

Myelodisplastik Sendromda Allojeneik Kök Hücre Nakli

Allogeneic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndrome

® Pınar Ataca Atilla, ® Erden Atilla, ® Sinem Civriz Bozdağ, ® Selami Koçak Toprak, ® Meltem Kurt Yüksel, ® Pervin Topçuoğlu,
® Meral Beksaç, ® Önder Arslan, ® Osman İlhan, ® Muhit Özcan, ® Günhan Gürman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) sitopeniler ile seyreden ve lösemi transformasyonun görüldüğü klonal bir hastalıktır. Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN), MDS hastalarında küratif bir tedavidir. Fakat AKHN naklinin hangi hasta grubuna uygulanacağı, öncesinde verilecek tedaviler, nakil sırasında uygulanacak hazırlık rejimleri tartışılmalı konular arasındadır. Bu çalışmamızda ünitemizde tanı alan ve sonrasında AKHN yapılan MDS hastalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1992-2016 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve sonrasında Kök Nakil Ünitemizde AKHN yapılmış 44 MDS hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 44 hastanın 31'i erkek (%71), 13'ü kadındır (%29). Ortanca yaş 41 iken altı hasta (%14) 60 yaş üzerindedir. Sitogenetik analizi yapılabilmemiş 31 hastadan 22'si R-IPSS risk skorlamasına göre yüksek riskli, dokuz hasta ise orta risklidir. AKHN sonrasında 32 hastada (%73) tam yanıt gözlenirken; 10 hastada engraftman (%22) sağlanamamıştır. İki hasta (%5) tedaviye yanıtızsızdır. Tüm hastalarda mukozit ve 39 hastada diyare (%89) gelişmiştir. Mukozit, diyare ve engraftman kinetiklerinin tanı alt tipi, yaş (<60 yaş ile >60 yaş), R-IPSS, HCT-CI skoru, hazırlık rejiminin tipi ile ilişkisi gösterilememiştir. AKHN sonrası 1 yıllık genel sağkalım %73 iken 1 yıllık nüks olmaksızın sağkalım %71'dir. Tek değişkenli regresyon analizinde hastalık risk kategorisinin yüksek olması, miyeloablatif hazırlık rejimi kullanımı, akut GVHH gelişimi genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur. Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı etkileyen faktör tespit edilememiştir.

Sonuç: AKHN ile çalışmamıza dahil edilen MDS olgularında nakil ile ilişkili toksisite sıklıkla görülse bile uzun süreli ve sürdürülebilir yanıt oranlarına ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik Kök Hücre Nakli, Myelodisplastik Sendrom, Nakil ile İlişkili Toksikite

Abstract

Objectives: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal disease that progresses with cytopenias and has leukemia transformation. Allogeneic Stem Cell Transplantation (ASCT) is a curative treatment in MDS patients. However, to which patient group the ASCT transplant will be applied, the treatments to be given before, and the conditioning regimens applied during the transplant are among the controversial topics. In this study, it was aimed to evaluate MDS patients who were diagnosed and underwent ASCT in our unit.

Materials and Methods: Forty-four MDS patients that were diagnosed at our center and underwent ASCT at Stem Cell Transplantation Unit between 1992 and 2016 were evaluated retrospectively.

Results: Of the 44 patients included in the study, 31 were male (71%) and 13 were female (29%). The median age was 41 years, six patients (14%) were over 60 years old. Twenty-two of 31 patients with cytogenetic analysis were at high risk according to R-IPSS and nine patients were at intermediate risk. While complete response was observed in 32 patients (73%) after ASCT, engraftment was not achieved in 10 patients (22%). Two patients (5%) were not responsive to treatment. Mucositis developed in all patients and diarrhea developed in 39 patients (89%). The relationship of mucositis, diarrhea and engraftment kinetics with age (<60 years vs >60 years), R-IPSS, HCT-CI score and the type of conditioning regimen was not shown. While 1-year overall survival was 73%, 1-year non-relapse mortality was 71%. In univariate regression analysis, high risk disease category, use of myeloablative conditioning regimen, acute graft versus host disease caused statistically significant decrease in overall survival. In the multivariate analysis, none of the factors affected the overall survival.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Pınar Ataca Atilla,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 70 #993754395 E-posta: drpinarataca@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4407-5461
Geliş Tarihi/Received: 12.02.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 03.05.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Conclusion: Long term and sustainable response rates were achieved even if transplantation related toxicities were common in our cohort of MDS patients who underwent ASCT.

