir havlu ve perde yerleştirir.



Kalçanın kesiti

Koldan kan almak için kullanılan daha küçük bir iğne, lokal anestetik enjekte etmek üzere yavaşça derinin altına sokulur; ardından, daha uzun ve biraz daha büyük bir iğne kullanılarak kemiğe anestetik enjekte edilir. Hastalar genellikle, birinci iğne sokulduğunda hafif bir yanma, ikinci iğne sokulduğuna ise bir sancı hissederler. İğne kemikle temas ettiğinde, hasta sadece, sanki deriye parmakla bastırılmış gibi, hafif bir basınç hisseder.

Yaklaşık beş dakika ya da kemik kaplama tabakası veya periosteum iyice uyuştuktan sonra (hasta hissetmeye devam ederse bölgeye ilave anestetik enjekte edilebilir) doktor üçüncü, daha büyük ve özel bir iğne kullanarak kemiğin yoğun dış kabuğundan kemik iliğine giriş yapar. (İlikte sinir uçları bulunmadığından bu aşamanın ağrısız olması gerekir.) İğne kemiğin içine girdikten sonra, iğnenin merkez kısmı çıkarılırken hastadan birkaç yavaş, derin nefes alması istenir. Doktor, iğnenin ucuna bir şırınga takar ve iliğin sıvı kısmını (yaklaşık toplam bir çorba kaşığı kadar) dışarı çeker, ya da aspire eder. Aspirasyon sırasında, hasta tipik olarak bir saniyeden daha kısa bir süre için bacağından aşağı seyreden çok kısa bir çekilme hissi duyar. Çoğu kez, blast hücrelerinin yüzdesi ve sitogenetik test için ikinci bir aspirasyon yapılarak ek ilik alınır.

Son olarak, biyopsi için küçük bir kemik parçası almak üzere daha büyük bir iğne sokulur. İğne kemiğe sokulurken hasta künt bir basınç ya da baskıdan fazla bir şey hissetmemelidir. Doktor kemik parçasını gevşetip çıkarttığında, hasta bir silkinti hisseder. Kemik iliği aspirasyonunda olduğu gibi, biyopsi sadece birkaç dakika sürer.

Kemik iliği incelemesi tamamlandığında, prosedürler için gereken deri kesimi genellikle çok küçük olduğundan dikiş gerekmez ve yalnızca basınç bandajı uygulanır. Bazı hastalarda, özellikle trombosit sayısı düşük olanlarda, deri altında bere ya da şişlik oluşabilir.

Kemik iliği incelemesinden sonra iki ya da üç gün prosedür yerinde hafif ağrı ya da rahatsızlık hissedilebilir. Güvenlik nedenleriyle, hastanın evine gitmesine yardım etmek üzere bir arkadaşı, aile üyesi ya da bakıcısı hazır bulunmalıdır; hasta otomobil kullanmamalıdır.

MDS'MİN AĞIRLIK DERECEŚİ NEDİR?

MDS'de hastalığın seyri hastadan hastaya büyük ölçüde değişebildiğinden, MDS'nin "alt türleri"ni gruplandırmak için sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflama Sistemi adı verilen en son önerilen sınıflama sistemi, dünya çapında büyük hasta veri kümelerine ve MDS'de hastalık süreçlerinin daha iyi anlaşılmasına dayanan ayrı MDS alt gruplarını tanımaktadır.

Bundan önce kullanılan sistem, Fransız–Amerikan–İngiliz (FAB) sınıflama sistemiydi. Bazı hematologlar bu sistemi hala kullanırlar.

MDS'nin ilerleme düzeyini ve hastanın prognozunu tanımlayan başka bir sistem de Uluslararası prognostik Puanlama Sistemidir (IPSS). Bu sistem, MDS hastalarına tedavi seçimi yapılmasındaki doğruluğunu artırmak için halen inceleme altındadır.

FRANSIZ–AMERİKAN–İNGİLİZ (FAB) SINIFLAMASI

FAB Sınıflaması, MDS teşhisi konusunda uzman bir grup hekim tarafından 1980'li yılların başlarında geliştirilmiştir. Bu uzmanlar Fransa (F), Amerika (A) ve İngiltere'den (B) idi; FAB sisteminde sınıflamanın ana kriteri kemik iliğindeki blast hücrelerinin yüzdesi olup, sağlıklı kemik iliği için %2'den az blast normal sayılmaktadır. FAB sınıflaması beş MDS alt türünü tanıır:

- Refrakter anemi (RA)
- Yüzük şeklinde sideroblastlı refrakter anemi (RARS)
- Blast fazlalığı olan refrakter anemi (RAEB)
- Transformasyonda blast fazlalığı olan refrakter anemi (RAEB-t)
- Kronik miyelomonositik lösemi (CMML)

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) SINIFLAMASI

Yetişkin hastalardaki MDS için DSÖ sınıflama sistemi, FAB sınıflama sisteminin bazı esaslarını korumuş ve MDS alt türlerinin kategorilerini genişletmiştir. DSÖ sınıflama sistemi tarafından tanınan MDS alt türlerinin başlıca özellikleri tabloda vurgulanmıştır.

RA/RARS: Refrakter anemi (RA) ve yüzük şeklinde sideroblastlı refrakter anemi (RARS). Bu kategorilerdeki hastalarda, demir ya da vitamin tedavisine yanıt vermeyen, yani refrakter anemi vardır. Anemiye, hafif ila orta şiddetli trombositopeni ve nötropeni eşlik edebilir. Sideroblast, demir granülleri içeren alyuvardır; yüzük şeklindeki sideroblast anormaldir ve bir "kolye" örüntüsünde demir tortuları içerir.

Yüzük şeklinde sideroblast içeren ya da içermeyen refrakter anemiler (RA ve RARS), DSÖ sınıflama sistemindeki en selim alt türleridir. Bu sistem altında, RA veya RARS MDS'li hastalarda hastalık alyuvarlara ya da eritrositlere sınırlıdır. Bu MDS alt türünde görülen displazi minimum düzeydedir.

Çoklu silsilede displazi ile birlikte refrakter sitopeni (RCMD). Refrakter sitopenili (sürekli olarak düşük sayılı herhangi bir kan hücresi türü; örn. refrakter nötropeni [düşük akyuvar sayısı] ya da refrakter trombositopeni

[düşük trombosit sayısı]) ve birden fazla kan hücresi türünde minimum düzeyde displazili ve %5'ten az blastlı ya da %15'ten az yüzük şeklinde sideroblastlı hastalar bu kategoridedir. RCMD'li hastanın yüzük şeklindeki sideroblastları %15'ten fazlaysa RCMD-RS teşhisi konur.

DSÖ'nün MDS Sınıflaması	
MDS Alt Türü	Tanım
Refrakter anemi (RA)	
• Yüzük şeklinde sideroblastsız (RA)	Bir kan hücresi türünde (alyuvarlar ya da eritrositler) minimum düzeyde displazi ve kemik iliğinde %5'ten az blast
• Yüzük şeklinde sideroblastlı (RARS)	Aynı RA, artı kemik iliğinde %15'ten fazla yüzük şeklinde sideroblast
Minimum düzeyde displazi ile birlikte refrakter sitopeni (RCMD)	
• Yüzük şeklinde sideroblastsız (RCMD)	2 ya da 3 kan hücresi türünde displazi (%10'dan fazla) ve kemik iliğinde %5'ten az blast ve %15'ten az yüzük şeklinde sideroblast
• Yüzük şeklinde sideroblastlı (RCMD-RS)	Yukarıdaki gibi, artı %15'ten fazla yüzük şeklinde sideroblast
Blast fazlalığı olan RA (RAEB)	
• RAEB-1	%5 ile %9 arasında kemik iliği blastı bulunması
• RAEB-2	%10 ile %19 arasında kemik iliği blastı bulunması
5q- sendromu	5 numaralı kromozomun uzun kolunda eksik bir kısımdan—bir silinmeden—başka kromozom anormalliği olmayan hastalar
Sınıflamasız MDS	Anemi dışında tek bir kan hücresi türünde sitopeni (yani, nötropeni ya da trombositopeni) ve olağan dışı özellikler (örn., ilik fibrozu) içeren hastalar

Blast fazlalığı olan refrakter anemi (RAEB). Bu kategori, kemik iliğindeki blast sayısına göre iki alt türe ayrılır. %5 ile %9 arasında blastlı hastalar RAEB-1, %10 ile %19 arasında blastlı hastalar ise RAEB-2 kategorisindedir.

