

# Miyelodisplastik Sendromun Hipometile Edici Ajanlarla Tedavisi; Gerçek Hayat Verileri, Tek Merkez Deneyimi

## Treatment of Myelodysplastic Syndrome with Hypomethylating Agents; Real Life Analysis, Single Center Experience

Nermin KENİ<sup>1</sup>, Elmas UYSAL<sup>2</sup>, Esra YILDIZHAN<sup>1</sup>, Esra ERMİŞ TURAK<sup>1</sup>, Leylagül KAYNAR<sup>1</sup>, Bülent ESER<sup>1</sup>, Ali ÜNAL<sup>1</sup>, Neslihan MANDACI ŞANLI<sup>1</sup>, Gözde ERTÜRK ZARARSIZ<sup>3</sup>, Nicolette TİREN<sup>1</sup>, Mustafa ÇETİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Miyelodisplastik sendrom (MDS) tedavisinde hipometile edici ilaçlar (azasitidin ve desitabin) küratif tedavi seçeneği olmamakla birlikte, sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, MDS tedavisinde yaygın olarak kullanılan hipometile edici ilaçların (azasitidin ve desitabin) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Mayıs 2009-Kasım 2016 tarihleri arasında MDS tanısı konulup hipometile edici ilaçlar ile tedavi edilen 60 hastada her iki ilacın etkinliğini, AML'ye transformasyon oranlarını, riskli durum değişkenlerinin sağkalıma etkisini ve toplam sağkalım oranlarını karşılaştırdık. Hastalık risk sınıflaması IPSS-R'ye göre ve tedaviye yanıt durumu da modifiye Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre belirlendi.

**Bulgular:** Hastaların %63.3'üne azasitidin, %36.7'sine desitabin tedavisi uygulandı. AML'ye transformasyon oranı, tüm çalışma grubunda %40 olup, azasitidin ve desitabin kollarında benzer bulundu (%39.5 ve %40.9, p= 0.563). Azasitidin ve desitabin tedavilerine yanıt oranları benzerdi (%42.1 ve %50, p= 0.599). Her iki ilaç kolunda tedaviye yanıt alınan hastalardaki ortalama kür sayısı 4 olup aralarında anlamlı farklılık görülmedi (p= 0.765). AML'ye transformasyonların %75'i ilk bir yıl içinde gözlenmiş olup; azasitidin kolunda AML'ye ilerleyenlerin %80'inde, desitabin kolunda AML'ye ilerleyenlerin %66.7'sinde ilk bir yılda AML tanısı konulduğu gözlemlendi (p= 0.635). Riskli durum değişkenlerinin analizinde orta ve yüksek riskli hastalık, AML'ye transformasyon varlığı ve blast artışı ile tanımlanan MDS RAEB-2 alt tipinde anlık ölüm riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. İleri yaşın ( $\geq 65$ ) anlık ölüm riskini anlamlı düzeyde azalttığı görüldü (p= 0.018). Genel sağkalım oranları azasitidin ve desitabin kollarında sırasıyla, medyan 16 ve 12 ay saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p= 0.323).

**Sonuç:** MDS tedavisinde özellikle orta ve yüksek risk grubunda, takip ve tedavi planı açısından anlamlı sonuçlar elde etmek için, hipometile edici ilaçlarla daha fazla hastanın dahil edileceği randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Miyelodisplastik sendrom; Azasitidin; Desitabin; Retrospektif analiz

### ABSTRACT

**Objective:** This study aim of comparison of commonly preferred hypomethylating agents (azacitidine and decitabine) in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS).

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Nermin KENİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dedeman Hematoloji Onkoloji Binası  
Melikgazi, Kayseri-Türkiye

Geliş: 04.05.2017 - Kabul: 02.07.2017

E-posta: nermin.keni@gmail.com

**Patients and Methods:** In these study, we evaluated 60 patients diagnosed with MDS between May 2009 and November 2016 who were treated with hypomethylating drugs in Erciyes University Medical Faculty Hematology Department, the efficacy of both drugs, transformation rates to AML, survival effect of risk status variables and total survival rates were compared. Patients' risk classifications, cure cycles, treatment response status, time from diagnosis to AML and AKHN, total follow-up and total survival were recorded. Risk classification was made according to IPSS-R. The response to treatment was determined according to the (IWG) criteria modified.

