

Miyelodisplastik Sendromlar: Patogenez, Tanı, Sınıflama, Risk Değerlendirme

Myelodysplastic Syndromes: Pathogenesis, Diagnosis, Classification and Risk Stratification

Nergiz ERKUT^{ID}, Özlen BALTA^{ID}

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,
Trabzon, Türkiye

ÖZ

Miyelodisplastik sendrom (MDS), etkisiz hematopoez, sitopeni, displazi ve akut miyeloid lösemiye dönüşme potansiyeli ile karakterizedir ve oldukça heterojen bir miyeloid bozukluktur. Miyelodisplastik sendromun tanı yaşı ortalama 72'dir. Yıllık insidansı 100.000 bireyde 4.8 vakadır. Bu sendromun gelişimi ile ilişkili çeşitli etiyolojik faktörler arasında iyonize radyasyon, radyoterapi, benzen ve türevleri, kemoterapi, sigara içme ve bazı kalıtsal hastalıklar yer alır. Miyelodisplastik sendromda; genetik değişiklikler, inflamasyon ve immün disregülasyon sonucu gelişen inefektif hematopoez gözlemlenir. Ayrıca, miyelodisplastik sendromun progresyonuna yol açabilecek iki yeni sendrom tanımlanmıştır: Belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez ve önemi henüz tam olarak bilinmeyen klonal sitopeni. Miyelodisplastik sendrom tanısı, sitopeni ve displazi ile birlikte, MDS ile ilişkili spesifik sitogenetik ve moleküler anormalliklerin varlığını gerektirir. Bu hastaların çoğunda, hematopoetik progenitör hücrelerde kazanılmış kromozomal anormallikler ve somatik mutasyonlar gözlemlenir. En yaygın kullanılan sınıflamalar, bazı farklılıklar bulunsa da, Dünya Sağlık Örgütü-5 ve Uluslararası Konsensüs Sınıflamasıdır. Miyelodisplastik sendrom risk değerlendirmesinde, Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS), Revize-IPSS ve Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi gibi sistemler geliştirilmiştir. Yeni somatik mutasyonların keşfi ile birlikte risk değerlendirmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Son dönemde, IPSS moleküler (IPSS-M) risk değerlendirilmesi geliştirilmiş olmakla birlikte, bu sistemlerin geçerliliğinin test edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik sendrom; patogenez; tanı; sınıflama; risk değerlendirme

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS) represents a highly heterogeneous group of myeloid disorders characterized by ineffective hematopoiesis, cytopenia, dysplasia, and the potential for transformation into acute myeloid leukemia. The age of diagnosis for MDS is 72 years, with an annual incidence of 4.8 cases per 100,000 individuals. Several etiological factors have been associated with the development of MDS, including ionizing radiation, radiotherapy, benzene and its derivatives, chemotherapy, smoking, and certain hereditary conditions. Ineffective hematopoiesis occurs as a result of genetic changes, inflammation, and immune dysregulation in MDS. Two new syndromes have been identified that may lead to MDS progression: Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and clonal cytopenia of unknown significance. The diagnosis of MDS necessitates the presence of cytopenia along with evidence of dysplasia and/or specific cytogenetic and molecular abnormalities associated with MDS. The majority of MDS patients exhibit acquired chromosomal abnormalities and somatic mutations in their hematopoietic progenitor cells. The most commonly used classifications are the World Health Organization-5 and International Consensus Classification MDS classifications, although there are some differences. The International Prognostic Scoring System (IPSS), Revised-IPSS, and the World Health Organization Prognostic Scoring System have been developed in MDS risk

Makale atfı: Erkut N, Balta Ö.
Miyelodisplastik sendromlar: Patogenez,
tanı, sınıflama, risk değerlendirme. LLM
Dergi 2024;8(3):106-115.

Yazışma Adresi

Nergiz ERKUT

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı,
Trabzon, Türkiye

Geliş: 13.09.2024 - **Kabul:** 15.11.2024

E-posta: drnusta@hotmail.com

assessment. Advances in risk assessment have been made thanks to the discovery of new somatic mutations. Recently, the IPSS Molecular (IPSS-M) risk assessment has also been developed, but validation of these systems is still needed.

Key Words: Myelodysplastic syndrome; pathogenesis; diagnosis; classification; risk assessment

GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS) (aynı zamanda miyelodisplastik neoplazm olarak da bilinir) inefektif hematopoez, sitopeni, displazi ve akut miyeloid lösemiye (AML) transformasyon ile karakterize miyeloid bir neoplazidir (1). Bu hastalık, fenotip ve genotip olarak farklı özellikler gösteren heterojen bir yapıya sahiptir (2). Miyelodisplastik sendromun ortalama tanı yaşı 72'dir. Kırk yaş altındaki erişkinlerde ve çocuklarda nadiren görülmektedir. Miyelodisplastik sendromun yıllık insidansı 100.000 kişide 4.8'dir ve yaşla birlikte artış göstermektedir. Seksen yaş ve üzerindeki bireylerde ise görülme sıklığı yılda 55.5/100.000 kişiye ulaşmaktadır (3). İzole 5q sendromu dışında, erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir (1). Bu derlemede, MDS'nin patogenezi, tanısı, sınıflaması ve risk değerlendirilmesi hakkında bilgi verilecektir.