5q- (5q eksi) sendromu. 5q kromozomunun bir kısmının silinmesi ya da 5q eksi (5q-) ilk olarak 30 yıldan önce tarif edilmiş olup, şimdi gerçek bir MDS alt türü olarak kabul edilmektedir. 5q- sendromu teşhisi konan MDS hastalarındaki tek kromozom anormalliği, 5 numaralı kromozomun uzun kolundaki silinme olabilir. 5 numaralı kromozomun uzun kolundaki silinmenin yanı sıra başka kromozom anormallikleri bulunan MDS hastalarının 5q- sendromu yoktur.

5q- sendromlu hastaların destekleyici bakım isteyen refrakter anemisi vardır. Sendrom çoğunlukla, hafif ila orta şiddette anemili ve düşük akyuvar sayılı (lökopeni), ve çoğu kez normal ila yüksek trombosit sayılı kadınlarda görülür.

Sınıflamasız MDS. Bu sınıflamasız MDS kategorisinin, tüm MDS olgularının %1 ila %2'sinden fazlasını içermemesi olasıdır. Bu kategori, tek bir kan hücresi türünde sitopeni (örn., trombositopeni ya da nötropeni) ve olağan dışı özellikler (örn., kemik iliğinde fibroz) içeren az sayıda hastayı kapsamak için oluşturulmuştur.

ULUSLARARASI PROGNOSTİK PUANLAMA SİSTEMİ (IPSS)

Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS), MDS'nin şiddetini derecelendirmek için bir sistemdir. Hastalık, yapılan hasta değerlendirmesinin (fiziksel muayene ve kan testlerinin) ardından, hastaya sunduğu risk, yani yaşam beklentisi ve hastalığın AML'ye ilerleme veya dönüşme olasılığı açısından "puanlanır". Buna "prognoz" denir. IPSS Puanı, belirli değerlere atanan bir puandır. Önce, kemik iliğindeki blast yüzdesi, ikinci olarak kemik iliği kan hücrelerindeki sitogenetik bulgular (kromozom anormalliklerinin tespiti), ve üçüncü olarak kan hücresi sayıları ve diğer kan testi bulguları göz önüne alınır.

IPSS Puanının Belirlenmesi	
IPSS Puanı: Blast, sitogenetik bulgu ve kan testi bulguları için elde edilen ayrı puanların toplamı	
Kemik İliğindeki Blastlar	Puan Değeri
%5 veya daha düşük	0,0
%5-10	0,5
%11-20	1,5
%21-30%*	2,0
Sitogenetik Bulgu[†]	
İyi	0,0
Orta	0,5
Kötü	1,0
Kan Testi Bulguları[‡]	
0 ya da 1 bulgu	0,0
2 ya da 3 bulgu	0,5

* İliği %30'dan fazla blast içeren hastalarda akut miyeloid lösemi (AML) vardır.

† "İyi" sitogenetik şunları içerir: 23 çift normal kromozom seti, ya da 5 veya 20 numaralı kromozomların uzun kolu sadece kısmen yitirilmiş bir set, ya da Y kromozomunun yitirilmesi.

"Orta" sitogenetik şunları içerir: "İyi" ya da "Kötü" olmayan.

"Kötü" sitogenetik şunları içerir: 7 numaralı kromozomlardan birinin yitirilmesi ("monozomi 7"), üçüncü bir 8 numaralı kromozomun eklenmesi ("trizomi 8"), ya da toplam üç veya daha fazla anormallik.

‡ Kan Testi Bulguları şöyle tanımlanır: Nötrofiller mikrolitre başına 1800'den az; Hematokrit, toplam vücut hacmindeki alyuvarların %36'sından az; Trombositler mikrolitre başına 100 binden az

IPSS Puanı; blast yüzdeleri, sitogenetik bulgular ve kan testi bulguları için elde edilen ayrı puanlar toplanarak tespit edilir ve MDS hastasının klinik sonucunu değerlendirmek için kullanılır. IPSS Puanı, hastanın aşağıdaki risk gruplarından hangisine düştüğünü belirtir:

- Düşük Risk Grubu: IPSS Puanı=0.
- Orta-1 Risk Grubu: IPSS Puanı=0,5 ile 1,0 arasında.
- Orta-2 Risk Grubu: IPSS Puanı = 1,5 ile 2,0 arasında.
- Yüksek Risk Grubu: IPSS Puanı 2,0'dan büyük.

Doktor, kan testlerinden ve kemik iliği incelemesinden alınan verileri inceleyip, hastalığın ağırlığını ve hastanın prognozunu tespit etmek üzere DSÖ ya da FAB sınıflama sistemini uygular ve IPSS puanını hesaplar. (Kişisel verilerinizi kaydetmek için çerçeve içindeki "Test Sonuçları ve Hastalık Ağırlığı Tablosu"nu kullanınız.) Doktorunuz; genel sağlığınız ve tıbbi geçmişiniz ("performans puanı"), belirtileri giderebilme, kan anormalliklerini düşürebilme ve AML'ye ilerleme riskini minimuma indirebilme derecesine göre bir tedavi programı önerecektir.

Parametre (birimler)	Normal Sonuç	Benim Sonucum
Hematokrit (kandaki alyuvarların %'si)	%36-52	_____
Akyuvar sayısı (hücre/ μ l kan)	3200-10000	_____
Trombosit sayısı (trombosit/ μ l kan)	150000-450000	_____
Serum eritropoietin düzeyi (IU/L)	10-20	_____
Blast yüzdesi (kemik iliği hücrelerinin yüzdesi)	%2'den az	_____
Sitogenetik Bulgular* (İyi, Orta, Kötü)	İyi	_____
DSÖ sınıflaması	Geçerli değil	_____
FAB sınıflaması	Geçerli değil	_____
IPSS sınıflaması	Geçerli değil	_____
B ₁₂ vitamini ve/veya folat eksikliği (Hayır, Evet)	Hayır	_____

* "IPSS Puanının Belirlenmesi" başlıklı tablonun dipnotlarına bakınız.

MDS NASIL TEDAVİ EDİLİR?

MDS'nin tedavisi; hastanın belirtileri, hastalığın evresi, hastalığın risk kategorisi, yaş ve önceden mevcut durumlara bağlıdır. MDS hastaları için birkaç tedavi seçeneği bulunmakla birlikte, her seçenek her MDS hastası için uygun değildir.

Çocuklarda ve genç hastalarda, olası kemik iliği nakli (hematopoietik kök hücre nakli olarak da bilinir) için uygun bir ilik donörü (tercihen akraba) bulunması halinde, halen MDS için mevcut tek iyileştirici tedavi olduğundan bu seçenek düşünülebilir.

Çok sayıda ilaç tedavisinin kemik iliğindeki anormal displastik blastları yok etme ya da sindirme ve/veya sağlıklı hücrelerin olgunlaşmasını teşvik etme doğrultusundaki yeteneğini araştıran çalışmalar devam etmektedir.