**Results:** Azacitidine was given to 63.3% of patients and decitabine was given to 36.7% of patients. The conversion rate to AML was 40% in the whole study group and was similar in azacitidine and decitabine arms (39.5% and 40.9%,  $p=0.563$ ). The median time to transformation was 6 months. The response rates to azacitidine and decitabine treatments were similar (42.1% and 50%,  $p=0.599$ ). The mean number of cures in the patients in whom we responded to treatment in both drug arms was 4 and there was no significant difference between them ( $p=0.765$ ). In risky variable analysis, there was a statistically significant increase in the hazard ratio in the medium and high-risk disease, presence of MDS RAEB-2 subtype which is defined by blast increase, and presence of transformation to AML ( $p<0.25$ ). Overall survival rates of azacitidine and decitabine were median 16 and 12 months respectively, no statistically significant difference was observed between them ( $p=0.323$ ).

**Conclusion:** In the treatment of MDS, especially in the moderate to high-risk group, randomized controlled trials involving more patients with hypomethylating drugs are needed to obtain meaningful results in terms of follow-up and treatment plan.

**Key Words:** Myelodysplastic syndrome; Azacitidine; Decitabine, Retrospective analysis

## GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS), patogenezinde özellikle DNA metilasyonu olmak üzere epigenetik mekanizmaların rol aldığı, periferik kanda sitopenilere yol açan inefektif hematopoez ile karakterize, edinsel, heterojen bir grup klonal miyeloid neoplazidir (1). MDS değişen oranlarda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kemik iliği (Kİ) veya periferik kanda  $\geq 20$  blast varlığı ile tanısı konulan akut miyeloid lösemi (AML)'ye ilerleme riski içerir (1).

Hastalık, DSÖ 2008 MDS sınıflandırma kriterleri ve MDS/MPN sınıflandırmasına göre alt gruplara ayrılmıştır (2). MDS alt gruplarından olan refrakter anemi (MDS-RA) ve refrakter anemi ring sideroblast ile beraber (RARS); düşük grade MDS olarak kabul edilmekte olup, uzun sağkalımla birliktelik gösterir. Blast artışı ile prezente olan RAEB grubu ve kronik miyelomonositik lösemi (KMML) ile overlap olan MDS ise yüksek grade hastalık ve kısa süreli sağkalımla ilişkili bulunmuştur (3).

MDS'de kullanılan ilaç tedavileri küratif olmayıp, hem MDS hem de KMML için bilinen tek küratif tedavi seçeneği uyumlu vericiden yapılan allojenik kök hücre naklidir (AKHN) (4,5).

Tedavide hipometile edici ilaçlar özellikle yüksek risk grubunda sıklıkla kullanılmaktadır. Hipometile edici özelliğe sahip ilaçlardan azasitidin her risk grubunda önerilirken, desitabin daha çok orta ve yüksek risk grubunda önerilmektedir (3).

DNA metilasyonu epigenetik mekanizmalardan birisi olup, yeni sentezlenen DNA'da post-replikatif dönemde DNA metiltransferaz (DNMT) enzimi ile oluşur. Metilasyon sonucunda, başta p53 olmak üzere tümör süpresör genler inaktive olur ve onkogenез süreci başlar. Nükleoizid analogları olan azasitidin ve desitabin DNMT enzimini inhibe ede-

rek etki gösterir. Desitabin direkt DNA'ya bağlanarak inhibisyon yaparken, azasitidin DNA ve sıklıkla RNA'ya bağlanarak RNA ve protein sentezini önler (3).

Bu çalışmada, MDS hastalarında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan hipometile edici özelliği olan azasitidin ve desitabinin MDS tedavisindeki etkinlikleri ve sağkalım süresine olan etkileri retrospektif veriler kullanılarak araştırılmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Merkezimizde, Mayıs 2009-Kasım 2016 tarihleri arasında MDS tanısı konulup hipometile edici ilaçlarla tedavi edilen 60 hastanın dosyalarını geriye dönük inceledik. Hastaların risk sınıflamaları, kür sayıları, tedaviye yanıt durumu, tanı anından AML'ye ve AKHN'ye kadar geçen süre, toplam takip süresi ve toplam yaşam süreleri kaydedildi.

