

Polisitemia Vera'ya Bağlı Gelişen Semptomatik Splenomegalide Splenik Radyoterapinin Rolü: Bir Olgu Nedeniyle Literatürün Gözden Geçirilmesi

Diclehan ÜNSAL*, Eda YİRMİBEŞOĞLU*, Suna Ö. OKTAR**, Sema KARAKUŞ***, Yücel PAK*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

*** Başkent Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Kronik myeloproliferatif hastalıklar myeloid hücre büyümesi ile ilişkili klonal kök hücre bozukluklarıdır. Bu grup olgularda splenomegali sıklıkla tecrübe edilen ve progresyon nedeniyle tedavide zorluk oluşturabilen bir bulgudur. Splenik radyoterapi bu grup olgularda semptomların palyasyonu için uygulanan tedavi modalitesidir. Polisitemia vera tanısı ile izlenen 63 yaşında erkek hasta myelosupresif tedaviye rağmen splenomegalisinde progresyona eşlik eden ağrı ve semptomatik trombositopenisi nedeniyle splenik RT ile tedavi edilmiştir. Haftada 2 fraksiyonda, haftada bir alan küçültülmesi ve doz artırılması ile splenomegali ve splenik enfarktlara bağlı ağrı semptomu ve abdominal dolgunluk palye edilebilmiştir. Splenik RT'nin, masif splenomegali ile giden kronik myeloproliferatif hastalıklarda sitotoksik kemoterapi ve cerrahiye alternatif olarak akılda tutulması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polisitemia vera, Splenomegali, Splenik radyoterapi

ABSTRACT

The Role of Splenic Radiation Therapy in Symptomatic Splenomegaly Related to Polycythaemia Vera: A Case Report and Review of the Literature

Chronic myeloproliferative diseases are clonal progenitor cell disorders related to myeloid cell proliferation. In these diseases, splenomegaly is frequently experienced and is the finding that challenges the treatment due to progression. Splenic radiation therapy is the treatment modality for palliation of symptoms. A 63 year old male patient who had been diagnosed as polycythaemia vera, has been treated with splenic radiation therapy due to progression in splenomegaly accompanied with pain and symptomatic thrombocytopenia despite myelosuppressive treatment. With 2 fractions per week, with shrinking fields and increasing dose in each week, pain and abdominal fullness related to splenomegaly and splenic infarcts have been palliated. Splenic radiation therapy has been suggested to be kept in mind as an alternative to cytotoxic chemotherapy and surgery in chronic myeloproliferative diseases with massive splenomegaly.

Key Words: Polycythaemia vera, Splenomegaly, Splenic radiation therapy

GİRİŞ

Kronik myeloproliferatif hastalıklar myeloid hücre büyümesi ile ilişkili klonal kök hücre bozukluklarıdır. Bu grupta polisitemia vera (PV), esansiyel trombositopeni (ET) ve idiopatik myelofibrozis (IMF) veya myeloid metaplazili myelofibrozis (MMM) bulunmaktadır (1).

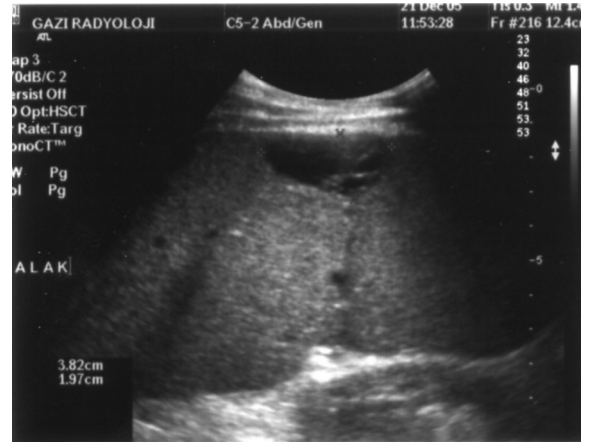
Çeşitli kronik lenfoid ve myeloid malignansilerde sıklıkla splenomegali görülmektedir. Kronik myeloproliferatif hastalıklarda splenomegali dalağın lösemik infiltrasyonu yanı sıra daha sık olarak kemik iliği yetersizliğine bağlı görülen ekstramedüller hematopoez ve artmış kırmızı küre kümesi sonucunda gelişmektedir (2). Myeloproliferatif hastalıklarda da tanı sıklıkla splenomegali nedeniyle gelişen karın ağrısı, banyo sonrası kaşıntı nedeniyle doktora başvuru veya kontrol kan sayımında anormallik saptanması ile konulmaktadır.

