

Myelodisplastik Sendromlar

Doç.Dr.Zahit BOLAMAN*
Doç.Dr.Oktaý B/İG/fl*
Dr.Orhan AYYILDIZ*

Myelodisplastik sendromlar (MDS) heterojen bir hastalık grubudur. Bu grubu oluşturan hastalıklar 1987 yılına kadar oligoblastik lösemi, prelösemi veya smol dering lösemi gibi adlarla anılmaktaydı. 1982 yılında French-American-British (FAB) çalışma grubu MDS başlığı altında 5 farklı hastalık tanımlayarak kavram kargaşasına son vermiştir. Bu hastalıklar şunlardır: 1- Refrakter Anemi (RA). 2- Refrakter anemi ring sideroblast (RARS). 3- Kronik myelomonositik lösemi (KMML). 4- Aşırı blastla birlikte olan refrakter anemi (RAEB). 5- Transformasyondaki aşırı blastla birlikte olan refrakter anemi (RAEB t) (1).

MDS genel olarak yaşlı şahıslarda ortaya çıkar. Hemopoetik displazi ve lösemik dönüşüm hastalığının ortak özelliğidir. RA ve RARS olgularında klinik tabloya anemi hakimdir; RAEB ve RAEB t olgularında sıklıkla akut myeloblastik lösemiye dönüşüm olmaktadır (2-4) (Tablo 1). Bu makalede MDS kısaca tanımlandıktan sonra hastalığın seyri esnasında kan hücrelerinde ortaya çıkan morfolojik değişiklikler, hastalığın patogenezi, genetiği ve biyolojik özellikleri ile immün anormalliklere değinecek ve tedavi ele alınacaktır.

Refrakter Anemi (RA): Farklı şiddette tedaviye refrakter anemi vardır. Retikulosit sayısı azalmıştır. Granülositopeni veya trombositopeni olabilir. Nötrofillerde granülasyon azlığı (hipo veya ağranüler) bulunur. Periferik kanda genellikle blastik hücre yoktur. Nadiren %1'in altında blast olabilir. Kemik iliğinde (Kİ) eritroid hiperplazi vardır, blastik hücre oranı %5'den azdır. Eritroid öncü hücrelerde ring sideroblast saptanabilirse de oran %15'i geçmez. RA'lı olgular MDS'ın %17'ini oluşturur. Lösemiye dönüşüm nadirdir (5) (Tablo 2).

Refrakter Anemi Ring Sideroblast (RARS): Akkiz idiopatik sideroblastik anemi olarak da bilinir RA'e benzemekle beraber Kİ'nde ring sideroblast oranı %15'den fazladır. Eritrositler makrositer karakterdedir. Bazofilik noktalanma görülebilir. Eritrosit öncü hücrelerinin sitoplazmaları lameller bir yapı gösterir. Genel-

likle lösemiye dönüşüm nadirdir, ancak granülopoez ve megakaryopoezdeki displazi aşıkara ise lösemiye dönüşüm ihtimali artar (5,6). KMML'ye dönüşüm olabilir (7).

Kronik Myelomonositik Lösemi (KMML): Kronik myelositik lösemiye benzer. Periferik kan monositlerinde belirgin artış bulunur. Bazı yazarlar tanı için periferik kandaki monosit sayısının en az 10X)0/ml olması gerektiğini bildirmektedirler (8,9). Periferik kan ve kemik iliği hücrelerinde displazi ve kromozom anormallikleri olağandır. Kİ'nde monosit ve monositlere ait öncü hücrelerin varlığı esteraz boyası ile gösterilebilir. Filadelfiye kromozomunun negatif olduğu monositözlu olgularda KMML düşünülmelidir. Monosit sayısının çok fazla olduğu hastalarda prognoz kötüdür (10,11).

Aşırı Blastla Birlikte Olan Refrakter Anemi (RAEB): Periferik kanda blastik hücrelerin oranı %5'den azdır. Kİ'nde blast oranı %5-20'dir. Nötrofiller hipogranüler veya agranülerdir; kromatin ya da segmentasyon anormallikleri olabilir. Trombositopeni siktir. Refrakter anemili hastalara göre AML'ye dönüşüm riski yüksektir. Blastik hücre tip III olanlarda prognoz kötüdür (12).

Transformasyondaki Aşırı Blastla Birlikte Olan Refrakter Anemi (RAEB-t): Periferik kanda blastik hücre oranı %5-20; Kİ'nde ise %21-30 arasındadır. Nötrofillerdeki morfolojik değişiklikler RAEB'e benzer. Hastaların %50-100'ü AML'ye dönüşmektedir. Kemik iliğinde blast oranı %30'dan fazla olduğunda AML'den ayırım zordur. Bu durumda blastların tip III olması RAEB-t sonrası AML geliştiğini düşündürür (13). Tip I blast olan olgularda prognoz iyi iken tip III blast olan olgularda prognoz kötüdür (14).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLER

Diseritropoez: Bu tanım ile ifade edilen kalitatif değişiklikler şunlardır: Kİ'nde ring sideroblast, multi-nükleer fragmantlar, hücre nükleusunda fragmantasyon,

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,
DİYARBAKIR

Tablo 1. MDS'da FAB sınıflaması

- 1- Refrakter anemi (RA)
- 2- Refrakter anemi ring sideroblast (PARS)
- 3- Kronik myelomonositik leukemia (KMML)
- 4- Aşırı blastla birlikte olan refrakter anemi RAEB)
- 5- Transformasyondaki aşırı blastla birlikte olan refrakter anemi (RAEB-t)

likler %50'den az iken ileri dönemdeki hastaların %90'ında bulunur. Sitogenetik bu özellik; MDS'lerin patogenezinde en az 2 basamak olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalığın başlangıç döneminde stem hücre klonunda artma olurken ileri dönemde sitogenetik anormallikler ortaya çıkarak MDS'in selektif olmasına yol açar (21).

Tablo 2. MDS'de AML'e dönüşüm ve yaşam süresi (3)

	RA	RARS	KMML	RAEB	RAEB-t
AML'e dönüşüm (%)	12	8	23	35	63
Yaşam süresi (ay)	40	56	14	14	6

anormal mitoz, kromatin ağında inceltme veya kaba-laşma; sitoplazmada bazofili, Hovvell Jolly cisimcikleri, periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, akantositoz ve nukleus artıkları içeren eritrositlerin varlığı. Ring sideroblast terimi normoblastlar içindeki ferritin agregatlarının dörtten fazla olmasını tanımlamaktadır (15). RA'li hastalarda ring sideroblast sayısı %15'den az iken RARS'lı hastalarda %15 den fazladır (16).

Disgranülopoez: Granüllü hücrelerde en sık görülen anormallik hipogranülasyondur. Beraberinde peroksidaz reaksiyonunda negatiflik ve hiposegmentasyon (Pelger-Huet anomalisi) görülebilir. Hastalığın ilk dönemlerinde granülasyondaki azalma yalnız myelositlere özgü olabilir. Bazan da kromatin ağı belirli bir bölgeye lokalize olarak nukleusta segmentasyon azlığı ve nükleer fragmentasyona yol açabilir. Nükleus yuvarlak şekli, ni alabilir. Bazı hastalarda bazofili ve bol azurofilik granüllü hücrelerin varlığı tanımlanmıştır. Granülositlerde fagositik adhezyon, kemotaksi ve mikrobisidal kapasitede azalma olabilir (17,18).