Key Words: Allogeneic Stem Cell Transplantation, Myelodysplastic Syndrome, Transplant Related Toxicity

Giriş

Miyelodisplastik sendrom (MDS), hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan inefektif hematopoiesis ile seyreden klonal bir hastalıktır. Kemik iliği displazisi akut miyeloid lösemiye dönüşebilir (1). MDS'nin sıklığı yaşla birlikte artar; ortalama tanı yaşı 65-71'dir (2). Hastaların prognozlarını belirlerken son 20 yıldır kemik iliği blast yüzdesi, sitopeniler ve karyotipi içeren bir skorlama sistemi olan International Prognostic Scoring System (IPSS) kullanılmaktadır (3). 2012 yılında yapılan revizyonla R-IPSS skorlama sistemiyle hastalar sağkalımlarına ve hastalıklarının akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme risklerine göre 5 risk grubuna ayrılmışlardır (2). Buna göre daha yüksek riskli hastalar R-IPSS skoru ≥ 4 olanlar olarak değerlendirilmiştir.

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN), MDS'de tek küratif tedavi seçeneğidir (4,5). Özellikle yüksek riskli MDS'de, AKHN hastalısız sağkalımı %40-50 hastada uzattığı gösterilmiştir (6). AKHN'nin optimal zamanı tam olarak tanımlanmamış olsa da nakil sırasında kemik iliğindeki blast oranının %10'dan fazla olması nüks sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle böyle hastalara nakil öncesi sitoredüktif tedavi önerilmektedir. Düşük riskli MDS'de de AKHN tedavi seçenekleri arasındadır. Özellikle orta risk R-IPSS, bazı kötü prognoz göstergesi olan somatik mutasyonlar ve tedaviye dirençli sitopenilerde AKHN uygulanabilmektedir (7). Bu çalışmada, merkezimizde tanı alan ve AKHN yapılan MDS hastalarının nakil öncesi özellikleri ile nakil sonrası sağkalım, nüks sıklığı ve morbiditeleri açısından incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 1992-2016 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve sonrasında Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde AKHN yapılmış 44 MDS hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların nakil öncesi hastalık özelliklerine, tedavi yanıtına, nakil sırasında almış oldukları hazırlık rejimlerine, donör özelliklerine, kök hücre kaynaklarına, graft vs host hastalığı profilaksilerine, engraftman günlerine, AKHN yanıtına, gelişen toksisitelere ve sağkalım bilgilerine elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Hastaların MDS alt tipleri Dünya Sağlık Örgütü 2008 MDS sınıflamasına göre belirlenmiştir (8). Hastalar R-IPSS'ye göre sınıflandırılmıştır (2). Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm sayısal veriler ortalama ve aralık olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi veya Fisher exact testi kullanılmıştır. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede tek ve çok değişkenli regresyon analizi kullanılmıştır. Sağkalımları belirlemede Kaplan-Meier eğrilerinden yararlanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan 44 hastanın 31'i erkek (%71), 13'ü kadındır (%29). Ortalama yaş 41 (aralık, 17-66) iken altı hasta (%14) 60 yaş üzerindedir. Hastaların tanı anındaki MDS alt tip dağılımı şöyledir: On bir (%25) refrakter anemi (RA), altı (%14) halka (ring) sideroblastlı refrakter anemi (RARS), 13 (%30) çoklu dizide displazili refrakter sitoteni (RCMD), 10 (%22) artmış blast sayılı refrakter anemi-1 (RAEB-1), dört (%9) artmış blast sayılı refrakter anemi-2 (RAEB-2). Sitogenetik analizi yapılabilmemiş 31 hastadan 22'si R-IPSS risk skorlamasına göre yüksek riskli, dokuz hasta ise orta risklidir. R-IPSS skoruna göre yüksek riskli 22 hastanın dağılımları şöyledir: üç hasta RAEB-1, dört hasta RAEB-2, sekiz hasta RCMD, üç hasta RARS, dört hasta RA. Orta riskli olarak değerlendirilen dokuz hastadan üç hasta RAEB-1, dört hasta RCMD, bir hasta RARS ve bir hasta ise RA tanılıdır. Geri kalan 13 hastaya (6 RA, 5 RAEB-1, 2 RARS) sitogenetik analiz yapılamadığından R-IPSS skoru hesaplanamamıştır. Hastalarda AKHN kararı tedaviye dirençli sitopenileri nedeniyle alınmıştır (7). Yüksek riskli hastalara pre-transplant kemoterapi ve/veya hipometile edici ajan verilmiştir.