Splenik radyoterapi (RT) masif splenomegaliye bağlı görülen abdominal ağrı, anemi ve trombositopeni gibi semptomları palyasyon amacıyla önerilmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte splenik RT dalağın tümör yükünü azaltarak ve retikuloendotelial hücrelerde azalmaya neden olarak lokal ve sistemik düzeyde etkisini göstermektedir.

Polisitemia vera nedeniyle hidroksiüre kullanırken takiplerinde ilerleyici splenomegali ile birlikte derinleşen trombositopenisine bağlı sık tekrarlayan kanamaları gelişen ve splenik RT ile kanama ve abdominal ağrı yönünden palyasyon sağlanabilen olgu bu yönüyle sunulmaya uygun bulunmuştur ve bu veriler ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

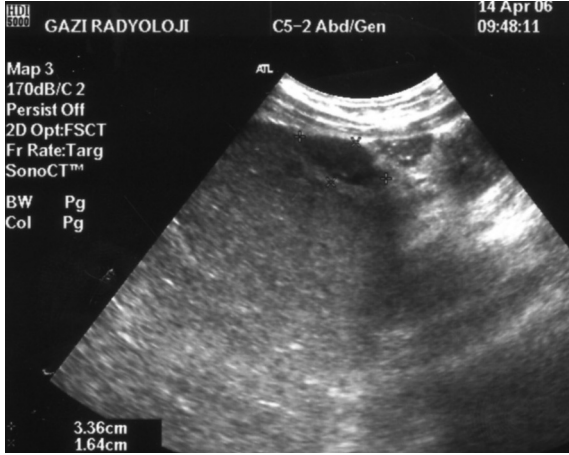
OLGU SUNUMU

On aylık hepatosteatoz tanısı ile takip edilen 63 yaşındaki erkek olgunun iki yıl önce kontrol tetkiklerinde kan tablosu bozukluğu saptanması üzerine ileri tetkike geçilmiş. Bu tarihte yapılan rutin tetkiklerden tam kan sayımında kırmızı küre $7.78 \times 10^{12}/l$, hemoglobin düzeyi 18.9 g/dl, hematokrit %54.1 ve trombosit 178000/ul olarak tespit edilmesi ile önerilen kemik iliği biyopsisinde hiperselülerite ve myeloid/eritroid oranı 6/1 olarak, artmış myeloid seri rapor edilmiş. Abdomen ultrasonografisinde dalak normalden büyük ve uzun boyutu 19 cm olarak splenomegali ile uyumlu belirtilmiş. He-



Şekil 1. Splenik radyoterapi tedavisi öncesinde masif splenomegaliye bağlı gelişen enfarktlar

matokrit düzeyini %45 ve altında tutmak için aralıklı olarak flebotomi uygulanmış ve tanı anından itibaren hidroksiüre kullanılmış. Beş ay sonra subjektif olarak karın boşluğu sol tarafında dolgunluk hissi başlayan olgunun takipleri sırasındaki abdomen ultrasonografisinde dalak normalden büyük ve uzun boyutu 27 cm olarak belirtilmiş ve parankiminde kapsül komşuluklarında enfarkt alanları ile uyumlu kama tarzında yamasal hipoekoik alanlar rapor edilmiş. Masif splenomegaliye bağlı gelişen enfarktlara bağlı (Şekil 1), analjezik kullanımı gerektiren şiddetli ağrı bulgusunu ve hipersplenizmin katkıda bulunduğu ciddi trombositopeniye bağlı kanamalarını palyasyon amacı ile splenik RT açısından departmanımıza refere edildi. RT süresince her fraksiyon öncesi tam kan sayımı ve haftada bir böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile kontrol edildi. RT planlaması öncesinde ve her iki fraksiyon sonrası olmak üzere RT süresince 3 kez aynı radyolog tarafından ultrasonografi ile dalağın boyutları hasta üstünde işaretleme yapılarak belirlendi. Ultrasonografi eşliğinde belirlenen sınırlara emniyet sınırı eklenerek lineer hızlandırıcı cihazı ile 10 MV foton enerjisi kullanılarak karşılıklı paralel iki alandan gün aşırı bir fraksiyon şeklinde artan dozlarda RT şeması uygulandı. Splenik RT şemasında ilk hafta iki fraksiyon 0.5 Gy'lik fraksiyonları, ikinci hafta 2 fraksiyon 0.75 Gy'lik fraksiyonları ve üçüncü hafta 2 fraksiyon 1 Gy'lik fraksiyonları içeriyordu. Haftada bir kez, her iki fraksiyon sonrası tedavi alanları ultrasonografi eşliğinde belirlenen dalak boyutla-