MDS tedavi stratejileri arasında aşağıdakiler sayılabilir (bunlar yek başlarına ya da birleşik olarak kullanılabilirler):

- Destekleyici bakım; (1) anemi belirtilerini yönetmek için alyuvar nakilleri ve demir birikimini yönetmek için demir şelasyon tedavisi; (2) trombositopeni için trombosit nakli, ve (3) sürekli ya da tekrarlayan enfeksiyonlarla mücadele etmek için antibiyotikler
- Alyuvar ve akyuvarların yanı sıra trombosit üretimi sağlamak üzere kemik iliğinde sağlıklı blastların uyarılması için miyeloid (kan büyüme faktörleri (eritropoietin gibi))
- Miyelodisplazinin gelişmesinde rol alan bir veya daha fazla biyolojik mekanizmayı hedefleyen yeni MDS ilaç tedavileri

TEDAVİNİN AMAÇLARI

MDS hastalarının büyük çoğunluğu için tedavi hedeflerinin arasında, anemide iyileşme sağlamak, sürekli ve tekrarlayan enfeksiyonları kontrol altına almak, aşırı berelenme ve kanamayı kontrol altına almak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve hayatta kalma süresini uzatmak sayılabilir.

MDS'li çoğu hasta anemi belirtileri gördüğünden, aşırı yorgunluk ve letarjiden (uyuşukluktan) kurtulmak önemli bir tedavi hedefidir. Anemiye eşlik eden fiziksel belirtilerin yanı sıra psikolojik etkiler de olabilir. Günlük yaşam faaliyetlerinde bulunamayacak ya da yataktan kalkamayacak kadar yorgun hastaların bir süre sonra depresyona girmesi olasıdır.

Anemi, alyuvar nakli ile tedavi edilebilir ve birden fazla alyuvar nakli gerektiren anemili MDS hastalarına "nakil bağımlı" denir. Tekrarlı nakiller, doktora veya kliniğe yapılacak ek ziyaretler nedeniyle bir hastanın yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir olumsuz etki yapmanın yanı sıra, hastalığın ilerlemesi ve hayatta kalma üzerinde de olumsuz etki yapabilir. Dolayısıyla, nakil bağımlılık başlıca bir tedavi hedefidir. Şimdi, semptomatik anemili MDS hastalarındaki bu nakil gereksinimini azaltan ya da gideren nispeten yeni birkaç ilaç tedavisi mevcuttur. Azasitidin (Vidaza®), desitabin (Dacogen®) ve lenalidomid (Revlimid®) gibi büyüme faktörleri ve ilaçlarla tedavi, birçok MDS hastasında nakil bağımsızlığına yol açmıştır.

MDS İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Destekleyici Bakım

MDS hastaları için standart bakım büyük ölçüde destekleyici bakım olup, anemi tedavisi için alyuvar nakli, enfeksiyon tedavisi için antibiyotik terapisi ve trombositopeni tedavisi için trombosit nakli içerir.

Alyuvar Nakilleri. Düzenli ya da periyodik alyuvar nakilleri içeren destekleyici tedavi, anemiye çoğunlukla eşlik eden yorgunluk veya diğer belirtileri bulunan anemili hastalar için uygun olabilir. Düzenli ya da periyodik kan nakilleri için aday olan hastalar arasında, IPSS'nin Düşük ya da Orta-1 Risk grubundaki, hematokrit değeri sürekli olarak %25'in altında ya da hemoglobin düzeyleri desilitre kan başına 10 gramdan düşük olan ağır anemili MDS hastaları sayılabilir. Periyodik nakiller ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü ya da Fransız-Amerikan-İngiliz sistemlerine göre sideroblastik anemi sınıfında olan hastalar için de uygundur. Sideroblastik anemi, hemoglobin üretimi için demir kullanamayan alyuvarlarla nitelenen bir hastalıktır. Alyuvar nakilleri, diğer MDS alt türleri için destekleyici bakım olarak da kullanılabilir.

Yorgunluk ve/veya nefes darlığı belirtileri olan anemili hastalarda nakillerin sıklığı hastadan hastaya değişir. Bazı hastalar için 1 ila 2 haftada bir kadar sık kan nakli gerekirken, diğer hastalar için sadece 6 ila 12 haftada bir nakil gerekebilir. Nakil sıklığı, hastanın belirtilerine, hematokrite ve/veya kandaki hemoglobin düzeyine bağlıdır. Tipik olarak, periyodik alyuvar nakli gerektiren MDS hastaları her 2 ila 6 haftada bir 2 birim alırlar.

Düzenli alyuvar nakli içeren destekleyici tedavi, anemili hastalar için son derece yararlı olabilir. Ancak, bu tür tedaviye ilişkin birkaç kaygı vardır—alyuvarların demir taşınması nedeniyle, tekrarlı nakillerden sonra hastanın kanında ve diğer dokularında demir düzeyi aşırı yükselebilir ya da bir başka deyimle “demir birikimi” oluşabilir. İnsan vücudu fazla demiri atamadığından ve demir karaciğer ve kalp gibi organlarda biriktiğinden, bu potansiyel olarak tehlikeli bir durum olabilir. Neyse ki bu durum demir şelasyon ilaçlarıyla tedavi edilebilir (aşağıya bakınız). Demir birikimi ve tedavisi hakkında daha fazla bilgi için Myelodysplastic Syndromes Foundation (Miyelodisplastik Sendromlar Vakfı) ile temas kurunuz.

Alyuvar nakillerine ilişkin diğer kaygılar arasında, nefes darlığına neden olabilecek ya da nefes darlığını şiddetlendirebilecek aşırı sıvı tutma riski sayılabilir. Ancak, sıvı birikmesi, furosemid (Lasix®) gibi diüretik (idrarı çoğaltan) bir ilaç ile genellikle giderilebilir.

Başka bir kaygı da kan nakli aracılığıyla virüs bulaşmasıdır. Ancak, kan tedarikinin mümkün olduğu kadar güvenli olmasını sağlamak için, bağışlanan kanlardaki virüsleri tespit etmek üzere tarama testleri yapılır. HIV, hepatit B ve hepatit C gibi virüslerin bulaşma riski son derece düşüktür.

Kaygılara ve risklere rağmen, düzenli aralıklarla alyuvar nakli içeren destekleyici tedavinin, semptomatik anemili hastaların yaşam kalitesini yükselttiği gösterilmiştir. Ücretsiz bir destek programı, anemi nedeniyle düzenli kan nakli alan hastaların hizmetindedir.

İndüksiyon Kemoterapisi

MDS'si IPSS Yüksek ya da Orta-2 Risk Grubunda sınıflandırılan hastalarda hastalığın AML'ye ilerleme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle doktorlar, miyelodisplastik hücreleri öldürerek MDS'nin kontrol altına alınmasını "indükleyebilecek" yoğun, yüksek dozlu ya da indüksiyon kemoterapisi önerebilirler. MDS için indüksiyon kemoterapisi ya da yoğun kemoterapi, AML'nin tedavisinde kullanılanlara benzeyen sitotoksik ("hücre öldürücü") bileşik rejimler anlamına gelir.

Yüksek ya da Orta-2 Risk grubundan bazı hastalara ek olarak, yoğun kemoterapi ayrıca, ilerleyen hastalıklı, 60 yaşında veya daha genç ve iyi fiziksel durumda olan Düşük ya da Orta-1 Risk grubundan hastalar için de uygun olabilir.

