

Yasemin BENDERLİ CİHAN¹
Osman YOKUŞ²
Hasan MUTLU³

İletişim (Correspondance)

Yasemin BENDERLİ CİHAN
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon
Onkoloji KAYSERİ

Tlf: 0352 336 88 84
e-posta: cihany@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi: 23/11/2010
(Received)

Kabul Tarihi: 10/01/2011
(Accepted)

¹ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon
Onkoloji KAYSERİ

² Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji İSTANBUL

³ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal
Onkoloji KAYSERİ



ARAŞTIRMA

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIĞI OLAN YAŞLILARDA GELİŞEN SEMPTOMATİK SPLENOMEGALİDE PALYATİF RADYOTERAPİNİN ROLÜ

Öz

Giriş: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH), myeloid hücre büyümesi ile ilişkili klonal kök hücre bozukluklarıdır. Ana fiziksel bulgu splenomegalidir. Genellikle 60 yaş üzerinde görülür. Zamanla, ilaçlara direnç gelişmesinden dolayı KMPH'in tedavisinde zorluk yaşanmaktadır. Tedaviye dirençli splenomegaliye bağlı semptomların palyasyonu için uygulanabilecek tedavi yöntemlerinden biri de dalağa radyoterapi uygulamasıdır (DRU). DRU ile konstitüsyonel semptomlar ve hipersplenizme bağlı gelişen sitopeniler azaltılarak hastaların hayat kalitesi artırılmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, KMPH nedeniyle dalağa radyoterapi uygulanan ve takipleri yapılan altı hasta incelendi. Hepsisi de konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, progresif splenomegali olan, karın ağrısı, ateş, trombositopeni, anemi gibi özelliklerden en az birine sahip olan hastalardı. Teşhis ile dalak ışınlaması arasındaki süre 41 (15-120) aydı. Dalağa radyoterapi haftada iki veya üç fraksiyonda ve 0.5 Gy/gün olarak verildi. Tedavi başına verilen ortalama radyoterapi dozu 7.5 Gy (5.5-10) idi.

Bulgular: Tedavi sonrası hastaların %100'ünde sol üst kadranda ağrısı kayboldu. Ortalama dalak küçülme oranı %64 (%59-75), radyoterapi sonrası şikayetlerin tekrar başlaması arasında geçen süre ortalama 8 (aralık 2-20) aydı. Dört hastada miyelotoksisite hafif olarak seyretti.

Sonuç: KMPH'in tedavisine direnç gelişen veya cerrahi konrendike olan yaşlı hastalarda, DRU alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Miyeloproliferatif Hastalık; Splenomegali; Işınlama.



RESEARCH

THE ROLE OF PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN SYMPTOMATIC SPLENOMEGALY DEVELOPING AMONG ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloproliferative diseases (CMD) are disorders of hematopoietic stem cells. CMD mostly occur in patients beyond the age of 60 years. Splenic irradiation has been used in CMD when other therapies were contraindicated or inefficient. Palliative splenic irradiation in CMD has often been used in selected cases where low-dose radiotherapy is effective in reducing the abdominal discomfort, clinical consequences of hipersplenism and also in improving the quality of life.

Materials and Method: In this study, we have assessed the effect of splenic irradiation in 6 patients with CMD. All of them were no longer responsive to usual treatments, and they presented with at least one of the following: constitutional symptoms, abdominal discomfort, large splenic size or anemia. The period between the diagnosis and splenic irradiation was 41 (15-120) months. The radiotherapy schedule consisted of fractions of 0.5 Gy./day to be applied twice or three times a week. The mean total dose of radiotherapy per treatment was 7.5 Gy (5.5-10 Gy).

Results: Abdominal discomfort was relieved in 100% of the patients. The mean reduction rate of the spleen was 64%. The median duration of the response was 8 (2-20) months. Slight cytopenia occurred in four patients.

