

# Kronik Miyeloproliferatif Neoplazi Tanılı 114 Hastanın İncelemesi

## Experience of 114 Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasm

<sup>1</sup>Zafer Gökgöz, <sup>2</sup>Fusun Özdemirkıran, <sup>3</sup>Melda Cömert, <sup>3</sup>Güray Saydam

<sup>1</sup>Ordu Devlet Hastanesi, <sup>2</sup>İzmir Atatürk EAH, <sup>3</sup>Ege Ün

### Özet

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler, kemik iliğindeki multipotansiyel kök ve öncül hücrelerde ortaya çıkan ve kontrolsüz hücre yapımı sonucu periferik kanda olgun hücrelerin artışı ile karakterize hastalıklardır. Biz bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğine ayaktan başvuran Philadelphia (-) 114 Kronik miyeloproliferatif neoplazi hastasının geriyeye yönelik olarak klinik özelliklerini inceledik. Hastalarımızın 58'i kadın (%49.1), 56'sı (%50.1) erkekti. Tanı anında ortalama yaş 52 idi. 39 hasta polisitemia vera, 23 hasta primer miyelofibrozis, 52 hasta esansiyel trombositoz tanılarıyla izlenmekteydi. 29 hasta iskemik semptomlar, 29 hasta halsizlik, 11 hasta baş ağrısı, 10 hasta karın ağrısı, 8 hasta kaşıntı, 3 hasta baş dönmesi yakınması ile başvurmuş. 24 hasta ise tesadüfen yapılan tetkikler sonucu tanı almış. Hastalarımızın tanı anında ortalama tam kan değerleri ise sırasıyla; lökosit:  $11.163 \times 10^6 \pm 5600 \mu\text{L}$ , trombosit:  $901.336 \pm 439.105/\mu$ , hemoglobin:  $13.8 \pm 2.91$  g/dl idi. Hastalarımızın %25.4 'ünde tromboz hikayesi varken %74.6 'sında tromboz hikayesi yoktu. Tedavilere baktığımızda ise 18 hasta anegralide, 26 hasta hidroksiüre, 8 hasta asetilsalisik asit diğer hastalar ise ya tedavisiz takipte ya da kombinasyon tedavileri almaktaydı. Bu çalışma ülkemizde yapılan kronik miyeloproliferatif neoplazi hastalarının klinik özelliklerinin incelendiği en büyük serilerden biridir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik miyeloproliferatif neoplazi, esansiyel trombositoz, polisitemia vera, primer miyelofibrozis

### Abstract

Chronic myeloid neoplasms are pluripotent hematopoietic diseases characterized by maturing and differentiating defects of bone marrow cells and reflecting to peripheral blood. We retrospectively analysed the clinical features of Philadelphia (-) 114 Chronic myeloid neoplasm diagnosed patients of Ege University Hematology Department Outpatient Clinic. 58 (49.1%) of patients are female, 56 (50.1%) of patients are male. The median age is 52. 39 of patients has polycytemia vera, 23 of patients has primary myelofibrosis, and 52 of patients have essential thrombocytosis diagnosis. The appealing symptoms are; for 29 of patients have weakness, for 29 of patients have ischemic symptoms, 11 have headache, 8 have pruritis and 3 patients have vertigo. 24 patients were diagnosed incidentally. The mean leucocyte value is  $11.163 \times 10^6 \pm 5600 \mu\text{L}$ , platelet:  $901.336 \pm 439.105/\mu$  and hemoglobin:  $13.8 \pm 2.91$  g/dl. 25.4% of patients had a story of thrombosis while the 74.6% not. 18 patients are under treatment with anegralide, 26 hydroxyurea, 8 acetylsalicylic acid other patients have combination treatments or under follow up without treatment. This study is one of the largest series in our country.

**Key words:** Chronic myeloid neoplasms, essential thrombocytosis, polycytemia vera, primary myelofibrosis

### GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN), kemik iliğinde bir veya daha fazla miyeloid hücre serisinin (eritroid, granülositik, megakaryositik), farklılaşma ve olgunlaşma kusuru olmaksızın, kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize pluripotent hematopoetik kök hücre hastalıklarıdır. Bu artış malign ve klonal bir artıştır (1). Bu hastalıkların en önemli ortak özellikleri arasında lösemik dönüşüm, tromboz ve kemik iliğinde fibrozis vardır. Tedavinin ana amacı bu sonuçları önlemeye çalışmaktır ancak bilinen kesin bir tedavi yöntemi de yoktur. Son yıllardaki gelişmeler her ne kadar bu hastalıkların patofizyolojisine ışık tutsalarda bu hastalıkların patofizyolojisini açıklayacak yeni patogenetik mekanizmalara gerek duyulmaktadır. Eritroid, miyeloid ve/veya megakaryositik serilere ait hücrelerin sitokin bağımlı ya da sitokine aşırı duyarlı olarak kalıcı artışı izlenir (2). İlk defa Damashek 1951 yılında kronik miyeloproliferatif