Kemoterapi tedavisinin önemli yan etkileri vardır. Yaygın olarak bilinen yan etkiler arasında, saç dökülmesi, ağızda yara çıkması, mide bulantısı, kusma ve ishal sayılabilir. Ancak, bu etkilere ek olarak, kemoterapi, miyelodisplastik hücrelerin yanı sıra sağlıklı hücreler üzerinde de olumsuz etki yapar. Çok sayıda kemoterapi ajanının çeşitli bileşim ve dozlarını, MDS'yi tedavi etme yetenekleri ve yan etkilerini anlama açısından inceleme çalışmaları yapılmaktadır. Araştırmacılar ve doktorlar, yan etkileri en az düzeyde olan etkili ajanlar bulma çabasıdadır.

Normal kan hücrelerinin yitilmesi nedeniyle, hasta kemoterapiden sonra alyuvar ve trombosit nakliyle birlikte enfeksiyonla mücadele için antibiyotik verilirken birkaç hafta hastanede yatmaya devam eder. İndüksiyon kemoterapisi miyelodisplastik hücreleri yeterli derecede kontrol altına alırsa, nispeten normal kan hücreleri birkaç hafta içinde gelişmelidir. Normal hücreler çoğaldıkça, nakil sıklığı azalır ve enfeksiyon riski düşer.

Ne yazık ki, MDS'nin indüksiyon kemoterapisi kullanılarak kontrol altına alınma olasılığı sadece %30 oranında gerçekleşmektedir. Başarılı olgularda bile hastalık çoğu kez on iki ay içinde tekrarlar. Bu nedenle, agresif (şiddetli) kemoterapi sadece az sayıda MDS hastalarına uygulanır.

Demir Şelasyon İlaçları. Anemi nedeniyle nakil bağımlı olup düzenli aralıklarla kan nakli gerektiren hastalarda aşırı demir birikimi oluşabilir. Şelasyon ilaçları ya da demire bağlanan ilaçlar, demirin vücuttan atılmasına yardım eder. Şu anda, nakil bağımlı demir birikiminin tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış iki adet reçeteli ilaç bulunmaktadır: deferoksamin (Desferal®) ve deferasiroks (Exjade®). Deferasiroks ve başka bir demir şelasyon ilacı olan deferipron (Ferriprox®), Avrupa'da ve diğer ülkelerdeki demir birikimli hastalarda kullanılmak için ruhsatlıdır.

Demir şelasyon tedavisinin, nakil bağımlı MDS hastalarının genel hayatta kalma oranını yükselttiği gösterilmiştir. ABD'de, Ulusal Gelişmiş Kanseri Ağı (NCCN) ilkeleri, 20 ile 30 birim arasında alyuvar nakli alan hastaların demir şelasyon tedavisi almasını tavsiye eder. MDS Vakfının Şelasyon Tedavisi İlkeleri ise, serum ferritin düzeyleri mililitre başına 1000 nanogramdan yüksek olan ya da 20 birimden fazla alyuvar nakli alan MDS hastalarının, özellikle düşük riskli hastalığı olanların, demir şelasyon tedavisi almasını ve düzenli olarak kontrol edilmesini tavsiye eder. MDS için Avrupa tedavi ilkelerinde de benzer tavsiyeler vardır.

Desferal® (deferoksamin)

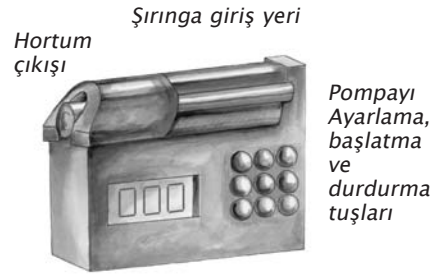
Deferoksamin, demir birikmesinin ya da aşırı demir yüklemesinin toksik (zehirli) etkilerini önemli derecede geciktirebilir. Deferoksamin ile demir şelasyon tedavisi, düzenli olarak kan nakli alan MDS hastalarında organ yetmezliğini önler ve ömrü uzatır.

Deferoksamin, kan infüzyonuna ek olarak ve tipik olarak haftada 3 ila 7 kere enjeksiyonla verilir. Bazı

hastalara günde iki kere deri altından deferoksamin enjeksiyonu yapılır. Diğerleri ise ilacı, pille çalışan taşınabilir bir pompa aracılığıyla, yaklaşık 8 saatlik bir süre içinde, çoğu kez gece boyunca, damardan yavaş infüzyon yoluyla alır. (Resme bakınız.) Deferoksamin, kasa yapılan enjeksiyon (intramüsküler uygulama) yoluyla da verilebilir.

Exjade® (deferasiroks). Deferasiroks, ticari olarak sunulup ağızdan alınan tek demir şelasyon ilacıdır. Deferasiroks, hem FDA hem de Avrupa'nın ilaç düzenleme mercii (Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı [EMA]) tarafından onaylanmıştır. Deferasiroks günde bir kere ağızdan alınır. Tabletler su, portakal suyu ya da elma suyu içinde eritilir ve elde edilen sıvıyı hasta içer. Deferasiroks'a tipik olarak vücut kilosu başına günde 20 miligram dozunda başlanır. Yapılan bir Faz II klinik çalışmasında, deferasiroks'un Düşük ya da Orta-1 risk grubundan MDS hastalarında bir yıllık tedaviden sonra demir birikimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Devam etmekte olan bu çalışmada, deferasioks'un hayatta kalma üzerindeki etkisi daha derinlemesine incelenecektir. Devam etmekte olan diğer çalışmalarda, deferasiroks kullanımının uzun vadeli güvenliği ve doz ayarlamalarının serum demir düzeyleri üzerindeki etkileri incelenmektedir. Deferasiroks'un üretici firması Novartis, hastalar için EPASS™ (Exjade Hastaları için Yardım ve Destek Hizmetleri sözcüklerinin İngilizce'deki baş harflerini temsil eder) isimli bir program geliştirmiştir. Bu programda reçete doldurma, eğitim desteği ve para geri ödemesi gibi konularda yardım sağlanmaktadır.

Ferriprox® (deferipron). Deferipron, ağızdan alınan bir demir şelasyon ilacı olup, etkinlik eksikliği ya da toleranssızlık nedeniyle deferoksamin kullanamayan demir birikimli hastaların kullanımı için Avrupa'da ve diğer ülkelerde (ABD'den başka) ruhsatlıdır. Klinik çalışmalarında ve klinik uygulamalarında, deferipron'un vücuttan demir atmada etkili olduğu gösterilmiştir. Deferipron'un yan etki profili, deferoksamin'in yan etki profiline benzer ve ABD'de demir birikimi bulunan nakil bağımlı hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarında tek başına ya da deferoksamin ile birlikte incelenmektedir.



Desferal® (Deferoksamin) uygulaması için sürekli infüzyon pompası

Demir Birikimi için Şelasyon Tedavisi			
Demir Şelasyon İlacı			
Özellik	Desferal	Exjade	Ferriprox
Uygulama Yolu	Kas İçine (Kİ) Deri Altına (DA)	Ağızdan	Ağızdan
Günlük	10-20 (Kİ)	20-30	75-100
Toplam Doz	20-40 (DA)		
Doz	8-12 saat, haftada 5-7 gün (DA)	Günde bir kere	Günd üç kere

Antibiyotik Tedavisi

Akyuvarlar nakille verildiklerinde iyi yanıt vermediklerinden, destekleyici bakım öncelikle antibiyotik tedavisinden oluşur. Antibiyotikler, bakteri enfeksiyonlarını tedavi etmek ya da bakteri enfeksiyonlarının tekrarlamasını önlemek için kullanılır.

Trombosit Nakilleri

Nakille verilen trombositlere hastalar er geç direnç gösterdiklerinden, trombosit sayısı mikrolitre kan başına 10 binin altına düşmediği takdirde trombosit nakli ender olarak yapılır (normal trombosit sayısı 150 bin ile 450 bin arasındadır). Dolayısıyla, yeni trombositlerin nakli, yalnızca gerektiğinde periyodik olarak yapılır.