Dismegakaryositopoz: MDS'li hastaların megakaryositleri genellikle küçüktür, nukleustan ayrı çok sayıda küçük nükleer parçacıklar vardır. Megakaryositlerde granülasyon azalmış olabilir. Megakaryosit anormalliği saptanan hastalarda 5. kromozomda delesyon sıklığı (5q-) (19).

Dismonositopoz: Kemik iliği ve periferik kanda matür monosit ve monosit prekürsörlerine ait öncü hücreler esteraz boyaları ile gösterilebilir. Monosit popülasyonundaki artışı saptamada CD 13 ve CD 14 monoklonal antikoları da yararlıdır (5).

PATOGENEZ

MDS stem hücre hastalığıdır. Kemik iliği kültür, sitogenetik ve kromozomal inaktivasyon çalışmaları hastalığın primitif hemopoetik stem hücre seviyesinde başladığını göstermektedir. Daha sonra primitif stem hücreden hastalıklı multipotent stem hücre oluşur (20) Bu hastalarda başlangıç döneminde sitogenetik anomal-

MDS'li hastalarda gen düzeyinde başlıca olarak iki çeşit anormallik saptanmıştır (20). Bunlardan biri ras geni düzeyindedir. Ras geni normalde guanin nükleotidi ile ilişkili proteinleri kodlamaktadır. Özellikle KMML'li olmak üzere MDS'li hastaların %30-40'ında ras geninde aktivasyon saptanmış olup bu hastalarda lösemik dönüşüm insidansı yüksektir. Ras gen aktivasyonu protein kinaz C aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (22 ?3). Gen düzeyinde ortaya çıkan değişikliklerden biri de c-fms protoonkogeninde 301 ve 969. kodonda ortaya çıkan mutasyonlardır. MDS'li olguların %13'ünde bulunur, c-fms geni makrofaj-koloni stimule edici faktörün (M-CSF) reseptörünü kodlamaktadır. Gende oluşan mutasyonlar, sonucunda M-CSF reseptörü farklılaşarak devamlı bir tiröztn kinaz aktivitesine yol açar (24,25). Protein kinaz C ve tirozin kinaz hücre proliferasyonundan sorumlu olan proteinlerdir. Bu proteinlerin devamlı olarak uyarılmaları MDS da bazı duyarlı hücrelerin proliferasyonuna sebep olmaktadır, Interlökin-3 M-CSF, GM-CSF ve C-fms genleri 5. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Kolon karsinomunda olduğu gibi MDS'lerde de 5. kromozomun uzun kolunda delesyon saptanmıştır (26).

Gen düzeyinde ortaya çıkan bu değişikliklerin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bazı genç şahıslarda hastalığa karşı genetik eğilim tanımlanmıştır (20). MDS genellikle ileri yaş hastalığıdır ve ortaya çıkan gen anormalliklerinin spontan mutasyon sonucunda oluştuğuna dair görüşler vardır. Bir takım çevresel faktörler de bu duruma katkıda bulunabilir. Örneğin; alkilleyici ajanlar ve diğer kimyasal mutajenler gen mutasyonuna sebep olabilir (27). Epidemiyolojik çalışmalar; bazen, radyasyon ve kemoterapotik ajanların MDS patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (28-30). Kanserli hastalar üzerinde yapılan araştırmalar kemoterapotik ilaçların verilmiş süresi ve dozu ile MDS arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. MDS'li hastalarda multidrug rezistans geninin (MDR) %40 oranında ekspresyonu bu durumu destekler niteliktedir (31,32).

BİYOLOJİK ÖZELLİKLER

MDS'letin ortak özelliği hemopoetik hücrelerin diferensiyasyon kapasitesinin bozulmasıdır. Kemik iliği kültürü ve sitogenetik çalışmalar hastalığın multi veya plüri-potent stem hücre düzeyinde başladığını göstermiştir (33). Defektli klon tarafından meydana getirilen kan hücrelerinin diferensiyasyon ve proliferasyon kapasiteleri bozular. Kan hücrelerinin çoğu periferik kana çıkmadan önce kemik iliğinde yıkılır (ineffektif eritropoez) (34).

MDS'li hastaların kemik iliği kültüründe multipotent öncü hücrelerin (CFE-GEMM) koloni oluşturabilme özellikleri azalmıştır veya yoktur. Periferik kanda ortaya çıkan anormalliklerden yönlendirilmiş koloni oluşturan hücrelerin yapım bozukluğu sorumludur (35). Kemik iliğinde stromal ve aksesuar hücreler tarafından yapılan GM-CSF, G-CSF, İL-3 ve İL-6 düzeyi normal veya artmıştır. İn vitro ortama sitokin ilavesi ile progenitor hücrelerin büyümesine kısmi olarak düzelmeye mevcuttur. Bu gözlemler hastalığın multipotent stem hücreden başka reseptör düzeyinde de bozukluk olduğunu işaret etmektedir (36). Kemik iliği kültürlerinde myeloid kolonilerin varlığı prognostik öneme sahiptir. Eğer stem hücreler lösemik hücreleri oluşturacaksa genellikle koloni oluşumu gözlenmez; eğer stem hücreler nonlösemik hücreler oluşturacaksa muhtemelen küçük myeloid koloniler oluşacaktır (37).

SİTOGENETİK

Erken dönemde hastaların %50'den fazlasında kromozomal anormallikler bulunur. Kromozomal anormallikler RAEB, RAEB-t ve tedavi ile ilişkili MDS olgularında sık ve kompleksdir (38). Hastalarda gözlenen kromozomal anormalliklerin en önemlileri 5.7 ve 20. kromozomun uzun kolunda delesyon, 8. kromozomda trizomi ve izokromozom 17'dir. Bu kromozomal anormallikler akut lösemili hastalarda nadirdir (39).

Kromozomal anormallikler ile prognoz arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. 5 ve 7. kromozomda delesyon saptanılan olgularda lösemik dönüşüm riski yüksektir (40). 5. kromozomda delesyon saptanılan RA'li hastalarda diseritropoez, makrositik anemi, mega karyositik displazi ve trombositofos belirgindir. GM-CSF, İL-3, İL-4, M-CSF ve G-CSF reseptör genleri 5. kromozom üzerinde bulunmaktaysa da bu sitokinlerin hastalık patogenezi üzerindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir (41). 7. kromozomda delesyon saptanılan hastalarda granülosit ve monosit kemotaksisi azalmıştır ve enfek-

siyonlara eğilim artmıştır (42). 20. kromozom delesyonu ve izokromozom 17'nin prognoz üzerindeki etkileri tam bilinmemektedir. Her iki kromozom anomalisine myeloproliferatif hastalıklarda da rastlanabilir, izokromozom 17 ile p53 gen (tümör suppressör gen) fonksiyon kaybı sık olarak birlikte bulunur (43).