AKHN uygulanan hastaların Sorrow komorbidite skorları sırasıyla (HCT-CI); 30 hastada (%68) 0, 12 hastada (%27) 1, 2 hastada (%5) 2'dir. HLA antijeni tam uyumlu akraba vericilerden AKHN yapılan 35 hasta (%80) vardır. Akraba-dışı vericilerden nakil yapılan dokuz hastanın (%20) üçünün vericisi HLA antijeni tam uyumlu diğer altı hasta vericisinde ise 1 HLA antijeni uyumsuzdur. Hastaların 40'ında (%91) kök hücre kaynağı periferik kan; dördünde (%9) ise kemik iliğidir. Hastaların 36'sı (%82) AKHN öncesinde miyeloablatif hazırlık rejimi, geri kalan sekiz hasta (%18) ise indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi almışlardır. AKHN sırasındaki verilen ortalama CD34 sayısı $5,6 \times 10^6/\text{kg}$ 'dur. Hastalara graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için 37 hastaya (%84) siklosporin ve metotreksat; altı hastaya (%13) siklosporin ve mikofenolat mofetil; bir hastaya (%1) takrolimus ve mikofenolat mofetil verilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

AKHN sonrasında 32 hastada (%73) tam yanıt gözlenirken; 10 hastada engraftman (%22) sağlanamamıştır. İki hasta (%5) tedaviye yanıtızsızdır. Tüm hastalarda mukozit (beş hastada (%11) derece 1, sekiz hastada (%18) derece 2, dokuz hastada (%21) derece 3, 22 hastada (%50) derece 4) gelişmiş iken diyare 39 hastada tespit edilmiştir (10 hastada derece 1 (%23), dokuz hastada derece 2 (%21), 11 hastada derece 3 (%25), dokuz hastada derece 4 (%31). Engraftmanı olan 34 hastada (%78) nötrofil engraftman süresi ortalama 19 gün (aralık, 12-50), trombosit engraftman süresi ortalama 18 gündür (aralık; 8-64). Mukozit, diyare ve engraftman kinetiklerinin tanı alt tipi, yaş (<60 yaş ile >60 yaş), R-IPSS, HCT-CI skoru, hazırlık rejiminin tipi ile ilişkisi gösterilememiştir. Akut GVHH 19 hastada (%43) tespit edilmiştir. Kronik GVHH gelişen 19 hasta (%43) vardır. Hastaların 22'si (%50) AKHN sonrasında viral enfeksiyon geçirmişlerdir. Hastalarda AKHN sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastalara ait demografik özellikler

Özellik	Sıklık (n, %)
Cinsiyet	
Erkek	31 (%71)
Kadın	13 (%29)
MDS alt tipi	
Refrakter anemi	11 (%25)
Halka sideroblastlı refrakter anemi	6 (%14)
Çoklu dizide displazili refrakter sitopeni	13 (%30)
Artmış blast sayılı refrakter anemi-1	10 (%22)
Artmış blast sayılı refrakter anemi-2	4 (%9)
R-IPSS risk skoru	
Yüksek risk	22 (%50)
Orta risk	9 (%20)
Hesaplanamamış	13 (%30)
Sorror komorbidite skoru	
0	30 (%68)
1	12 (%27)
2	2 (%5)
Verici durumu	
HLA tam uyumlu akraba verici	35 (%80)
HLA tam uyumlu akraba dışı verici	3 (%6)
1 HLA antijeni uyumsuz akraba dışı verici	6 (%14)
Kök hücre kaynağı	
Periferik kan	40 (%91)
Kemik iliği	4 (%9)
Hazırlık rejimi	
Miyeloablative	36 (%82)
İndirgenmiş yoğunluklu	8 (%18)