Conclusion: Splenic irradiation effectively palliates CMD-related symptoms, and constitutes an alternative therapy for patients who are refractory to usual treatments or for elderly patients with contraindications to surgery.

Key Words: Myeloproliferative diseases; Splenomegaly; Radiotherapy.



GİRİŞ

KMPH içerisinde polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve idyopatik myelofibrozis bulunur. KMPH'da, özellikle idyopatik myelofibrozda kemik iliğinde gelişen fibrozis nedeniyle, ekstremiteler hematopoez oluşumu artar. Bu oluşum karaciğer, dalakta büyüme ile birlikte bu organların fonksiyon bozukluğuna yol açar (1-3).

Hastaların çoğu asemptomatik dönemde teşhis edilir. Yıllarca tedavi edilmeden takip edilebilir. Hastalığın ilerlemesine bağlı olarak ateş, kilo kaybı, anemi, trombositopeni, splenomegali, karın ağrısı gibi semptomlar sıklıkla ortaya çıkar. Ana fiziksel bulgu splenomegali olup, kontrol edilmesi zor bir semptomatik bulgudur (2-7). KMPH'da tanı, sıklıkla splenomegali nedeniyle gelişen karın ağrısı, ateş, kilo kaybı gibi semptomlar veya kan sayımında anormallik saptanması ile konulur. Hastalar çoğunlukla yaşlı olduklarından, palyatif tedavi uygulanır. Trombosit sayısı düşük kanamalı hastalara trombosit süpsansiyonları; anemisi olan hastalara eritrosit süpsansiyonları verilir. Ayrıca hidroksiürea, interferon alfa, talidomid, lenalidomid, kortikosteroid, androjenler ve eritropoietin, tedavide sık kullanılan ilaçlardır. Kök hücre nakli kuratif tedavidir (1,2,4-6). Son yıllarda, KMPH'da tirozin kinaz aktivitesini artıran bir mutasyon olan JAK2V617F'nin varlığının saptanmış, buna yönelik JAK2 inhibitörü ilaçlarının geliştirilmesi çalışmalarda etkin bulunmuş; özellikle de splenomegali ve konstitüsyonel semptomları bariz olan myelofibrozisli hastalarda etkili olduğu görülmüştür. İleriki yıllarda, kök hücre naklinin yapılamadığı yaşlı hastalarda, tirozin kinaz inhibitörlerinin etkin olarak rutin kullanıma girebileceği bildirilmektedir (8).

Verilen tedaviye rağmen, progresyon gösteren splenomegalide sitotoksik kemoterapi, splenektomi veya DRU önerilmektedir. Perioperatif veya uzun dönem komplikasyonlar yanında enfeksiyonlara eğilimi de beraberinde getirmesinden dolayı, yaşlı hastalarda splenektomi uygulaması sınırlı hale gelmektedir (4). Gerek sitotoksik kemoterapi gerekse splenektominin uygulanmadığı vakalarda DRU hem efektif olması hem de düşük toksisite profili ve daha düşük maliyeti nedeniyle etkin tedavi şeması olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Tekrarlanabilir bir tedavi olması da dikkat çeken bir özelliğidir. DRU'nun temel amacı splenomegaliye sekonder gelişen pansitopeni, karın ağrısı ve baskı bulguları gibi semptomları düzeltmektir. Etkili tedavi olmasına rağmen pratikte fazla kullanılmadığından dolayı optimal dozlar hala netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda DRU'nda farklı şemalar kullanıldığı için, sonuçların kıyaslanmasında zorluk olduğu belirtilmektedir (3,4,6,9-11).