PATOGENEZ

Miyelodisplastik sendrom genetik değişiklikler, inflamasyon ve immün sistem fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen inefektif hematopoez ile karakterize klonal bir hastalıktır. Bu hastalığın erken döneminde artmış apoptoz ve piropitoz izlenirken, ileri döneminde MDS kök hücrelerinde çoğalma ve farklılaşma bozukluğu gözlenmektedir (4). Miyelodisplastik sendromun sadece %15'inde alta yatan etiyolojik faktörler bilinmektedir (5). Çevresel faktörler arasında iyonize radyasyon, radyoterapi, benzen ve deriveleri, kemoterapi (özellikle alkilleyici ajanlar, pürin analogları, topoizomeraz II inhibitörleri) ve sigara yer almaktadır. Tarım ve endüstriyel çalışanlar arasında MDS'nin daha sık izlendiği rapor edilmiştir (6-10). Tedavi ilişkili MDS, alkilleyici ajanlar ve radyoterapi alanlarda 6.5 yıl, topoizomeraz II inhibitörü alanlarda ise iki yıl sonra gelişmektedir. Ayrıca Fanconi anemisi, Down sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, konjenital trombosit bozuklukları, ciddi konjenital nötrojeni ve diskeratozis konjenita gibi herediter hastalıklar da MDS'ye neden olabilmektedir (2). Diğer taraftan çoğu MDS hastalarında ise alta yatan herhangi bir neden tanımlanamamaktadır.

Genetik Değişiklikler

Miyelodisplastik sendromda yapısal kromozomal anormallikler %50-60 oranında, somatik mutasyonlar ise %90 oranında izlenmektedir (11). Bu sendromda gözlemlenen yapısal kromozomal anormallikler genellikle genetik materyalin kaybı veya kazanımıyla ilişkili dengesiz kromozomal değişikliklerdir (12). En sık görülen kromozomal

anormallikler şunlardır: -7/del(7q), -5/del(5q), trizomi 8, -17/del(17p), izokromozom(17q), del(20q), del(11q), del(12p) ve +21q kazanımı. Ayrıca, özellikle sekonder MDS'de yaklaşık %50 oranında kompleks karyotip değişiklikler izlenmektedir (13). Konvansiyonel sitogenetik, sayısal ve yapısal kromozomal değişikliklerin tespit edilmesinde kullanılır ve MDS'nin tanı ve prognostik değerlendirilmesinde yardımcı olur. -7/del(7q), -5/del(5q) ve kompleks karyotip gibi bazı kromozomal anormallikler, alkilleyici ajanlara bağlı tedavi ilişkili-miyeloid neoplazilerde (t-MN) yaygın olarak gözlemlenirken, KMT2A (MLL) genini içeren 11q23 kromozomundaki veya RUNX1 (AML1) genini içeren 21q22.1 kromozomundaki yeniden düzenlenmeler, topoizomeraz II inhibitörlerine bağlı t-MN'de tespit edilmektedir (14).

Hematopoetik sistemde yaşlanma ile birlikte somatik mutasyonlar gelişir ve bu mutasyonların bir kısmı, MDS ve diğer miyeloid neoplazilerin ortaya çıkmasına yol açar. Miyelodisplastik sendromun progresyonuna neden olan, belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez (CHIP) ve önemi bilinmeyen klonal sitopeni (CCUS) gibi sendromlar tanımlanmıştır. Öte yandan, önemi bilinmeyen idiyopatik sitopeni (ICUS) durumunda ise somatik mutasyonlar gözlemlenmez ve bu durumda MDS gelişimi çok nadirdir (Tablo 1) (12,15).

Yetmiş yaşındaki bireylerde CHIP prevalansı, kullanılan sekanslama yöntemine göre farklılık göstermektedir: Tüm-genom sekanslama ile %10, tüm ekzon sekanslama ile %15 ve hedeflenmiş derin sekanslama ile %35 oranında tespit edilmiştir (16). Klonal hematopoezden CCUS veya MDS'ye progresyon riski, mutant gen sayısı, mutant gen tipi ve mutant gen klon boyutuyla ilişkilidir. Progresyon riski, epigenetik düzenleyici mutasyonların varlığında daha düşük, splicing mutasyonlarının varlığında ise daha yüksektir (17). Klonal hematopoezli bireylerde hematolojik neoplazi gelişme riski yılda %0.5-1 iken, CCUS'li iki ve üzeri MDS ilişkili mutasyonu olan bireylerde ise bu oran yılda %10-20 arasındadır (2,18,19). Klonal hematopoez/CCUS'li bireylerin MDS ve diğer miyeloid neoplazilere progresyonunu değerlendirmek amacıyla bir risk modeli geliştirilmiştir. Bu modelde, yüksek riskli mutasyonlar (SF3B1, SRSF2, ZRSR2, JAK2, TP53, RUNX1, FLT3, IDH1, IDH2), yüksek klon boyutu [varyant allel frekans (VAF) >%20], fazla mutasyon sayısı (>1), anormal kırmızı hücre göstergeleri (ortalama eritrosit hacmi ≥ 100 fl, eritrosit dağılım aralığı ≥ 15) ve sitopeni varlığına göre risk grupları tanımlanmıştır (1,20).

Tablo 1. ICUS, CCUS ve CHIP tanı kriterleri

	Kriterler
ICUS	Miyeloid neoplazi ilişkili somatik mutasyon yok Açıklanamayan sitopeni [Hb <12 g/dL (kadın), <13 g/dL (erkek), nötrojeni <1.8×10 ⁹ /L, trombositopeni <150×10 ⁹ /L] Displazi yok veya nadir
CCUS	Miyeloid neoplazi ilişkili somatik mutasyon VAF ≥%2 Açıklanamayan sitopeni [Hb <12 g/dL (kadın), <13 g/dL (erkek), nötrojeni <1.8×10 ⁹ /L, trombositopeni <150×10 ⁹ /L] Displazi yok
CHIP	Miyeloid neoplazi ilişkili somatik mutasyon VAF ≥%2 Sitopeni yok Displazi yok

ICUS: Önemi bilinmeyen idiyopatik sitopeni, Hb: Hemogloblin, CCUS: Önemi bilinmeyen klonal sitopeni, VAF: Varyant allel frekansı, CHIP: Belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez.

