

Bir Relaps Akut Non-Lenfositler Lösemi Olgusunda İnverson 16 ve Trizomi 22 Sitogenetik Anomalilerinin Birlikteliği

Co-occurrence of Inversion 16 and Trisomy 22 Cytogenetic Abnormalities in a Relapse Phase Acute Non-Lymphocytic Leukemia Case

Dr. Salih KOZAN,^a
Dr. Ömer ATEŞ,^b
Dr. Şefik GÜRAN,^b
Dr. Muhterem BAHÇE,^a
Dr. Cengiz BEYAN^c

^aTıbbi Genetik BD,
^bTıbbi Biyoloji AD, ^cHematoloji BD,
GATA Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 29.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şefik GÜRAN
Gülhane Askeri
Tıp Akademisi Komutanlığı,
Tıbbi Biyoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sefguran@yahoo.com

ÖZET Akut non-lenfositler lösemi olgunlaşmamış kemik iliği prekürsör hücrelerinin kemik iliğinde, periferik kanda aşırı birikimi ile karakterize bir hastalık tablosudur. Burada inverson 16 ve trizomi 22 sitogenetik anomalileri saptanan 23 yaşında akut non-lenfositler lösemi tanısı almış bir bayan olgu sunulmaktadır. Bilindiği gibi inverson 16 akut myeloid lösemi M4 subtipi ile ilişkilendirilmektedir. Kötü prognozu gösteren trizomi 22 akut myelositer lösemi olgularında genellikle inverson 16 ile birlikte saptanmaktadır. Olgumuz iki yıl önce ilk tanı evresinde idarubisin ve sitozin arabinosid ile tedavi edilmiştir. Onaltı ay sonra relaps evresinde inverson 16 ve trizomi 22 sitogenetik anomalileri saptanmıştır. İdarubisin ve sitozin arabinosid tedavisi sonrasında olgumuzda blastik hücre oranı %9.8 olmuş ve miyelosüpresyon gelişmiştir. Bu bulgu lösemi olgularında ilk tanı ve tedavinin takip evrelerinde prognozun tahmin edilmesi yönünden detaylı sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi; trizomi; rekürrens; kromozomal anomaliler; inverson, kromozom

ABSTRACT Acute non-lymphocytic leukemia is characterized by excessive accumulation of immature non lymphocytic bone marrow precursor cells in the marrow itself, and in peripheral blood. Here, a 23 year-old female patient with acute nonlymphocytic leukemia with inversion 16 and trisomy 22 cytogenetic findings is presented. As known, inversion 16 is generally related to acute myeloid leukemia M4 subtype. Trisomy 22 which represents poor prognosis is generally reported with inversion 16 in acute myeloid leukemia. Our case was treated with idarubicin and cytosine arabinoside at her initial diagnosis phase two years ago. In the relapse phase, trisomy 22 and inversion 16 was found sixteen months later. After the idarubicin and cytosine arabinoside treatment, blast cell ratio was found to be 9.8% and myelosuppression occurred. This finding represents the necessity of detailed cytogenetic and molecular cytogenetic analyses in leukemia cases in initial diagnosis and treatment phases for predicting the prognosis.

Key Words: Leukemia, myeloid, acute; trisomy; recurrence; chromosome aberrations; inversion, chromosome

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(6):2037-40

Akut non-lenfositler lösemi (ANLL) terimi myeloid diziyi ilgilendiren olgunlaşmamış hücrelerden köken alan akut hematolojik maligniteleri ifade eder. ANLL erişkinlerde en yaygın görülen akut lösemi tipi olup, görülme sıklığı yaklaşık olarak yüzbinde 3-5 olgudur.¹

Akut lösemilerin sınıflaması geleneksel olarak hakim hücrenin morfolojik özelliklerine dayanılarak yapılmaktadır. Akut lösemilerin morfolojik özellikleri ile sitogenetik anormalliklerin paralellliği akut lösemiler için

Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflama sisteminin geliştirilmesini olanaklı kılmıştır.²

Bu olgu raporunda relaps ANLL tanısı konularak tedavi edilen bir olguda tespit edilen inversiyon 16 ve trizomi 22 sitogenetik anomalileri birlikteliğinin tedaviye yanıt ve prognozla olan ilişkisi mevcut literatürün ışığında tartışılmaktadır.