Risk sınıflaması IPSS-R'ye göre; kemik iliğindeki blast oranı, tanı anındaki nötrofil, hemoglobin (Hb) ve trombosit (plt) değerleri baz alınarak hesaplanan sitopeni derecesi ve sitogenetik anormallikler değerlendirilerek belirlendi (2).

Çalışmada tedaviye yanıt durumu modifiye Uluslararası Çalışma grubu (IWG) kriterlerine göre belirlendi (6). Transfüzyon ihtiyacının azalması, en az bir seride sitopeninin düzelmesi, kemik iliği blast oranının ise modifiye IWG kriterlerine göre en az parsiyel yanıt olacak şekilde azalması, tedaviye yanıt olarak kabul edildi.

Azasitidin; subkütanöz olarak ayda bir, 75 mg/m<sup>2</sup> dozda yedi gün boyunca uygulandı. Desitabin ise ayda bir, 20 mg/m<sup>2</sup> dozda intravenöz bir saatlik infüzyon şeklinde beş günlük tedavi olarak uygulandı.

Lokal etik kurulu onayı alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Nitel değişkenler arası karşılaştırmalar ki-kare testi ile değerlendirildi. İlaç grupları arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım olasılıklarının tahmininde Kaplan-Meier analiz yöntemi kullanıldı. Grupların sağkalım süreleri arasındaki karşılaştırmalar Log-rank testi ile yapıldı. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkisi tekli ve çoklu Cox regresyon analizleri ile değerlendirildi. Tekli analizler sonucunda anlamlı ( $p < 0.25$ ) bulunan değişkenler, çoklu modele dahil edildi. İleriye yönelik eleme yöntemi ve log-olabilirlik istatistiğinden faydalanılarak sağkalım üzerindeki bağımsız risk faktörleri tespit edildi. Hazard oranları (HO) %95 güven aralığı ile birlikte verildi.  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi. Verilerin analizi R.3.2.0 (www.r-project.org) yazılımı ile değerlendirildi.

## BULGULAR

### Hastaların Karakteristiği

Hastaların %73.3 (n= 44)'ü erkek, %26.7 (n= 16)'si kadın, medyan yaş 66 (56.3-71) yıl idi. Olguların %50 (n= 30)'sinde MDS-RAEB2, %28.3 (n= 17)'ünde MDS-RAEB1, %13.3 (n= 8)'ünde KMML ile overlap olan MDS, %3.3 (n= 2)'ünde RARS, %5 (n= 3)'ünde miyelofibrozis ile birliktelik gösteren MDS olmak üzere MDS alt tipleri gözlemlendi.

Hastaların %63.3 (n= 38)'üne azasitidin, %36.7 (n= 22)'sine desitabin tedavisi uygulandı. Verilen kür sayısı medyan 2(2-4) ay olup; azasitidin ve desitabin kollarında benzerdi ( $p = 0.313$ ). Risk sınıflamasına göre; azasitidin verilenlerin %42.1'i orta, %39.5'i yüksek ve çok yüksek, kalanlar düşük riskli, desitabin verilenlerin %40.9'u orta, %36.4'ü yüksek ve kalanlar düşük riskli olarak belirlendi.

Tüm çalışma grubunda AML'ye transformasyon oranı %40 (n= 24), AML tanısına kadar geçen süre medyan 6 ay idi. Ortalama takip süresi; 19.6 ay (min= 1, max= 75) olan hasta grubunun %28.3 (n= 17)'üne AKHN yapılmış olup, tanı anından nakile kadar geçen süre ortalama 7.8 ay (min= 1, max= 42) idi. Ölüm oranı %70 olup, azasitidin ve desitabin kollarında benzerdi (%68.4 ve %72.7,  $p = 0.778$ ). Ölüme kadar geçen hastalık süresi ortalama 13.7 ay (min= 1, max= 56) gözlemlendi. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

### Tedavi Cevabı ve Sağkalım Oranları

Hastalarda hipometile edici ilaçlarla tedaviye yanıt oranı %45 olup; azasitidin kolunda %42.1 (n= 16), desitabin kolunda ise %50 (n= 11) görüldü ( $p = 0.599$ ). Yanıt alınan hastalarda, azasitidin ve desitabin kollarında uygulanan ortalama kür sayısı 4 idi ( $p = 0.765$ ). Desitabin verilenlerde yanıt alınan grupta, yanıt alınmayan gruba göre uygulanan kür sayısı daha fazla olup, artan kür sayısının yanıt oranını