İMMUN ANORMALLİKLER

Bazı MDS'li hastalarda sellüler ve humoral immün anormallikler saptanmıştır. Hastalarda CD 4 (H) T lenfosit sayılarında azalma mevcuttur; CD 8 (+) T lenfosit sayısı ise normal veya artmıştır. Mutlak lenfosit sayısındaki azalma nöförel killer (NK) hücre sayısındaki azalma ile orantılıdır (44). CD 4 (H) T lenfosit sayısındaki azalma kan transfözyonları ile ilişkili olup transmisyonlarının immunsupresif etkisine bağlı olabilir (20). T lenfositlerin mitojenlere cevabı ve gama interferon yapımında defekt vardır. Bazı hastalarda aplastik anemiye benzer şekilde T hücre aracılığıyla hemopoezde supresyon olduğu gözlenmiştir (5,45).

İmmünglobulin yapımı genellikle normaldir. Hastaların 1/3'ünde poliklonal hipergammaglobulinemi, 1/8'inde monoklonal gamopati mevcuttur (46). KMML'li hastalarda eritrosit la antijenine karşı antikor saptanmıştır. Trombositlere karşı antikor oluşması trombositopeni ile sonuçlanır. Bu duruma MDS'li hastaların yarısında rastlanır ve bu hastalarda idiyopatik trombositopenideki gibi monosit Fc reseptörlerinde artma vardır (2,5,47).

TANI

Periferik Kan: MDS'lerin tüm tiplerinde pansitopeni olağandır. Ortalama eritrosit hacmi artmıştır. Eritroşiflerin komplemana karşı duyarlılığı artmış olabilir, akiz piruvat kinaz eksikliği oluşabilir. Periferik kanda anizositoz, bazofilik noktalanma ve hemoglobin bota zincir presipitasyonuna bağlı olarak inklüzyon cisimciklerinin varlığı olağandır. Hemoglobin F'le ortma olabilir kan grubu antijenlerinde değişiklik oluşabilir (48,49). Hastaların %50'inde lökopeni mevcuttur. Özellikle KMML'de monositozis barizdir. Nötrofiller içinde Pelger-Huet veya ring nükleus anomalisi siktir (50). Nötrofil ve monositlerin yüzey antijenlerini ekspresse etmeleri azalmıştır, anormal yüzey antijenleri bulunabilir. Nötrofil alkalon fosfataz düzeyi azalmıştır (51). Hastaların 1/3'ünde trombositopeni mevcuttur, nadiren trombositozis olabilir

Tablo 3. MDS'de kromozom anormallikleri ve prognoz arasındaki ilişki

Karyotip	Prognozaetki	A [^] L'e dönüşüm	Yaşam Süresi	Referans
Normal	olumlu	t	>24 ay	38,39
5 q	olumsuz	İt	-2	41
7 q	olumsuz	İ İ	<15	42
8+	olumsuz	? İ	<12	40
17izo	olumsuz	İ	<11	43

Trombosit morfolojisi anormaldir (dev trombositler, kötü granülasyon). Trombositlerin kollagen ve epinefrin ile agregasyonları bozuktur (52). Lenfositlerde morfolojik anormallikler nadirdir ve lenfosit subpopulasyon oranlarında değişme vardır. Plazma laktik dehidrogenaz (LDH) ve ürik asit düzeyi yüksek olabilir, çeşitli hücrelere karşı otoantikör oluşabilir ve monoklonal veya poliklonal gamopati saptanabilir, idrar veya plazma müramidaz aktivitesi artmıştır (53,54).

Kemik iliğLHipersellülerdir. Nadiren hiposellüler olup aplastik anemiye taklit edebilir. Eritroid seri hiperplazikdir. Proeritroblastların sayısında artma bulunur. Eritropoez megaloblastiktir: Makroeritroblast, nukleostoplazmik maturasyon uygunsuzluğu, eritroblastlar içinde çekirdek artıkları, nükleer fragmantasyon, bazofilik noktalanma görülür (55). Kemik iliği Prusya mavisini boyanırsa sideroblast sayısında artma olduğu dikkati çeker. RARS olgularında sideroblast oranı %15'den fazladır. Makrofajlar içinde demir miktarı artmıştır (56). Kemik iliğinin hiposellüler olduğu olgularda ilik içinde öncü hücreler anormal yerleşim gösterebilir (Abnormal localization of immatüre precursors: ALIP). Megakaryosit sayısı azalmış olabilir. Megakaryositler genellikle küçükdür nadiren megakaryoblast görünümündedir. Kemik iliği fibrozisi genellikle tedaviyle ilişkili MDS olgularında saptanır (55,57).

Blastik Hücrelerin Morfolojik-İmmunolojik Özellikleri: FAB sınıflamasında MDS için blastik hücrelerin özellikleri tanımlanmıştır, buna göre; tip I blastlar ile azurofilik granülleri içermeyen blastik hücreler; tip II blastlar ile de birkaç adet azurofilik granül içeren blastik hücreler kastedilmektedir (1). Son zamanlarda 20'den fazla azurofilik granül içeren blastik hücreler tip III olarak adlandırılmaktadır. Tip III blastik hücrelerin varlığında prognoz kötü seyretmektedir (5,13).

Myeloid seriden kaynaklanan blastik hücreler Peroksidaz veya Sudan Black B ile, monosit öncü hücrelerinden köken alan blastik hücreler ise nonspesifik veya double esteraz ile pozitif reaksiyon verir (58). Myeloid blastik hücrelerin varlığı CD 13, CD 14 ve CD 33 monoklonal antikorları ile gösterilebilir. RAEB olgularında CD 34 monoklonal antikor ile reaksiyon pozitif olduğunda reaksiyon kötüdür. Lenfoid seri kökenli blastik hücreler de CD 10, CD 19, CD 20 ve CD 24 monoklonal antikor paneli ile ortaya konabilir (59). Eritroid seri prekürsörlerinden kaynaklanan blastik hücrelerde glikoforin A'ya karşı antikor saptanabilir (60).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

MDS subtipleri arasında belirgin farklılıkların olması klinik olarak önemli olabilecek prognostik faktörleri araştırmayı zorunlu kılmıştır. Başlangıçta ileri yaş, anemi, nötropeni, trombositopeni, kemik iliği blast oranı, tip III blast mevcudiyeti, belirgin dispoezis, ALIP ve 5, 7, 8 kromozom anomalisinin varlığı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (5,13,40-42,61). Yakın zaman-

larda VVorsley tarafından kemik iliği blastik hücre oranının %5; trombosit sayısının 100.000/ml; nötrofil sayısının 2500/ml ve hemoglobin konsantrasyonunun 10 gr'dan az veya çok olmasına göre puanlama sistemi önerilmiş ve hastalar skor 0-1, 2, 3, 4 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (62). Daha sonra Vasela taraflıdan dolaşımda bulunan nötrofil, trombosit ve kemik iliği dış poezine göre prognostik önemi olan başka bir şema önerilmişse de (63); MDS subgrupları arasında bariz bir heterojenite olması sebebiyle hiçbir yaygın kullanım alanı bulmamıştır.