Bu çalışmada, KMPH nedeniyle dalağa radyoterapi uyguladığımız altı olgu; endikasyon analizi, tedavi cevabı ve gelişen toksisite güncel literatür bilgileriyle değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

2006–2009 yılları arasında KMPH nedeniyle dalak ışınlaması yapılan hastaların arşiv kayıtları gözden geçirildi ve değerlendirildi. Çalışma için kurumdan izin belgesi alındı. Standart tedaviye direnç gelişen, ilacı tolere edemeyen, masif splenomegalisi olan, konstitüsyonel semptomları bulunan ve splenektomi açısından yüksek risk taşıyan yaşlı hastaların dalağına radyoterapi uygulandı. Tüm hastaların, radyoterapi öncesi fizik muayenesi, ultrasonografik incelemesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı yapıldı. Radyoterapi Co-60 cihazı ile günlük 0.5 Gy fraksiyon dozunda, haftada iki veya üç fraksiyon uygulandı. Hastalar miyelotoksisite açısından radyoterapi boyunca iki veya üç günde bir tam kan sayımı ile takip edildi. Haftada bir böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Haftalık fizik muayene bulguları ve kan sayımı sonucuna göre radyoterapi alanı küçültüldü. Tedavi sırasında ve sonrasında beyaz küre sayısının $<1000 \times 10^3/\text{ml}$, trombosit sayısının $<20.000 \times 10^3/\text{ml}$ ve hemoglobin değerinin $<7 \text{ gr/dL}$ olması belirgin miyelotoksisite olarak değerlendirildi. Radyoterapi sonrası abdominal ağrının tamamen kaybolması, splenomegalinin ve kan transfüzyonunun ≥ 50 azalması kriterlerinden bir veya birden fazlasını karşılayan hastalar objektif yanıt olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların ve uygulanan tedavinin özellikleri Tablo 1'de; radyoterapi hemen öncesi ve 2 ay sonra yapılan kan tetkiklerin sonuçları Tablo 2'de belirtilmektedir. Hastalarda erkek/kadın oranı: 3/3, ortalama yaş 67.3'tü (63–73). Bir hasta esansiyel trombositemi (ET), bir hasta polisitemia vera (PV) ve 4 hasta ise idyopatik myelofibroz (PMF) tanıları ile takip edilmekteydi. Hastaların beşinde splenomegali, abdominal ağrı ve anemi; bir hastada splenomegali ve abdominal ağrı vardı. Teşhis ile dalağa radyoterapi uygulamasına kadar geçen süre ortalama 41 aydı (15–120 ay).

Radyoterapiden önce ET'li hasta hidroksiüre (HÜ) ve anagrelid; PV'li hasta HÜ ve zaman zaman flebotomi yapıldı. Son dönemlerde flebotomi ihtiyacı olmamakla birlikte kısmen anemi tablosu gelişti. Diğer PMF'lu 4 olgu ise başlangıçta HÜ (1-3*1-2 tablet/gün) olmak üzere değişik zamanlarda



Tablo 1— Hastalar ve Uygulanan Tedavinin Özellikleri.

Sıra No	Yaş/Cins	Tanı	Önceki Tedavi	Bulgular	RT Dozu (Gy/fr)	Süre (ay; t-sr) ⁷
1	70/E	ET ¹	HÜ ⁴ , anagrelid	Anemi, SM ⁶ , ağrı	10/0.5	15
2	71/K	PMF ²	HÜ, steroid, INF ⁵	Anemi, SM, ağrı	5.5/0.5	25
3	63/K	PMF	HÜ, steroid, INF	Anemi, SM, ağrı	8/0.5	36
4	63/E	PMF	HÜ, steroid, INF	Anemi, SM, ağrı	7/0.5	18
5	73/E	PMF	HÜ, steroid, IFN	Anemi, SM, ağrı	7/0.5	120
6	66/K	PV ³	HÜ, flebotomi	SM, ağrı	8/0.5	32

ET¹: Esansiyel trombositemi, PMF²: idiyopatik myelofibroz, PV³: polisitemia vera, HÜ⁴: hidroksiüre, INF⁵: interferon, SM⁶: splenomegali, Süre(t-sr)⁷: teşhis ile dalak ışınlaması arasındaki süre.