Minimal morfolojik anormallikler ve normal konvansiyonel sitogenetik bulgulara sahip vakalarda MDS tanısı koymak zor olabilmektedir. Ancak son zamanlarda, yeni nesil dizileme (NGS) gibi moleküler genetik yöntemler, çok sayıda tekrarlayan somatik mutasyonun varlığını tespit etmek için kullanılmaktadır. Yeni nesil dizileme, genetik anormallikleri konvansiyonel sitogenetiğe kıyasla daha yüksek hassasiyetle tespit etmektedir. En sık izlenen somatik mutasyonlar epigenetik düzenleyici genler (DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2), splicing komponentleri (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), kromatin modifiye edicileri (ASXL1, EZH2), transkripsiyon düzenleyici genler (ETV6, RUNX1, BCOR), kohezın kompleks komponentleri (STAG2, CTCF, SMC1A), DNA tamir geni (TP53) ve sinyal transdüksiyon genleri (JAK, KRAS, CBI) kodlayan genleri içermektedir (11-13,21,22) (Tablo 2). Bu somatik mutasyonların bazıları, hastalık fenotipini ve prognozunu etkileyebilmektedir (1,2). Özellikle TP53, RUNX1, ASXL1, EZH2 ve SRSF2 mutasyonları kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Konsensüs Sınıflaması (ICC) kılavuzlarında, somatik mutasyon varlığına göre MDS alt tipleri tanımlanmıştır. Bunlardan biri halka sideroblastlı ve iyi prognozlu olan SF3B1 mutasyonlu MDS alt tipidir. Diğer bir alt tip ise sıklıkla kompleks karyotip ile birlikte görülen ve kötü prognozlu olan biallel inaktivasyonlu TP53 mutasyonlu MDS'dir. Ayrıca miyelodisplastik sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda, özellikle genç yaşlarda, germline mutasyonlar da (GATA2, RUNX1, DDX41) gözlenmektedir (23).

İnflamasyon ve İmmün Sistem Fonksiyon Bozukluğu

Miyelodisplastik sendromda doğal ve kazanılmış immün sistemde anormallikler izlenmektedir. Bu hastalarda özellikle T lenfositlerde anormallikler mevcuttur. T lenfositlerinin yaklaşık olarak yarısı klonaldır ve çoğunda telomeraz aktivitesi bozulmuştur (24-26). Aynı zamanda MDS'de doğal öldürücü hücre ve dendritik hücre fonksiyon bozukluğu, anormal antikor ve sitokin üretimi, anormal nötrofil fonksiyonu, hipogammaglobulinemi ve

hipergammaglobulinemi gibi immün anormallikler de gözlenmektedir (2,27-31). Kemik iliğinde artmış olan miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler, sitokinlerin salgılanması sonucu inefektif hematopoeze neden olmaktadır (32). Miyelodisplastik sendrom hastalarının yarısından fazlasında hematopoetik kök hücre ve progenitor hücrelerde immün ilişkili gen mutasyonları izlenmektedir. Özellikle U2AF1 ve SF3B1 mutasyonlarında onkojenik karaktere sahip interlökin (IL) 1 reseptör ilişkili kinaz 4'ün daha uzun bir formu oluşmaktadır. Bunun sonucunda inflamatuvar değişikliklere neden olan nükleer faktör kappa B ve mitojen-aktivatör protein kinaz aktivasyonu gözlenmektedir (2,27-31). Ek olarak MDS hastalarının kemik iliği hücrelerinde SMAD2 ve SMAD3 proteinlerinde artış olduğu izlenmektedir. Bu proteinler transforme edici büyüme faktörü sitokin ailesi reseptörlerinin sinyal iletimi için gereklidir. Bu nedenle sitokin aktivasyonuna bağlı olarak inefektif eritropoez gelişmesine katkıda bulunmaktadır (1,33,34). Diğer taraftan MDS hastalarında sistemik lupus eritomatosis, romatoid artrit, Sjögren sendromu ve E1-aktive edici enzim, X-bağılı otoimmüninflamatuvar sendromu gibi otoimmün hastalıklar da gözlenmektedir (2,27-31).

TANI

Miyelodisplastik sendrom genellikle sitopeni veya sitopeni ile ilişkili semptom ve bulguların varlığında düşünülmelidir. Tanı persistant sitopeni (>4 ay), displazi, MDS ilişkili sitogenetik ve/veya moleküler özelliklere göre konulmaktadır (Tablo 3) (35).

Miyelodisplastik sendrom tanısı için, sitopeni hemoglobin düzeyi <10 g/dl, nötrofil sayısı <1.8×10⁹/L ve trombosit sayısı <100×10⁹/L olarak tanımlanmaktadır. Displazi kemik iliğinde eridroid, miyeloid ve megakaryositik serisinden en az birinde ≥%10 displazik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Fakat megakaryositik seri için bu limit değeri yeterli olmayabilir. Genellikle ≥%10 mikromegakaryositleri içeren displazi bulguları yeteriyken, diğer megakaryositik displazi bulguları için bu değer %30 veya %40 üzerinde olmalıdır. Kemik iliğinde megakaryositik

Tablo 2. Miyelodisplastik sendromda izlenen somatik mutasyonlar

Gen fonksiyonu	Mutant gen	Sıklık	Fenotip	Prognoz
Epigenetik düzenleyicileri	DNMT3A	%5-10	AML transformasyonu Düşük TS	Kötü
	TET2	%20		Etkisiz
	IDH1 ve IDH2	%5-10	Düşük LS	Kötü
Splicing komponentleri	SF3B1	MDS'de %20 RARS-T'de %65	İnefektif eritropoez Halka sideroblast Makrositik anemi	İyi
	SRSF2	%10-20		Kötü
	U2AF1	<%10		Kötü
	ZRSR2	<%10	İzole nötropezi Kemik iliğinde artmış blast AML transformasyonu	Kötü
Kromatin modifiye edicileri	ASXL1	%10-20		Kötü
	EZH2	%10		Kötü
	ETV6	%2-5		Kötü
Transkripsiyon düzenleyicileri	RUNX1	%15		Kötü
	BCOR	%5		Kötü
	STAG2	<%10		Kötü
Kohezin kompleks komponentleri	CTCF	<%5		Kötü
	SMC1A	<%5		Kötü
DNA tamir geni	TP53	%5-10	Düşük TS Kompleks karyotip Tedavi ilişkili-MDS	Kötü
	JAK	RARS-T'de %50		Kötü
Sinyal transdüksiyon genleri	KRAS	%2-5		Kötü
	CBL	%2-5		Kötü

AML: Akut miyeloid lösemi, TS: Toplam sağkalım, LS: Lösemisiz sağkalım, MDS: Miyelodisplastik sendrom, RARS-T: Halka sideroblast refrakter anemi-trombositoz.

