

İdiyopatik Myelofibrozisli Hastaların Tedavisinde Splenik Işınlamanın Değerlendirilmesi

Kaan OYSUL, Serdar SÜRENKÖK, Murat BEYZADEOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

İdiyopatik Myelofibrozisde (IMF) splenik ışınlama, seçilmiş olgularda diğer tedavilere refrakter veya kontrendike olduğu durumlarda uygulanmaktadır. Klinik olarak splenomegalinin oluşturduğu dayanılmaz ağrının giderilmesi ve dalağın küçültülmesiyle hastaların hayat kalitesini arttıran bu yaklaşımda literatür oldukça fakirdir. Bu çalışmada 1996-2004 yılları arasında merkezimizde tedavi edilen 8 IMF'li hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların hepsi konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen ve konstitüsyonel semptomlar, splenik ağrı, splenomegali, her ay iki üniteden fazla eritrosit suspansiyonu transfüzyonu gerektiren anemi gibi özelliklerin en az birisine sahiptir. Planlanan radyoterapi programında günlük fraksiyon dozu 0.5-1 Gy arasındadır. Tedavi başına verilen ortalama toplam radyoterapi dozu 8.3 Gy'dir (3-16 Gy). Splenik ağrı % 87.5 hastada kaybolmuştur. Splenomegali de ortalama dalak küçülme oranı % 64.5 (%40-%90) olarak bulunmuştur. Splenik ışınlama, konstitüsyonel semptomlar, splenik ağrı ve splenomegali için etkili olarak palyasyon sağlamıştır. Standart tedavilere refrakter IMF hastalarında splenik radyoterapi alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik myelofibrozis, Splenik ışınlama

ABSTRACT

Evaluation of Splenic Irradiation in the Treatment of Idiopathic Myelofibrosis Patients

Splenic irradiation has been used in Idiopathic Myelofibrosis (IMF) in selected situations when other therapies were contraindicated or inefficient. This approach could improve the quality of life of patients by eradicating the intractable pain of splenomegaly and reducing the spleen size yet the data is score in the literature. We have assessed the effect of splenic irradiation in 8 patients with IMF between 1996 and 2004 at our center in this study. All patients were refractory to conventional therapies and presented with at least one of the following features: constitutional symptoms, splenic pain, splenomegaly, anemia requiring at least 2 units of erythrocyte suspension transfusion per month. The radiotherapy schedule plan consisted of daily fractions of 0.5-1 Gy. The mean total dose of radiotherapy per treatment was 8.3 Gy (range, 3-16 Gy). Splenic pain was relieved in 87.5% of the patients. Mean spleen reduction rate of the splenomegaly was 64.5% (range 40%-90%). Splenic irradiation was effective on constitutional symptoms, splenic pain, splenomegaly and effectively achieved palliation. Splenic radiotherapy can be used as an alternative therapy for IMF patients refractory to standard therapies.