Piridoksin (B₆ Vitamini)

Eğer bir kemik iliği biyopsisinden bir ilik boyaması alyuvarlarda demir tortuları gösterirse—ki bu sideroblastik aneminin bir işaretidir—hastanın günde iki kere 100 mg B₆ vitamini alması önerilir. Yetersiz piridoksin düzeyleri kalıtsal olabilir, vitaminin besin maddelerinden iyi emilmemesinden doğabilir ya da bazı ilaçların yan etkisi olabilir. B₆ vitamini düzeylerinin düşük olması, hücre yapısı ve işlevi için vazgeçilmez proteinlerin yapı taşları olan amino asitlerin vücut tarafından gerektiği gibi kullanılmasını engeller. Piridoksin tedavisi, MDS hastalarının yaklaşık %5’inde alyuvar sayılarını arttırmak suretiyle sideroblastik anemiye hafifletebilir. Günde iki kere 100 mg piridoksin dozunun aşılması, parmaklarda karıncalanma gibi yan etkilere yol açabilir.

KAN HÜCRESİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Eritropoietin ya da EPO (Epogen®, Procrit®) ve Darbepoietin (Aranesp®).

Bu doğal büyüme faktörünün “rekombinant” şekli, anemi ile bağlantılı belirtileri tedavi etmek için kullanılır; kemik iliğini alyuvar üretmek üzere uyarır. Tedaviden yarar görmesi en olası hastalar, doğal (kan serumu) EPO düzeyi litre başına 500 Uluslararası Birimin altında olup da sık sık nakil gereksinimi olmayanlardır. Tek başına EPO’ya yanıt vermeyen hastalar, EPO ile kemik iliğini alyuvar üretmek üzere uyarıcı diğer büyüme faktörleri (daha sonra tartışılan alyuvar büyüme faktörleri

kısına bakınız) birleştirildiğinde ek fayda görebilirler. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) adı verilen akyuvar büyüme faktörü ile EPO bileşiminin, IPSS'nin Düşük risk ya da Orta-1 risk grubundaki anemili MDS hastaları için çok yararlı olduğu görülmektedir.

Rekombinant EPO, epoietin, iki farklı marka ilaç olarak bulunabilir: Epogen® ve Procrit®. Darbepoetin (Aranesp®), eritropoietin'in ilgili ama artık faaliyet göstermeyen bir şeklidir. Darbepoetin'in dozaj programı (haftada bir kere), Epogen® ve Procrit® isimli ilaçların dozaj programından (haftada üç kere) daha uygun olup, bu ilaçlar gibi, en etkili olduğu hasta grubu, kan serum EPO düzeyleri düşük (litre başına 500 Birimden az) olan düşük riskli MDS hastalarıdır. Her üç ilacın da MDS hastalarında alyuvar sayısını artırdığı gösterilmiştir. Epoietin ya da darbepoietin ile tedavi edilen MDS hastaları üzerinde 1990 ile 2008 yılları arasında yapılan çalışmaların sistematik bir şekilde incelenmesi, EPO'nun iki farklı şekli için benzer alyuvar yanıt oranları (sırasıyla, %57,6 ve %59,4) göstermiştir.

FDA, anemisi olup da aktif kemoterapi tedavisi görmeyen kanserli hastalarda epoietin ve darbepoietin kullanımının güvenliği hakkında 2007 yılında bir bildiri yayınladı. FDA ayrıca, bu ürünlerin kanser hastalarında kullanımına dair önerilerde bulundu ve bu ürünlerin etiketlerinde revizyon yaptı. Etkilenen hastaların MDS'li olmadığını ve bu değişiklikleri destekleyen çalışmaların birçok klinisyen tarafından kusurlu ya da neticesiz bulunduğunu belirtmek önemlidir.

Bu ürünler çok sayıda MDS hastası tarafından güvenilir bir şekilde kullanılmış olup, uzun dönemli veriler, hayatta kalma ya da AML'ye ilerleme konusunda herhangi bir olumsuz etki göstermemiştir. MDS hastaları üzerinde son zamanlarda yapılan bir çalışmada, EPO artı G-CSF ile tedavi edilen 121 hasta ile tedavi edilmeyen 237 hasta karşılaştırılmış ve EPO artı G-CSF grubunda %39 yanıt görülmüştür. Akut miyeloid lösemiye (AML'ye) dönüşüm oranı iki grup arasında farklılık göstermemiş ve makalenin yazarları, MDS'nin EPO artı G-CSF ile tedavi edilmesinin, nakil gerektirmeyen ya da az nakil gerektiren hastalarda lösemiye dönüşüm riskini etkilemeden olumlu bir etki yapabileceği sonucuna varmıştır (Jädersten, 2008). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) gibi tıbbi derneklerin yanı sıra Amerikan Ulusal Gelişmiş Kanser Ağı (NCCN) tarafından yayınlanan MDS tedavi ilkeleri, MDS hastalarında semptomatik aneminin yönetimi için epoietin ve darbepoietin kullanılmasını tavsiye etmeye devam etmekte, ancak desilitre başına 12 gram veya daha düşük hemoglobin düzeylerini hedeflemektedir.

Filgrastim (Neupogen®) ve Sargramostim (Leukine®). Eğer bir hastanın akyuvar sayısı düşükse ve en az bir enfeksiyona maruz kalmışsa, akyuvar büyüme faktörü verilmesi bir seçenek olarak düşünülür. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) olmak üzere iki büyüme faktörü kullanılabilir. Her ikisi de haftada bir ila yedi kere deri altına uygulanır. G-CSF (filgrastim, Neupogen®) ya da GM-CSF (sargramostim, Leukine®) kullanan hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %75'inde) akyuvar üretiminde artış görülür ve bu da ek enfeksiyon olasılığının

düşmesine yardım edebilir. Filgrastim ve sargramostim büyük yan etkilere yol açmaz; hastalar sadece ara sıra deride döküntü ve/veya kemik ağrısı olduğunu bildirmektedir.

Oprelvekin (Neumega®). Bir rekombinant büyüme faktörü olan oprelvekin, ağır trombositopenili hastaların tedavisinde kullanılmak için onaylanmıştır. Oprelvekin, kemik iliğindeki olgunlaşmamış trombositlerin büyümesini uyararak trombosit üretimini artırır. Oprelvekin bazı MDS hastalarında sınırlı faaliyet göstermektedir. Günde 10 mikrogram/kilogram dozunda oprelvekin alan 32 MDS hastası üzerinde yapılan bir II. faz çalışmasında, 9 hastanın (%28) trombosit sayısında artış görülmüş, ancak bu trombosit yanıtlarının yalnızca 5'i klinik olarak anlamlı olmuştur. Trombosit sayılarındaki artış ortalama 9 a sürmüştür. Oprelvekin kullanımı yanı etkilerle bağlantılı olup, yaygın yan etkiler arasında, semptomatik anemili MDS hastaları için sorun yaratan ödem, kırıklık ve düşük düzeyde ateş sayılabilir.