Tablo 3. Miyelodisplastik sendromun tanı kriterleri

Kriterler
MDS
Açıklanamayan sitopeni (Hb <10 g/dL, nötropezi <1.8×10 ⁹ /L, trombositopeni <100×10 ⁹ /L) Blast oranı <%20 Displazi varlığı (kemik iliğinde eridroid, miyeloid ve/veya megakaryositik serinin en az birinde ≥%10 displazik değişiklikler) MDS ilişkili sitogenetik ve/veya moleküler anormallikler

MDS: Miyelodisplastik sendrom, Hb: Hemoglobin.

seride displazi bulguları net olarak değerlendirilemezse, megakaryositik seride displazi için kemik iliği biyopsi örneğinden immünohistokimyasal olarak CD61 ile boyama yapılması yardımcı olmaktadır. Miyelodisplastik sendrom ilişkili genetik mutasyonların tanıda değerlendirilmesi için VAF en az ≥%10, tipik olarak ≥%20 olması gerekmektedir (35).

Miyelodisplastik sendrom tanısı için sekonder sitopeni yapan nedenler dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda ilaç ve alkol kullanımı, toksin maruziyeti, kemoterapotik ilaç kullanımı, radyoterapi, demir eksikliği anemisi, hemolitik

anemi, B12 ve folat eksikliği, otoimmün hastalıklar, renal yetmezlik, malignensi, bakır eksikliği, çinko fazlalığı, kronik enfeksiyon, konjenital sideroblastik anemi, aplastik anemi ve paroksizmal nakturnal hemoglobinüri (PNH) düşünülmelidir (5). Özellikle <50 yaş altındaki hastalarda herediter hematolojik malignensi tanısı için moleküler ve genetik testlerin yapılması önerilmektedir (35).

Miyelodisplastik sendrom tanısını koymak için periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi, sitogenetik ve gerekirse moleküler genetik tetkiklerin yapılması gerekmektedir (35).

Klinik ve Laboratuvar Özellikler

Miyelodisplastik sendrom hastalarında özellikle sitopeni ile ilişkili semptomlar izlenmektedir. Hastalarda en sık anemi mevcuttur ve buna bağlı halsizlik, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, baş dönmesi, dengesizlik, çarpıntı ve kognitif bozukluklar gözlenmektedir. Ayrıca lökopeniye bağlı ateş, enfeksiyon bulguları ve trombositopeniye bağlı kolay morarma ve kanama izlenmektedir. Fizik muayenede solukluk, peteşi, purpura, ekimoz ve enfeksiyon ile ilişkili bulgular tespit edilmektedir. Hematomegali, splenomegali ve lenfadenopati nadirdir (2,5,36,37). Miyelodisplastik sendrom hastalarının yaklaşık %10-20'sinde otoimmün anormallikler mevcuttur. Bu hastalarda romatizmal kalp hastalığı, romatoid artrit, pernisyöz anemi, psöriyazis, polimiyalji romatika gibi hastalıklar eşlik edebilmektedir (5,38).

Laboratuvar tetkiklerinde anemi, lökopeni ve/veya trombositopeni tespit edilmektedir. Ortalama eritrosit hacmi, normal veya yüksektir. Retikülosit genellikle düşük izlenmektedir. Eritrosit dağılım hacmi sıklıkla artmıştır. Diğer nedenleri dışlamak amacıyla demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin, B12 vitamini ve folat düzeyleri, laktat dehidrogenaz, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve direkt Coombs testi çalışılmalıdır. Miyelodisplastik sendrom tanısı konulduktan sonra tedavi açısından eritropoetin çalışılmalıdır (5).

Morfolojik Özellikler

Miyelodisplastik sendrom tanısından şüphelenilen hastalarda periferik yayma ve kemik iliğinin morfolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Kemik iliği aspirasyonu ve/veya periferik yaymada eridroid, miyeloid ve/veya megakaryositik serinin en az birinde ≥ 10 displazik değişiklikler gözlenmektedir (Tablo 4) (5). Kemik iliği aspirasyonu,

displazik değişiklikler ve blast oranını tespit etmek için yararlıdır. Blast oranı kemik iliğindeki tüm hücrelerin yüzdesi olarak hesaplanmalıdır. Örneklerde agranüler blast, miyeloblast ve promonositler blast olarak değerlendirilmelidir. Miyelodisplastik sendrom tanısı için periferik yaymada en az 200 hücre, kemik iliği aspirasyonunda ise en az 500 hücre incelenmesi önerilmektedir. Düşük riskli MDS'de kemik iliği aspirasyonunda prusya mavisi boyasıyla sideroblast varlığı değerlendirilmelidir (1,5,35,39).

Kemik iliği biyopsisi selülarite, fibrozis, megakaryosit displazisi ve anormal immatür hücrelerin anormal lokalizasyonu değerlendirilmesi açısından önemlidir. Miyelodisplastik sendromda kemik iliği biyopsisi genellikle hipersellüler iken, %10-15'i ise hiposellülerdir. Kemik iliği aspirasyonu suboptimal ise veya fibrozis mevcutsa kemik iliği biyopsi örneğinde CD34 boyası ile blast değerlendirilmelidir (1,5,35,39).