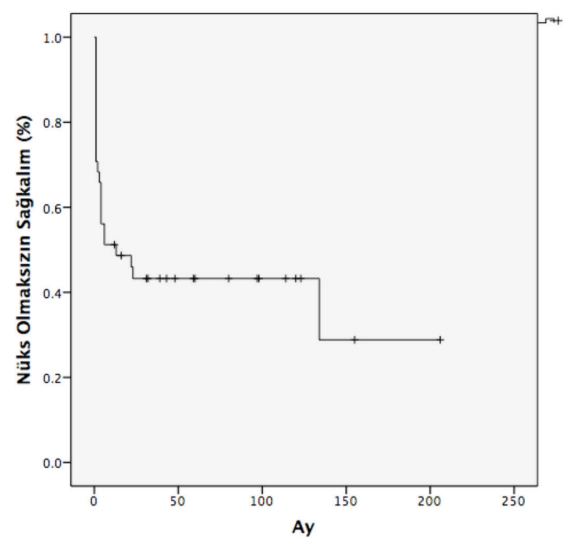
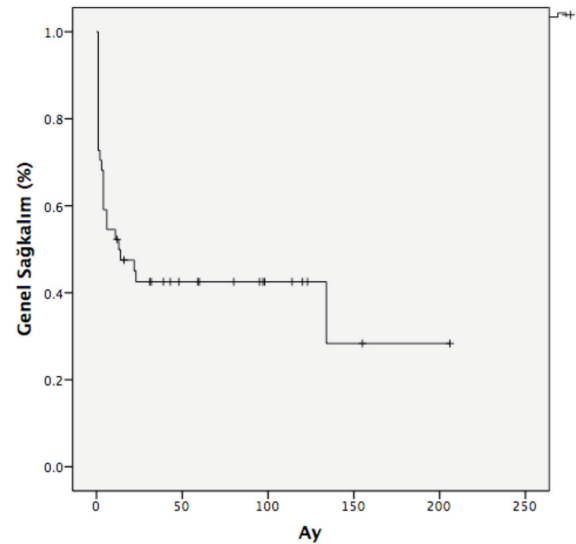
n: Sayı, MDS: Miyelodisplastik sendrom, HLA İnsan lökosit antijenleri, R-IPSS: Uluslararası Prognostik Skorumlama Sistemi

Hastaların tanı sonrası ortalama takip süreleri 58 aydır (aralık; 3-208 ay). Tanı anından AKHN yapılana kadar geçen süre ortalama 19 aydır (2-96 ay). Hastaların üçünde (%7) AKHN sonrası ortalama 8. ayda (aralık; 2-10) nüks gelişmiş olup hastalar donör lenfosit infüzyonu almışlardır. Nüks eden hastaların

Tablo 2: Hastalarda gelişen toksisite ve komplikasyonlar

Nakil sonrasında gelişen toksisite ve komplikasyonlar	Sıklık (n, %)
Mukozit	44 (%100)
Diyare	39 (%89)
Akut graft versus host hastalığı	19 (%43)
Kronik graft versus host hastalığı	19 (%43)
Engraftman yetmezliği	10 (%23)
Viral enfeksiyonlar	22 (%50)

n: Sayı

**Şekil 1: Hastalarda aylara göre genel sağkalım ve nüks olmaksızın sağkalım yüzdeleri**

tamamı nüks sonrası ortanca 31 ay içinde (aralık; 1-89 ay) çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle exitus olmuşlardır. AKHN sonrası 1 yıllık genel sağkalım %73 iken 1 yıllık nüks olmaksızın sağkalım %71'dir (Şekil 1). Tek değişkenli regresyon analizinde hastalık risk kategorisinin yüksek olması, miyeloablatif hazırlık rejimi kullanımı, akut GVHH gelişimi genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur (Tablo 3). Çok değişkenli analizde ise genel sağkalımı etkileyen faktör tespit edilememiştir.

Tablo 3: Genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi

Değişken	Risk oranı	%95 Güven aralığı	p değeri
Verici tipi			
Akrabadışı verici ile akraba verici	12,754	0,625-260,080	0,098
Yaş			
Yaş >60 ile Yaş<60	9,397	0,901-98,050	0,061
Cinsiyet			
Kadın ile erkek	0,204	0,030-1,373	0,102
Kök hücre kaynağı			
Periferik kan ile kemik iliği	0,092	0,002-3,4	0,195
Hazırlık rejimi			
Miyeloablatif ile düşük yoğunluklu	14,533	1,077-196,037	0,044
Risk skoru			
Yüksek R-IPSS ile orta R-IPSS	8,128	1,138-58,068	0,037
Sorror indeksi			
0 üstü ile 0	1,684	0,344-8,244	0,520
Akut Graft vs Host hastalığı			
Var ile yok	12,140	1,244-118,466	0,032
Kronik Graft vs Host hastalığı			
Var ile yok	2,361	0,069-80,623	0,633