Key Words: Idiopathic myelofibrosis, Splenic irradiation

GİRİŞ

İdiyopatik myelofibrosis (IMF) kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. IMF kemik iliği fibrozisi, extramedüller hematopoez ve kanda dolaşan periferik lökoeritroblastik kan hücreleri ile karakterize bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır (1). IMF sıklıkla 50 yaşın üzerinde ki hastalarda karşımıza çıkar. Ana fiziksel bulgu splenomegalidir. Hastalığın ilerlemesi halinde kilo kaybı, ateş veya splenik ağrı gibi konstitüsyonel semptomlar sıklıkla ortaya çıkar. Çok erken olgular haricinde en sık laboratuvar bulgusu anemidir. Enfeksiyon, hemoraji, kalp yetmezliği ve akut lösemik transformasyon ölümün major sebeplerini oluşturur. Hastaların çoğunluğu asemptomatik fazda teşhis edilir ve hiçbir tedavi gerektirmeden yıllarca iyi olarak yaşarlar. IMF’de küratif tedaviler sınırlıdır. Allojeneik kemik iliği transplantasyonu, kötü prognostik özellikli genç hastalarda ümit verici sonuçlar göstermektedir ve araştırılmalıdır (2). Ancak IMF hala allojeneik kemik iliği transplantasyonundan istifade etmeyen yaşlı hastaların hastalığıdır. Bu durumlarda sadece standart ve palyatif tedaviler söz konusudur. Anemi uzun vadeli transfüzyon rejimleri kullanılarak kontrol edilebilir. Bazı hastalar prednizolona yanıt verirken androjen tedavisi hastaların yaklaşık % 40’ında kemik iliği fonksiyonlarını iyileştirebilir (3). Sitotoksik kemoterapi bazı durumlarda konstitüsyonel semptomları azaltmak, karaciğer ve dalak büyüklüğünü azaltmak veya trombosit sayısını azaltmada yararlı olabilir. Hidroksiüre en sık kullanılan ilaçtır (4). Splenektomi, refrakter hemoliz ve/veya trombositopenili seçilmiş olgulara uygulanabilir. Vitamin D, interferon alfa, veya eritropoetin gibi deneysel tedaviler denenmekle beraber gerçek bir etkinlik göstermişlerdir (5). Bütün bu tedaviler hastalarda semptomlar geliştiğinde yararlıdır. Ancak hematolojik toksisite sıklıkla tedavinin kesilmesine götürmektedir. Bu durumlarda radyasyon tedavisi bir replasman çözümü olabilir. Splenik ışınlama hastaların klinik özelliklerini iyileştirebilir ancak modaliteler ve optimal dozlar hala netlik kazanmamıştır (6).

Bu çalışmada önceden tedavi edilmiş 8 IMF hastasındaki splenik ışınlama tecrübemizin sonuçları bildirilmektedir.

MATERYAL VE METOD

1996-2004 yılları arasında kliniğimize başvuran hastaların arşiv kayıtları gözden geçirilerek myelofibrosis nedeniyle dalak ışınlaması yapılan 8 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Splenik ışınlama kemoterapi gibi standart tedaviler yetersiz olduğunda uygulanmıştır. Bu nedenle ayda ikiden fazla eritrosit suspansiyonu gerektiren veya splenomegalili veya şiddetli splenik ağrılı hastalara radyoterapi önerilmiştir. Tüm hastalar radyoterapi öncesi palpabl dalakları ultrasonografik olarak cilt üzerine işaretlenerek tedavi planlamasına alınmışlardır. Bu hastalarda kullanılan radyoterapi teknikleri ya ön tek alandan Co-60 splenik ışınlama veya 6 MV foton karşılıklı paralel alanlardan splenik volüm tedavisidir. Radyoterapi 0.5-1 Gy fraksiyon dozunda, haftada 5 fraksiyon olarak uygulanmıştır. Dalak redüksiyonu veya hematolojik toksisite durumlarında ışınlama alanları haftalık klinik muayeneler ve ultrasonografik çalışmalara göre küçültülmüştür. Hastalar myelotoksisite açısından haftada 2 kez tam kan sayımı ile takip edilmişlerdir. Tedavi sırasında ve sonrasındaki hemoglobin değerinin < 7 g/dl veya beyaz küre sayısının < $1 \times 10^9/l$ veya trombosit sayısının < $20 \times 10^9/l$ olması belirgin myelotoksisite olarak tanımlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmada hastalardan IMF’ye ilişkin semptomlardan splenik ağrının tamamen kaybolması, splenomegalinin %50’den fazla redüksiyonu ve transfüzyon ihtiyacının %50’den fazla redüksiyonu kriterlerinden bir veya birden fazlasını karşılamayan hastalar yanıtız olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Hastaların özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların 4’ü erkek 4’ü kadındır. Ortalama yaş 66.25’tir (41-75). Tüm hastalar önceden tedavi görmüş olup tümünde splenomegali ve ağrı, 4’ünde de konstitüsyonel semptomlar saptanmıştır. Sekiz hastanın 7’si (%87.5) materyal metodtaki üç yanıt kriterinden en az bir kriteri karşılayarak radyoterapiye yanıt vermiştir.