MYELODİSPLASTİK SENDROMDA TEDAVİ

A. Hücre Diferensiasyonunu Sağlayan Ajanlar

1. Retinoidler: Retinoidlerin normal ve malign hücrelerin büyüme ve diferensiasyonuna etkili oldukları bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda fare myeloma, lenfoma üne ve in vitro olarak lösemik hücreler üzerine antiproliferaif etkileri ortaya konulmuştur (65,65). Etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber hücre yüzeyindeki reseptörlerle birleşerek gen seviyesinde etki ettiklerine dair bulgular mevcuttur (66). Günümüze kadar 150'den fazla MDS'li hasta retinoik asit türevi ile (Cis retinoik asit) tedavi edilmiş ve bu hastaların bir kısmında hematopoeziste düzelme ve AML'ye dönüşüm insidansında azalma saptanmıştır. Retinoik asit tedavisine cevap %20 civarındadır. Önerilen doz 20-100 mg/rn2'dir. Klinik olarak iyileşme tedavinin 3. haftasından sonra ortaya çıkar (67,68). Bazı çalışmalarda retinoik asitle tedavi edilen hastalardaki yaşam süreleri kontrol grubuyla eşit bulunmuştur (69). Bizim klinik gözlemimiz retinoidlerin en azından belirli bir süre de olsa hastalığın progresyonunu engelleyebileceği yönündedir. Başlıca yan etkisi sarılık ve serum glutamik pirüvik transaminaz seviyesinde artma ile kendini gösteren hepatotoksititedir. Ayrıca tedavi seyriinde keliosis, mukozit, deride eritem, konjunktivit, kusma ve serum trigliseridlerinde artma oluşabilir (70).

2. Vitamin D3: Vitamin D3'ün biyolojik aktif metaboliti 1.25 dihidroksi vitamin D3 (1.25 (OH) 2 D3)'ün immünopoetik regülatuar hormon olarak önemli rol oynadığı bilinmektedir (71). 1.25 (OH) D3 in vitro olarak myeloid lösemik hücreler üzerinde inhibitör etki gösterir (72). Etki mekanizması bilinmemektedir. 1.25 (OH) 2 D3; 1-2 5 mg/gün dozlarında 4-20 hafta süreyle kullanılmış ve bazı hastaların granülosit, monosit ve veya trombosit sayılarında artma gözlenmiştir (73). Ancak elde edilen cevap genellikle geçici olmaktadır. Tedavi seyriinde yaklaşık olarak hastaların yarısında hiperkalsemiye bağlı anoreksi, bulantı, polidipsi ve letarji oluşmaktadır. Son zamanlarda düşük kalsemik etkiye sahip 1.25 (OH) 2 D3 analogları sentez edilmiştir (74). Bu ajanlardan birisi de 22-oxa 1 25 (OH) 2 D3 (OCT) olup antilösemik etkisi 1.25 (OH) 2 D3'den 10 kat faz-

ladır (75). Yeni D vitamini analoglarının MDS'deki etkisini belirlemek için çalışmalar devam etmektedir.

3. Interferonlar: İnterferonlar (İFN) çeşitli hücrelerce sentez edilen ve hücre fonksiyonları üzerine etkileri olan protein ailesidir. Normal ve neoplastik hücreler üzerinde antiproliferatif ve diferensiasyonu indükleyici etki gösterir (76,77). İmmünomodulator ve onkogen ekspresyonunu değiştirebilme özelliği vardır (78). Önerilen doz genellikle 1-3 milyon ünite/gün veya 4-9 milyon/haftadır (79). İFN tedavisinden yarar gören hasta sayısı azdır (80-82). İFN tedavisi sırasında ortaya çıkan akut yan etkiler (ateş, halsizlik, kas ağrısı, ağız ve ciltte kuruma hissi, karaciğer enzimlerinde yükselme, taşikardi gibi) parasetamol kullanımı ile azaltılabilir.

4. Hekzametilen Bisasetamid ve 5-azasitidin: Hekzametilen bisasetamid (HMBA) tümör diferensiyasyon edici düşük molekül ağırlıklı bileşiktir (83). Bu ajan MDS'li hastaların eritroid ve myeloid hemopoetik stem hücrelerini in vitro ve in vivo olarak inhibe edebilme özelliğindedir. Bu etkisi yalnız neoplastik stem hücrelerine özgü değildir (84). HMBA ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (5).

5- azasitidin bir sitidin analogudur. Etki mekanizması DNA inkorporasyonuna dayanır (85). Bu ajan ile relapsdaki lösemili hastaların %20'inde remisyon elde etmek mümkündür. Düşük doz (75 mg/m²/gün) 5- azasitidin ile 44 MDS'li hasta üzerinde yapılan bir araştırmada %48 oranında klinik cevap elde edilmiştir (86),

Ancak MDS'de 5 azasitidin'in etkisini ifade etmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (87).

B. Hemopoetik Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri; hemopoetik öncü hücrelerinde diferensiasyon ve proliferasyonu regüle eden proteinlerdir. Bu faktörlerin başlıcaları; granülosit-makrofaj koloni stimüle edici (GM-CSF), granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), interleukin-3 ve eritropoetindir (88,89). AML ve MDS olgularında hemopoetik büyüme faktörlerini kodlayan gende delesyon olduğu rapor edilmiştir (90).

MDS tedavisinde en sık kullanılan büyüme faktörü GM-CSF'dir. Genellikle 0.3-10 mikrogram dozlarında, intravenöz veya subkutanöz infüzyon şeklinde 7-14 gün süre ile tatbik edilir (91). Tedavi 2-4 hafta aralıklarla tekrarlanır. Cevap alınmayan olgularda doz artırılır. Hastaların çoğunda mutlak nötrofil sayısında artma oluşur. Bazı hastalarda ise hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı artar ve retikülositoz meydana gelir. RAEB ve RAEB-t olgularında GM-CSF tedavisi periferik kan ve kemik iliğinde blast oranını artırabilir ve AML'ye dönüşümü hızlandırabilir. Bu sebeple MDS'li hastalarda CSF kullanımını hakkında farklı görüşler vardır (92,93). ilaca bağlı toksik yan etkileri nadirdir. Bazı hastalarda ateş, kemik ağrısı ve infüzyon yerinde flebit oluşabilir (94). MDS tedavisinde G-CSF ile elde edilen sonuçlar GM-CSF tedavisi ile büyük benzerlikler göstermektedir. Kullanım şekil; 6-8 haftalık periyotlarla 0.1-3 mikrogram/kg/gün'dür. GM-CSF tedavisindeki gibi blastik

Tablo 4. MDS'de diferensiyasyon edici ajanların etkisi

Diferensiyasyon edici ajan	n	doz/gün/hafta	süre	cevap (%)	referans
14-Cis retinoikasıit	152	20-100 mg/m ²	4-30	0-35	67-70
Vitamin D3	31	1-25 mg/m ²	4-20	0-44	73-75
interferon	21	1-3 MÜ	4-136	20-30	79-82
5-Azasitidin	57	75 mg	1	23-48	85

Tablo 5. MDS tedavisinde CSF kullanımı

Faktör	Dozaj-süre mikg/kg	n	Tip	Nötr.	Sayıda artma				Referans
					Tromb.	Ret.	Blast.	AML	
GM-CSF	0.3-12 İV/SC 14 günx1-5	79	RA: 13 KMML: 4 RAEB: 20 RAEB-t: 25 NR: 17	67*	9* NR: 22*	16* NR: 11*	18* NR: 22*	12	91-94
G-CSF	0.1-3 SC 42-56 gün	16	RA: 5 RAEB: 8 RAEB-t: 3	14*	1* NR: 4*	5*	4* NR: 4*	0*	95,96
İL-3	30-1000 SC/C mikrog/m ² 15 günx1-3	22	RA: 11 KMML: 3 RAEB + RAEB-t	13*	5*	4*	2*	1*	97,98

Kısaltmalar: SC: subkutanöz, C: kutanöz, İV: intravenöz, NR: Rapor edilemeyen hasta sayısı, *:Toplam hasta sayısına göre.