Romiplostim (Nplate™). Romiplostim (Nplate™), trombosit imhasında artış ya da yetersiz trombosit üretimi ile nitelenen bir bozukluk olan kronik immün trombositopenik purpuralı hastalarda kullanılmak üzere son zamanlarda trombositopeni için FDA onayı almıştır. Romiplostim, haftada bir kere deri altına enjeksiyonla verilen rekombinant bir proteindir. Bu ilaç, trombopoietin–reseptör agonistleri olarak bilinen bir sınıfa ait olup, kemikteki megakaryosit adı verilen hücrelerde bulunan bu reseptörleri uyararak çalışır ve trombosit sayısında artışa yol açar. Trombositopenili düşük riskli MDS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, romiplostim 18 (%41) hastada ortalama 23 hafta süren dayanıklı trombosit yanıtı üretmiştir. MDS hastaları üzerinde devam etmekte olan birkaç II. faz çalışmasında, romiplostim'in trombositopeni üzerindeki yararları incelenmektedir. Halihazırda bu ilaç, kan kanseri ya da MDS gibi bir kanser öncesi durumu bulunan hastalarda kullanılmak için tavsiye edilmemektedir. Romiplostim, durumu kötüleştirir.

Eltrombopag (Promacta®). Halihazırda klinik çalışma aşamasında olan eltrombopag (Promacta®) da trombopoietin–reseptör agonistleri olarak bilinen ilaç sınıfına ait olup, megakaryositlerdeki reseptörleri uyararak trombosit sayısını arttırmaya çalışır. Bu ilacın ağır trombositopenili hastalarda trombosit sayısını önemli derecede arttırdığı görülmektedir. Eltrombopag, günde bir kere tablet halinde ağızdan alınır ve halihazırda kronik idyopatik trombositopenik purpuralı hastaların tedavisi için III. faz klinik çalışma aşamasındadır.

FDA TARAFINDAN MDS İÇİN ONAYLANMIŞ TEDAVİLER

Vidaza® (azasitidin). Azasitidin, özel olarak MDS'nin tedavisinde kullanılmak için FDA tarafından onaylanmış ilk ilaçtır. Avrupa'da, azasitidin'e EMEA tarafından "yetim ilaç" statüsü verilmiştir. (Yetim ilaçlar araştırma aşamasında sayılmakla birlikte, ilgili hastalık için onaylanmış bir tedavi bulunmadığından hastaların tedavisinde kullanılmalarına izin verilir.) Azasitidin, herhangi bir MDS alt türü için hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Deri altına ya da damara enjeksiyonla verilir.

Damara ya da deri altına enjeksiyon dozları aynıdır. Ağızdan alınacak bir formülasyon için FDA tarafından hızlı süreç izni verilmiş olup, geliştirme aşamasındadır ve klinik çalışmaları başlamıştır.

Birkaç klinik çalışmada, dört haftada bir 7 gün süreyle her gün deri altından azasitidin enjeksiyonu alan MDS'li hastalarda, azasitidin almayan hastalarla karşılaştırıldığında, şu alanlarda devamlı hematolojik iyileşmeler olduğu görülmüştür: alyuvar ve nakil bağımsızlığında artış, hemoglobinde artış, akyuvar ya da trombosit sayılarında artış ve/veya kemik iliği blast yüzdesinde artış. Klinik çalışmalardaki tüm hastalara, azasitidin alıp almadıklarına bakılmaksızın, destekleyici bakım yapılmıştır. Bazı klinik çalışmalarda, azasitidin alan hastalarda AML'nin başlama zamanı, azasitidin almayan hastalara kıyasla önemli derecede gecikmiştir. Yüksek risk (IPSS Orta-2 veya Yüksek) grubundan 358 MDS hastası üzerinde yapılan büyük bir III. faz çalışmasının sonuçları, azasitidin ile tedavinin, geleneksel bakıma (düşük dozlu kemoterapi artı destekleyici bakıma ya da standart kemoterapi artı destekleyici bakıma) kıyasla genel hayatta kalma süresini önemli derecede uzatmıştır (24,4 aya karşı 15 ay). Devam etmekte olan çalışmalarda, azasitidin için daha uygun doz programları (deri altına 5 günlük enjeksiyonlar) ve damara kısa infüzyon yapılması araştırılmaktadır. Deri altına 5 günlük uygulamanın araştırıldığı çalışmadan şu ana kadar elde edilen sonuçlar, hematolojik iyileşme ve alyuvar nakli bağımsızlığı için, FDA tarafından onaylanmış 7 günlük rejimde görülene benzer yanıtlar göstermiştir. Azasitidin, DNA hipometilasyon ajanları adı verilen bir ilaç sınıfına aittir. Azasitidin, DNA metilasyonunu (yani, bir DNA molekülüne bir metil kimyasal grubunun eklenmesini) azaltır. DNA metilasyonu, kanser gelişimine katkıda bulunan bazı genlerin (örn. tümör baskılayıcı genlerin) devre dışı bırakılmasında rol oynar. Azasitidin, DNA metilasyonunu azaltarak, tümör baskılayıcı genlerin tekrar devreye girip MDS'yi sindirmelerine yol açar.

Revlimid® (lenalidomid). Lenalidomid, Düşük ya da Orta-1 MDS risk grubundaki anemili hastalar, özellikle nakil bağımlı 5q- sendromu olanlar için ABD'de onaylanmıştır. Lenalidomid, kapsül halinde arz edilir ve ağızdan alınır.

Semptomatik anemili ve kromozom 5q silinmesi içeren MDS hastaları üzerinde yapılan ve dönüm noktası olarak nitelendirilen bir çalışmada, başlangıçta alyuvar nakline bağımlı olup da lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %67'si nakil bağımsızlığı göstermiş, %9'unun ise nakil gereksinimi %50 veya daha yüksek oranda azalmıştır. Ayrıca, hastaların %45'i tam sitogenetik yanıt vermiştir (yani, kromozom anormallikleri artık algılanamaz düzeylere düşmüştür). Bu çalışmada lenalidomid'e hızlı yanıt verilmiş, yanıt vermek için geçen süresi ortalama 4,6 hafta olarak gerçekleşmiş ve dayanıklı olmuştur. Hastaların çoğu, günde 10 mg'lık sürekli lenalidomid dozu almıştır.

Çalışmaya katılan hastaların çoğunda nötropeni ve trombositopeni görülmüştür. Bazı hastalarda döküntü, kaşıntı, yorgunluk, ishal ve mide bulantısı gibi yan etkiler görülmüştür. Lenalidomid, talidomid'in bir analogu (kimyasal benzeri) olduğundan, kullanımının doğum

kusurlarına yol açması için hafif bir olasılık vardır. Bu olasılık nedeniyle, lenalidomid'in üretici firması Celgene Corp., RevAssistSM adı verilen bir kısıtlı dağıtım programı kurmuştur. Bu ilacı sadece programa kaydolup, programın tüm koşullarını karşılayan hastalar alabilmektedir.

Kromozom 5q- içermeyen MDS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, lenalidomid'in hastaların %43'ünde alyuvar nakli gereksinimini azalttığı, %26'sında ise nakil gereksinimini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Hastaların çoğunluğunda ağır nakil yükü vardı (ayda iki veya daha fazla alyuvar birimi). Bu bulgular, lenalidomid'in alyuvar büyüme faktörlerinden fayda görmeyen MDS hastaları için alternatif bir tedavi stratejisi sunabileceğini düşündürmekte olup, bu hipotez devam etmekte olan bir çalışmada araştırılmaktadır.

Bağışıklık sistemini uyararak çalışan lenalidomid, immünomodülatör ajan kategorisinde sayılır. Ancak, lenalidomid'in diğer eylemleri—yeni kan damarı büyümesi ve hücre ölümünü uyarma—etkisine katkıda bulunabilir.