İmmüfenotipleme

Miyelodisplastik sendromda spesifik bir immüfenotipik bulgular olmadığından dolayı akım sitometri tanı için şart değildir. Aberran akım sitometri bulguları MDS tanısını koymada yardımcı olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Miyeloid öncüllerde aberran antijen ekspresyonu, B hücre progenitör sayısında azalma ve CD34+ hücresinde artma en yaygın izlenen bulgulardır. Fakat kemik iliğinde blast değerlendirilmesi tek başına akım sitometri ile yapılması uygun değildir (5,39).

Sitogenetik

Miyelodisplastik sendromda tanı, prognoz ve tedavi yanıtı takibinde sitogenetik inceleme oldukça önemlidir. Kromozom bantlama yöntemi, bölünen metafaz hücrelerinde yapılmaktadır ve küçük hücre klonlarını kaçırmamak

Tablo 4. Miyelodisplastik sendromun morfolojik bulguları

Kriterler	
	Displazik değişiklikler
Periferik yayma	
Eritrosit	Anizositoz, poikilositoz, polikromazi, hipokromazi, makrosit, ovalosit, bazofilik noktalanma, çekirdekli eridroid öncüller, gözyaşı hücresi, fragmantasyon
Granülosit	Pseudo Pelger-Huet hücresi, anormal kromatin kümelenmesi, hipogranülasyon, sola kayma
Trombosit	Dev trombosit, anizositoz
Kemik iliği aspirasyonu	
Eridroid seri	Megaloblastik değişiklikler, multinüklearite, nükleer tomurcuklanma, karyoreksis, nükleer köprüleşme, atipik mitoz, halka sideroblast, nükleus ve sitoplazma matürasyon uyumsuzluğu, eridroid öncüllerde PAS pozitifliği
Miyeloid seri	Sola kayma, medüller blast sayı artışı, auer cisimciği, hipogranülasyon, pseudo Pelger-Huet hücresi, hipersegmentasyon, anormal kromatin kümeleşmesi, miyeloperoksidad eksikliği, monosit artışı ve morfolojik anormallikleri
Megakaryositik seri	Mikromegakaryosit, mononükleer megakaryosit, hipersegmentasyon, çoklu izole çekirdekli multinüklearite

PAS: Periodic acid-Schiff.

için 20-25 metafaz analiz edilmesi önerilmektedir. Bu yöntem yapılamaz veya yetersiz olursa seçili yaygın sitogenetik anormallikler için prob kullanılarak floresan in situ hibridizasyon yöntemi uygulanmalıdır. Sitogenetik anormalliklerin hiçbiri MDS için spesifik değildir (2,5,35,39). Miyelodisplastik sendrom ilişkili sitogenetik anormallikler beş farklı gruba ayrılmıştır (Tablo 5). Bu sınıflamada çok iyi grup <5%, iyi grup %65-75, orta grup %15-20, kötü grup %5 ve çok kötü grup %5-10 oranında izlenmektedir (2,40,41).

Moleküler Genetik

Miyelodisplastik sendrom tanısı, prognoz ve tedavi takibinde moleküler genetik ile mutasyon analizi de önerilmektedir. Son zamanlarda NGS yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanılmıştır. Bu yöntemin sensitivitesi kemik iliğinde daha yüksek olmakla birlikte, kemik iliğinden örnek alınmadığı durumlarda periferik kandan da yapılabilmektedir. Mutasyon varlığı klonal bir hastalığın varlığını göstermesine rağmen bazen sağlıklı kişilerde de tespit

edilebilmektedir. Bu nedenle sadece somatik mutasyon varlığı MDS tanısının konulması için yeterli değildir. Miyelodisplastik sendrom hastalarında daha yüksek allel fraksiyonu ve daha fazla sayıda somatik mutasyon tespit edilmektedir (2,5,35,39).

SINIFLAMA

Miyelodisplastik sendromda kemik iliği blast sayısı, displazi derecesi, sitogenetik ve moleküler anormallikler dikkate alınarak sınıflama yapılmaktadır. En sık kullanılan sınıflamalar bazı farklılıklar olmakla birlikte DSÖ-5, ICC MDS sınıflamalarıdır. Her iki sınıflamada kısaltma olarak MDS'yi kullanırken, kavram olarak DSÖ-5 sınıflamasında "miyelodisplastik neoplazm", ICC sınıflamasında "MDS" tercih edilmektedir (18,19).

Dünya Sağlık Örgütü-5 sınıflaması morfolojik görünüm ve genetik anormalliklere göre iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 6) (18). Uluslararası Konsensüs Sınıflaması ise spesifik genetik ve karyotipik anormallik, displazi sayısı ve kemik

Tablo 5. Miyelodisplastik sendrom ile ilişkili sitogenetik anormallikler

Risk	Sitogenetik anormallik	Sağkalım (yıl)
Çok iyi	del(11q), del(Y)	5.4
İyi	Normal, yalnız del(5q) veya başka anormallikle birlikte, del(12p) veya del(20q)	4.8
Orta	del(7q), trizomi 8, trizomi 19, izokromozom (17q) ve listelenmemiş herhangi bir başka tek veya çift anormallik	2.7
Kötü	3q anormallikleri, monozomi 7 ve del(7q) içeren çift anormallik ve üç anormallik içeren kompleks karyotip	1.5
Çok kötü	>3 anormallik içeren kompleks karyotip	0.7

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü-5 miyelodisplastik sendrom sınıflaması