Şekil 2. Splenik radyoterapi sonrasında, 4. ayda masif splenomegaliye bağlı gelişen enfarktlardaki küçülme

rına göre küçültülerek bölünmüş dozlarda toplam 4.5 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Hastanın subjektif ağrı şikayetlerini değerlendirebilmek için görsel analog skalası-ağrı (visual analog scale-VAS) kullanıldı. Tedavi öncesinde, her RT fraksiyonu sonrasında, tedavi tamamlandığında ve kontrollerinde VAS ile hastanın subjektif ağrısını değerlendirmesi istendi. VAS değerleri sıfır ile 10 arasında değişmekteydi. Sıfır ağrı yok ile 10 dayanılmaz ağrıyı yansıtmaktaydı. Tedavi başlangıcında ağrı skalasında beş ile değerlendirilen ağrı ilk fraksiyon sonrası bir, ikinci fraksiyon sonrası sıfır ve tedavi süresince ve altıncı ay kontrolünde sıfır olarak değerlendirildi.

Hasta RT sonrası üçüncü ay kontrolünde aynı radyolog tarafından yapılan üst abdomen ultrasonografisinde dalak normalden büyük ve uzun boyutu 23 cm ve tedavi öncesindeki enfarkt alanları küçülmüş olarak rapor edildi (Şekil 2). Bu kontrolündeki tam kan sayımında kırmızı küre $3.26 \times 10^{12}/l$, hemoglobin düzeyi 10.6 g/dl, hematokrit %30.1 ve trombosit 36000/ul idi. Olgunun flebotomi, trombosit transfüzyonu ve hidroksiüre ihtiyacı belirgin azalmış ve en önemlisi ağrı yakınması tümüyle düzelmiş olarak yedi aydır takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Myeloproliferatif hastalıklarda bir pluripotent kök hücresinin malign dönüşümü sonucu eritrosit, miyeloid ve megakaryositer hücre serileri kontrolsüz olarak çoğalır. Bu grup hastalıklardan PV, kemik ili-

ği kök hücrelerinin öncelikle eritrosit seriyi etkileyen bir neoplastik hastalıktır. PV tanılı hastaların klasik klinik bulguları artmış kırmızı küre, beyaz küre ve trombosit sayısı, yüksek hematokrit düzeyleri ve splenomegali veya kombinasyonu şeklinde görülebilmektedir (2). PV tanısı ile takip edilen ve semptomatik hale gelen hastaların tedavisinde altın standart olan flebotomi, sağkalımı artıran tek tedavi modalitesidir. Yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlara dayanarak sitoredüktif ilaçlar kullanılmaktadır (3,4).