Tedavi başına verilen ortalama toplam radyoterapi dozu 8.3 Gy’dır (3-16 Gy). Splenik ağrı %87.5 hastada kaybolmuştur. Splenomegalide ortalama dalak

Tablo 1. Hasta ve uygulanan tedavi özellikleri

N	Yaş / Cinsiyet	Önceki tedavisi	Başlangıç semptomu	Uygulanan toplam RT dozu (Gy) / fraksiyon dozu (Gy/fr)	RT tekniği ve cihazı
1	64/E	HU*	Anemi, splenomegali	3 / 1	Ön tek alan, Co-60
2	73/E	Steroid	Anemi, splenomegali	16 / 1	Ön-arka, 6 MV foton
3	69/K	Steroid	Anemi, splenomegali	7 / 1 ilk ışınlama 7 / 1 ikinci ışınlama	Ön tek alan, Co-60
4	77/E	Steroid	Splenomegali	5.5 / 0.5 – ilk ışınlama 6 / 1 – ikinci ışınlama	Ön tek alan, Co-60, Ön-arka 6 MV foton
5	75/E	HU, steroid, interferon	Anemi, ağrı, Splenomegali	7 / 1	Ön tek alan, Co-60
6	64/K	Steroid	Splenomegali, ağrı	8 / 0.5	Ön tek alan, Co-60
7	67/K	HU, steroid	Anemi, splenomegali	8 / 1	Ön tek alan, Co-60
8	41/K	Steroid, Kemoterapi	Anemi, ağrı, Splenomegali	8 / 1 12 Gy KİT için TBI hazırlama	Ön tek alan, Co-60 Karşılıklı paralel yan alandan, Co-60

* HU: Hidroksiüre

küçülme oranı %64,5 (%40-%90) olarak bulunmuştur.

Sekiz nolu 41 yaşındaki bayan hasta 8 Gy splenik ışınlamaya karşın yanıt vermediğinden 12 Gy hazırlama rejimi tüm beden ışınlaması uygulanarak allojeneik kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Üç ve 4 no.lu hastalarda sırasıyla 5 yıl ve 9 ay sonra yeniden IMF semptomatolojisi ve rekürren splenomegali nedeniyle ikinci seri splenik ışınlama yapılmış ve yanıt alınmıştır.

Tedavi sırasındaki tam kan sayımlarında belirgin myelotoksisite gözlenmezken tedavi bitiminden sonra 8 hastanın 1 Gy/fr verilen 6'sında (%75) myelotoksisite gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Splenik ışınlama (SI) uzun yıllar çeşitli hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılmıştır. SI 20. yüzyılın başlarında tek etkili antineoplastik tedavi olarak lösemi tedavisinde kullanılmıştır, fakat anti-

neoplastik ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla birlikte SI endikasyonu, splenomegalisi olan hastaların palyasyonu ile sınırlı kalmıştır.

SI günümüzde çeşitli kronik lenfoid ve myeloid malignitelerde ortaya çıkan splenomegalide kullanılmaktadır. SI'nın temel amacı splenomegalisi olan hastaların abdominal ağrı, anemi ve trombositopeni gibi semptomlarını tedavi etmektir. SI dalaktaki tümör yükünü azaltır ve dalağın retiküloendotelial sistemdeki görevini azaltır veya inhibe eder(7).

