

# İdiyopatik Miyelofibrozis

LÖSEMİ

LENFOMA

MYELOMA

Hematoloji Uzmanlık Derneđi, the Leukemia & Lymphoma Society(LLS)'e 22.02.2011 tarihinde çevirisi yapılan bu kitapçığın veniden basım izni verdiği için minnetle teŐekkür eder.

## Konular

- İdiyopatik miyelofibrozis (IM) miyeloproliferatif bozukluklar olarak bilinen hastalık grubu içinde yer alır.
- IM tek bir kan yapıcı hücredeki bir veya daha fazla akkiz DNA deđiŐikliđi (mutasyon) ile başlar. Bu değişiklik kemik iliği içinde anormal kan hücresi gelişimi ve skarlanma (fibröz doku oluşumu) ile sonuçlanır.
- IM semptomları halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, kilo kaybı, gece terlemeleri, kemik ağrısı ve dalak büyümesidir. Ancak IM hastalarında herhangi bir semptom olmayabilir.
- IM kronik bir hastalıktır. Tedavinin hedefi semptomları dindirmek ve komplikasyon riskini azaltmaktır. Tedavi kan transfüzyonları, demir ve folat replasmanı ve ilaç tedavisini içerir.
- Semptomsuz hastalar genellikle tedavi edilmezler. Semptomsuz hastaların çok büyük bölümü tedaviye ihtiyaç duymadan yıllarca stabil kalırlar.
- IM hastalarının yaklaşık yarısında *JAK2* geni mutasyonu vardır. Araştırmacılar bu mutasyonun IM geliŐmesindeki rolünü ve yeni tedavilere potansiyel katkısını araŐtırmaktadırlar.

İM bir milyon kişide yaklaşık iki kişiyi etkileyen nadir bir hastalıktır. Bu hastalık agnojenik miyeloid metaplazi gibi çeşitli adlarla anılmaktadır. Kemik iliğinde tek bir hematopoietik (kan oluşturu) kök hücrenin DNA'sında akkiz anormal değişiklikle başlayan çeşitli kan hastalıklarından biridir. Anormal hücre üretimi kademeli olarak normal hücre üretiminin yerini alır. Sonuçta kemik iliğinde normal hücrelerden daha fazla anormal hücre vardır. Birçok hastanın kemik iliğinde fibrozis (skar dokusu) vardır. Bu fibrozis hastalığın adının bir bölümünü oluşturur; miyelofibrozis kelimesindeki *myelo-* ön eki kemik iliği ile ilişkiyi gösterir. “İdiyopatik” hastalığın nedeninin bilinmediğine işaret eden medikal terimdir.

İM, spesifik tipte kan hücrelerinin vücut tarafından aşırı miktarda üretildiği bir grup hastalığa işaret eden bir dizi miyeloproliferatif bozukluktan biridir. Diğer miyeloproliferatif bozukluklar esansiyel trombositemi ve polisitemia veradır. İM vakalarının yaklaşık %10-15'i ya polisitemia vera ya da esansiyel trombositemi olarak başlar.

İM tanısı genellikle 50 – 80 yaş arasında konur, fakat herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Hem erkekleri hem de kadınları etkiler. Miyeloproliferatif bozukluğu olan hastaların çoğunda *JAK2* geni mutasyonu vardır. İM tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde *JAK2* gen mutasyonu vardır. Buna karşılık, polisitemia verada birçok hastada mutasyon mevcuttur. İM hastalarının yaklaşık %10'unda *MPL* gen mutasyonu vardır. *JAK2* ve *MPL* mutasyonlarının hastalık gelişiminde oynadığı rol üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir.