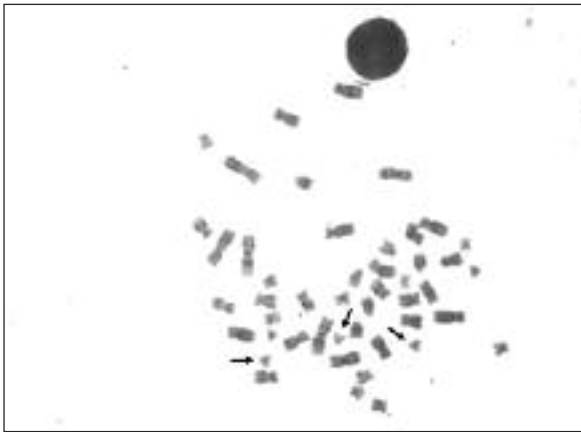
OLGU SUNUMU

Relaps ANLL tanısı ile kliniğimize sevk edilen 23 yaşında bayan hasta yatırıldı. Olgunun kliniğe yatışında aktif yakınması yoktu. İki yıl önce halsizlik, iştahsızlık, kollarda ve bacaklarda morarma, boyunda şişlik yakınmaları olmuş ve bu nedenle araştırıldığı bir başka merkezde ANLL-M2 veya ANLL-M4 ile uyumlu ANLL tanısı konulmuştu. Pansitopenisi bulunan olgunun akım sitometri incelemesinde blastik hücrelerin %70-80'i myeloperoksidaz+, %20'si CD 34+ olup; CD1a, CD3, CD20 ve TdT ile immünreaktivite saptanmadığı rapor edilmişti. İdarubisin 12 mg/m², üç gün süre ile IV + sitozin arabinozid 100 mg/m², yedi gün süre ile CIV şeklinde bir kez remisyon indüksiyon kemoterapisi ve remisyon sağlandıktan sonra da yüksek dozda sitozin arabinozid 3 g/m², 1., 3., 5. gün IV ile üç kez konsolidasyon kemoterapisi uygulanmıştı. Tedavi sonrası düzenli kontrolleri yapılan olgu geç dönemde relaps gelişmesi ve kardeş vericilerinin olması nedeni ile remisyon indüksiyon kemoterapisi ve sonrasında allojeneik kemik iliği nakli yapılması önerilerek merkezimize sevk edilmişti. Tam kan sayımında lökosit sayısı 2600/mm³, hemoglobin 9.5

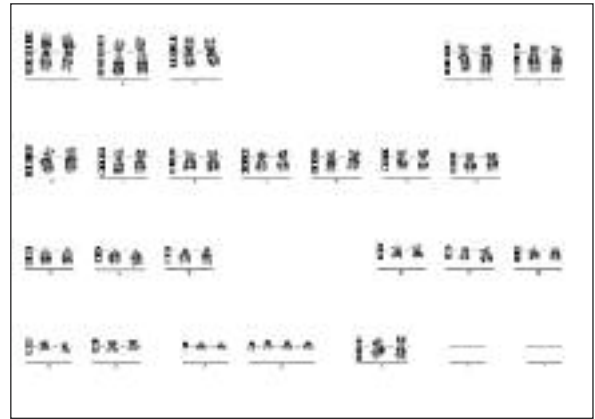
g/dl, hematokrit %28.8 ve trombosit sayımı 45000/mm³ idi. Periferik yayma incelemesinde %4 blast olan olgunun kemik iliği tama yakın şekilde blastik hücreler ile infiltre idi. Olguda takip evresinde alınan heparinize kemik iliği örneği olgudan bilgilendirilmiş onam formu alınarak standart yöntem ile sitogenetik olarak çalışıldı ve bantlandı.^{3,4} Değerlendirme ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) protokolüne göre yapıldı.⁵ FISH (Flöresan in situ hibridizasyon) analizinde Vysis LSI CBFb Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe kullanılarak üretici firmanın protokolü uygulandı (Vysis, Downers, Grove Il).⁶ Kemik iliği materyalinden yapılan sitogenetik incelemede GTG-bantlama tekniği ile 47,XX,+22[17]/46,XX[3] olarak bulundu (Şekil 1). Kemik iliği materyalinden yapılan loküs spesifik FISH incelemesinde %10 nükleusta inv(16) tespit edildi (Şekil 2). Hastaya idarubisin 12 mg/m², üç gün süre ile IV + sitozin arabinozid 1.000 mg/m², yedi gün süre ile IV remisyon indüksiyon kemoterapisi uygulandı. Remisyon indüksiyon kemoterapisi sonrası myelosupresyon gelişen ve üç hafta sonra kan değerleri tekrar normale dönen olguda ilk tedavi sonrası kemik iliği blastik hücre oranı %9.8 olarak saptandı. Olguya mitoxantron, etoposid ve cytarabin kemoterapisi uygulanması planlanmış olup halen izlemi devam etmektedir.