Dacogen® (desitabin). Desitabin, ABD'de tüm MDS alt türlerinin yanı sıra, Orta-1, Orta-2 ve Yüksek Risk IPSS gruplarında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Avrupa'da, desitabin yetim ilaç statüsündedir. Bu ilaç damara sürekli enjeksiyon yöntemiyle uygulanır. MDS hastalarında desitabin ile destekleyici bakımı karşılaştıran büyük bir III. faz çalışmasından elde edilen pozitif sonuçlarda, çalışmaya katılan orta ila yüksek riskli MDS grubundaki 170 hastadan, desitabin ile tedavi edilen hastalarda %17 yanıt, standart bakım alan hastalarda %0 yanıt olmak üzere, desitabin alanlarda önemli düzeyde daha yüksek genel yanıt görülmüş ve yanıtlar yaklaşık 10 ay sürmüştür. Desitabin'e yanıt veren hastalar nakil bağımsız hale gelmiş ya da nakil bağımsız kalmıştır. Ek olarak, desitabin'e (tam ya da kısmi) yanıt veren hastalarda, yalnızca destekleyici bakım alanlarla karşılaştırıldığında AML'ye ilerleme süresi daha uzun olmuş ve hayatta kalma süresi uzamıştır. Desitabin için daha uygun doz rejimleri, Orta-1, Orta-2 ve Yüksek IPSS puanlı MDS hastaları üzerinde incelenmektedir. Desitabin için üç farklı doz programının incelendiği 95 hastayı içeren randomize bir çalışmada, 4 haftada bir tekrarlanan bir rejim dahilinde 5 gün boyunca metre-kare başına 1 saat içinde damardan 20 miligram verilen hastalarda, diğer iki doz rejimine kıyasla (%21-%24) önemli düzeyde daha fazla tam yanıt görülmüştür (%39). 99 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, aynı doz rejiminin klinik olarak etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur.

Desitabin (5-deoksiazasitadin olarak da bilinir), azasitidin gibi bir DNA hipometilasyon ajanı olup, azasitidin gibi çalışır. Başka bir deyişle, desitabin DNA metilasyonunu azaltır ve MDS'de tümör baskılayıcı genlerin normal işlevini geri kazandırır.

KAN YA DA İLİK NAKLI

Önceleri kemik iliği nakli adı verilen kan ya da ilik nakli, donörün kemik iliğinden ya da dolaşım yapan kanından veya göbük bağı kanından alınmış progenitör kan hücrelerinin (kök hücrelerin) naklini içerir. Kan ya da ilik nakli, hematopoietik kök hücre nakli ve periferik kök hücre nakli terimleri ile eş anlamlıdır. (Periferik kök hücreler, dolaşımdaki ya da periferik kandaki kök hücrelerdir.)

Kan ya da ilik naklinden önce, nispeten kısa bir kanser kemoterapi rejimi uygulanır (standart yüksek dozlu ya da yoğun kemoterapi veya düşük yoğunluklu kemoterapi). Yoğun kemoterapiye, hastanın kemik iliği hücrelerinin imha edildiği anlamına gelen miyeloablatif denir. Hastaya yeni, sağlıklı donör hücrelerini vermeden önce bu hücrelerin imha edilmesi (MDS hücrelerinin yok edilmesi) gereklidir. Düşük yoğunluklu ya da miyeloablatif olmayan kemoterapi aşağıda tartışılmaktadır. Donör hücrelerinin reddedilmesini önlemek için, işlemden önce, bazen de işlemden sonra, hastaya kısa bir immünosupresif (bağışıklık sistemini bastırıcı) tedavi rejimi uygulanır.

Kan ya da ilik nakli MDS için şifa potansiyeli sunmakla birlikte, MDS hastalarının ilerlemiş yaşı ve uygun bir donör bulunmasındaki güçlük nedeniyle, bu işlem yetişkin hastaların yalnızca küçük bir oranı için yapılabilmektedir. Bu işlemin ayrıca önemli riskleri de vardır. Halihazırda, MDS için kan ve ilik nakli çoğunlukla, ilik donöründen alınan kanın hastaya verildiği allojenik nakille sınırlıdır. İdeal olarak, uygun bir akrabadan (kan türü ve kan antigenleri eşleşen, yani histokompatibl ya da doku uygunluğu olan bir akrabadan) alınan ilik kullanılır. Kan tipi ve kan antigenleri uygun olup akraba olmayan bir donörden alınmış ilik kullanılabilirse de, bu tür nakiller genellikle, donör ve hasta arasında akrabalık bulunan nakiller kadar başarılı değildir. Olası donörler ve hastadan alınan kan antigenleri, HLA (insan lökosit antigen) testi kullanılarak kompatibilite (“uygunluk”) için incelenir. MDS için, hastanın kendi kanının kullanıldığı otolog kan ya da ilik nakli, klinik çalışma kapsamında düşünülebilir.

Kan ya da ilik nakli, IPSS Düşük Risk veya Orta-1 Risk sınıfında olup önemli sitopeni ve ilgili sorunları olan, 60 yaşında veya daha genç ve iyi fiziksel durumda olan ve diğer MDS tedavilerine yanıt vermeyen hastalar için önerilir. IPSS Orta-2 ya da Yüksek Risk sınıfına giren bazı hastalar, özellikle indüksiyon kemoterapisi için aday iseler, nakil adayı olabilirler (aşağıya bakınız).

Nakil işleminden önce kullanılan düşük yoğunluklu kemoterapi rejimleri, daha büyük sayılarda MDS hastası için şifa olasılığı sunabilir. Düşük yoğunluklu kemoterapi rejimleri ile birlikte kan ya da ilik nakli (bazen “mini” nakil adı verilir), klinik çalışma ortamında araştırılmaktadır. Daha az yan etkileri olan bu düşük yoğunluklu nakiller, daha yaşlı hastalar için başka bir seçenek sağlayabilir. Ancak, düşük yoğunluklu kemoterapide, miyelodisplastik hücrelerin tamamının ölmeyeceği ve hastalığın nüksetmesine dair daha yüksek risk kaygısı vardır. Bu yaklaşımın çekici tarafı, yan etkilerin daha az görülmesi nedeniyle yaşlı

hastanın tedaviye daha tahammüllü olması ve hastanın başarılı nakil şansının daha yüksek olabileceğidir. (Daha genç hastalar genellikle daha dinç olduklarından, tüm miyelodisplastik hücreleri öldüren standart kemoterapi dozuna genellikle dayanabilirler.) Halihazırda, düşük yoğunluklu allojenik hematopoietik kök hücre nakli, klinik çalışmalarda araştırma aşamasındadır.

Çeşitli bileşim ve dozlardaki çok sayıda immünosupresif ajanı, hastayı enfeksiyonlara karşı zayıf bırakmadan greft reddini güvenilir biçimde önleme yetenekleri açısından inceleme çalışmaları yapılmaktadır.

Günümüze kadar yüzlerce MDS hastasına kan ya da ilik nakli yapılmış olup, bunların hemen hemen tümü 40 yaşın altındaki hastalar olmuştur. Komplikasyonlara dayanabilen hastaların tamamen şifa bulma olasılığı çok yüksektir. Kemik ya da ilik nakli hakkında daha fazla bilgi için The Myelodysplastic Syndromes Foundation (Miyelodisplastik Sendromlar Vakfı) ile temas kurunuz.

BAŞKA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VAR MI?

VİTAMİN TEDAVİSİ

Vitaminlerle tedavi, geçen yirmi yıl boyunca aktif bir MDS araştırma alanı olmuştur. Test tüpü çalışmalarında, miyelodisplastik hücrelerin D₃ ve A vitamini (retinoik asit) gibi vitaminlere maruz kaldıklarında çoğu kez normalleştikleri görülmüştür. Ancak, genel olarak klinik çalışmaları hayal kırıklığına uğratmıştır. Halihazırda, başlıca bir araştırma alanı, vitaminleri düşük dozlu kemoterapi ve/veya EPO ve GM-CSF gibi büyüme faktörleriyle birleştirme çalışmalarına ayrılmıştır. Devam etmekte olan çalışmalar hakkında uzman doktorunuza soru sormanız faydalı olabilir.