İM kırmızı küre, beyaz küre ve platelet üretimini etkiler. Çok az sayıda kırmızı küre ve genellikle çok fazla sayıda beyaz küre ve platelet yapılır. İM'in önemli kalıcı özelliği çok fazla “megakaryosit” üretilmesidir. Megakaryosit kemik iliğinde parçalara ayrılan ve yüzlerce – binlerce platelet üreten dev hücredir. Plateletler kan damarında hasarlanan bölgeye yapışan ve kanamayı durdurmak için hasarlı kan damarını tıkayan pıhtı oluşturan küçük kan hücreleridir (kırmızı kürelerin onda biri boyutunda). Normal olarak, vücutta kullanılan plateletlerin yerine geçecek yeni plateletler yapılır. İM'de, ekstra megakaryositler yapılır, kana çok fazla platelet verilir ve kemik iliğinde “sitokinler” olarak adlandırılan kimyasallar salgınır. Sitokinler kemik iliğinde fibröz doku gelişimini stimüle eder. Bazı hastalarda megakaryositler öylesine anormal hale gelir ki platelet üretimi azalır.

Rutin tıbbi muayene sırasında dalak büyümesi ve anormal kan sayımı saptandığında IM tanısı akla gelebilir. IM tanısı alan hastalarda kan hücresi sayımında farklılıklar vardır. IM tanısını ortaya koyan kan testi (tam kan sayımı veya CBC) sonuçları şunlardır

- Kırmızı küre sayısında normal değerlerin altında düşüş (“anemi”)
- Beyaz küre sayısında normal değerlerin üstünde artış
- Platelet sayısında normal değerlerin üstünde artış (hastaların yaklaşık üçte birinde)
- Platelet sayısında normal değerlerin hafif – orta derecede altında düşüş (hastaların yaklaşık üçte birinde)
- Kanda anormal şekilli kırmızı küreler ve immatür kırmızı küreler ve beyaz küreler (kan hücrelerinin mikroskopik incelemesinde görülür).

Hastanın kan hücresi sayımı hastalık seyri sırasında değişiklik gösterebilir. Bazen hastaların bazı kan sayımlarında çok küçük değişiklikler vardır. Örneğin hastanın beyaz küre veya platelet sayısında artış olmayabilir. Diğer hastalarda daha sık rastlanan normalin üstünde beyaz küre ve platelet sayısı bulgusunun aksine bu hücrelerin sayısı normalin altında olabilir.

Kan testleri kan hücresi sayımının yanı sıra aşağıdakileri de gösterebilir

- Dev plateletler, anormal platelet oluşumu ve dolaşımında cüce megakaryositler
- Ürik asit, laktik dehidrogenaz (LDH), alkalın fosfataz ve bilirubin serum seviyelerinde artış
- Albumin, total kolesterol ve yüksek-densiteli lipoprotein (HDL) serum seviyelerinde düşüş.

Diagnostik tetkiki tamamlamak için kan testlerini kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi takip eder. Kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi kemik iliğindeki hücreleri inceleyen testlerdir. Bu testler genellikle bir arada yapılır. Kemik iliği hücrelerinin normal olup olmadığını, hangi anormalliğin mevcut olduğunu saptamak için bu hücreler mikroskop altında incelenir.

Bu testler ayaktan hasta polikliniği işlemi olarak gerçekleştirilebilir. İşlemden önce lokal anestezi kullanılır. Kemik iliği aspiratı ve biyopsisini elde etmek için kalça kemiği içine yerleştirilen özel bir iğne kullanılır. IM hastasının kemik iliği biyopsisi bir miktar veya çok miktarda fibrozis gösterir.

Lösemi ve lenfoma gibi diğer çeşitli kan hastalıkları da zaman zaman kemik iliği fibrozisine neden olur. Bununla birlikte, IM’yi diğer kemik iliği fibrozisi nedenlerinden ayırmak için kan ve kemik iliği laboratuvar bulguları kullanılır.

Kan veya kemik iliği örneği “karyotip” olarak adlandırılan testte de kullanılabilir. Karyotipte hücre örneğinin boyutunu, şeklini ve kromozom sayısını incelemek için mikroskop kullanılır. Karyotip sonuçları belirli tedavi kararlarının oluşturulmasında yararlı olabilir.

Kan hücrelerinde *JAK2* mutasyon analizi tanı koymaya yardımcı olabilir, fakat hastaların yaklaşık %50’sinde mutasyon bulunmaz.