SI'da henüz açık olarak tanımlanamayan lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkmaktadır. SI genellikle dalakta neoplastik hücreler üzerine doğrudan zararlı etkileri olan lokal bir tedavi olarak kabul edilse de sekonder otoimmün problem veya kemik iliği yetmezliği gibi hastalık ve hastalığa ilişkin problemlerin seyrini etkileyebilecek sistemik etkileri de indüklemektedir. Splenik ışınlamada primer endikasyon splenomegali nedeniyle ortaya çıkan ağır hassasiyettir. Bunun yanısıra hastalarda lökos-

itoz, trombositoz veya trombositopeni ve primer tedavi endiksayonu olmamakla birlikte ateş ve gece terlemesi gibi semptomların varlığında da dalak ışınlanması uygulanabilmektedir. Olgularımızın tümü şiddetli ağrı nedeniyle başvurmuştur.

Dalak ışınlamasının potansiyel avantajı birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır; dalağı lenfosit deposu olarak kabul edersek malign lenfosit klonlarının önemli bir bölümü radyoterapi ile yok edilmektedir. Dalak ışınlanması sırasında lenfosit sayısı düşerken splenomegali gerilemekte ve anemi ile trombositopeniden kısmen sorumlu olan T supresor lenfositler yok olmaktadır (7). Lenfoproliferatif ve myeloproliferatif bozukluklara sekonder gelişen splenomegali bulgusu olan terminal dönemdeki hastalar dalak ışınlanması sayesinde narkotik kullanımındaki azalmanın yanısıra ağrı ve basınç semptomlarını iyileştirmek için iyi bir seçenek olabilmektedir (7).

Tedavi edici bir metod olarak radyoterapiye ilişkin raporlar literatürde nadirdir. IMF'nin splenik ışınlama modaliteleri ile ilgili çok az veri vardır (8). Parmentier ve ark. 9 olguda düşük doz splenik ışınlama ile ilgili tecrübelerini bildirmişlerdir ve kullandıkları program 3.5 haftada 18 fraksiyonda 4.5 Gy toplam dozda sadece iki hastada hematolojik iyileşme rapor edilmiştir (9). Diğer bir çalışmada myeloid metaplazili myelofibrozi olan 6 hastaya uygulanan splenik radyoterapi rapor edilmiştir. Bu çalışmada toplam doz 0.15-16.5 Gy arasındadır. Bu çalışmada uygulanan splenik ışınlamanın, splenik ağrıda %62 ve splenomegalide %80 hastada en az %50 küçülme ile sonuçlandığı bildirilmiştir (10). Myeloid metaplazili myelofibrozi olan hastalara uygulanan en büyük seri Mayo kliniğin 23 hastayı rapor ettiği seridir (11). Yazarlar, hematolojik toksisite %43 hastada gözlenirse de dalak boyutunda %94 hastada belirgin küçülme gözlenmesi nedeniyle myelofibrozi hastalarda SI'nın etkili bir palyatif tedavi yöntemi olduğu kanısına varmışlardır. Bouabdallah ve ark.nın 15 hastanın sonuçlarını rapor ettikleri çalışmalarında ise 0.4-0.5 Gy/fr dozunda, medyan 9.8 Gy toplam dozda splenik ışınlama uygulamışlar ve %35 hastada myelotoksisite rapor ederlerken hastalarının %81'i objektif yanıt vermiş ve %90 hastada ağrı palyasyonu sağlanmıştır (12). Bizim çalışmamızda tedavi başına verilen ortalama

toplam radyoterapi dozu 8.3 Gy'dir (3-16 Gy). 8 hastanın 7'si (%87.5) radyoterapiye yanıt vermiştir. Splenik ağrı 7 (% 87.5) hastada kaybolmuştur. Splenomegali de ortalama dalak küçülme oranı % 64.5 (%40-%90) olarak bulunmuştur. Myelotoksisite 6 hastada (%75) gözlenmiştir ve bu hastaların fraksiyon dozları incelendiğinde 1 Gy olduğu tespit edilmiştir.