DENEYSEL TEDAVİLER

Gittikçe artan sayıda deneysel ilaç ya da araştırma ilacı, MDS'yi tedavisindeki olası yararları açısından değerlendirilmektedir. Farnesil transferaz inhibitörleri, glutatyon s-transferaz inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörleri gibi yeni hedefli birçok yeni deneysel tedavi bulunmakla birlikte, bazı tedaviler tam olarak yeni olmayıp, umut verdikleri için araştırma konusu olmaya devam etmektedirler. Bunun bir örneği; kısa süreli nakil bağımlılığı, HLADR15 fenotipi ve 60 yaşın altında olmak gibi belirli özellikleri olan bazı hastalarda etkili olan antitimosit globulin (Thymoglobulin®, Atgam®) isimli immünomodülatördür. Bu ajanlar bir arada düşünüldüğünde, bazen farklı bazen de örtüşen aksiyon moduna sahip bir ilaç ve bileşikler dizisi oluştururlar.

MDS'nin tedavi yaklaşımı evrim geçirmektedir. Bir adet ilaç sınıfından tek bir ajan kullanılmasını içeren tedavi yaklaşımlarına ek olarak, farklı sınıflardan çeşitli ilaç bileşimlerinin araştırması yapılmaktadır. Halihazırda klinik çalışmalarda araştırma aşamasında olan bir ilaç bileşimi, azasitidin ve histon deasetilaz inhibitörü, MS-275'tir. Birden fazla hedef üzerinde faaliyet gösteren ilaç bileşimleri kullanılarak, bu

ajanlardan herhangi biri yalnız başına kullanılarak elde edilecek tedaviden daha etkili bir tedavi üretileceği ümit edilmektedir. Hastalar, MDS tedavisi için henüz FDA onayı almamış deneysel tedavi ajanlarına klinik çalışmaları aracılığıyla erişim sahibi olabilirler. Düşük ve yüksek riskli MDS'nin tedavisi için umut vaat eden bu ajanlardan bazıları aşağıdaki tabloda verilmiştir. [Bu ilaçlar ya da klinik çalışmaları hakkında daha fazla bilgi için lütfen The MDS Foundation, Inc. (MDS Vakfı) ile temas kurunuz.]

İlaç Sınıfına Göre Deneysel MDS Tedavileri*

Anjiyogenez İnhibitörleri

Trisenox® (arsenik trioksit)
Thalomid® (talidomid)
Avastin™ (bevakizumab)

Apoptoz Düzenlemesi

p38(MAPK (SCIO-469)
Bcl-2 ailesi BH3-bağlayan Grove İnhibitörü (obatoklaks, GX15-070)

Sitokin İnhibitörleri

Enbrel™ (etanersept); Remicade™ (infliksımab)

Deoksiadenosin analogları

Troxatyl® (troksasıtabin)
Clolar® (klofarabin)

Farnesil Transferaz İnhibitörleri

Zarnestra® (tipifarnib)
Sarasar® (lonafarnib)

Glutatiyon S-Transferaz İnhibitörleri

Telintra™ (TLK199)

Histon Deasetilaz İnhibitörleri

MS275
Valproik asit
MG0103 (MGCD0103)
SAHA (vorinostat, suberoylanilid hidrokсамik asit)

İmmünomodülatörler

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®, Atgam®
(antitimosit globulin)

Topoizomeraz-1 İnhibitörleri

Hycamtin™ (topotekan); Orathecin™ (rubitekan)

Tirosin Kinaz İnhibitörleri

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

*Bu tedavilerin birden fazla aksiyon mekanizması olduğundan, birden fazla ilaç sınıfına ait olabilirler

ÖZET

Günümüzde MDS tedavisi, son dört yıl içinde, belirtilerin yönetimini amaçlayan destekleyici bakımdan öteye, FDA onaylı üç tedaviye genişlemiştir. MDS gelişmesine yol açan hastalık mekanizmalarının anlaşılmasının yanı sıra, hasta niteliklerini ve belli bir tedaviden yararlanması olası hastaları belirleme doğrultusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak, bu ilerlemelere rağmen her hasta için bir şifa seçeneği yoktur. Bununla birlikte, tüm dünyada 400'den fazla klinik çalışmada daha birçok deneysel tedavinin araştırması devam etmektedir.

Bir tedavi seçeneğini seçerken, tüm terapötik yaklaşımların fayda ve risklerinin bireysel bazda teraziye konması gerekir. Bazı tedavilerin yan etkileri bazı hastalar için tahammül edilemez düzeyde olabilir ya da yan etkiler hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Sonuçta hangi tedavi stratejisi seçilirse seçilsin, her şeyden önce hastanın tercihlerini ve yaşam kalitesi konusundaki düşüncelerini yansıtmalıdır. MDS hastaları için hastalığın yükleri arasında, sık sık kan çalışması gereksinimi, alyuvar ya da trombositli kan nakilleri, doktora ziyaretler ve tedavilerin yanı sıra, depresyona yol açabilecek zayıflatan yorgunluk sayılabilir.

Bugün MDS'nin, bu hastalıkla birlikte yaşayan bireyler üzerinde yaptığı büyük etkinin bilincine sahibiz. Yaş, birlikte seyreden hastalıklar, yorgunluk, nefes arlığı, enfeksiyon, kanama ve tedavilerin komplikasyonları gibi son derece yıldırıcı fiziksel ve tıbbi sorunların yanı sıra, duygusal, psikolojik, ekonomik ve sosyal yükler de vardır. Hastalığın getirdiği muazzam yüklerin sağlık bakım sağlayıcıları tarafından tanınması, yalnızca hastalarla daha iyi iletişim kurulmasına değil, MDS ile yaşayan hastalar için de daha iyi bakım sağlanmasına yol açmıştır.

DIĞER BILGI KAYNAKLARI

Mükemmellik Merkezlerimizden ek bilgi, tercihli gönderme ya da ikinci görüşler için lütfen Miyelodisplastik Sendromlar Vakfı ile temas kurunuz:

ABD'de, MDS Vakfı Hasta İrtibatı ile temas kurunuz:

MDS Foundation, Inc. (MDS Vakfı)

P.O. Box 353, 36 Front Street
Crosswicks, NJ USA 08515

Tel: 800-MDS-0839 (yalnızca ABD içinden)

+1-609-298-1035 (ABD dışından)

Faks: +1-609-298-0590

Web sitesi: www.mds-foundation.org

Avrupa'da, MDS Vakfı Hasta İrtibatı ile temas kurunuz:

MDS Foundation, Inc. – European Office

The Rayne Institute, Denmark Hill Campus
123 Coldharbour Lane
London SE5 9NU İngiltere

Tel: +44 20 7733 7558

Fax: +44 (0) 7733 7558

Diğer Kaynaklar:

Nakil Bağımlı Demir Birikimi ve MDS: Hastalar İçin Bir El Kitabı.

The MDS Foundation, Inc. (MDS Vakfı) 2009.

A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?

The MDS Foundation, Inc. 2009.

What Does My Bone Marrow Do? The MDS Foundation, Inc. 2009.

Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook.

The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (editör). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.* (Miyelodisplastik Sendromlar: Patobiyoloji ve Klinik Yönetim.) New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.* (Miyelodisplastik Sendromlar: Klinik ve Biyolojik İlerlemeler.) New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (editör). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* (Miyelodisplastik Sendromlar, İkinci Sürüm: Patobiyoloji ve Klinik Yönetim.) New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (editör). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* (Miyelodisplastik Sendromlar ve İkincil Akut Miyelojen Lösemi: Yeni Bin Yıl İçin Ufuklar.) Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc. tarafından yayınlanmıştır, 2009.