Tablo 2— Dalak Işınlamasından Önceki ve 2 Ay Sonraki Kan Değerleri.

Hastalar	T.Ö ¹ /T.S ² Hb ³ (gr/dL)	T.Ö/T.S Hct ⁴ (%)	T.Ö/T.S BK ⁵ (10 ³ /ml)	T.Ö/T.S Plt ⁶ (10 ³ /ml)
1	9.2/10.6	28.0/31.3	11.000/12.300	652.000/1.200.000
2	6.4/7.8	24.0/28.5	10.500/16.000	28.000/56.000
3	5.7/6.3	19.8/25.1	9.320/14.738	40.500/72.300
4	7.5/8.8	23.3/29.0	5.600/10.230	91.000/183.290
5	7.2/9.0	22.8/30.5	8.790/17.000	20.000/63.400
6	12.6/13.9	37.3/38.4	12.350/15.800	152.800/450.000

T.Ö¹: tedavi öncesi; T.S²: tedavi sonrası; Hb³: hemoglobin; Hct⁴: hematokrit; BK⁵:beyaz küre; Plt⁶: trombosit.

kombine olarak; interferon-alfa (INF-alfa, 3-4.5 milyon ünit/gün, haftada 3-5 gün olarak subkutan), androjen derive-si ilaçlar (Oxymethalon 50 mg/tablet), D vitamini (0.25-0.5 mikrogram/gün), folik asit (5 mg/gün) ve arada kortikostero-id (20-60 mg/gün) tedavisi almaktaydı. Hastaların hiçbirine ileri yaş ve komorbid hastalıkları nedeniyle splenektomi düşünülmedi. Teşhis ile dalak ışınlaması arasındaki süre 41 (15-120) aydı.

Radyoterapi haftada 2 veya 3 fraksiyonda günlük 0.5 Gy dozda verildi. Tedavi başına verilen ortalama radyoterapi dozu 7.5 Gy (5.5-10) idi. Hiçbir hastaya rekürren splenomegali nedeniyle yeniden ışınlama yapılmadı. Tedavi sonrası hastaların hepsinde objektif yanıt görüldü. Splenomegalide ortalama dalak küçülme oranı %64 (%59-75) olarak bulundu. Tedavi sonrası tüm hastalarda abdominal ağrı kayboldu; baskı semptomları, dolgunluk hissi ise yok denecek kadar azaldı.

Radyoterapi sırasında veya 1 ay sonraki dönemde hastaların hepsinde pansitopeni gelişti. 4 hastamızda (ET ve PV'li olgular hariç) trombositopeni nedeniyle, trombosit sayısı 20.000 10³/ml altına indiğinden, 6 ünite/gün random trombosit (ortalama toplam 6-10 defa, her defada 6'şar ünite) uygulandı. 5 hastaya (PV'li olgu hariç) hematokritin %25 altına inmesi ve anemi semptomlarının da eşlik etmesi nedeniyle

le toplam 4-6 adet eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. 3 hastada nötrofil sayısı 1000 10³/ml altına inince granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF, 5 mikrogram/kg/gün) subkutan başlandı. Nötrofil sayısı iki gün -iki farklı kan sayımında- 1500 10³/ml olunca G-CSF destek tedavisi kesildi. İki hastada ilik baskılanması ciddiydi. Yaklaşık 2 ay kadar süren kan ve kan ürünü destek tedavisi; profilaktik antibiyotik, antiviral (Asiklovir 3*200mg/gün) ve antifungal tedavi (Flukonazol 200 mg/gün) verildi. 4 hastada miyelotoksisite hafif olarak seyretti.