## İdiyopatik Miyelofibrozis Semptomları ve Komplikasyonları

IM hastalarının yaklaşık %25'inde tanı sırasında hiçbir semptom yoktur. Hastalarda bulunabilen semptomlar şunlardır

- Halsizlik, yorgunluk, nefes darlığı, kilo kaybı, gece terlemeleri ve açıklanamayan morarma
- Hemen hemen tüm hastalarda bulunan ve sol üst abdomende dolgunluk veya çekilme hissine neden olan dalak büyümesi
- Hastaların üçte ikisinde saptanabilen karaciğer büyümesi
- Şiddetli sol üst omuz ağrısı (dalaktan yansıyan ağrıyı gösterir, bazen dalağın bir bölümünde kan akımının bozulmasından kaynaklanır)
- Özellikle alt ekstremitelerde kemik ağrısı; bu semptom nadirdir.

IM aşağıdaki gelişmelerle birlikte komplike hale gelebilir

- Kemik iliği dışında vücudun herhangi bir dokusunda oluşan fibrohematopoietik tümörler (gelişmekte olan kan hücrelerini içeren kitleler). Tedavi edilmeyen tümörler vücut bölümlerine baskı yaparak semptomlara neden olabilirler.
- Dalaktan aşırı kan akımı veya karaciğerde kan akımını bloke eden fibrozis nedeniyle portal vendeki (karaciğere kan taşıyan ana kan damarı) basınç arttığında ortaya çıkan portal hipertansiyon.
- Genişleyen ve mide veya özofagus içine rüptüre olabilen ve kanamaya neden olan venlerden oluşan özofageal ve gastrik varisler. Büyüyen dalaktan karaciğer içine aşırı kan akımı varislere neden olur. Karaciğer artan bu kan akımını absorbe edemez. Aşırı kanın bir bölümü venler aracılığıyla mide ve özofagusa yönlendirilir ve venlerin genişlemesine neden olur.

IM hastalarının yaklaşık %10'unda akut miyelojenöz lösemi (AML) gelişme riski vardır. Anormal kromozom değişikliklerinin varlığı IM hastalarında AML gelişimi riskini artırır.

## İdiyopatik Miyelofibrozis Tedavisi

IM tedavisinde semptomların hafifletilmesi ve komplikasyon riskinin azaltılması hedeflenir.

Semptomsuz hastalar genellikle tedavi edilmezler. Semptomsuz hastaların çok büyük bölümü tedaviye ihtiyaç duymadan yıllarca stabil kalırlar.

Tedavi gerektiren hastalarda kan transfüzyonu, demir ve folat replasmanı ve ilaç tedavisi, tedavinin önemli parçalarını oluşturmaktadır. Bazı hastalarda tedavi dalak veya fibrohematopoietik tümörlerin küçültülmesine yönelik radyasyon tedavisi veya dalağın çıkarılmasına yönelik cerrahi (splenektomi) içerebilir.

Bugün için IM'de tam iyileşme sağlayan bir ilaç tedavisi yoktur. Bununla birlikte, allojenik kök hücre transplantasyonu (bakınız sayfa 5) az sayıda genç hastada tedavi edici olabilir.

IM semptomlarına yönelik spesifik tedaviler şunlardır:

### ***İlaç tedavisi***

*Hidroksiurea* yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Hidroksiureanın etkileri şunlardır:

- Çok yüksek platelet sayısını azaltmak
- Büyüyen dalağın boyutunu ve bununla ilişkili semptomları azaltmak
- Gece terlemeleri veya kilo kaybını azaltmak veya ortadan kaldırmak
- Hemogloblin seviyesini düzeltmek
- Zaman zaman kemik iliği fibrozisi derecesini azaltmak.

*İnterferon alfa* vücutta enfeksiyon ve tümörlere karşı savaşmak için yapılan maddenin sentetik versiyonudur. Bu ilaç IM tedavisinde dalak büyümesi, kemik ağrısı ve yüksek platelet sayısı için kullanılmıştır.