**Tablo 1. Hastaların demografik ve temel karakteristik özellikleri**

Değişkenler	İlaç Grupları			p
	Azasitidin (n= 38)	Desitabin (n= 22)	Toplam (n= 60)	
Yaş	66.0 (53.0-70.3)*	65.5 (59.0-75.0)*	66.0 (56.3-71.0)*	0.560
Cinsiyet				
Kadın	12 (%31.6)	4 (%18.2)	16 (%26.7)	0.258
Erkek	26 (%68.4)	18 (%81.8)	44 (%73.3)	
Risk				
Düşük	7 (%18.4)	5 (%22.7)	12 (%20.0)	0.892
Orta	16 (%42.1)	9 (%40.9)	25 (%41.7)	
Yüksek	13 (%34.2)	8 (%36.4)	21 (%35.0)	
Çok yüksek	2 (%5.3)	0	2 (%3.3)	
MDS				
RAEB1	12 (%31.6)	5 (%22.7)	17 (%28.3)	0.604
RAEB2	18 (%47.4)	12 (%54.5)	30 (%50.0)	
Miyelofibrozis	3 (%7.9)	0	3 (%5.0)	
KMML	4 (%10.5)	4 (%18.2)	8 (%13.3)	
RARS	1 (%2.6)	1 (%4.5)	2 (%3.3)	
Kür	2.5 (2.0-5.8)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)	
Yanıt				
Yok	22 (%57.9)	11 (%50.0)	33 (%55.0)	0.554
Var	16 (%42.1)	11 (%50.0)	27 (%45.0)	
Nakil				
Yok	27 (%71.1)	15 (%71.1)	42 (%71.2)	0.976
Var	11 (%28.9)	6 (%28.6)	17 (%28.8)	
Ölüm				
Yok	12 (%31.6)	6 (%27.3)	18 (%30)	0.778
Var	26 (%68.4)	16 (%72.7)	42 (%70)	

\* Medyan (25 ve 75 persentil değerleri).

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı tespit edildi ( $p = 0.002$ ).

AML'ye transformasyon oranı; azasitidin verilenlerde %39.5 (n= 15), desitabin verilenlerde %40.9 (n= 9) oranın-

**Tablo 2. Azasitidin ve desitabin tedavilerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Azasitidin (n= 38)	Desitabin (n= 22)	p
AML'ye transformasyon	15 (%39.5)	9 (%40.9)	0.563
AML'ye transformasyon (ay)	6 (2-12)*	6 (4-25)*	0.318
AML'ye transformasyon			
≤ 12 ay	12 (%80)	6 (%66.7)	0.313
> 12 ay	3 (%20)	3 (%33.3)	0.397

\* Medyan (25 ve 75 persentil değerleri).

**Tablo 3. Azasitidin ve desitabin tedavilerinin sağkalım etkilerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Azasitidin (n= 38)	Desitabin (n= 22)	p
Tedaviye yanıt	16 (%42.2)	11 (%50)	0.599
Sağkalım süresi (ay)	16 (8.904-23.096)*	12 (0-25.015)*	0.323

\* Sağkalım süreleri medyan (%95 GA).

da gözlemlendi ( $p= 0.563$ ). AML'ye transformasyonların %75'i ilk bir yıl içinde gözlenmiş olup; azasitidin kolunda AML'ye ilerleyenlerin %80'inde, desitabin kolunda AML'ye ilerleyenlerin %66.7'sinde ilk bir yılda AML tanısı konulduğu gözlemlendi ( $p= 0.635$ ). İki ilacın etkinlikleri, sağkalım süresine etkileri Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Riskli durum değişkenlerinin sağkalım etkisi irdelendiğinde anlık ölüm riski (Hazard Oranı; HO); orta ve yüksek hastalık riski, AML'ye transformasyon varlığı ve blast artışı ile prezente olan RAEB-2 alt tipinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Yaşı < 65 olan hastalarda HO, yaşı  $\geq 65$  olan hastalara göre 2.56 kat yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p= 0.018$ ). Kür sayısına göre sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklı-

lık bulundu; kür sayısı arttıkça HO'nun azaldığı tespit edildi ( $p= 0.043$ ). AML'ye transformasyon olan hastalarda hazard oranı, AML olmayanlara göre 1.98 kat yüksek görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Çoklu cox-regresyon analizinde yaş ve yanıt durumu değişkenleri genel sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu (Tablo 4).