Tablo 6. MDS'de kombine kemoterapinin sonuçları

Kemoterapi	n	Tam remisyon (%)	Toksik ölüm (%)	Referans
Ara-C+TG+/-D	45	51	40	109
YD Ara-C	15	13	NR	110
D+Ara-C	20	15	25	110
YD Ara-C; DNR+Ara-C	15	53	33	111
D veya ADR+Ara-C	14	64	20	112
RUB+ADR	20	50	30	113
D+Ara-C+TG	16	56	13	114

Kısaltmalar: Ara-C; Arabinosyde C, TG; Thioguanine; D; Daunomycin, YD; Arabinosyde C, R; Rubidazone; ADR: Adriamycin

Tablo 7. MDS sonrası AML'de kemoterapi sonuçları

Kemoterapi	n	Tam remisyon (%)	Toksik ölüm (%)	Referans
D/ADR+Ara-C	22	62	15	112
D+Ara-C+TG	44	41	21	115
R+O+âra-C+Pred	32	22	53	116
YD Ara-C	11	18	64	117

Kısaltmalar: Ara-C; Arabinoside C, D; Daunomycin, ADR; Adriamycin, TG; Thioguanine, R; Rubidazone, O; Oncovine, Pred; Prednisone, YD Ara-C; Yüksek doz Arabinoside C

hücre oranında artma olabilir, ilaca bağlı iştahsızlık ve bulantı siktir (95,96).

MDS tedavisinde kullanılan bir diğer sitokin İL-3'dür. Doz 30-1000 mikrogram/m²'dir. Tedavi süresi ve doz elde edilen klinik cevaba göre ayarlanır. Bu sitokin ile elde edilen cevap oranı düşüktür. Bu sebeple MDS tedavisinde tek başına kullanımından ziyade diğer teröptik ajanlarla beraber kullanılması yönünde eğilim vardır. Tedavi seyrinde ortaya çıkan başlıca yan etkiler baş ağrısı, kemik ağrısı ve ateştir (97,98).

Bazı araştırmacılar MDS'li hastalarda aneminin şiddetiyle eritropoetin düzeyi arasında uygunsuzluk saptamışlar ve böyle kişilerde eritropoetin tedavisinin yararlı olabileceğini ifade etmişlerdir (99). Toplam 34 (RA+RARS: 29, RAEB+NAEB-t: 4) hasta üzerinde 2-3 hafta süreyle 50-1000 ü dozunda eritropoetin uygulaması ile %22 oranında klinik cevap elde edilmiştir. Klinik cevap ile doz arasında belirli bir korelasyon vardır. Tedavi seyrinde gözlenen yan etkiler diğer CSF'le tedaviye benzerdir (100-102).

C. Kemoterapi

1. Tek İlaça Dayalı Kemoterapi;

MDS'nin tek ilaç ile tedavisinde genellikle AML tedavisinde yer alan ilaçlar kullanılır. Bu ajanlardan biri olan Arabinozid C (Ara-C) 7-10 gün süre ile 10-30 ıg/m² olarak uygulanmış hastaların %36'sında klinik svap elde edilmiştir (%17 komplet, %19 parsiyel remisyon) (103). Tedaviye cevap ile MDS subtipi, hasta aş ve ilacın verilmiş şekli arasında ilişki yoktur. Tedavi sırasında hastaların %88'inde myelosupresyon ve %15

toksik ölüm olasılığı mevcuttur (104). Ortalama yaşam süresi 15 ay olup düşük doz Ara-C tedavisinin prognoz üzerinde etkisi yoktur. Ara-C tedavisinde doz yüksek tutulduğu zaman (3 gr/m²/6 gün) tedavi sonuçları kötüdür. Bu dozdaki Ara-C tedavisinde tam remisyon oranı %13; toksik ölüm olasılığı %40'dır (105). MDS'li hastalarda tek ajan üzerine kurulu diğer araştırmalar antrasiklin analogları olan 5- α -İZİtyidine ve cephalothin esteri olan Hemoharrington ile ilgilidir. Bu ajanlar Ara-C tedavisine üstünlük taşımaz ve yan etki olasılığı daha fazladır (106-108).

2. Kombinasyon Kemoterapisi

MDS'de kombine kemoterapinin ilk kullanılması tesadüfidir. Mertleşmann ve arkadaşları AML olarak değerlendirdiği 45 hastaya Ara-C, Daunomycin ve 6-Thioguanine kombine tedavisini uygulanmışlar ve AML'e benzer şekilde remisyon oranı ve yaşam süresi elde edildiğini rapor etmişlerdir (109). Daha sonra farklı araştırmacılar tarafından benzer sonuçlar bildirilmiştir (Tablo 6). Kombinasyon kemoterapisi ile elde edilen sonuçlarda ortak nokta agresif kemoterapinin genç hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesidir.

MDS sonrası ortaya çıkan AML'de tedavi sonuçları oldukça kötüdür, toksik ölüm olasılığı yüksektir. Primer AML olgularında tam remisyon oranı %60-80 iken MDS sonrası oluşan AML olgularında tam remisyon oranı %18-42'dir (115-117) (Tablo 7). MDS'un transformatasyonu sonucu oluşan AML'de tedavi sonuçlarının kötü olmasıyla multidrug rezinstan (MDR) geni arasında ilişki mevcuttur (118,119).

Tablo 8. MDS'de KİT sonuçları

Hasta Sayısı	Rejim	Hastaliksız yaşam	Toksik ölüm	Referans
59	CP+TVI; Bu+CP	28 (12-215) ay	%39	119
20	CP+Ara-C+TVI VP 16+TVI	8 (3-120)	45	120
23	CP+Ara-C+TVI	12 (6-120)	22	121
6	Bu+CP+/-TVI*	3 (4-5)	50	123

Kısaltmalar; CP; Cyclophosphamide, TVI; Total vücut ışınlanması, Bu; Busulfan. Ara-C; Arabinoside C, VP 16; Vepeside
*Ht A uygunluğu olmayan hastalarda yapılmıştır.

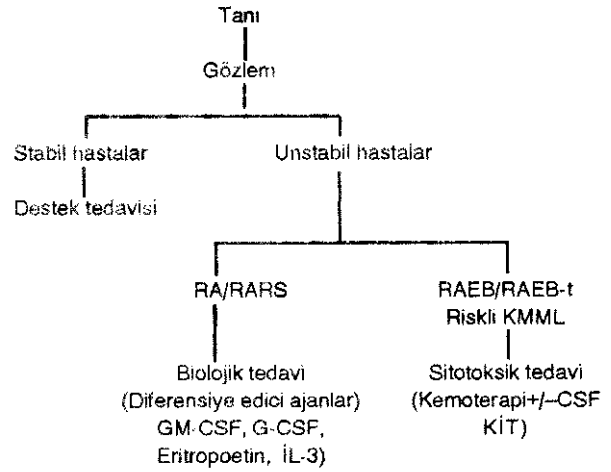
D, Kemik iliği Transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) MDS gibi stem hücre hastalıklarında etkin bir tedavi şeklidir (118). MDS sebebiyle KİT yapılan hasta sayısı giderek artmaktadır. KİT sonrası hastaların %60'ında 3-26 ay hastaliksız yaşam elde etmek mümkündür. Rolaps olasılığı %23'dür. Tedaviden sonraki 2-112. hafta arasında ortaya çıkar (119). T hücre deplesyonu engraftment üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. 1 ve 2 derece graft versus host hastalığı olanlarda prognoz daha iyidir. Kit işlemi anında GVHH, interstisyel pnömoni, gastro-intestinal kanama ve fungal sepsis'e bağlı ölüm olasılığı %22-50'dir (Tablo 8) (120-123). KİT'de en büyük problemlerden birisi de HLA uygun donörlerin yokluğudur. MDS'li hastalarda HLA uygun olmayan kişilerden yapılan KİT sonuçları iyi değildir (123).