Kronik myeloproliferatif hastalıklarda splenomegali dalağın lösemik infiltrasyonu yanısıra daha sık olarak kemik iliği yetersizliğine bağlı görülen ekstramedüller hematopoez ve artmış kırmızı küre sonucunda gelişebilmektedir (2). Progresif seyretmesi nedeni ile kontrol edilmesi zor ve tedavide baş edilmesi gereken başlıca semptomatik bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yaşam kalitesini etkileyen progresif splenomegali tedavisindeki seçenekler sitotoksik kemoterapi, splenektomi ve splenik RT'dir (5). Özellikle splenektomi açısından yüksek riski olan yaşlı hastalarda, ilaç tedavisini tolere edemeyen veya başarısız olunan olgularda splenik RT efektif olması yanısıra düşük toksisite profili ve daha düşük maliyeti nedeniyle etkin tedavi modalitesi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Splenik RT değişik hemotolojik neoplastik hastalıklarda uzun yıllardır uygulanmaktadır. 20. yüzyıl başlarından beri lösemilerin tedavisinde splenik RT tedavi seçenekleri arasındadır. Ancak antineoplastik ajanların elde edilmesi ile splenik RT uygulanması bir miktar geri planda kalmış ve günlük hayatta sadece palyatif tedavi seçeneği olarak tercih edilir olmuştur. Günümüzde splenik RT'nin temel amacı splenomegaliye sekonder gelişen abdominal ağrı, anemi ve trombositopeni gibi semptomları palye etmektir (6).

Slanina ve ark.ları dalakta ekstramedüller hematopoeze bağlı splenomegali görülen hastalarda splenik RT'nin kan tablosunun düzeltilmesi ve hastaların yaşam kalitesini arttırmada etkili olduğunu bildirmişlerdir (7). Uzun süredir uygulanmasına rağmen splenik RT'nin immunolojik ve sistemik etkileri tam olarak bilinmemektedir. Splenik RT ekstra-hematopoetik dokuların radyoduyarlılıkları sayesinde dalak boyutunu azaltarak abdominal rahatsızlık hissini ve bası bulgularını azaltmaktadır. .

Tablo 1. Myeloproliferatif hastalıkta radyoterapi uygulanan çalışmalar

İlk yazar (ref)	n (hasta sayısı)	Hastalık	Cevap (%)	Cevap Süresi (ay)	Doz (Gy)	Doz/fraksiyon (Gy)
Slanina (7)	25	MMM	84 DB 88 semp	10	3,4 (1.5-7.5)	0.3 (0.05-0.6)
Eliot (8)	23	MMM; PMM	93.9 DB 93.9 semp.	6 (1-4)	2.775 (0.95-13.65)	0,35 (0.2-1.3)
McFarland (9)	17	KML; KLL; ITP; AML	88 semp 48 DB	2	(0,35-600)	(0,5-1)
Wagner (10)	17	KML; MMM	71 semp 76 DB	DD	(0.15-6.5)	(0.1-1)

MMM: myeloid metaplazili myelofibrozis; DB: dalak boyutu; semp: semptomatik; PMM: polisitemia vera sonrası myeloid metaplazi; KML: kronik myelositik lösemi; KLL: kronik lenfositik lösemi; ITP: idiopatik trombositik purpura; AML: akut myelositik lösemi; DD: değerlendirme dışı.

Bütün lenfoid neoplazmlarda lokal splenik RT sonrasında tam sistemik cevap tariflenmektedir. Beyaz kürede görülen gerilemenin, splenik lenfositlerin periferik dolaşımdan ve kemik iliğinden temizlenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu hipotezi destekleyen yüksek seviyede kanıt yoktur. Aynı zamanda dolaşan ışınlanmış splenik hücrelerin direkt hücre etkileşimiyle lenf nodu veya kemik iliği hücrelerini etkilediği, proliferasyonu engelleyen veya apoptozisi indükleyen sitokin salınımına neden olduğu bildirilmektedir (6).

Etkinliğine rağmen günlük pratikte çok fazla kullanılmadığından ve bildirilen çalışmalarda splenik RT farklı şemalarda uygulandığından farklı çalışmalara ait sonuçların kıyaslanması zorluk arz etmektedir. Çalışmalarda ortak olan nokta palyasyon sağlama derecesi ve tedaviye bağlı görülen yan etkilerdir. Myeloproliferatif hastalığı olan hastalarda splenik RT uygulanmasındaki farklı fraksiyon şemalarını ve tedavi cevabını değerlendiren birkaç retrospektif çalışma yapılmıştır (7-10) (Tablo 1).