### Sağkalım

Çalışma grubumuzda azasitidin ve desitabin tedavileri ile gözlenen genel sağkalım süreleri, sırasıyla medyan 16 (8.904-23.096) ve 12 (0-25.015) ay olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p= 0.323$ ) (Şekil 1).

### TARTIŞMA ve SONUÇ

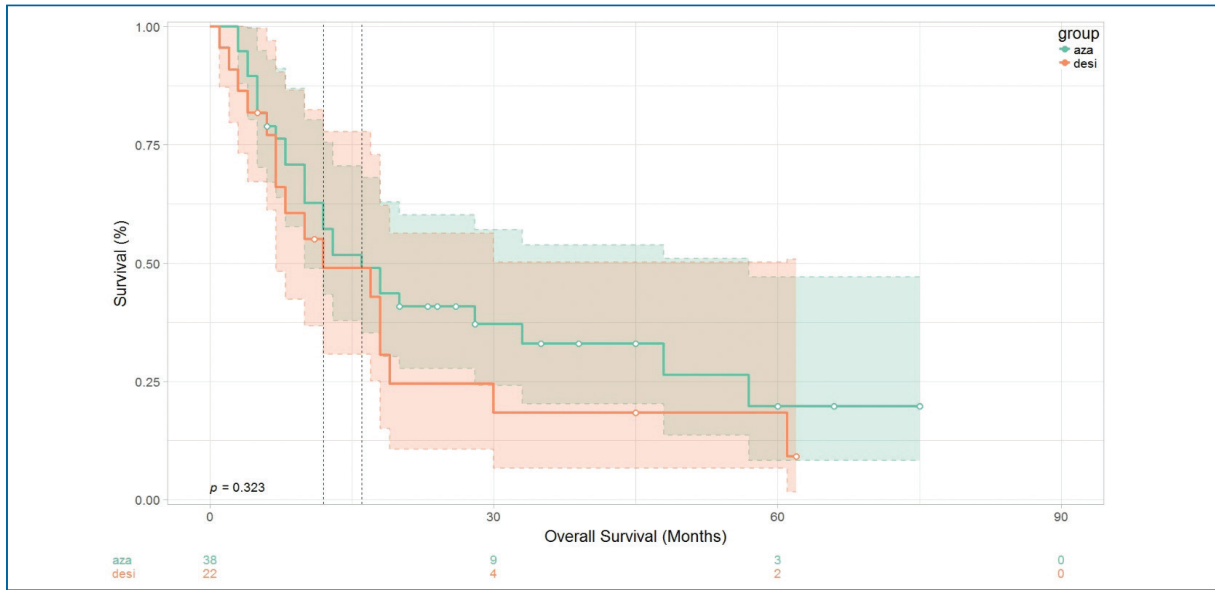
Günümüzde MDS tedavisinde hipometile edici ilaçların birbirine üstünlüğü ispatlanamamıştır. Çok merkezli çalışmalarda azasitidin ile sağkalım avantajı gözlenmişken, desitabin ile benzer etkinlik gösterilememiştir (7,8). Azasitidin ileri yaş grubunda iyi tolere edildiği, kür sayısı arttıkça prognozsuz sağkalım süresinin uzadığı ve AML'ye ilerleme zamanının geciktiği bildirilmektedir (7,9).

Azasitidin, yüksek riskli MDS hastalarında yapılan randomize çalışmalarda sağkalım olumlu etkisi olduğu gözlenen