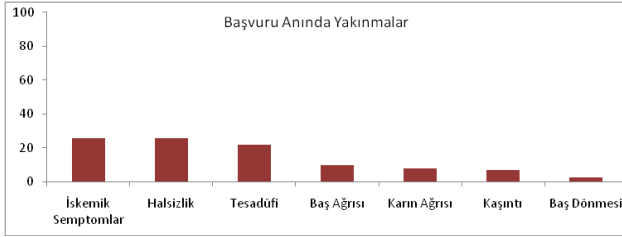
hastalık terimini ortaya koymuş bu hastalık altında Polisitemia Vera (PV), Primer Myelofibrozis (PMF), Kronik Myelositer Lösemi 'yi (KML) ve eritrolösemiye tarif etmiştir (3). 61 yıl önceki bu sınıflamaya daha sonra Esansiyel Trombositoz (ET) gibi çeşitli hastalıklar eklenmiş veya çıkarılmıştır. En son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılında yaptığı sınıflamada kronik miyeloproliferatif hastalıklar terimini Kronik Miyeloproliferatif "Neoplaziler" terimiyle değiştirmiştir (4).

Son yıllarda moleküler ve genetik alanlarında görülen gelişmeler hastalığın tanısını koymada kolaylıklar getirmiş ve tedaviyi yönlendirmede de önemli kazançlar sağlamıştır. Ancak yine de lösemik dönüşüm ve kemik iliği fibrozisini tam olarak önleyebilecek bir tedavi yoktur. DSÖ 2008 yılında Miyeloid Kanserler Sınıflamasını geliştirmiştir. Çalışmamızın dahil olduğu hastalıklar grubu, kronik miyeloid hastalık/neoplaziler alt başlığı altında Philadelphia (Ph) (-) olan hastalıklardır.

Yazışma Adresi: Aslıhan Şaylan, N E University Meram Medical Faculty, Histology and Embryology Department, Konya Turkey

e posta: aasli.aasli@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.08.2014 Yayına Kabul Tarihi: 23.09.2014



**Şekil 1.** Hastaların başvuru anında yakınmaları

Bunlar PV, ET, PMF'dir. EÜTF (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi) Hastanesi Hematoloji Polikliniğine ayakta başvuran Ph (-) KMPN hastalarının yaş, cins, fizik muayene bulguları, tromboz hikayesi ve hastalıkla ilgili tedavileri gibi değerlerini geriye yönelik inceledik ve mevcut verileri elde ettik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2012 yılları arasında Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde Ph(-) KMPN tanısı ile izlenmekte olan ve DSÖ kriterlerini karşılayan 18 yaş üstü 114 hasta (39 PV, 23 PMF, 52 ET tanılı) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan hastaların DSÖ kriterlerine uygunluğu doğrulandı. İlk tanı sırasındaki yaş, cinsiyet, başvuru yakınması, klinik ve laboratuvar bulguları (lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, ferritin, eritropoetin düzeyleri, sitogenetik ve moleküler incelemeleri hematoloji poliklinik hasta takip programı taranarak kaydedildi.

## Değerlendirme

Çalışmada değerlendirmeye alınan veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Sonuçlar sayı yüzde tabloları ve ortalama standart sapma istatistikleri ile özetlendi.

## BULGULAR

Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında izlenmekte olan, 2008 DSÖ kriterlerine göre tanı alan 114 MPN hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 58'si (%49.1) kadın, 56'sı (%50.9) erkekte tanı anında ortalama hasta yaşı 52, en genç hastanın yaşı 18 iken en yaşlı hastamızın yaşı 79 olarak saptandı. Standart sapmamız ise  $\pm 13.4$  olarak belirlendi. Başvuru anında hastaların semptomları incelendiğinde %25.4 'ünün yani 29 hastanın iskemik semptomları ile (görme kaybı, parezi, Budd-Chiari sendromu, arteriyel trombozlar gibi) yine %25.4 'ünün halsizlik, %9.7 'sinin baş ağrısı, % 8.7 'sinin karın ağrısı, %7.01 'inin kaşıntı, %2.6 sının baş dönmesi %21.9 'unun ise tesadüfen yapılan tetkikler ile tanı aldığını