Tablo 2'de radyoterapi hemen öncesi ve iki ay sonrasında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre ve trombosit değerlerinin ölçümü verilmektedir. PV'li olgu hariç, diğer olgularda tedavi öncesi hemoglobin değerinin düşük (5.7-9.2 gr/dL) tedavi sonrasında artış görüldü. Tedavi öncesi beyaz küre ölçümleri 5.600-12.350 10³/ml arasında bulundu. Tedavi sonrası beyaz küre değerlerinin arttığı görüldü. Trombosit sayısı PMV'li olgularda düşük bulunurken tedavi sonrası ölçümlerinde yükselme görüldü. Diğer olgularda da bu yükselmenin daha fazla olduğu görüldü.

Ağır miyelotoksisite gelişen hastalar DRU'dan sonraki 2 ve 7 aylık sürede muhtemelen hastalığın terminal natürüne bağlı olarak akciğer enfeksiyonu nedeniyle vefat etti. Diğer



dört hastanın dalak boyutu 5, 9, 12 ve 20 ay sonra yeniden radyoterapiden önceki boyutlarına ulaştı. Radyoterapi sonrası şikayetlerin tekrar başlaması arasında geçen süre ortalama 8 (aralık 2-20) aydı.

TARTIŞMA

Dalağa radyoterapi uygulaması kronik miyelositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, splenik marjinal zon lenfoma, polisitemia vera, esansiyel trombositemi, idyopatik myelofibrozu gibi lenfoproliferatif ve myeloproliferatif malignitelerdeki splenomegalide uzun yıllardan beri yapılmaktadır (1-9). 20. yüzyılın başlarında ise DRU, tek etkili antineoplastik tedavi olarak lösemi tedavisinde kullanılmıştır. Ancak antineoplastik ilaçların devreye girmesi ile sadece splenomegalinin palyasyonu amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (2).

Splenomegalide uygulanan palyatif radyoterapinin amacı abdominal ağrı, dolgunluk hissi, ateş, gece terlemesi, anemi, trombositopeni gibi semptomları kontrol altına almaktır (1,2,5,7-12). Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte DRU, dalağın retiküloendotelial sistemdeki görevini azaltır veya inhibe eder. Aynı zamanda dalaktaki tümör yükünü de azaltıcı etkisi vardır. Anemi ve trombositopeniden kısmen sorumlu olan T süpresör lenfositleri de yok ederek dalağı küçültmekte ve pansitopeni tablosu kısmen veya tamamına yakın olarak düzeltmektedir. Uzun yıllardır uygulanmış olmasına rağmen immünolojik ve sistemik etkileri tam olarak bilinmemektedir (5,10,12).

DRU, etkinliğinin bilinmesine rağmen, KMPH'da son yıllarda hedefe yönelik ilaçların devreye girmesi ile geri planda kalmıştır. Nadir de olsa yaşlı hastalarda tedavi seçeneğinin kısıtlı olduğu durumlarda bu tedavi şeklinin düşünülmesi uygun olur. Efektif olmasının yanı sıra düşük toksisite profili ve daha düşük maliyeti olması nedeniyle etkin bir tedavi yöntemi olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan çalışmalar çoğunlukla palyasyon sağlama derecesi ve tedaviye bağlı görülen yan etkiler ile ilgilidir. Bununla birlikte tedavi şeması, etkinliği ve oluşan toksik yan etkileri hakkındaki çelişkili tartışmalar hala süregelmektedir (3,4,5,7,11-13).

Literatür incelendiğinde tedavi etkinliğini değerlendiren birkaç çalışmaya rastlanmaktadır. Paulini ve arkadaşları lenfoproliferatif ve kronik myeloproliferatif hastalık tanısı ile izlenen hastalardaki DRU sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; splenomegalinin %60 olguda, abdominal ağrının ise olguların %90'ında azaldığını gözlemişlerdir. Yine, abdominal ağrı semptomunun azalmasının sırayla 6 aydan fazla bir yıldan az olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, 500 cGy'den

yüksek radyasyon dozu dalağı küçültmede daha düşük doza göre KLL'li hastalarda etkili bulunurken, radyoterapiyi kesmeyi gerektiren akut toksisite iki hastada gözlenmiştir. Bu çalışmanın neticesinde, DRU'nun kısa süreli de olsa, splenomegalinin palyasyonunda ve ağrının giderilmesinde etkili olduğu ve bilhassa yaşam şansı 1 yıldan az beklenen hasta alt gruplarında faydalı olduğu bulunmuştur (2). Oysul ve arkadaşları idyopatik myelofibrozu hastalarda palyatif DRU ile splenomegalinin %64.5, abdominal ağrının ise %87.5 azaldığını bildirmişlerdir (14).