	Blast	Sitogenetik	Mutasyon
Genetik anormallikler ile tanımlanmış MDS			
Düşük blastlı ve izole 5q delesyonlu MDS	<5% Kİ ve <2% PK	Yalnız del(5q) veya -7/del(7q) dışında bir başka anormallikle birlikte	
Düşük blastlı ve SF3B1 mutasyonlu MDS	<5% Kİ ve <2% PK	del(5q), -7 veya kompleks karyotipin yokluğu	SF3B1
Biallelik TP53 inaktivasyonlu MDS	<20% Kİ ve PK	Genellikle kompleks karyotip	≥2 TP53 mutasyonu veya >1 mutasyon, TP53 kopya sayısı kaybı veya cNLOH kanıtı ile birlikte
Morfolojik olarak tanımlanmış MDS			
Düşük blastlı MDS	<5% Kİ ve <2% PK		
Hipoplastik MDS ^a	<5% Kİ ve <2% PK		
Artmış blastlı MDS			
MDS-IB1	%5-9 Kİ veya %2-4 PK		
MDS-IB2	%10-19 Kİ veya %5-19 PK veya Auer cisimciği		
Fibrozisli MDS	%5-19 Kİ veya %2-19 PK		

MDS: Miyelodisplastik sendrom, Kİ: Kemik iliği, PK: Periferik kan, cNLOH: Heterozigotluk kayıplı nötral kopya.

^a%≤25 yaşa göre ayarlanmış kemik iliği selülaritesi.

Tablo 7. Uluslararası Konsensus Sınıflaması miyelodisplastik sendrom sınıflaması

	Displazi	Blast	Sitogenetik	Mutasyon
SF3B1 mutasyonlu MDS	Tipik olarak ≥ 1	$<5\%$ Kİ ve $<2\%$ PK	İzole del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2 veya kompleks karyotip dışında herhangi bir anormallik	SF3B1 ($\geq 10\%$ VAF), çoklu TP53 veya RUNX1 mutasyonu olmadan
5q delesyonlu MDS	Tipik olarak ≥ 1	$<5\%$ Kİ ve $<2\%$ PK	del(5q), en fazla 1 ek anormallikle birlikte, -7/del(7q) hariç	Herhangi bir anormallik, çoklu TP53 mutasyonu hariç
Displazi olmaksızın MDS, NOS	0	$<5\%$ Kİ ve $<2\%$ PK	-7/del(7q) veya kompleks karyotip	Herhangi bir anormallik, çoklu TP53 mutasyonu veya SF3B1 ($\geq 10\%$ VAF) hariç
Tek seri displazili MDS, NOS	1	$<5\%$ Kİ ve $<2\%$ PK	Herhangi bir anormallik, MDS-del(5q) kriterlerini karşılayan hariç	Herhangi bir anormallik, çoklu TP53 mutasyonu veya MDS-SF3B1 kriterlerini karşılayan hariç
Çoklu seri displazili MDS, NOS	≥ 2	$<5\%$ Kİ ve $<2\%$ PK	Herhangi bir anormallik, MDS-del(5q) kriterlerini karşılayan hariç	Herhangi bir anormallik, çoklu TP53 mutasyonu veya MDS-SF3B1 kriterlerini karşılayan hariç
Artmış blastlı MDS	Tipik olarak ≥ 1	$5-9\%$ Kİ veya $2-9\%$ PK	Herhangi bir anormallik	Herhangi bir anormallik, çoklu TP53 mutasyonu hariç
MDS/AML	Tipik olarak ≥ 1	$10-19\%$ Kİ veya PK	Herhangi bir anormallik, AML tanımlayıcı anormallikler hariç	Herhangi bir anormallik, NPM1, bZIP CEBPA veya TP53 hariç

MDS: Miyelodisplastik sendrom, Kİ: Kemik iliği, PK: Periferik kan, VAF: Varyant allel frekansı, NOS: Başka şekilde tanımlanmamış, AML: Akut miyeloid lösemi.

iliği blast sayısına göre gruplara ayrılmaktadır (Tablo 7). Uluslararası Konsensus Sınıflamasında, başka şekilde tanımlanmamış (NOS) kavramı displazi sayısına göre alt grup sınıflandırmada yer almaktadır (19).

Dünya Sağlık Örgütü-5 sınıflamasında, genetik olarak SF3B1 ve TP53 mutasyonları olmak üzere iki kategori mevcuttur (18). Fakat ICC sınıflamasında, genetik olarak SF3B1 mutasyonu yer almakla birlikte, TP53 mutasyonu bulunmamaktadır (19). SF3B1 mutasyonu, halka sideroblastlı MDS'nin yaklaşık %70-80'inde izlenmektedir (42). Dünya Sağlık Örgütü-5 sınıflamasında "düşük blastlı ve SF3B1 mutasyonlu MDS (MDS-SF3B1)", ICC sınıflamasında "SF3B1 mutasyonlu MDS (MDS-SF3B1)" olarak yerini almıştır (18,19). TP53 mutasyon özellikle sekonder MDS ve kompleks karyotip ile ilişkilidir (43). TP53 mutasyonlu MDS için TP53'te çoklu veya biallelik anormallik gerekmektedir. Bu kavram iki veya daha fazla farklı VAF $\geq 10\%$ TP53 mutasyonu ve VAF $\geq 10\%$ TP53 mutasyon ile birlikte 17p kromozomun TP53 lokusunda sitogenetik delesyon, VAF $\geq 50\%$ TP53 mutasyonu veya 17p kromozomun TP53 lokusunda heterozigotluk kayıplı nötral kopya (cnLOH) olarak tanımlanmaktadır (18,19,43).