*Androjenler* erkeklik hormonlarının sentetik versiyonu (analogları) olan ilaçlardır. Bu ajanlar kırmızı küre üretimini artırabilir ve şiddetli anemi semptomlarını azaltmak için kullanılırlar. *Oksimetolon* ve *danazol* androjenlere örnektir. Androjen tedavisi yaklaşık olarak üç hastanın birinde anemi ve düşük platelet sayısında iyileşme sağlamıştır. Androjenlerin karaciğer üzerindeki toksik etkileri nedeniyle bu ilaçlarla tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarını izlemek için kan testleri ve ultrason görüntülemesi yapılır. Androjenler kadınlarda yüzde kılınmaya veya diğer maskülenize etkilere neden olabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bildirildiği gibi *rekombinant eritropoietin* az sayıda hastanın tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, IM ile ilişkili aneminin tedavisinde başarılı olmamıştır.

Prednizon gibi *glukokortikoidler* belirgin anemisi olan hastalarda yararlı olabilirler. Glukokortikoidler birçok durumun tedavisinde kullanılan steroid bileşenleridir. Prednizon tedavisiyle yaklaşık üç hastanın birinde anemide iyileşme sağlanmıştır.

*Bisfosfonatlar*–örneğin, *zoledronik asit* –kemik ağrısını dindirebilir ve kan sayımını iyileştirebilir.

*Anagrelid* çok yüksek olan platelet sayısını tedavi etmek için kullanılan ilaçtır. Splenektomi sonrasında artan platelet sayısını düşürmek için kullanılabilir.

### ***Radyasyon tedavisi***

Radyasyon az sayıda hastada dalak büyümesi, kemik ağrısı ve kemik iliği dışındaki tümörlerin tedavisinde yararlı olabilir.

### ***Splenektomi***

Eğer dalak çok büyükse ve çok düşük platelet sayısı, şiddetli anemi veya portal hipertansiyona neden oluyorsa cerrahiyle çıkarılabilir. Splenektomi kararı faydaların risklerle karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Cerrahiye alınan IM hastaları kanama komplikasyonları açısından cerrahi öncesinde değerlendirilmeli ve cerrahi sonrasında takip edilmelidirler.

### ***Kök hücre transplantasyonu***

Kan hücreleri ve immün hücreleri yeniden oluşturmak amacıyla yapılan allojenik kök hücre transplantasyonu bazı durumlarda IM hastaları için kabul edilen tedavidir. Donörün kök hücreleri yüksek doz kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi sonrasında hastanın kanına transfüze edilir. Donör genellikle hastayla “eşleşen” kızkardeş veya erkek kardeştir. Eğer kız

veya erkek kardeş donör olamıyorsa hastayla eşleşen kök hücrelerine sahip akraba olmayan kişi kullanılabilir. Transplante edilen kök hücreler hastanın kanından kemik iliğine gider. Yeni hücreler gelişir ve kırmızı küreler, beyaz küreler (immün hücreler dahil) ve plateletleri oluşturur.

IM hastalarında fibrozis yaygınsa kök hücre transplantasyonu zor olabilir. Ancak, iyi eşleşmiş bir donör mevcutsa allojenik kök hücre transplantasyonu normal kemik iliği fonksiyonunu yeniden oluşturma potansiyeline sahiptir ve hastalığı iyileştirebilir. Bu işlem başka tedavi seçeneği olmayan ve genellikle 55 yaş altında olanlar gibi belirli hastalarda uygulanır.

Allojenik kök hücre transplantasyonu şiddetli, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden problemlere neden olabilir:

- İşlem öncesi verilen yüksek doz kemoterapi ve radyasyonun toksisite riski yüksektir.
- Bağışlanan kök hücreler bazen “graft-versus-host hastalığı (GVHD)” olarak adlandırılan reaksiyon içinde sağlıklı dokulara saldırır ve karaciğer, bağırsaklar, deri ve diğer organlarda olası fatal hasara neden olurlar.