Farklı fraksiyon şemalarının değerlendirildiği çalışmalarda; 1977 yılında Permantier ve ark.ları günlük ve düşük doz dalak ışınlaması yaptıkları dokuz hastanın sonuçlarını bildirdikleri çalışmada; 4.5 Gy/18 fraksiyon/3.5 haftada uyguladıkları tedavide sadece iki hastada hematolojik iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir (15). Wienmann ve ark.ları, fraksiyone şemanın önemini vurgulayan çalışmada KMPH'da dalak ışınlamasının, ortalama 0.25 Gy küçük tek fraksiyone doz kullanılarak, toplamda 1-9 Gy arası verildiğinde semptomatik düzelmeye olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca akut toksisitenin lenfoid hastalıklarda az olduğunu; KMPH'da %10-30 gibi yüksek oranda ciddi sitopeninin eşlik etmesiyle bu olgularda fraksiyone şemanın dikkatli takip edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (5). Elliot ve arkadaşları, her hastanın kliniğine göre çeşitli fraksiyon şeması seçerek total dozda 2-17 Gy, fraksiyonda ise 0.3-13.65 Gy dozda radyoterapi şeması uygulamışlar. Sonuçta çoğu hastada abdominal ağrının azalmasının ve dalak boyutunun küçülmesinin değişik boyutta olduğunu bildirmişlerdir. Belirtilen hematolojik yan etkilere rağmen hastaların %94'ünde dalak boyutunda küçülme ve yaşam kalitesinde artma sağladığını rapor etmişlerdir (13).

Görülen hematolojik toksisiteyi azaltmak için intermitant tedavi veya hipofraksiyone tedavi şemaları denenmiştir. Wagner ve arkadaşlarının myelofibrozu nedeniyle dalak ışınlaması yapılan altı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise total doz 0.15-16.5 Gy verilmiştir. Abdominal ağrıda %62, splenomegalinin %80 hastada gerilediği, dalak büyüklüğünün ise %50 azaldığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada intermitant tedavinin de günlük tedavi kadar etkili olduğu belirtilmiştir (16). McFarland ve arkadaşları konvansiyonel tedaviden farklı olarak hipofraksiyone tedavinin etkinliğini incelemişler. Bu şema ile haftada iki fraksiyon olacak şekilde toplam üç haftada altı fraksiyon uygulamışlar. Günlük verilen fraksiyon dozları, her hafta için 0.5 Gy, 0.75 Gy ve 1 Gy olacak şekilde belirlenmiş ve sonuçta hematolojik malignitelerde, dalağa ışınlama ile %50-93 oranında küçülme olduğunu; radyoterapiden 4 ay sonra bile ağrı azalmasının ve dalak bo-



yutunun küçülmesinin %43 azaldığını; hipofraksiyon uygulamanın düşük yan etki profili ile düzelme sağladığını rapor etmişlerdir (7). Benzer şekilde, Ünsal ve arkadaşları polisitemia veralı hastada hipofraksiyone tedavi şeması uygulamışlar. Sonuçta abdominal ağrı ve dolgunluk hissi kontrol altına alınırken, dalakta küçülme sağlamadığını bildirmişler. Bunu da splenomegalinin uzun süre devam etmesi ve dalakta enfark alanlarının büyük olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (17).