R-IPSS: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi

Tartışma

MDS, progresif sitopenilerle giden ve lösemik transformasyon gösteren klonal bir hematolojik hastalıktır. Tanı alan %80 hasta 65 yaş üzerindedir. AKHN, MDS'de tek küratif tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda IPSS skorlama sistemine göre orta-2 ve yüksek riskli MDS'de akut myeloid lösemi progresyonu ve kötü prognoz görüldüğünden AKHN'nin bu grupta sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (9). Fakat, MDS hastalarının yaş ortalamasının yüksek ve genelde komorbiditelerinin olması nedeniyle AKHN belirgin morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Sorror komorbidite skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım azalırken, nüks olmaksızın mortalite ve akut GVHH sıklığı artmaktadır

(10). Bu çalışmaya dahil olan hastaların median yaşı 41 ve 60 yaş üstü %14 olgu vardır. Tüm hastaların Sorror komorbidite skorları 4'ün altındadır. Literatürde daha önceden yapılmış çalışmalar ile karşılaştırıldığında bu çalışmada olgular daha genç ve komorbiditeleri azdır (6). Hastalar R-IPSS sistemine göre sınıflandırılmıştır. Fakat çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle detaylı karyotip analizi sonucu olmayan hastaların risk kategorilendirilmesi yapılamamıştır. Sitogenetik analizleri yapılan tüm hastalar orta ve yüksek riskli R-IPSS skoruna sahiptir. Tek değişkenli analizde yüksek R-IPSS skorunun ve akut GVHH'nin sağkalımı azalttığı çalışmamızda gösterilmesine rağmen 60 yaş üstü olmak sağkalımı etkilememiştir. Çok değişkenli analizde ise olgu sayısının az olması nedeniyle sağkalım üzerine etkili faktör gösterilememiştir. Genel ve hastalısız sağkalımlar ve AKHN sonrası tedavi yanıtı önceki çalışmalara benzerdir (7).

AKHN sonrasında sağkalım üzerinde önemli bir etken de uygulanan hazırlık rejimidir. Yapılan bir Faz 3 çalışmada akut myeloid lösemi ve MDS hastalarında miyeloablatif ve düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri karşılaştırılmış, düşük yoğunluklu hazırlık rejimiyle tedavi ilişkili mortalitede belirgin azalma gösterilmesine rağmen nüks riskinde artış görülmüştür (11). Özellikle genç veya fit hastalarda miyeloablatif hazırlık rejiminin kullanılması önerilmektedir (12). Çalışmamızda dahil edilen hastaların medyan yaşı göz önüne alındığında, literatüre paralel olarak çoğu hastaya miyeloablatif hazırlık rejiminin uygulandığı görülmektedir. Miyeloablatif hazırlık rejimi tek değişkenli analizde sağkalımı azaltmıştır. MDS ve sekonder AML'de 65 yaş üstü hastalara yapılan nakillerin 2000'li yıllarda %5'ten 2012'de %17'lere kadar yükseldiği gözlemlendiğinden düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri düşük mortalite riskleri nedeniyle geriatrik hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (13).

AKHN sonrasında nakil ile ilişkili komplikasyonlar; öncesinde uygulanan kemoterapi, hasta komorbiditeleri, hazırlık rejimleri ve kemik iliği rejenerasyonunun gecikmesi nedeniyle görülebilmektedir. Gastrointestinal sistem, AKHN komplikasyonlarından en fazla etkilenir. Özellikle mukozit ve diyare en sık gözlenen yan etkilerdendir. Miyeloablatif hazırlık rejimlerinin fazla immünoşüpresyon etkisiyle yüksek insidans ve derecede mukozit ve diyare yaptığı gösterilmiştir (14-16). Bu çalışmada mukozit, diyare ve engraftman kinetiklerinin tanı alt tipi, yaş (<60 yaş ile >60 yaş), R-IPSS, HCT-CI skoru, hazırlık rejiminin tipi ile ilişkisi gösterilememiştir. Bunun nedeni olgu sayısının yetersiz olması olabilir.