Elliot ve ark.larının çalışmasında, MMM'li 23 hastada, semptomatik splenomegali tedavisinde splenik RT uygulanması incelenmiş ve fraksiyonasyon şeması her hastanın kliniğine göre farklı olarak seçildiği bildirilmiştir. Ortalama 7.5 (2-17) fraksiyon-

da ortalama 2.775 Gy (0.3- 13.65 Gy) dozda RT şeması uygulanmış ve splenik RT uygulanmasının çoğu hastada abdominal ağrıda azalma ve dalak boyutlarında değişik oranlarda olmak üzere küçülme sağladığı gösterilmiştir. Retrospektif olarak değerlendirildiğinde RT dozu, splenik RT öncesinde veya tedavi sırasında kan tablosu, hastalık süresi tedavi toksisitesi olarak görülen RT'ye bağlı pansitopeniye yol açan değişkenler olarak incelenmiş ve herhangi bir temel etken tanımlanamamıştır (8). Belirtilen hematolojik yan etkilere rağmen hastaların %94'ünde dalak boyutlarında küçülme ve yaşam kalitesinde artma sağlandığı bildirilmektedir.

Tedavi toksisitesini azaltmak amacı ile McFarland ve ark.larının yaptığı çalışmada konvansiyonel şemadan farklı RT şemasının (hipofraksiyone) etkinliği incelenmiş. Bu çalışmada, değişik hematolojik hastalıklara bağlı splenomegali gelişen 17 hasta değerlendirilmiş. Bu şema, haftada iki fraksiyon olacak şekilde toplam üç haftada altı fraksiyon olarak uygulanmıştır. Günlük fraksiyon dozları, her hafta sırasıyla 0.5 Gy, 0.75 Gy ve 1 Gy olarak belirlenmiştir. Her iki fraksiyon sonrasında dalak boyutları abdominal ultrason ile dalak boyutu belirlenerek alan küçültülmüştür. Sonuçlar değerlendirildiğinde uzun süreli etkinlik konusunda net bilgiler elde edi-

lememesine rağmen konvansiyonel dışı fraksiyasyon uygulamanın düşük yan etki profili ile semptomatik düzelme sağladığı gösterilmiştir (9). Wagner ve ark.larının yaptıkları retrospektif çalışmada günlük fraksiyonlarla RT şeması, haftada 2-3 fraksiyon, artan dozlarla uygulanan tedavi şeması ile karşılaştırılmıştır. Günlük şemaya göre aralıklı artan dozlarla tedavi uygulamanın daha iyi palyasyon sağladığı, ayrıca tedavi toksisitesi olarak en sık görülen myelosüpresyonun her iki şema arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (10). Aralıklı artan dozlarla, haftada 2-3 fraksiyonda RT şeması uygulanarak daha düşük tedavi toksisitesi yanı sıra eşdeğer etkinlik sağlayarak hastanede kalma süresini azaltarak hastaların yaşam kaliteleri ve tedaviye uyumlarının artırılacağı vurgulanmaktadır.

Splenik RT tedavisine bağlı görülen yan etkiler myelosüpresyon ile sınırlıdır. Literatürde belirtilen çalışmalarda beklenen myelosüpresyon yan etkisi tedavi başlangıcında, tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra tam kan sayımı yapılarak takip edilmiştir. Günlük uygulanan RT şemasının haftada 2-3 fraksiyonla uygulanan RT şemasına kıyasla anlamlı bir üstünlüğü tespit edilmemiştir. Aynı zamanda hergün tedavi uygulanan olgularda ciddi hematolojik yan etki görülme oranı daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bu nedenle haftada 2-3 fraksiyon şeması ve 0.3-0.5 Gy'lik dozları aşmayan fraksiyonlar önerilmektedir (6). Tedavi öncesinde sitopeni splenik RT etkinliğini etkilemektedir. Hastalarda sitopeni açısından yüksek risk bulunuyorsa 0.1- 0.2 Gy'lik dozlarla başlanması önerilmektedir.

Uygulanan farklı tedavi şemaları karşılaştırıldığında kısa tedavi süresi, kısa hastanede kalış süresi ve benzer yan etki profili ile birlikte daha iyi palyasyon sağlanması nedeniyle hastanın yaşam kalitesi artırabilmektedir.