Her ne kadar tedaviyle ilişkili ölüm olasılığı yüksekse de MDS hastalarda en etkin tedavi şeklinin KİT olduğu aşikardır. KİT esnasında hemopoetik büyüme faktörlerinin kullanılmasının tedaviyle ilgili ölüm olasılığını azaltabileceği yönünde görüşler vardır. Otolog KİT ile elde edilen sonuçlar allojenik KİT'e göre daha kötüdür.

SONUÇ

MDS farklı klinik seyir gösteren ve daima fatal sonuçlanan bir hastalık grubudur. Tedavi konusunda kabul edilen ortak görüş; bu hastalarda eritrosit ve trombosit transfüzyonu yanında gereğinde antibiyotik kullanımından ibaret destek tedavisinin uygulanması



Şekil 1. MDS'lerin tedavisi

gerekli olduğü. Bu hastalarda tanı konulduktan sonra hastalığın biyolojik aktivitesini anlamak için bir kaç hafta beklenmelidir. Stabil seyreden hastalar destek tedavisiyle takip edilmeli; takip esnasında gerektiğinde unstabil hastalara uygulanan yol izlenilmelidir. Başlangıçtan itibaren unstabil seyreden **RA**, **RARS** ve **KMML**'li hastalarda diferensiyasyon ajanları veya CSF'ler kullanılmalıdır **RAEB**, **RAEB-t** ve risk grubu **KMML**'li hastalara ise sitotoksik tedavi uygulanmalıdır (Şekil 1).

KAYNAKLAR

- Benett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51:189-99.
- List AF, Grawell SH, Sane et al. 4A flw. «y» odysplastic syndromes; Biology and implications for management J Clin Oncol 1990; 8 1424-41
- Kerkhfs H, Herman J, Haak HL, et al. Utility of the FAB classification of prognostic factors in 237 cases, Br J Haematol 1987; 65:78-81,
- Doll DC List AF, Myelodysplasia syndromes. West J Med 1989; 151:161 /
- Goasguen JE, Benett JM. Classification and morphological features of the myelodysplasia syndromes. Sem Oncol 1992; 19(1):4-13.
- Gatterman N, Aul C, Schneider W. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). Br J Haematol 1990; 74:45-52.
- Hasegawa Y, Sakai N, Toyama M, et al. Chronic myelomonocytic leukemia transformed from refractory anemia with ring sideroblasts with a rare abnormal chromosome inv (12). Rinsho-Ketsueki 1990; 31:75-9.
- Galton DAG. The myelodysplasia syndromes. Scand J Hematol 1986; 36 (Suppl 45): 16-20.
- Storniob AM, Moloney WC, Rosenthal D, et al. The chronic myelodysplasia syndromes. Leukemia 1990; 4(11):766-90.
- Mufti GF, Steven JR, Osiger DG, et al. Myelodysplasia syndromes. A scoring system with prognostic significance Br J Haematol 1985; 59:425-33.

11. Kantarjian HM, Shfainid M, Karzrock R, et al. Significance and correlation of molecular analysis result in patients with Philadelphia chromosome negative chronic myelogenous leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Med* 1988; 85:639-44.
12. Tricot G, Boogaerts MA, De Wolf-Peeters C, et al. The myelodysplasia syndromes: Different evaluation in patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *Br J Haematol* 1985; 56:659-70.
13. Sanz GF, Sanz MA, Vallepsi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplasia syndromes. A multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989; 74(1):39S-40S.
14. Goasguen JE, Garand R, Bizet M, et al. Prognostic factors of myelodysplasia syndromes A simplified 3-D scoring system. *Leukemia res* 1990; 14(3) 255-62.
15. Juneja SK, Imbert M, Jouault H, et al. Haematological matures of primary myelodysplastic syndromes (MOS) an initial presentation. A study of 118 cases. *J Clin Pathol* 1983; 36:1129-35.
16. Bessis MC, Jensen WN. Sideroblastic anemia, mitochondria and erythroblastic iron. *Br J Haematol* 1965; 11 499-451,
17. Van der Weide M, Siloo W, Kreft J, et al. Myelodysplastic syndromes: Analysis of morphological features related to FAB classification. *Eur J Haematol* 1988;41:58-61.
18. Boogaerts MA, Melissen V, Roelant C, et al. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983; 55:217-227
19. Jinnai I, Tomoga M, Kuriyama K, et al. Dismegakaryocytopenesis in acute leukemias: It's predominance in myelomonocytic (MM) leukemia and implication for poor response to chemotherapy. *Er J Haematol* 1987;66:467-72.
20. Janssen JWG, Buschle M, Layton M, et al. Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: Evidence of multipotent stem cell origin. *Blood* 1989;73:248-54.
21. Raskind WH, Trimali N, Jacobson R, et al. Evidence for a multistep pathogenesis of a myelodysplastic syndrome. *Blood* 1984; 63:1318-23.
22. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res*
23. Liu E, Hielte B, Morgan R, et al. Mutations of the Kirsten-ras protooncogene in human preleukemia. *Nature* 1987; 357:430-432.
24. Sherr CJ, Rettenmeier CW, Sacca R, et al. The C-fms protooncogene product is related to the receptor for the mononuclear phagocyte growth factor. *Cell* 1985; 41 665-6.
25. Toba I K, Pagiuca A, Bhatt B, et al. Mutation of the human fms gene (M-CSF receptor) in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1988; 4:486-9.
26. Nimer SD, Golde DW. The 5q-abnormality, *Blood* 1987; 70:1705.
27. Farrow A, Jacobs A, West RR, et al. Myelodysplasia. Chemical exposure and other environmental factors. *Leukemia* 1989; 3:33 s
28. Aksoy M, Erdem S. Follow up study on the mortality and the development of leukemia in 44 pancytopenia patients with chronic exposure to benzene. *Blood* 1978; 53:558-66.
29. Kojouhar IM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990; 322:7-10.
30. Kojouhar IM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:7-10.
31. Goldberg H, Lusk E, Moore J, et al. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome: Correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological diseases. *Cancer Res* 1991; 87:2211-14.
32. List AF, Spier CM, Cline A, et al. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in myelodysplasia is associated with the stem cell phenotype. *Br J Haematol* 1991; 78:28-34.
33. Guiesser Ü, Ofischlager A, Quiesser W, et al. Cell proliferation in the "preleukemic" phase of acute leukemia. *Acta Haematologica* 1972; 47:21.
34. Mitzou PZ, Fischer U, Hubner K. Proliferation of the ineffective erythropoiesis with nuclear abnormalities and megaloblastoid appearance in preleukemia. *Acta Haematologica* 1975; 54:271-3.
35. Greenberg PL, Mara B. The preleukemic Syndrome: Correlation of invitro parameters of granulopoiesis with clinical features. *Am J Med* 1979;66:951-8,
36. Merchav S, Wagemater G, Sonza LU, et al. Impaired response of myelodysplastic marrow progenitors to stem cell growth factors with recombinant haemopoietic growth factors. *Leukemia* 1991; 5:3406.
37. Greenberg PG. Invitro culture techniques defining biologic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Clin Haematol* 1986;15:973-93.
38. Pierre RV, Catovsky D, Mufti GJ, et al. Clinical cytogenetic correlations in myelodysplastic (preleukemia) *Cancer Genet Cytogenet* 1990;44:15-26.
39. Helm S, Mitelman F. Chromosome abnormalities in the myelodysplastic syndromes. *Clinics in Haematology* 1986; 15:1003-21.
40. Novell PC, Besa EC, Steinaeh T, et al. Chromosome studies in preleukemia states. V. prognostic significance of single versus multiple abnormalities. *Cancer* 1986; 58:2571-75.
41. Nagarajan L, Lange B, Cannizzaro L, et al. Molecular anatomy of a 5q interstitial deletion. *Stood* 1990;75:82-7.
42. Stivrius U, Davis RBM, Sanger W, et al. Transformation of Fanconi's anemia to acute nonlymphoblastic leukemia associated with emergence of monosomy 7. *Blood* 1984; 64:173-6.
43. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosomal 17 deletions and P 53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244:217-20.
44. Second MIC Cooperative Study Group: Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of acute myeloid leukemia *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 30-1-5.
45. Third MIC Cooperative Study Group: Morphologic immunologic and cytogenetic- (MIC) working classification of the primary myelodysplastic syndromes and therapy related myelodysplasias and leukemias. *Canonc is»,»,», o,ioq...t* 1988; 32:1-10.
46. Brito-Babapulle f, Catovsky o, Gallon DAG. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloblasts leukemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 1987;66:445-50,
47. Spivak JL, Sebnick S'E, Guinn TC. Acquired Immunodeficiency syndrome and pancytopenia. *JAMA* 1983; 250:3084-88.
48. Dreyfus B. Preleukemia states. *Blood Cells* 1976: 2:33-7.
49. Xiros N, Nothoff H, Anger B, et al. Blood group change in a patient with blast transformation of a myelodysplastic syndrome. *Blut* 1987; 54:275-7.
50. Tricot G, Vlietfinck R, Boogaerts MA, et al. Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes: importance of the initial data « peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine and chromosome analysis. *Br J Haematol* 1985; 60:19-32.
51. Schofield KP, Stone PCW, Kelsey P, et al. Quantitative cytochemistry of blood neutrophils in myelodysplastic syndromes and chronic granulocytic leukemia. *Celt Biou,er**. *Panel* 1983; 47:21-4.
52. Rasi V, Urtulla R. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 1986; 36 (Suppl) 451:71-5.
53. Banmam MA, Mijsen TJ, Patrick CW, et al. Immunoregulatory abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Am J Haematol* 1986 22-17 21.
54. Mufti GJ, figes A, HambikJn TJ, et al. immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986;63:143-5.
55. Tricot G, De Wolf-Peelers C, Vlietfinck R, et al. Bone marrow histopathology in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986; 63:143-5.