**Tablo 4. MDS tanılı hastalarda tekli ve çoklu cox-regresyon analizi**

Değişkenler	Tekli		Çoklu	
	HO (%95 GA)	p	HO (%95 GA)	p
Yaş				
< 65	1.00	-	1.00	-
$\geq 65$	0.46 (0.25-0.88)	0.018	0.47 (0.24-0.90)	0.024
Cinsiyet				
Erkek	1.00	-		
Kadın	1.13 (0.58-2.21)	0.723		
İlaç				
Azasitidin	1.00	-		
Desitabin	1.36 (0.73-2.55)	0.335		
Risk				
Düşük	1.00	-		
Orta	2.18 (0.91-5.19)	0.079		
Yüksek	1.76 (0.71-4.35)	0.222		
Transformasyon				
Yok	1.00	-		
Var	1.98 (1.07-3.67)	0.030		
Kür	0.87 (0.76-0.99)	0.043		
Yanıt				
Yok	1.00	-	1.00	-
Var	0.24 (0.12-0.47)	< 0.001	0.25 (0.12-0.50)	< 0.001
MDS				
RAEB1	1.00	-		
RAEB2	1.54 (0.75-3.17)	0.237		
Miyolefibrozis + KMML	0.91 (0.32-2.63)	0.861		

HO: Hazard oranı, GA: Güven aralığı.



**Şekil 1.** Azasitidin ve desitabin tedavilerinin sağkalım oranlarının karşılaştırılması.

ilk ilaçtır. Yüksek riskli MDS tanılı 358 hasta ile, destek tedaviye karşı azasitidin ayda bir 75 mg/m<sup>2</sup> dozda yedi gün boyunca subkütan yolla uygulandığı randomize çalışmada; azasitidin kolunda ortalama sağkalım 24 ay, destek tedavi verilen kolda ise 15 ay olarak gözlenmiştir (10).

Azasitidinle desitabin tedavilerinin karşılaştırıldığı sağkalım çalışmamızda hastaların çoğunluğu orta ve ileri yaş grubunda olup, yine büyük kısmı orta ve yüksek risk grubunda idi. Eşlik eden ek komorbiditeler de mevcuttu. AML'ye transformasyon oranı; azasitidin verilenlerde %39.5, desitabin verilenlerde %40.9 olup, tanıdan transformasyona kadar geçen süre medyan 6 ay olarak gözlemlendi. AML'ye transformasyonların %75'i ilk bir yıl içinde gözlenmiş olup; AML tanısının azasitidin kolunda %80, desitabin kolunda %66.7 oranında ilk bir yılda konulduğu gözlemlendi (p= 0.635). Lee ve arkadaşlarının yaptıkları kohort çalışmasında, bir yıl içinde AML'ye transformasyon; azasitidin verilenlerde %16, desitabin verilenlerde %22 düzeyinde gözlenmiştir (7). Salim ve arkadaşlarının azasitidin ve desitabin karşılaştırdıkları çok merkezli retrospektif çalışmada bir yıl içinde kümülatif olarak AML'ye ilerleme insidansı azasitidin ve desitabin gruplarında sırasıyla %24 ve %31 (p= 0.26) saptanmıştır (11). Çalışmamızda toplam takip süresi boyunca ve bir yıl içinde AML'ye transformasyon oranının yüksek olması; hastaların çoğunun orta ve yüksek hastalık riskine sahip olmasına bağlıdır.

Hipometile edici ilaçlara yanıt gecikebilmektedir. Yeterli yanıt elde etmek için en az 4-6 kür tedavi verilmesi gerektiği bildirilmektedir (2). Salim ve arkadaşlarının çalışmasında, en az dört kür hipometile edici ilaç uygulanan hastalarda

daha iyi yanıt ve sağkalım oranı elde edildiği gözlenmiştir (11). Çalışmamızda azasitidin ve desitabin kollarında tedaviye yanıt oranları benzerdi (p= 0.599). Yanıt alınan hastalarda azasitidin ve desitabin kollarında uygulanan ortalama kür sayısı dört idi. Desitabin kolunda yanıt alınan hastalarda, yanıt alınmayanlara göre kür sayısı açısından anlamlı farklılık (p= 0.002) bulunmuş olup artan kür sayısının yanıt oranlarını artırdığı gözlemlendi.