Myeloproliferatif bir hastalıkta splenik radyoterapi kullanımının rasyoneli myeloid lösemilerdeki tüm beden ışınlamasına ilişkin verilere kısmen dayandırılmaktadır (13,14). Myeloid hücrelerin düşük doz radyoterapiye yanıt verdiği önceden gösterilmiştir (15). Bu nedenle radyoterapinin dalakta myeloid metaplazide bir redüksiyona götürdükten sonra kemik iliğinde gözlemlenen myeloid hücrelerde bir rejenerasyona götürdüğü düşünülebilir. Ancak kemik iliği fibrozisinin derecesi splenik ışınlamanın başarısı üzerine oldukça etkilidir. IMF'li hastalarda etkili splenik ışınlama tedavisi için optimal modaliteler hala net değildir ve diğer stratejiler ile olan ilişkisi araştırılmalıdır (10,16).

Sonuç olarak IMF tedavisinde splenik ışınlama intravenöz kemoterapi rejimlerini kaldıramayan hastalar için yanıt elde etmede iyi bir alternatif tedavidir ve özellikle IMF hastalarının erken dönemlerinde gözardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Weinstein IM. Idiopathic myelofibrosis: historical review, diagnosis and management. Blood Rev 5: 98, 1991.
2. Guardiola P, Esperou H, Cazals-Hatam D, et al. Allogenic bone marrow transplantation for agnogenic myeloid metaplasia. Br J Haematol 98: 1004, 1997.
3. Besa EC, Nowell PC, Geller NL, Gardner FH. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: the value of chromosomal studies in predicting response and survival. Cancer 49: 308, 1982.
4. Lofvenberg E, Wahlin A, Roos G, Ost A. Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. Eur J Haematol 44: 33, 1990.
5. List AF, Doll DC. Alpha-interferon in the treatment of idiopathic myelofibrosis. Br J Haematol 80: 566, 1992.

6. Leinweber C, Order SE, Calkins AR. Whole abdominal irradiation for the management of gastrointestinal and abdominal manifestations of agnogenic myeloid metaplasia. *Cancer* 68: 1251, 1991.
7. Weinmann M, Becker G, Einsele H, Bamberg M. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leukaemias and myeloproliferative disorders *Radiotherapy and Oncology* 58: 235-246, 2001.
8. Elliott MA, Tefferi A. Splenic irradiation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a review. *Blood Rev* 13: 163, 1999.
9. Parmentier C, Charbord P, Tibi M, Tubiana M. Splenic irradiation in myelofibrosis. Clinical findings and ferrokinetics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 1075, 1977.
10. Wagner H, McKeough PG, Desforjes J, Madoc-Jones H. Splenic irradiation in the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia or myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of daily and intermittent fractionation with and without concomitant hydroxyurea. *Cancer* 58: 1207, 1986.
11. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 103: 505, 1998.
12. Bouabdallah R, Coso D, Gonzague-Casabianca L, et al. Safety and efficacy of splenic irradiation in the treatment of patients with idiopathic myelofibrosis: a report on 15 patients. *Leukemia Research* 24: 491-495, 2000.
13. Resbeut M, Cowen D, Blaise D, et al. Fractionated or single-dose total body irradiation in 171 acute myeloblastic leukemias in first complete remission: Is there a best choice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 3: 509, 1995.
14. Socie G, Devergie A, Girinsky T, et al. Influence of the fractionation of total body irradiation on complications and relapse rate for chronic myelogenous leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 3: 397, 1991.
15. Cosset JM, Socie G, Girinsky T, et al. Radiobiological and clinical basis for total body irradiation in the leukemias and lymphomas. *Sem Rad Onc* 5: 1, 1995.
16. Wilson JF, Johnson RE. Splenic irradiation following chemotherapy in chronic myelogenous leukemia. *Radiology* 101: 657, 1971.

Yazışma Adresi:

Kaan Oysul
GATA Radyasyon Onkolojisi A.D.
06018, Etlik
ANKARA

E-posta: kaan@gata.edu.tr
Tel: (0.312) 304 46 84
Faks: (0.312) 304 41 50