**Table 1.** Hasta sayısı ve splenomegali

Tanı	Hasta Sayısı (n)	Splenomegali %	Tromboz %
ET	52	61,5	23
PV	39	66,6	33,3
MF	23	73,6	8,6

saptadık (Şekil 1). Hastalarımızın tanı anında yapılan fizik muayenelerini değerlendirdiğimizde hastaların %43 'ünde splenomegali vardı, %57 'inde ise splenomegali saptanmadı. Tanı gruplarına göre splenomegali oranlarımız şu şekilde bir dağılım göstermiştir. ET hastalarının %61.5 'i, PV hastalarının % 66.6'sı, MF hastalarının %73.6'sının splenomegalisi olduğu sonucuna vardık. KMPN grubu hastalıkların en önemli komplikasyonlarından biri trombozdur. Hastaların %25.4 'ünde tromboz hikayesi mevcut iken, % 74.6 sında ise tromboz hikayesi yoktu. Tanı gruplarına göre ET 'u olan vakaların %23'ünde ,PV hastalarının %33.3 'ü, MF hastalarının ise %8.6 'sında tromboz hikayesi vardı (Tablo 1). 114 hastanın tanı anında ortalama lökosit sayısı  $11.163 \times 10^6/\mu\text{L}$ , ortalama trombosit değeri  $901.336/\mu\text{L}$ , ortalama hemoglobin değeri  $13.8 \text{ g/dl}$ , hematokrit değeri ise %43.1 olarak saptandı. Hastaların %56'sında Jak-2 V617F heterozigot pozitif, %2'sinde homozigot pozitif ve %42 sinde ise negatif saptandı (Tablo 2). Kemik iliği hücre yoğunluğu (KİHY); oranlarının, % 67.5'i hiperselüler, %32.5'i ise normoselüler olarak rapor edildiğini görüyoruz. Retiküler lif derecesi (RLD) oranları Tablo 3 de görüldüğü gibidir.

Tedavi açısından ise çalışmaya aldığımız hastalarımızda şu sonuçlara ulaştık. ET tanılı 52 hastamızın 18'i (%34.6) aneuralide, 26'sı (%50) hidroksiüre, 8'i (%15.4) de asetilsalisilik asit tedavilerini tekil olarak ya da birlikte veya diğer tedaviler ile kombine halde kullanmaktaydı. ET'de kombine ilaç kullanımları olarak; asetilsalisilik asit ve aneuralid kullanan 2 (%3.8) hasta, hidroksiüre ve interferon kullanan 2 (%3.8) hasta hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kullanan 1 (%1.9) hasta, aneuralide ve warfarin kullanan 1 (%1.9) hasta mevcut idi. PV tanılı 39 hastamızın 28'i (% 71 ) hidroksiüre, 5'i ( 12.8) asetilsalisilik asit 'i tekli yada diğer ilaçlarla kombine halde kullanmaktaydı. İFNa (interferon alfa), aneuralide, warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, flebotomiyle ise 1 'er (%2.5) hasta tedavi edilmekteydi. PV'da kombinasyon tedavileri incelendiğinde hidroksiüre ve aneuralide 3 (%5.7) hasta, hidroksiüre ve asetilsalisilik asit 3 (%5.7) hasta ve hidroksiüre ve düşük molekül ağırlıklı heparin 1 (%2.5) hasta olarak karşımıza çıkmaktadır. PMF tanılı olan hastalarımızın 16'sı (%69.5) hidroksiüre, 5'i (%26.2) aneuralide, 1'i (%4.3) asetilsalisilik asit kullanmaktaydı bu grupta yalnızca bir hastamız hidroksiüre ve asetilsalisilik asit kombinasyon tedavi almaktaydı .

**Table 2.** The results of motility parameter (percents of A+B type motility). Our results reveal that there is no any significant difference between groups according to studied distances (Ga and Gb) from radiation source. B Bar representative of table 2A.

Tanı	(n)	Jak-2 Heterozigot %	Jak-2 Homozigot %	Jak-2 Negatif %
ET	52	36,5	1,9	61,5
PV	39	84,6	2,6	12,8
MF	23	61	4,3	34,7

**Table 3.** Retiküler Lif Derecesi Oranları

RLD	Sıklık	Oran %
0	21	18,4
1	34	29,8
2	24	21,1
3	22	19,3
4	13	11,4
Toplam	114	100

## TARTIŞMA

KMPN'ler defektif miyeloid hücre regülasyonunun izlendiği bir grup kök hücre hastalığının ortak adıdır. Hastalığın moleküler patogenezi aslında karışıktır ve araştırılması gereken bir çok nokta mevcuttur hedefe yönelik tedavilerin geliştirilememiş olmasının önündeki en büyük engel de belki de bu durumdur. Kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında yaşam süresinde hafif bir azalma görülür. MPN grubu hastalıkların tanısını koymak için moleküler ve genetik testler, kemik iliği biopsisi ve DSÖ'nün belirttiği tanı kriterleri ile mutlaka kullanılmalıdır aksi halde bazı süreçleri reaktif proseslerden ayırtmak zor olabilir.