56. Has» R. Studies on preleukemia. İl Clinical and prognostic significance of sideroblasts in a regenerative anemia with hypercellular bone marrow. *Scand J Haematol* 1978; 21:396-9.
57. Sultan C. Dysmyelopoietic syndromes: Classification of acute leukemia. *Ann Intern Med* 1977; 87:740-53
58. Scott CS, Cahili A, Bynoe AG, et al. Cytochemistry in primary myelodysplastic syndromes and megaloblastic anemias: Demonstration of normal staining patterns associated with dysmyelopoiesis. *Br J Haematol* 1983; 55:411-8.
59. Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukemia: The significance of the stem cell glycoprotein CD 34 (MY 10). *Br J Haematol* 1990; 76:340-7.
60. Ascensai JL, Kay NT, Wright JJ, et al. Lymphoblastic transformation of myelodysplastic syndromes. *Am J Haematol* 1986; 22:431-4.
61. Kerjkhofs H, Hermans J, Haak HL, Leeksa CH. Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes: investigation of prognostic factors in 237 cases. *Br J Haematol* 1987; 55:73-81.
62. Warsley A, Oscier DG, Stevens J, et al. Prognostic features of chronic myelomonocytic leukemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. *Br J Haematol* 1988; 68:17-21.
63. Varela St Chuang C, Woi J E, Bennet JM. Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes: the addition of a scoring system. *Hematol Oncol* 1985; 3:55-63.
64. Cheson BD, Jaspers* DM, Chun HG, Friedman MA. Differentiating agents in the treatment of human malignancies. *Cancer Treat Rev* 1986; 13:129-45.
65. Douef D, Koeffler HP. Retinoic acid inhibition of the clonal growth of human myeloid leukemic cells. *J Clin Invest* 1982; 69:277-83.
66. Petkowich M, Brand NJ, Krust A, et al. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 1988; 332:850-3.
67. Kernad-up G, Bendix-Hansen K, Fendersen B, et al. 13-cis-retinoic acid treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1987; 11:7-16
68. Leoni F, Ciolli S, Longo G, et al. 13-cis-retinoic acid treatment in patients with myelodysplasia syndrome. *Acta Haematol* 1988; 80:8-12
69. Clark RE, Ismail SA, Jacobs A, et al. A randomized trial of 13-cis-retinoic acid with or without cytosine arabinoside in patients with the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1987; 66:77-83.
70. Gold EJ, Merlelsmann RH, Hri LM, et al. Phase I Clinical trial of 13-cis-retinoic acid in myelodysplastic syndromes. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1369-74.
71. Monolagas SC, Deftos U. The vitamin D endocrine system and hematopoietic tissue. *Ann Int Med* 1986; 100:144-6.
72. Munker R, Norman AW, Koeffler HP. Vitamin D compounds. Effect of clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. *J Clin Invest* 1986; 78:424-30.
73. Koeffler HP, Hlirji K, Hri L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D: In vivo and in vitro effect of human preleukemia and leukemic cells. *Cancer Treat Rep* 1985; 1399-1407.
74. Zhou JY, Norman AW, Akashi M, et al. Development of a novel 1,25(OH)₂-vitamin D₃ analog with potential to induce HL-60 cell differentiation without modulating calcium metabolism. *Blood* 1991; 75:82.
75. Abe J, Morikawa M, Miyamoto K, et al. Synthetic analogues of vitamin D₃ with an oxygen atom in the side chain. *FEBS Lett* 1987; 226:58-60.
76. Epstein LB. The special significance of interferon gamma, Interferon, Interferons and Immune system, in Vilcek J, De Mayer E (eds). Amsterdam, Elsevier, 1984 PP:185-219.
77. Stella CC, Czajka J, et al. A recombinant gamma interferon induces in vitro monocytic differentiation of blast cells from patients with acute nonlymphocytic leukemia and myelodysplasia syndromes. *Leukemia* 1988; 1:500-98.
78. Bail ED, Guyre PM, Shan L, et al. Gamma interferon induces monocytic differentiation in the HL-60 cell line. *J Clin Invest* 1984; 73:1072-77.
79. Gisslinger H, Chotf A, Linkesch W, et al. Long term alpha interferon in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1990; 4:91-4.
80. Beran M, Anderson B, Kantarjian H, et al. Hematologic response of four patients with smoldering acute myelogenous leukemia to partially pure gamma interferon. *Leukemia* 1987; 1:52-7.
81. Gaivani DW, Cawley JC, Nelhserli A, et al. A-interferon in myelodysplasia. *Br J Haematol* 1987; 66:145-6.
82. Elias L, Hoffman R, Pnswell S, et al. A trial of recombinant alpha 2 interferon in the myelodysplastic syndromes: I Clinical results. *Leukemia* 1987; 1:105-10.
83. fibach E, Reuben RC, Rifkind RA, et al. Effect of hexamethylene bisacetamide on the commitment to differentiation of murine erythroleukemia cells. *Cancer Res* 1977; 37:440-4.
84. Rowlnsky EK, Donehower RC, Spfvak JL, et al. Effects of the differentiating agent hexamethylene bisacetamide on normal and myelodysplastic hematopoietic progenitors. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1926-31.
85. Glover AB, Leyland-Jones BR, Chun HG, et al. Azacytidine: 10 years later. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:737-46.
86. Silverman LR, Davis RB, Holland JF, et al. 5-azacytidine (AZ) as a low dose continuous infusion is an effective therapy of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 1989; 73:263-70.
87. Chitamber CR, Libnoch JA, Matthaues WG, et al. Evaluation of continuous infusion low-dose 5-azacytidine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 1991; 37:100-4.
88. Bitgir O, Bolaman Z, Aksoy N. Hematopoetik büyüme faktörleri, *KS Tip Dergisi* 1992; 2:43-50.
89. Souza L, Boone T, Gobilove J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Effect on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986; 232:61-5.
90. Veltenga E, Young DC, Wagner K, et al. The effect of GM-CSF and G-CSF in promoting growth of otogenic cells in acute myeloblasts leukemia. *Blood* 1987; 69:1771-76.
91. Vadium Raj S, Keating M, Le Maistre A, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987; 317:1545-52.
92. Antin JH, Smith BR, Holmes W, Rosenthal DS. Phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia and myelodysplasia syndrome. *Blood* 1988; 72:705-13.
93. Ganser A, Vokorski B, Greher J, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes—a phase III trial. *Blood* 1989; 86:178-82.
94. Hermann F, Lindemann A, Klein H, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome with excess blasts. *Leukemia* 1989; 3:335-9.
95. Kabayashi Y, Okabe T, Ozawa K, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte stimulating factor: a preliminary report. *Am J Med* 1989; 86:178-82.
96. Negrin RS, Haenber DH, Nagler A, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. A phase I-II trial. *Ann Intern Med* 1989; 110:976-84.
97. Ycshida Y, Hiroshima K, Asona S, et al. A phase trial of recombinant granulocyte colony stimulating factor in the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1991; 78:378-284.
98. yaanan-raj Y S, Bioxmyer HE, Spitzer G, et al. Stimulation of non-clonal hematopoiesis and suppression of the neoplastic clone after treatment with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a patient with therapy related myelodysplastic syndrome. *Blood* 1989; 74:1491-98.