Bugün için rapor edilen çalışmaların ve çalışmaya katılan hastaların sayısı kök hücre transplantasyonunun IM tedavisinde oynadığı role dair kesin bir yargıya ulaşmak için çok azdır. Riskleri azaltmak ve hastaların yaş limitlerini artırmak için modifiye kök hücre transplantasyonunun güvenlik ve etkinliğini araştıran çalışmalar (klinik çalışmalar) yapılmaktadır (bakınız, *İdiyopatik Miyelofibrozis Araştırma Çalışmaları ve Klinik Çalışmalar*).

### **İdiyopatik Miyelofibrozis Prognozu**

Hastaların yaklaşık %20'si IM tanısı konduktan 10 yıl sonra halen tedavi edilmektedirler. Daha önce belirtildiği gibi semptomsuz hastaların çok büyük bölümü tedaviye gerek duymadan yıllarca stabil kalmaktadırlar. IM tanısından sonra ortalama sürvi zamanı yaklaşık 5 yıldır. Daha iyi sonuca işaret eden prognoz faktörleri anormal kromozom değişikliklerinin olmaması, hemoglobin seviyesinin 10 g/dL'nin üstünde olması ve hasta yaşının genç olmasıdır.

## **İdiyopatik Miyelofibrozis Araştırma Çalışmaları ve Klinik Çalışmalar**

Araştırmacılar IM tedavisinde daha etkin yöntemler bulmaya çalışmaktadırlar. Yöntemlerden biri yeni tedaviler ve tedavi kombinasyonları ile ilgili klinik çalışmalar (araştırma çalışmaları) yürütmektir.

Miyeloproliferatif bozukluklarla ilgili araştırmalarda aşağıdaki konularda incelemeler yapılmaktadır

- *JAK2* mutasyonu ile ilişkili enzim aktivitesini inhibe eden yeni tedavilerin geliştirilmesi potansiyeli. Araştırmacılar bu enzimin kan hücrelerinin aşırı üretimine neden olduğuna inanmaktadırlar.

- IM ve diğer miyeloproliferatif bozukluklarda yeni ilaç tedavileri için uygun hedefler oluşturabilen onkogenlerin (kanseri genleri) tanımlanması.

Son zamanlarda ya da şu anda IM tedavisi konusunda yapılan klinik çalışmalar şunları içermektedir

*Talidomid*. Günümüzde miyeloma ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan immün modülatördür. Talidomid IM hastaları ile ilgili çalışmalarda anemi, platelet sayısı, dalak

büyümesinin yanı sıra gece terlemeleri, halsizlik, yorgunluk ve nefes darlığı gibi yapısal semptomlarda iyileşme sağlamıştır.

Bu ilaçla tedavi edilen bazı hastalarda platelet ve beyaz küre sayısında istenmeyen artışlar meydana gelir. Düşük doz talidomid ile giderek azalan dozlarda prednizon kullanımının tek başına yüksek doz talidomide göre anemide daha yüksek cevap oranı ve daha az toksik yan etkiye neden olduğu rapor edilmiştir.

*Lenalidomid.* Bu ilaç talidomide benzer fakat genellikle daha az yan etkiye sahiptir ve talidomidden daha potenttir. Lenalidomid IM hastalarında anemi, trombositopeni, dalak büyümesi ve kemik iliği fibrozisini tedavi etmek için potansiyel bir yöntem olarak incelenmektedir.

*Bortezomib.* Bu ilaç miyeloma tedavisinde kullanılan bir proteazom inhibitörüdür. Bortezomibin IM hastalarında kemik iliği fibrozisini önleyip önleyemeyeceğini saptamak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır.

*Nonmiyeloablatif kök hücre transplantasyonu.* Bu tip kök hücre transplantı, bazı lösemi, lenfoma veya miyeloma hastalarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Amaç allojenik kök hücre transplantasyonunun risklerini azaltırken faydalarını elde etmektir. Nonmiyeloablatif transplantasyon az sayıda hastada umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. IM hastalarında bu tedavinin uzun vadeli sonuçları ile diğer tedavi türlerinin sonuçlarını karşılaştırmak için daha fazla inceleme gereklidir.