KMPN grubu hastalıkların tanı anında başvuru semptomları literatürde; yorgunluk %81, kaşıntı %52, gece terlemeleri %49, kemik ağrıları %44, ateş %14, kilo kaybı ise %13 olarak belirtilmiştir (5). Bizim elde ettiğimiz veriler ise literatürle uyumsuz olarak, hastaların %25,4 'ünün yani 29 hastanın iskemik semptomlar ile (görme kaybı, parezi, Budd-Chiari sendromu, arteryel trombozlar gibi), yine %25,4 ünün halsizlik (yorgunluk), %9,7 'sinin başağrısı, %8,7 'sinin karın ağrısı, %7,01 'inin kaşıntı, % 2,6 sının baş dönmesi %21,9 'unun ise tesadüfen yapılan tetkikler ile tanı aldığını saptadık. Bu bulguların rastlantısal olduğunu düşünmekteyiz.

KMPN 'lerin önemli bir fizik muayene bulgusu olan splenomegali PV'da 39 hastamızın %66'sında, ET'lu 52 hastamızın % 61'inde, 23 MF hastamızın %73 'ünde splenomegali vardı. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Xin CH ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmaya göre PV 'da splenomegali oranını % 61,9 olarak belirtmişler (6). Varki ve ark. nın 1983 yılında yaptığı çalışmada 88 PMF hastasında splenomegali oranı %89 olarak belirtilmiştir bu oran bizim sonuçlarımıza göre daha yüksek saptanmakla birlikte hasta sayısının fazla olmasına bağlanabilir. ET 'da ise %50 oranında bildirilen splenomegali oranının bizim bulduğumuz oranların altında olduğunu gördük (7). Tromboz oranları; ET 'da Chistolini A ve ark.nın yaptığı bir çalışmada %9, Bellucci S ve ark.nın yaptığı çalışmada ise %29 oranında saptanmıştır biz bu oranı %23 olarak literatürle uyumlu olabilecek şekilde saptadık (8,9). PV hastalarımızın %33,3 'ünde saptadığımız tromboz oranı Xin CH ve ark. nın 71 hastalık grubunda %47,8 olarak rapor edilmiş olmakla birlikte literatürde daha düşük oranlarda bildirilmiştir (6). MF hastalarımızın ise %8,6 'sında tromboz hikayesi vardı Barbui ve ark.nın çalışmasında bu oran %7,2 olarak belirtilmiştir (10).

Jak-2 pozitifliği PV hastalarımızda %87,2 idi, Pardanani A ve ark. bu oranı 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada %95 olarak belirtmişlerdir bizim oranlarımızın daha düşük olması laboratuvar bağımlı olabilir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada ET'da Jak-2 pozitifliği oranı %41 olarak belirtilmiş (10) bizim çalışmamızda ise bu oran %37,4 olarak saptandı. Bu verimizin literatürle uyumlu olduğunu saptadık. MF hastalarımızın %65,3 ünde Jak-2 pozitifliği saptadık bu veri Jones AV ve ark.nın

yaptığı çalışmada %43 olarak saptanmıştır. Literatürde diğer çalışmalar incelendiğinde bu oranın en yüksek %57 olduğu dikkat çekmektedir.

Biz çalışmamızda bazı verilerin literatürle uyumlu bazılarının ise uyumsuz olduğunu gördük. Bu durumun genetik tetkiklerin yıllar içinde gelişmesi ve bunların yapıldığı laboratuvarların standardize edilmemiş olmasına bağlanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca tanı anında semptomların çalışmamız ile diğer çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermesi ırksal farklılıkların hastalıkların farklı semptomlar ile ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;29(5):573-82
2. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6:372-5
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
4. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109(1):68.
5. Xin CH, Xu JQ, Sui JR, Wang XL. Analysis on 71 patients with polycythemia vera. 2012;20(3):667-70.
6. Hoffman R, Furie B, McGlave P, Silberstein L, Shattil S, Benz E, Heslop H. Hoffman Hematology Basic Principles and Practice 5.th edition Elsevier
7. Chistolini A, Mazzucconi MG, Ferrari A, et al. Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients. *Haematologica* 1990;75(6):537
8. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986;58(11):2440.
9. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood* 2010;115(4):778-82.
10. Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106(6):2162-8.