

LÖSEMİK OLMAYAN KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA BLASTİK DÖNÜŞÜM SIKLIĞI

Mustafa N. YENEREL, Tanju ATAMER, Reyhan KÜÇÜKKAYA, A. Selim YAVUZ, Sevgi BEŞİŞİK, Melih AKTAN, Hüseyin KESKİN, Meliha NALÇACI, Deniz SARGIN, Yüksel PEKÇELEN, Günçağ DİÇOL*

ÖZET

Hematoloji polikliniğimizde 70'i polisitemia vera, yedisi esansiyel trombositemi, 24'ü myeloid metaplazili myeloskleroz olarak izlenen lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalıklı 101 olgu blastik dönüşüm açısından değerlendirildi. İkiisi MMM, ikisi PV ve biri ET olmak üzere beş olguda blastik dönüşüm saptandı. PV ve ET'li hastalarımızın üçünde de blastik dönüşüm öncesi miyelosupresif tedavi kullanılırken MMM'li hastalarımızın hiç birine miyelosupresif tedavi uygulanmamıştı. Sonuç olarak miyeloproliferatif hastalıkların çeşitli derecelerde prelösemik özellik taşıdığı ve blastik dönüşüm riskinin hastalığın gözlem süresiyle birlikte arttığı saptanmıştır. Özellikle genç olgularda trombotik komplikasyonların lösemik potansiyeli etkilemeyen farmakolojik ajanlarla önlenmeye çalışılması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalık, blastik dönüşüm

SUMMARY

Blastic transformation incidence in chronic nonleukemic myeloproliferative disease. One hundred and one patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disease including 70 polycythemia vera (PV), 7 essential thrombocythemia (ET) and 24 myeloid metaplasia with myelosclerosis (MMM) patients were evaluated for the incidence of blastic transformation. Blastic transformation was observed in 5 of the patients. Each two of them were MMM and PV patients and one of them was ET patient. Myelosuppressive therapy was used in ET and some of the PV patients. Myelosuppressive therapy was not used in any of the patient with MMM. In conclusion, we observed that all the myeloproliferative diseases had preleukemic potential in several degrees and this risk was increased in the follow up period. For this reason, one should prefer non leukomogenic agents in order to prevent thrombotic complications due to thrombocytosis.

Key words: Chronic non leukemic myeloproliferative disease, blastic transformation

GİRİŞ

Kronik myeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve myeloid metaplazili myeloskleroz (MMM) klonal, miyeloproliferatif hastalıklardır. Klinik seyirleri bakımından kronik myeloid lösemilerden (KML) ayrılan diğer üç hastalık, lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalıklar olarak da adlandırılmaktadır. KML de nerdeyse kaçınılmaz olan blastik dönüşüm lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalıkların doğal seyri sırasında çok daha nadir olarak görülmekte, ancak te-

davide uygulanan bazı kemoterapötik ilaçlar nedeniyle sıklığı artmaktadır. Bu çalışma hematoloji polikliniğimizde takip edilen PV, ET ve MMM olgularındaki akut lösemik dönüşüm sıklığını ortaya koymak amacıyla yapıldı.

MATERYAL ve METOD

Eylül 1970 tarihinden Nisan 2000'e kadar hematoloji polikliniğimize başvuran ve çeşitli tedavi yöntemleriyle tedavi edilen 70'i PV, 7'si ET ve 24'ü MMM olmak üzere top-

lam 101 olgu özellikle blastik dönüşüm sıklığını ortaya koymak amacıyla retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tümünde tanı sırasında tam kan sayımı ve biyokimyasal analizler yanısıra, çevre kanı yaymaları ve lökosit alkalin fosfataz skoru rutin olarak yapıldı. Ayrıca PV'li hastalarda serum eritropoietin düzeyleri ve arter kan gazı incelemeleri, MMM'li hastalarda kemik iliği biyopsileri değerlendirildi. Poliklinik takiplerine alınan hastalara aralıklı olarak fizik muayene ve tam kan sayımı yapıldı. Blastik dönüşüm düşünülen hastalara kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi uygulandı. Lösemik dönüşüm saptanan beş hasta hastalık süresi ve uygulanan tedaviler açısından değerlendirildi.