Yüksek riskli MDS'de AKHN öncesinde uygulanacak tedavi yaklaşımı tartışma konusudur. Bu konuda yapılmış randomize çalışma kısıtlı olsa bile konunun uzmanları pretransplant sitoredüktif tedavileri yüksek riskli ve kemik iliği blast sayısı \geq %10 olan hastalarda önermektedir (6). Bu şekilde nüks sıklığında, GVHH derecesi ve sıklığında azalma çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yaklaşıma paralel olarak çalışmaya dahil edilen yüksek riskli hastalara transplant öncesi sitoredüktif tedavi verilmiştir. AKHN

öncesinde uygulanan kemoterapi ve günümüzde düşük toksisitesi nedeniyle tercih edilen hipometile edici ilaçlar (örneğin; azasitidin, desitabin vb.) sayesinde blast sayısı minimuma indirilerek yapılan AKHN sonrası sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar yanında (17) hipometile edici ilaçların nakil öncesinde uygulamanın sağkalıma belirgin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18,19). Özellikle bazı çalışmalarda indüksiyon tedavisi alan hastalarda performanslarının düşmesi ve myeloablasyonun uzun sürmesi nedeniyle tedavi ilişkili mortalite %16'ya kadar yükseldiği gösterilmiştir (20). Yine aynı şekilde nakil öncesi köprü tedavisi olarak azasitidin alan geriatric hastaların %33'üne ölüm, hastalık progresyonu veya toksisite nedeniyle AKHN uygulanamamıştır (21).

Sonuç

Nakil ünitemizde AKHN yapılan genç ve yüksek riskli MDS olguların bulunduğu çalışmamızda genel ve nüks olmaksızın sağkalım ile yanıt oranları literatüre paraleldir. Hasta sayısı az olduğundan çok değişkenli analizlerde sağkalımı veya nakil sonrası mukozit, diyare ve engraftman kinetikleri etkileyen faktörler gösterilememiştir. MDS hastalarında AKHN nakli kararı vermeden önce iyi bir risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Nakil öncesi sitoredüktif tedavi kararı hastanın genel durumuna göre belirlenmelidir. Özellikle yüksek riskli olan hastalarda tedavi planı tüm morbiditeler ve mortalite riski göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük tarama olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan tüm hasta ve vericilerden AKHN öncesi işlem için ve sonrasında verilerinin kullanımına yönelik onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.A.A., E.A., S.C.B., S.K.T., M.K.Y., P.T., M.B., Ö.A., O.İ., M.Ö., G.G., Konsept: P.A.A., E.A., G.G., Dizayn: P.A.A., E.A., Veri Toplama veya İşleme: P.A.A., E.A., Analiz veya Yorumlama: P.A.A., E.A., Literatür Arama: P.A.A., E.A., Yazan: P.A.A., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1872-1885.
2. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic

scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.

3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
4. Chang C, Storer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007;110:1379-1387.
5. Flynn CM, Hirsch B, Defor T, et al. Reduced intensity compared with high dose conditioning for allotransplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a comparative clinical analysis. *Am J Hematol*. 2007;82:867-872.
6. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753-1762.
7. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2020;186:1016-1027.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-951.
9. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-585.
10. Atalah E, Logan B, Chen M, et al. Comparison of Patient Age Groups in Transplantation for Myelodysplastic Syndrome: The Medicare Coverage with Evidence Development Study. *JAMA Oncol*. 2019;6:486-493.
11. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acutemyeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154-1161.
12. Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, et al. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndromes Patients Current Treat Options in Oncol. 2018;19:66.
13. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Late treatment-related mortality versus competing causes of death after allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33:686-695.
14. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110:292-299.
15. Robak K, Zambonelli J, Bilinski J, et al. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: beyond graft-versus-host disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29:495-502.
16. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110:292-299.
17. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1211-1218.
18. Damaj G, Mohty M, Robin M, et al. Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1349-1355.
19. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:255-260.
20. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2005;19:396-401.
21. Kroeger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Prospective multicenter phase 3 study comparing 5-azacytidine (5-aza) induction followed by allogeneic stem cell transplantation versus continuous 5-aza according to donor availability in elderly MDS Patients (55-70 years) (VidazaAllo Study). *Blood*. 2018;132:208.