99. Ganser A, Seiplet G, Lindemann A, et al. Effect of recombinant human interleukin-3 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1990;76:455-62.
100. Stebler C, Tichelli A, Dazzi H, et al. High dose recombinant human erythropoietin for treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A pilot study. *Exp Hematol* 1990; 1204-08.
101. Stin R, Abels R, Krantz S. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991;78:1658-65.
102. Schouten HC, Veltenga E, Van Rhenen D, et al. Recombinant human erythropoietin for patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1991;5:423-36.
103. Cheson BD, Jasperse DM, Siman R, et al. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 1986; 4:1857-64.
104. Hellstrom E, Robert K-H, Samuelsson J, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with retinoic acid and 1 α -hydroxy-vitamin D3 in combination with low dose Ara-C is not superior to Ara C alone. Results from a randomized study. *Eur J Haematol* 1990; 45:255-2610.
105. Preisler HD, Raza A, Barcos M, et al. High dose cytosine arabinoside in the treatment of preleukemic disorders. A Leukemia Intergroup Study. *Am J Hematol* 1986; 23:131-4.
106. Shibuya T, Teshima T, Harada M, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome and atypical leukemia with low dose aclarubicin. *Leuk Res* 1990; 14:161-7.
107. Sitverman IR, Davis RB, Holland JF, et al. 5-azacytidine (AZ) as a low dose continuous infusion with myelodysplastic syndromes (MDS). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1989; 8(abst 768): 198.
108. Grem JL, Cheson BD, King SA, et al. Cephalotoxine esters. Antileukemic advance or therapeutic failure? *J Natl Cancer Inst* 1989; 80 (Suppl3):1095-1103.
109. Mertlesmann R, Thaler HT, To L, et al. Morphological classification, response to therapy, and survival in 263 patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1980; 56:773-81.
110. Armitage J O, Dick FR, Needelman SW, et al. Effect of chemotherapy for the myelodysplastic syndrome. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:601-5.
111. Tricot G, Boogaerts MA. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1986; 63:477-83.
112. De Witte T, Muus P, De Pauw B, et al. Intensive chemotherapy for patients with myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia younger than 65 years. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(Suppl 3):33-5.
113. Fenaux P, Lai JL, Jouet JP, et al. Aggressive chemotherapy in adult primary myelodysplastic syndromes. *Blut* 1988; 57:297-302.
114. Aul C, Schneider W. The role of low dose cytosine arabinoside and aggressive chemotherapy in advanced myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1989; 64:1812-18.
115. Gajewski JL, Ho WG, Nimer SD, et al. Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *J Clin Oncol* 1989; 7:1637-45.
116. Keating MJ, McCredie KB, Benjamin RS, et al. Treatment of patients over 50 years of age with acute myelogenous leukemia with a combination of rubidazole and cytosine arabinoside, vincristine and prednisone (ROAP). *Blood* 1981;58:584-91.
117. Preisler HD, Raza A, Barcos M, et al. High dose cytosine arabinoside as a initial treatment of poor risk patients with acute nonlymphocytic leukemia. A leukemia Intergroup study. *J Clin Oncol* 1987; 5:75-82.
118. Guinan EC, Tarbell NJ, Tantravahi R, Weinstein HJ. Bone marrow transplantation for children with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1989;73:619-22.
119. Appelbaum FR, Barrai J, Strob R, et al. Bone marrow transplantation for patients with myelodysplasia. *Ann Intern Med* 1990; 112:590-7.
120. O'Donnel MR, Nademanee AP, Synder DS, et al. Bone marrow transplantation for myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *J Clin Oncol* 1987; 5:1822-26.
121. Longromer G, Guinan EC, Weinstein HJ, et al. Bone marrow transplantation for myelodysplasia and secondary acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8:1707-17.
122. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogenic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: A survey by the Leukemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990; 74:151-5.
123. Gajewski JL, Ho WG, Feig SA, et al. Bone marrow transplantation using unrelated donors for patients with advanced leukemia or bone marrow failure Transplantation 1990; 50:244-9.