BULGULAR

Hematoloji polikliniğimizde lösemik olmayan miyeloproliferatif hastalık tanısıyla 101 olgunun tedavisi düzenlendi. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 1'de özetlendi. Flebotomi PV'li hastalarımızın tedavisinde en sık kullanılan yöntem idi ve hematokrit değerlerinin %45'in altında tutacak şekilde aralıklı olarak uygulandı. Olguların 12'sinde hiç flebotomi ihtiyacı olmadığı görüldü. İki olgu ise sadece radyoaktif fosfor (P^{32}) tedavisi ile düzelmiş ve takipten çıkmış olgulardı. Miyelosupresif tedavi ET'li olgu-

Tablo 1. Lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalığı olan olgularımızın tedavi şekilleri

	PV (n=70)	ET (n=7)	MMM (n=24)
Flebotomi	58	-	-
Hidroksiüre	16	6	1
Busulfan	27	1	3
P^{32}	2	-	-
Pulse steroid			1
Sadece semptomatik tedavi	2	-	19

larımızın tümünde kullanılırken, PV'li olgularımızın 43'ünde, MMM'li olgularımızın ise dördünde uygulanmıştı. Takip süresi PV'li grupta 2 ay ile 30 yıl arasında değişirken (medyan: 3.3 yıl), ET'li grupta 9 ay ile 42 ay (medyan: 12 ay), MMM'li grupta ise 1.5 ay ile 7 yıl arasında değişmekteydi (medyan: 2 yıl). Toplam beş hastanın blastik dönüşüm gösterdiği saptanan çalışmamızda bu hastaların demografik ve klinik özellikleri ile tedavi sonuçları sırasıyla Tablo 1 ve 2'de özetlendi. Olguların dördünde miyeloblastik tipte blastik dönüşüm bir olguda ise lenfoblastik tipte blastik dönüşüm saptandı. Blastik dönüşüm gerçekleşen olgulara uygulanan tedaviler Tablo 3'de özetlendi. Akut lenfoblastik lösemiye dönüşüm gösteren MMM'li olgumuzda haftada bir vinkristin ve hergün oral prednizolondan oluşan 6 kürlük bir kemoterapi sonrası parsiyel remisyona sağlandı. Bu hasta 6-merkaptopürin ve oral prednizolon ile idame tedavisi uygulanarak 20 aydır takip edilmektedir. PV dan AML ye dönüşüm gösteren hastalarımızdan biri düşük doz sitozin arabinosid tedavisiyle 5 ay süreyle takip edilmiş ve remisyona girmeyen hasta akciğer infeksiyonu ile kaybedilmiştir. Diğer hastamız daunoblastina ve sitozin arabinosid den oluşan "3+7" şeklinde kemoterapi uygulanmış ve remisyona sağlanamadan 3 ay içinde kaybedilmiştir. PV'li olup blastik dönüşüm gösteren diğer iki hastamızdan birine semptomatik tedavi başlanmış, diğeri ise devlet hastanesine yatırılmış ancak ikisi de kontrolden çıkmışlardır.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde medyan 3 yıldan fazla süre takip edilen 70 PV'li hastada %2.8 (2/70) olarak saptanan blastik dönüşüm oranının miyelosupresif tedavi ve P^{32} tedavisi gören PV'li hastalar değerlendirildiğinde %4.8'e (2/41) yükseldiği görüldü. Lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalıklar ve özel-

Tablo 2. Akut lösemik dönüşüm gösteren olguların klinik ve demografik özellikleri

Tanı	Yaş, Cins	Tedavi şekli	Blastik dönüşüm süresi, tipi
PV	73, K	Flebotomi, 50 2-4mg/gün Busulfan	72. ay, AML
PV	45, E	Flebotomi, 23 ay Busulfan 2mg/gün, 48 ay Alkeran 2mg/gün	165. ay, AML
MMM	55, K	Semptomatik	45. ay, AML
MMM	55, K	Semptomatik	41. ay, ALL
ET	86, E	8 ay Hidroksitüre 500mg/gün	8. ay, AML

Tablo 3. Akut lösemik dönüşüm gösteren olguların tedavi sonuçları

Tanı	Lösemi tedavisi	Sonuç
PV-AML	Tedavi: 3+7 (Daunoblastina+sitarabin) Sonuç: Remisyon sağlamadı	5 ay içinde vefat
PV-AML	Tedavi: 3+7 (Daunoblastina+sitarabin) Sonuç: Remisyon sağlamadı	3 ay içinde vefat
MMM-AML	Tedavi: Vinkristin+prednizolon Sonuç: Parsiyel remisyon, İdame: 6-merkaptopürin+prednizolon	20 aydır takip ediliyor
MMM-AML	Bilinmiyor	Kontrol dışı
ET-AML	Semptomatik	Kontrol dışı