Dünya Sağlık Örgütü-5 MDS morfolojik sınıflamasında "hipoplastik MDS (MDS-h)" ve "fibrozisli MDS (MDS-f)" iki yeni alt tip olarak yerini almıştır (19). Hipoplastik MDS'de, yaşa göre beklenen kemik iliği sellülaritesinin beklenen-

den daha düşük olması (<70 yaş hastalarda $<30\%$, ≥ 70 yaş hastalarda $<20\%$) ve hiposellülariteye neden olabilecek enfeksiyon, ilaç gibi altta yatan herhangi bir neden olmalıdır. Hipoplastik MDS fenotipik olarak PNH, Fanconi anemisi gibi germline kemik iliği yetmezlik sendromları ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle bu hastalıkların MDS-h ile ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Hipoplastik MDS'de, normosellüler veya hipersellüler MDS'ye göre düşük riskli karyotip, daha az ve daha düşük klonlu somatik mutasyonlar izlenmektedir (42). Dünya Sağlık Örgütü-5 sınıflamasında, MDS-f artmış blastlı MDS sınıfı içinde yer almaktadır (18). Fibrozis, kemik iliği biyopsisinin retikülin veya trikrom boyası ile boyanması sonucu fibrozis derece üç skorlama sistemine göre, derece iki veya üç olması olarak tanımlanmaktadır. Eğer bulgular düşük blast sayılı MDS ile uyumlu ise MDS-f tanısı konulamamaktadır. Blast sayısı, kemik iliği aspirasyonunda fibrozis nedeniyle yetersiz olabileceğinden dolayı kemik iliği biyopsi örneğinin immünohistokimyasal olarak CD34 ile boyanması gereklidir (42).

RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Miyelodisplastik sendromun klinik seyri oldukça heterojendir ve hastaların sağkalımı birkaç haftadan birkaç yıla kadar değişmektedir. Yüksek riskli hastalarda ölüm sıklıkla MDS ile ilişkiliyken düşük riskli hastalarda ise daha çok MDS ilişkisiz komorbidite nedeniyle olmaktadır (44,45).

Bu hastalarda prognozun tespit edilmesi ve tedavi planlaması için risk sınıflaması gereklidir. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS) 1997'de yayınlanmış ve günümüzde de halen kullanılmaya devam etmektedir. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi risk sınıflaması kemik iliği blast yüzdesi, sitopeni sayısı ve sitogenetik içeren bir sınıflamadır (Tablo 8) (46).

Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi risk sınıflaması tekrarlanabilir ve basit olmakla birlikte özellikle düşük riskli MDS'de prognozu değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. 2012 yılında revize-IPSS risk sınıflaması yayınlanmıştır (Tablo 9). Bu sınıflamada ek olarak sitopeni derinliği ve yeni sitogenetik anormallikler mevcuttur (40). Revize-IPSS risk sınıflaması, IPSS risk sınıflamasına göre prognozu değerlendirmede daha iyi bir seçenektir. Uluslararası Prog-

nostik Skorlama sistemi ve revize IPSS yeni tanı alan MDS hastaları için geliştirilmiştir (46,40).

Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi (DPSS) hastalık seyrinin herhangi bir aşamasında uygulanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sisteminde DSÖ sınıfı, IPSS sitogenetik anormallikleri ve anemi durumuna göre değerlendirme yapılmıştır (Tablo 10). Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi risk sınıflaması, IPSS'ye göre prognozu daha iyi gösterdiği düşünülmektedir (47).

Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi-Moleküler (IPSS-M) kemik iliği blast sayısı, sitopeni durumu, IPSS-R sitogenetik risk kategorisi, 16 ana gen ve 15 rezidüel gen dikkate alınarak oluşturulan bir prognostik modeldir. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi-Moleküler risk

Tablo 8. Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi risk sınıflaması

	Skor				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Kemik iliği blast (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotip ^a	İyi	Orta	Kötü	-	-
Sitopeni ^b	0/1	2/3	-	-	-

^aSitogenetik, iyi: Normal, yalnız -Y, yalnız del(5q), yalnız del(20q), Kötü: Kompleks (≥3 anormallik) veya kromozom 7 anormallik, Orta: Diğer anormallikler.
^bSitopeni, hemoglobin düzeyi <10 g/dL, nötrofil sayısı <8×10⁹/L ve trombosit sayısı <100×10⁹/L.
 Düşük risk: 0 puan; orta-1 risk: 0.5-1.0 puan; orta-2 risk: 1.5-2.0 puan; yüksek risk: ≥2.5 puan.
 Sağkalm, düşük risk: 5.7 yıl; orta-1 risk: 3.5 yıl; orta-2 risk: 1.1 yıl; yüksek risk: 0.4 yıl.

Tablo 9. Revize-IPSS risk sınıflaması

	Skor						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Kemik iliği blast (%)	≤2	-	>2-<5	-	5-10	>10	-
Sitogenetik ^a	Çok iyi	-	İyi	-	Orta	Kötü	Çok kötü
Hemoglobin	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Trombosit	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Nötrofil	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

^aSitogenetik, çok iyi risk: -Y, del(11q), İyi risk: Normal, del(5q), del(12p), del(20q), çiftli del(5q); orta risk: del(7q), +8, +19, i(17q), Kötü risk: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q) ve 3 kompleks anormallik çifti, Çok kötü risk: >3 kompleks anormallik.
 Çok düşük risk: ≤1.5 puan, Düşük risk: >1.5-≤3.0 puan, Orta risk: >3.0-≤4.5 puan, Yüksek risk: >4.5-≤6.0 puan, Çok yüksek risk: >6.0 puan.
 Sağkalm, çok düşük risk: 8.8 yıl, düşük risk: 5.3 yıl; orta risk: 3 yıl; yüksek risk: 1.6 yıl; çok yüksek risk: 0.8 yıl.
 IPSS: Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi.

Tablo 10. Dünya Sağlık Örgütü Prognostik Skorlama Sistemi

	Skor			
	0	1	2	3
DSÖ kategorisi	RCUD, RARS, izole del(5q) MDS	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Karyotipa	İyi	Orta	Kötü	-
Ciddi anemi	Yok	Mevcut	-	-

^aSitogenetik, iyi: normal, yalnız -Y, yalnız del(5q), yalnız del(20q), Kötü: kompleks (≥3 anormallik) veya kromozom 7 anormallik, Orta: Diğer anormallikler.
 Çok düşük risk: 0 puan; düşük risk: 1 puan; orta risk: 2 puan; yüksek risk: 3-4 puan; çok yüksek risk: 5-6 puan.
 Sağkalm, Çok düşük risk: 11.6 yıl; düşük risk: 9.3 yıl; orta risk: 5.7 yıl; yüksek risk: 1.8 yıl; çok yüksek risk: 1.1 yıl.
 DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, RCUD: Tek seri displazili refrakter sitopeni, RARS: Halka sideroblastli refrakter anemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, RCMD: Çok seri displazili refrakter sitopeni, RAEB: Artmış blastli refrakter anemi.

değerlendirilmesiyle sağkalım ve AML progresyonu ön görülebilmektedir (48).