Son yıllarda tedavi protokolü ile ilgili yapılan çalışmalarda, DRU'da günlük dozun 0.5-1 Gy, haftada iki veya üç fraksiyonda ve total dozu ise 3.5-6 Gy olması benimsenmiştir (7,15). Extramedüller hematopoezde ise daha düşük dozların (0.2-0.5 Gy fraksiyon) etkili olabileceği belirtilmiştir (18).

Hematolojik malignitelerde dalağa ışınlama sonrası genellikle akut veya kronik myelotoksisteye bağlı pansitopeni, lokal veya sistemik yan etkiler gözlenebilir (10). Mayo klinik tarafından yirmi üç hastanın değerlendirildiği çalışmada dalağa ışınlama yapılan hastaların ortalama yaşı 65 iken en sık, abdominal ağrı nedeniyle radyoterapi uygulandığı gözlenmiştir. Ayrıca teşhis ile DRU arasında geçen sürenin 43 ay, ortalama total doz 2.77 Gy, radyoterapi sonrası şikayetlerin tekrar başlaması arasında geçen süreyi ortalama 6 ay (oran 1-41 ay), dalak büyüklüğünün %94 hastada azaldığı bulunurken, %43 hastada ise hematolojik toksisitenin olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak DRU'nin idiyopatik myelofibrozsizli hastalarda düşünülebileceği bildirilmiştir (13).

Bizim çalışmamızda yer alan olgulardan biri PV, bir diğeri ET, geri kalan dördü PMF tanısı ile takip edilmekteydi. Hastaların kliniğinde, verilen tedaviye rağmen progresif seyreden splenomegali ve yaşam kalitesini belirgin etkileyen abdominal ağrı şikayetleri mevcuttu. Hastalar tedaviye dirençli idi. Ayrıca operasyon riski nedeniyle splenektomi düşünülmeydi. Teşhis ile dalak ışınlaması arasındaki süre 41 (15-120) aydı. Son yıllarda yapılan tedavi protokolü ile ilgili çalışmaları dikkate alarak hastaların hepsine haftada iki-üç fraksiyonda, günlük doz 0.5 Gy, ortalama toplam doz 7.5 Gy verildi (7,15,18). Önerilen dozdan daha yüksek total doz verilme sebebi, haftalık fizik muayene bulguları ile kan parametrelerinin olumlu olmasıydı. Gözlemlerimize göre yüksek dozda alınan cevap oranının daha iyi olduğu görüldü. Ancak akut toksisite kriterleri daha yüksek bulunduysa da kronik toksisite kriterleri hiçbir hastamızda görülmedi. Hastaların hepsinde DRU'na objektif yanıt verdiği tespit edildi. Tedavi sonrası hastaların %100'ünde abdominal ağrı kayboldu. Ortalama dalak küçülme oranı %64 (%59-75) oldu. Radyoterapi sonrası şikayetlerin tekrar başlaması arasında geçen süre ortalama 8 (aralık 2-20) aydı. Literatürde DRU'dan sonra sistemik re-

misyonun 4.5-6 ay gibi kısa bir süre olduğu rapor edilmesine rağmen bizim olgularımızda sürenin uzun bulunmasının sebebi, total dozun yüksek tutulmasından ileri gelmiş olabilir. Objektif yanıt oranlarımız literatür ile uyumlu bulundu. Ayrıca literatür incelendiğinde, DRU'nun uzun süreli ilik baskılanmasına neden olduğu için, hastalarda tedaviye ara vermeyi gerektiren ciddi sitopeni, bilhassa nötropeni ve nötropeniyle ilişkili komplikasyonların çok görüldüğü belirtilmesine rağmen hastalarımızın hiçbirinde tedaviye ara verilecek bir komplikasyon görülmedi (7,13). Yine, uzun süreli ilik baskılanması da tespit edilmedi. Muhtemelen bunun nedeni, günlük doz ve fraksiyon şemasında izlenen yoldu.