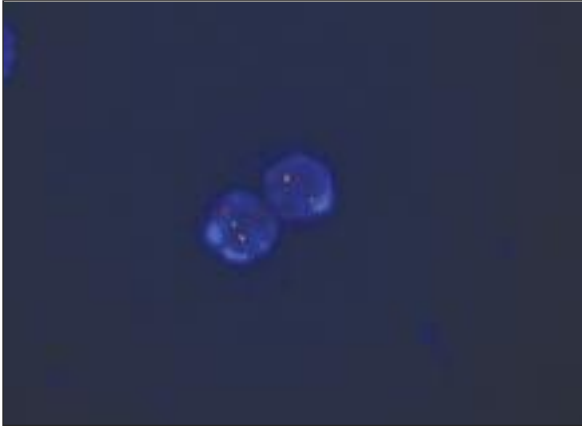
TARTIŞMA

ANLL'li olgularda bantlama teknikleri kullanılarak kemik iliğinden inceleme yapıldığında yeni tanı



ŞEKİL 1: Olguda saptanan trizomi 22 sitogenetik bulgusu (metafaz ve karyotip)





ŞEKİL 2: Olguda saptanan inversiyon 16 FISH analiz bulgusu.

alan olguların yaklaşık olarak %50'sinde kromozomal anormallikleri tespit edebilmek mümkündür. Daha yeni tekniklerin kullanımı ile sitogenetik anormalliklerin tespiti olasılığı %85'e kadar yüksekmektedir.⁷

ANLL'li olgularda sitogenetik bulgular, sınıflamada kullanımlarına ek olarak prognoz ile de paralellik gösterir. Büyük olgu serilerinde t(8;21), inv(16) ve t(15;17) olan olgularda tedaviye cevap ve remisyon süresi oldukça iyi düzeylerde bulunmuştur. Normal karyotip orta derecede prognoza sahip iken, tüm diğer karyotipik anormallikler daha düşük cevap oranlarına ve daha kısa remisyon sürelerine eşlik etmektedirler.⁸

Kromozomal translokasyonların yanı sıra, ANLL'li hastalarda spesifik kromozomların fazlalığı veya kaybı da görülmektedir. Farklı sıklıklarda olmakla beraber her kromozomda bu tip anormallikler görülebilmektedir. En yaygın anormallikler trizomi 8 (%13), kromozom 7'de delesyon (%9) ve kromozom 5'de delesyondur (%6).⁷

İki ayrı çalışmada inv(16) veya t(16;16) ANLL-M4'lü olgular arasında %23 sıklıkta rapor edilmiştir.^{7,9} inv(16) veya t(16;16)'lı olgular intensif kemoterapiye iyi cevap verirler.^{8,9} Bir çalışmada tedavi edilen hastaların %78'inde tam remisyon ge-

lişmiştir. Tam remisyon gelişen hastaların ortalama sağkalımı bu kromozomal anormalliğe sahip olmayanlara göre anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur.⁹