Hipometile edici ilaçların karşılaştırıldığı iki retrospektif çalışmada, ileri yaş (≥ 65) hastalarda desitabine göre azasitidin ile sağkalım avantajı gözlenmiştir (7,8). Çalışmamızda tekli cox-regresyon analizinde, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda anlık ölüm riskinin azaldığı gözlemlenmiş olup, bu hastaların çoğunluğunda ileri yaşta tolerabilitesi daha iyi olduğu için azasitidin tedavisinin uygulandığı gözlemlendi. Altmış beş yaş üzeri hastaların %64.7'sine azasitidin verilmiş olup yanıt oranı tüm çalışma grubu ile benzerdi. Çalışma grubunda desitabin tedavisi ile azasitidine göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte anlık ölüm riskinin arttığı tespit edildi (p= 0.335). Kadınlarda anlık ölüm riski, istatistiksel anlamlı farklılık olmamakla birlikte erkeklere göre daha yüksekti. Bu durum yüksek hastalık riski ve ileri yaş ile ilişkili olabilir. Tekli analizler sonucunda anlamlı (p< 0.25) bulunan değişkenler çoklu modelde irdelendiğinde, yaş ve tedaviye yanıt durumunun sağkalım açısından bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

İki farklı meta-analiz çalışmasında (Gurion ve arkadaşları, Kumar ve arkadaşları), desitabine göre azasitidin ile anlamlı sağkalım avantajı gözlenmiştir (12,13). Zeidan ve arkadaşlarının yüksek riskli MDS hastaları ile yaptıkları kohort çalış-

mada, iki ilaç arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (14). Çoğunluğunu orta ve yüksek riskli MDS hastalarının oluşturduğu bu çalışmada, toplam sağkalım süreleri irdelendiğinde azasitidin ve desitabin grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p= 0.323$ ). Azasitidin ile gözlenen genel sağkalım süresi daha uzun idi ancak hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilemediği düşünüldü.

Çalışmamızın kısıtlılığı; hasta dosyalarında tedavi ve takip sürecinde görülen özellikle grade 1-2 yan etkilerin eksik kaydedilmesi nedeniyle yan etki sıklığının net değerlendirilememiş olmasıdır.

Günümüzde hipometile edici ilaçlar MDS tedavisinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim burada verdiğimiz kısıtlı sayıdaki hasta analizine göre, azasitidin ve desitabin bu hasta grubunda sınırlı etkiye sahip olmakla birlikte, transplant adayı olmayan hastalar için halen en uygun tedavi seçeneğidir.

İki hipometile edici ilacın karşılaştırıldığı retrospektif analiz çalışmamızda, sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Daha fazla hastanın dahil edildiği çok merkezli, iki ilacın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar ile takip ve tedavi planı açısından yol gösterici sonuçlar elde edilebilir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: NK, EY, EET; Veri toplama: EU, NK, NMŞ; İstatistik analiz: NK, MÇ, GEZ; Makalenin yazılması: NK, LGK, MÇ, AÜ, BE

## KAYNAKLAR

1. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2014;124:2793-803.
2. Steensma DP, et al. Acquired marrow failure syndromes. *American Society of Hematology Self-Assessment Program Textbook* 5th edition. 2016;17:503-19.
3. Gangat N, Patnaik M, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat. *Am J Hematol* 2016;91(1):76-89.
4. Benesch M, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Mayo Clin Proc* 2003;78:981.
5. Steensma DP, Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia. *Up To Date* 2016:7-9.
6. Cheson BD, Greenberg PL, Bennet JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modifi-

cation of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108:419-25.

7. Lee YG, Kim I, Yoon SS, Park S, Cheong JW, Min YH, et al; Korean Society of Haematology AML/MDS working party. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2013;161:339-47.
8. Lee JH, Choi Y, Kim SD, Kim DY, Lee JH, Lee KH, et al. Comparison of 7-day azacitidine and 5-day decitabine for treating myelodysplastic syndrome. *Ann Haematol* 2013;92:889-97.
9. Xie M, Jiang Q, Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1392 participants. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:22-8.
10. Fenaux P, Mufti GC, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.
11. Ozan S, Toptaş T, Avşar E, Yücel O, Öztürk E, Ferhanoğlu B, et al. Azacitidine versus decitabine in patients with refractory anemia with excess blast-Results of multicenter study. *Leukemia Research* 2016;45:82-9.
12. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2010;95:303-10.
13. Kumar A, List AF, Hozo I, Komroki R, Djulbegovic B. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica* 2010;95:340-2.
14. Zeidan AM, Long JB, Hall J, et al. Comparative effectiveness of azacitidine versus decitabine among older adults diagnosed with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS), in: 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, FL. December 5-8, 2015 (abstract no: 3285).