Sonuç olarak DRU, özellikle splenektomi açısından yüksek risk taşıyan yaşlı hastalarda, ilaç tedavisini tolere edemeyen veya başarısız olan olgularda semptomatik splenomegalinin palyatif tedavisinde etkin bir tedavi şemasıdır. Bununla birlikte kronik miyeloproliferatif hastalıklarda dalak ışınlamasının etkinlik ve yan etkilerinin, yaş gruplarına göre değerlendirildiği çok sayıda hasta üzerinde yürütülecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sciascia R, Mazza P, Tondi L. Splenic irradiation in the treatment of idiopathic myelofibrosis: retrospective study of 14 cases. *Radiol Med (Torino)* 1988;76:87-90. (PMID:3399713).
2. Paulino AC, Reddy SP. Splenic irradiation in the palliation of patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Am J Hosp Palliat Care.* 1996 Nov-Dec;13(6):32-5. (PMID:8945101).
3. Bouabdallah R, Coso D, Casabianca LG, Alzieu C, Resbeut M, Gastaut JA. Safety and efficacy of splenic irradiation in the treatment of patients with idiopathic myelofibrosis: a report on 15 patients. *Leukemia Research* 2000;24:491-5. (PMID:10781683).
4. Mesa RA, Tefferi A. Surgical and radiotherapeutic approaches for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Semin Oncol* 2005 Aug;32(4):403-13. (PMID:16202686).
5. Weinmann M, Becker G, Einsele H, Bamberg M. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leukaemias and myeloproliferative disorders. *Radiother Oncol* 2001 Mar;58(3):235-46. (PMID:11230883).
6. Riesterer O, Gmür J, Lütolf U. Repeated and preemptive palliative radiotherapy of symptomatic hepatomegaly in a patient with advanced myelofibrosis. *Onkologie* 2008 Jun;31(6):325-7. (PMID:18547974).
7. McFarland JT, Kuzma C, Millard FE, Johnstone PA. Palliative irradiation of the spleen. *Am J Clin Oncol* 2003 Apr;26(2):178-83. (PMID:12714892).
8. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:636-42. (PMID:20008249).



9. Ibáñez Villoslada C, González San Segundo C. Splenic irradiation: aproach of 8 cases. Clinical indications and literature review. *An Med Interna* 2007 May;24(5):231-4. (PMID:17907888).
10. Mod H, Prasiko G, Jha AK, Chaurasia PP. Radiotherapy for splenomegaly. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2005 Jul-Sep;44(159):97-9. (PMID:16554863).
11. El Weshi A, Ribrag V, Girinski T et al. Low and medium dose spleen radiation therapy are able to induce long term responses in splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Br J Haematol* 1998;103:1212-13. (PMID:9886348).
12. Jyothirmayi R, Coltart S. An audit of the indications for and techniques of palliative splenic radiotherapy in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:192-4. (PMID:15901004).
13. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1998;103:505. (PMID:9827926).
14. Oysul K, Sürenkük S, Beyzadeođlu M. İdyopatik myelofibrosisli hastaların tedavisinde splenik ışınlamanın değerlendirilmesi. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2005; 15(1):1-5.
15. Permentier C, Charbord P, Tibi M, Tubiana M. Splenic irradiation in myelofibrosis. Clinical findings and ferrokinetics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:1075. (PMID:599059).
16. Wagner H, McKeough PG, Desforges 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* 1986;58:1207. (PMID:2427184).
17. Ünsal D, Yirmibeşoğlu E, Oktar SÖ, Karakuş S, Pak Y. Polisitemia vera'ya bağlı gelişen semptomatik splenomegalide splenik radyoterapinin rolü: Bir olgu nedeniyle literatürün gözden geçirilmesi. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2006;16 (4):199-204.
18. Coughlin C, Papac R, Roberts KB. Leukemia. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and practice of radiation oncology*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Raven; 2004, pp 2142-3.