Hematolojik yan etkilerin yanı sıra dalağın anatomik yerleşimi nedeni ile komşuluğundaki sol böbreğin ışınlanan tedavi hacmi içerisinde kalması nedeni ile yan etki açısından önemlidir. RT'e geç cevap veren doku olarak geç yan etkiler açısından böbrek kritik organdır. Konvansiyonel fraksiyasyon ile RT uygulandığında böbrek tolerans dozu 15 Gy'dir, küçük hacimlerde doz bir miktar artmaktadır (11). Dalağın anatomik yerleşimi nedeni ile tedavi alanında bulunan en önemli risk altındaki or-

gan sol böbrektir. Splenik RT tedavisinde uygulanan toplam RT dozları ile renal fonksiyon anlamlı olarak etkilenmemektedir. 5- 10 Gy arasında uygulanan dozlarda böbrek üzerinde ciddi, uzun süreli etki gözlenmemiştir.

Sunulan olgu iki buçuk senedir medikal tedavi ile takip edilmesine rağmen progresif seyreden splenomegalisine bağlı giderek artan ve yaşam kalitesini belirgin etkileyen ağrı şikayetleri nedeniyle palyasyon amaçlı RT programına alındı. Bu olgu nedeniyle literatür gözden geçirildiğinde olgunun uzun süredir takip ediliyor olması ve sitopeni olasılığı nedeniyle haftada 2- 3 fraksiyon şeklinde aralıklı RT şeması uygulanması planlandı. Haftada 2 fraksiyonda, haftada bir alan küçültülmesi ve doz artırılması ile olguda splenomegali ve splenik enfarktlara bağlı ağrı semptomu ve abdominal dolgunluk hissi palye edilebilmiştir. Ancak dalak boyutlarında belirgin bir küçülme sağlanamamıştır. Hastanın tanı anında olan splenomegalisinin 2.5 yıldır devam ediyor olması ve enfarkt alanlarının büyük olması nedeniyle diğer çalışmalarda belirtilen küçülme oranının sağlanamadığı düşünülmektedir. Splenik RT'nin yan etkisi olarak görülebilen myelosüpresyon bu olguda görülmemiştir. Hasta tedavi sırasında ve sonrasında kan tetkikleri ile yakın takip edilmiştir. Yan etki riskini azaltabilmek için literatürde (9) belirtildiği gibi haftalık abdominal ultrasonografi yapılarak tedavi alanları küçültülmüştür.

Masif splenomegali ile giden kronik myeloproliferatif hastalıklarda sitotoksik kemoterapi ve cerrahiye alternatif olarak semptomatik tedavide splenik RT'nin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Düşük morbidite ile birlikte yeterli etkinlik sağlanabilmesi için splenik enfarktlar oluşmadan, erken dönemde splenik RT'nin de palyatif tedavi seçeneği olarak sunulmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, Marchetti M. Chronic myeloproliferative disorders: Review. Hematology 200-24, 2003.
2. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice: Review. Semin Hematol 42: 206-20, 2005.

3. James D. Cox Moss' Radiation Oncology Rationale, Technique, Results. Seventh edition. Mosby-Year Book, 1994.
4. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia: Review. Am J Med 109: 141-9, 2000.
5. Elliott MA, Tefferi A. Splenic irradiation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a review. Blood Rev 13: 163-70, 1999.
6. Weinmann M, Becker G, Einsele H, Bamberg M. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leukaemias and myeloproliferative disorders. Radiother Oncol 58: 235-46, 2001.
7. Slanina J, Vondraczek A, Wannemacher M. Symptomatic irradiation therapy of the spleen in advanced osteomyelosclerosis. Dtsch Med Wochenschr 111: 1144-50, 1986.
8. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 103: 505-11, 1998.
9. McFarland JT, Kuzma C, Millard FE, Johnstone PA. Palliative irradiation of the spleen. Am J Clin Oncol 26: 178-83, 2003.
10. Wagner H Jr, 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: 1204-1207, 1986.
11. Constine LS, Willams JP, Morris M, Rubin P, Okunieff P. Late effects of cancer treatment on normal tissues. in: Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds). 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 2004: 357-390.

Yazışma Adresi:

Dr. Eda Yirmibeşoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Radyasyon Onkolođisi Anabilim Dalı,
06510 Beşevler
ANKARA

Telefon: (0.312) 202 65 95

Faks: (0.312) 221 35 78

e-mail: yirmibesoglu@gazi.edu.tr