likle PV, 1950'li yıllarda iyi huylu bir hastalık olarak kabul ediliyor ve akut lösemiye dönüşüm gösteren olgularda, tedavide kullanılmış olan alkilleyici ilaçlar ve radyoaktif fosfor (P³²) sorumlu tutuluyordu. PV'nin klonal, malign bir hastalık olduğu anlaşıldıkça akut lösemiye dönüşümün bu hastalığın doğal seyri sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmeye başlandı⁽¹¹⁾. PV'nin akut lösemiye dönüşüm sıklığı ve bunu etkileyen faktörler açısından pek çok çalışma yapılmıştır ve en kapsamlı araştırmalar halen PV çalışma grubu "Polycythaemia verae study group" tarafından yürütülmektedir. Bu çalışmalarda hastalar 15 yıldan daha uzun süre takip edilmişler ve sadece flebotomi yapılanlarda %1.5, busulfan kullananlarda %17.5 ve P³² kullanan olgularda ise %10.9 oranında akut

blastik dönüşüm gözlenmiştir^(1,2,4,5,12). Sadece flebotomi yapılanlarda bile yaş dağılımları aynı olan kontrol grubuna göre daha yüksek oranda akut blastik dönüşüm saptanması bu durumun PV'nin doğal bir seyri olduğu görüşünü desteklemektedir.

İtalyan PV çalışma grubunun kayıtlarına göre PV'li hastalarla yapılan bir çalışmada da P³² ve/veya alkilleyici veya alkilleyici olmayan miyelosupresif ajanlar ile tedavi edilen olgularda sadece flebotomi ve diğer farmakolojik ajanların kullanıldığı olgularla karşılaştırıldığında dört kat artmış kanser nedeniyle ölüm riski olduğu (%6.7 ye karşılık %1.6) ve tedaviden yaklaşık 6 yıl sonra bu riskin arttığı bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Başka bir çalışmada, 70 yaşın üzerindeki hastalarda medyan sağkalım 8 yıl olarak

saptanırken, 40 ile 60 yaş arasındaki hastaların %69'unda ve 40 yaşından küçük hastaların ise %90'ında 15 yıldan fazla sağkalım süresi olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada 225 ölüm bildirilmiş (%18.5), bunların %30'unda trombotik komplikasyonlar, %15'inde akut lösemi gelişimi, %15'inde de diğer kanserlerin gelişimi sorumlu tutulmuştur. PV'nin kendisine ait komplikasyonların ise çok düşük oranlarda olduğu belirtilmiştir (5).

MMM hastalığının akut lösemi dönüşümü çeşitli serilerde %5 ile %22 oranında bildirilmiştir (9,13,16). Bu hastaların da ancak yarısında alkilleyici ilaç veya radyoterapi kullanımı olması nedeniyle akut blastik dönüşüm hastalığın doğal seyri bir parçası olarak kabul edilmektedir (11,13). Herhangi bir sitostatik tedavi görmedikleri halde MMM olgularının %8.3 oranında blastik dönüşüme uğraması bunu desteklemektedir (7). Blastik dönüşüm özellikle myeloid olmakla birlikte bir çalışmada vakaların 1/3 ünde özellikle megakaryoblastik dönüşüm bildirilmiştir (7). Bizim blastik dönüşüm gösteren iki MMM'li olgumuzun birinde miyeloblastik diğerinde lenfoblastik dönüşüm gerçekleşti ve bu olguların hiçbirinin tedavisinde miyelosupresif ilaç kullanılmamıştı. Aynı şekilde blastik dönüşümün, ET'li olgular için de önemli bir mortalite nedeni olduğu çeşitli yayınlarla belirtilmektedir (10,15). Bu grupta akut lösemiye dönüşüm oranı %3-10 arasında değişmektedir (8). ET'li hastalar arasında sadece semptomatik tedavi gören olgularda akut blastik dönüşümün çok nadir görüldüğü bildirilmekte (10,15) ve bu derece yüksek lösemi riskinin tedavide kullanılmak zorunda kalınan miyelosupresif ilaçlara bağlı olduğu kabul edilmektedir (15). ET'li hastaların seyri sırasında da myeloid, miyelomonositik, megakaryositik ve hatta lenfoblastik dönüşümler bildirilmiştir (8). Bizim olgumuz takibinin onaltıncı ayında AML olarak dönüşüm gösteren ve

hastalığı nedeniyle sekiz ay süreyle hidrokortisone kullanmış olan 86 yaşında bir erkek hasta idi.

Lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalıklardaki blastik dönüşüm sıklığını ortaya koymak amacıyla Cervantes ve arkadaşlarının yaptığı ve 18 yıllık gözleme dayanan 218 olguluk çalışmalarında onüç olgunun akut lösemiye dönüşüm gösterdiğini görmüşlerdir. Bunların sekizi MMM grubunda (8/70), dördü PV grubunda (4/91) ve biri de ET grubunda idi (1/57). Blastik dönüşüm görülen PV ve ET li olguların hepsinde P³² veya alkilleyici ya da alkilleyici olmayan miyelosupresif ilaçlar kullanılmışken, MMM'li grupta ancak bir hastada miyelosupresif ilaç kullanıldığı bildirilmiştir. Gelişen lösemilerin çoğunluğunun miyeloid kaynaklı olduğu ve ortanca sağkalım sürelerinin de blastik dönüşüm sonrası üç ay ile sınırlı olduğu görülmüyordu (13,14). Böyle bir komplikasyon gelişimi hastalığın sürvisini de önemli ölçüde azaltmaktadır. Başka bir çalışmada, tanıdan itibaren 100 aylık bir süre içinde böyle bir komplikasyonun gelişme olasılığı MMM için %20.6, PV için %8.7 ve ET için %4 olarak hesaplanmıştır (3). Aynı araştırma grubunun bu kez lösemik olmayan kronik miyeloproliferatif hastalıkların günümüz tedavi imkanlarıyla sağkalım sürelerini ortaya koymak amacıyla 1067 olguyla yürüttükleri bir başka çalışmada, PV'li ve ET'li olguların yaşam süreleri bakımından kontrol grubundan farklı olmadığı ancak MMM' li olguların yaşam sürelerinin belirgin olarak kısaldığı gösterilmiştir (14).

Bu çalışmalar sonucu alkilleyici ilaç kullananlarda sekonder kanser gelişme riskinde artış görülürken sadece flebotomi yapılarak izlenenlerde artmış tromboz ve myelofibroz riski, yüksek doz aspirin kullanan olgularda ise kanama riskinde artma bildirilmiştir (1,3,17). Ancak PV çalışma grubunun tedavi rehberleri, çok uzun dönemde gelişebilecek olan alkilleyici olmayan ilaçlara bağlı kanser

riski konusunda belirsizlikleri nedeniyle tartışılmaktadır (5).

Sonuç olarak tüm miyeloproliferatif hastalıkların çeşitli derecelerde prelösemik özellik taşıdığı ve blastik dönüşüm görülme riskinin hastalığın gözlem süresiyle birlikte arttığı bilinmelidir. Özellikle genç olgularda mecbur kalınmadıkça miyelosupresif ajanlardan sakınılması ve trombotik komplikasyonların lösemik potansiyeli etkilemeyen farmakolojik ajanlarla önlenmeye çalışılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR: Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 23:132 (1986).
2. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, Weinfeld A, Donovan PB, Ellis JT, et al: Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med.* 304:441 (1981).
3. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C: Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol* 85(3):124 (1991).
4. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al: From efficacy to safety: A polycythaemia vera study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 34:17 (1997).
5. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years *Annals of Internal Medicine* 123:656 (1995).
6. Hernandez JM, Miguel S, Gonzales M, et al: Development of acute leukemia after idiopathic myelofibrosis. *J Clin Pathol.* 45:427 (1992).
7. Hoffman R, Silverstein MN: Polycythemia vera. In: Hoffman R. *Hematology: Basic Principles and Practice.* New York: Churchill Livingstone; (1991), sayfa: 834
8. Jara S, Migud A: Idiopathic myelofibrosis terminating in erythroleukemia. *Am J Hematol.* 32:70 (1989).
9. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J: Experience of the polycythemia vera study group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 34:29 (1997).
10. Najean Y, Rain JD: The very long-term evolution of polycythemia vera : an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or P³² between 1969 and 1981. *Semin Hematol,* 34(1): 6 0(1997).
11. Najean Y, Dresch C, Rain JD: The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. *Br J Haematol.* 86:233 (1994).
12. Polliac A, Prokocimer M, Matzner Y: Lymphoblastic leukemia transformation (lymphoblastic crisis) in myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Am J Hematol* 9:211 (1989).
13. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT: Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 67(10):2658 (1991).
14. Sedlacek SM, Curtis JL, Weintraub J, Levin J: Essential thrombocythemia and leukemic transformation. *Medicine* 65:353 (1986).
15. Silverstein MN, Linman JM: Idiopathic myeloid metaplasia. its evolution into acute leukemia. *Arch intern Med.* 132:709 (1973).
16. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, Wasserman LR: Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol.* 23:172 (1986).
17. Wasserman LR: The management of polycythemia vera. *Br. J Hematol.* 21:371 (1971)