Trizomi 22 sıklıkla inversiyon 16 ve eşdeğerlerine eşlik eden bir anormallik olup, trizomi 22'nin tek başına varlığı tartışmalıdır.^{10,11} Eozinofili ile seyreden ANLL-M4'lü olgularda çok sık olarak inversiyon 16 eşlik eder iken trizomi 22'li olgularda eozinofili görülmez.⁹ Trizomi 22 eşlik ettiği zaman inversiyon 16'lı olgularda merkezi sinir sistemi relapsı riski artmaktadır.¹² İnversiyon 16'ya eşlik eden trizomi 22 prognoz daha kötü olmasına sebep olmaktadır.¹³

Tüm bu literatür bilgilerinin ışığında klinik seyir incelendiğinde olgumuzun iki yıl önceki primer tanısının inversiyon 16 bulunan ANLL-M4 olması çok büyük olasılıktır. Sadece intensif olmayan standart kemoterapi protokolleri uygulanan ve allojenik kemik iliği nakli yapılmayan olgumuzda remisyon süresinin iki yıl gibi uzun olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Hastalığın doğal seyri esnasında veya ilk kemoterapiler esnasında uygulanan DNA topoizomerez II inhibitörleri ile ilişkili olarak trizomi 22 sekonder bir kromozomal anormallik olarak meydana gelmiş ve relaps oluşmasından ve relaps ANLL için uygulanan remisyon indüksiyon kemoterapisine beklenen iyi yanıtın sağlanamamış olmasından sorumlu olmuş olabilir. Şüphesiz olguda ilk tanı esnasında sitogenetik ve moleküler sitogenetik incelemelerin tatbik edilememiş olması tüm bu düşüncelerin spekülasyondan öteye gidememesine yol açmaktadır.^{14,15}

Sonuç olarak, ANLL'li olgularda gerek tanı aşamalarında, gerekse klinik takipler esnasında remisyon sonrası tedavi kararlarının daha uygun olarak verilebilmesi ve hastanın prognostik durumunun daha iyi öngörülebilmesi için sitogenetik ve moleküler sitogenetik incelemelerin dikkatli ve ayrıntılı bir şekilde uygulanması önemli gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):379-90.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(4):620-5.
3. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Hum Pathol* 1981;12(6):540-9.
4. Nevruz O, Güran Ş, Beyan C, İfran A, Tunca Y, Kaptan K, et al. [The role of secondary chromosomal abnormalities in the progression of chronic myeloid leukemia cases]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(2):174-7.
5. Shaffer LG, Tommerup N. Numerical chromosome abnormalities. *ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. 3rd ed. Basel: S. Karger Publishers; 2005. p.55-8.
6. Güran S, Bahçe M, Beyan C, Korkmaz K, Yalçın A. P53, p15INK4B, p16INK4A and p57KIP2 mutations during the progression of chronic myeloid leukemia. *Haematologia (Budapest)* 1998;29(3):181-93.
7. Rowley JD, Golomb HM. The Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia: a prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. Chicago, Illinois, USA, September 2-7, 1982. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;11(3):249-360.
8. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58(18):4173-9.
9. Larson RA, Williams SF, Le Beau MM, Bitter MA, Vardiman JW, Rowley JD. Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and inv(16) or t(16;16) has a favorable prognosis. *Blood* 1986;68(6):1242-9.
10. Grois N, Nowotny H, Tyl E, Krieger O, Kier P, Haas OA. Is trisomy 22 in acute myeloid leukemia a primary abnormality or only a secondary change associated with inversion 16? *Cancer Genet Cytogenet* 1989;43(1):119-29.
11. Wong KF, Kwong YL. Trisomy 22 in acute myeloid leukemia: a marker for myeloid leukemia with monocytic features and cytogenetically cryptic inversion 16. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;109(2):131-3.
12. Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Iwabuchi A, Ito H, Toyama K. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia with inv(16)(p13q22). *Leukemia* 1988;2(6):398-9.
13. Johansson B, Mertens F, Mitelman F. Secondary chromosomal abnormalities in acute leukemias. *Leukemia* 1994;8(6):953-62.
14. Ratain MJ, Rowley JD. Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II: from the bedside to the target genes. *Ann Oncol* 1992;3(2):107-11.
15. Megonigal MD, Cheung NK, Rappaport EF, Nowell PC, Wilson RB, Jones DH, et al. Detection of leukemia-associated MLL-GAS7 translocation early during chemotherapy with DNA topoisomerase II inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(6):2814-9.