Miyelodisplastik sendrom, miyeloid seriden kaynaklanan klonal heterojen bir hastalıktır. Patogenezin daha iyi anlaşılması ve yeni somatik mutasyonların keşfi sayesinde sınıflama ve risk değerlendirmesinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Fakat, günümüzde kullanılan risk sınıflamaları halen prognozu tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle ileride yapılacak risk sınıflamalarına moleküler genetiğin eklenmesi ve bunların validasyonlarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rotter LK, Shimony S, Ling K, Chen E, Shallis RM, Zeidan AM, et al. Epidemiology and pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *The Cancer Journal* 2023;29:111-18. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000665>
2. Li H, Hu F, Gale RP, Sekeres MA, Liang Y. Myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:74.
3. Ma X, Dees M, Raza A, Mavre ST. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival on the United States. *Cancer* 2007;109:1536-42. <https://doi.org/10.1002/cncr.22570>
4. Volpe VO, Garcia-Manero G, Komrokji RS. Myelodysplastic syndromes: A new decade. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.07.031>
5. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:142-56. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.002>
6. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005;331:77. <https://doi.org/10.1136/bmj.38499.599861.E0>
7. Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: A retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* 2011;29:428-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3080>
8. Leone G, Fianchi L, Voso MT. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2011;23:672-80. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834bcc2a>
9. Nisse C, Haguenoer JM, Grandbastien B, Preudhomme C, Fontaine B, Brillet JM, et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the North of France. *Br J Haematol* 2001;112:927-35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02645.x>
10. Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, Bardi A, Bigoni R, Piva N, et al. Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: Case-control study and correlation with clinicobiological findings. *Br J Haematol* 1998;103:189-97. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00963.x>
11. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev* 2019;34:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.09.001>
12. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-7. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.336>
13. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-082404>
14. Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 2021;48:100791. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100791>
15. Jain M, Tripathi A. ICUS/CCUS/CHIP: Basics & beyond. *Expert Rev Hematol* 2017;10:915-20. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1371588>
16. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021-34. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-381665>
17. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: Clinical features and clonal evolution. *Blood* 2019;133:1071-85. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844662>
18. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200-28. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
20. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* 2019;366:eaan4673. <https://doi.org/10.1126/science.aan4673>
21. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371-78. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-763425>
22. Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin M, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid* 2023;2:10.1056/evidoa2200310. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200310>
23. DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS, and other acronyms: Definition, implications, and impact on practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:400-10. https://doi.org/10.1200/EDBK_239083
24. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 2015;518:552-55. <https://doi.org/10.1038/nature13968>
25. Mewawalla P, Dasanu CA. Immune alterations in untreated and treated myelodysplastic syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:351-61. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.534456>
26. Beck BD, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Wu-hong Pei, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834>

27. Giannouli S, Kanellopoulou T, Voulgarelis M. Myelodysplasia and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:97-102. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834db4ee>
28. Huang H, Zhang W, Cai W, Liu J, Wang H, Qin T, et al. VEXAS syndrome in myelodysplastic syndrome with autoimmune disorder. *Exp Hematol Oncol* 2021;10:23. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00217-2>
29. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf AR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:2897-903. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8540>
30. Kulasekararaj AG, Al Ali NH, Kordasti SY, Bart-smith E, Benjamin C, Padron E, et al. Characteristics and outcome of myelodysplastic syndromes (MDS) patients with autoimmune diseases. *Blood* 2013;122:746. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.746.746>
31. Zou JX, Rollison DE, Boulware D, Chen DT, Sloan EM, Pfannes LV, et al. Altered naive and memory CD4 + T-cell homeostasis and immunosenescence characterize younger patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1288-96. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.14>
32. Chen X, Eksioğlu EA, Zhou J, Zhang L, Djeu J, Fortenbery N, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest* 2013;123:4595-611. <https://doi.org/10.1172/JCI67580>
33. Wei Y, Dimicoli S, Bueso-Ramos C, Chen R, Yang H, Neuberger D, et al. Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2013;27:1832-40. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.180>
34. Dimicoli S, Wei Y, Bueso-Ramos C, Yang H, Dinardo C, Jia Y, et al. Overexpression of the toll-like receptor (TLR) signaling adaptor MYD88, but lack of genetic mutation, in myelodysplastic syndromes. *PLoS One* 2013;8:e71120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071120>
35. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98:1307-25. <https://doi.org/10.1002/ajh.26984>
36. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2395>
37. Sekers MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: A review. *JAMA* 2022;328:872-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14578>
38. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727-36. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.11.009>
39. Killick SB, Ingram W, Culligan D, Enright H, Kell J, Payne EM, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2021;194:267-81. <https://doi.org/10.1111/bjh.17612>
40. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>
41. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820-29. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394>
42. Xu ML, Hasserjian RP. Updates in classification of myelodysplastic syndrome. *Cancer J* 2023;29:122-9. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000659>
43. Hasserjian RP, Orazi A, Orfao A, Rozman M, Wang SA. The international consensus classification of myelodysplastic syndromes and related entities. *Virchows Arch* 2023;482:39-51. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03417-1>
44. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, Kündgen A, Giagounidis A, Aul C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2016;95:937-44. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2649-3>
45. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116:2174-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.24984>
46. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>
47. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndromes and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433-40. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.044602>
48. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Ossa JEA, Nannya Y, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid* 2022;1:EVI-Doa2200008.