

Kanser Tedavisi Sonrası Gelişen İki İkincil Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Two Secondary Acute Lymphoblastic Leukemia Cases Developed After Cancer Treatment: Case Report

Ali Hakan KAYA,^a
Gökçe Kübra TAŞKIN,^a
Sinem CİVRİZ BOZDAĞ,^a
Emre TEKGÜNDÜZ,^a
Fevzi ALTUNTAŞ^{a,b}

^aHematoloji Kliniği ve
Kök Hücre Nakli Merkezi,
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bHematoloji BD,
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 01.04.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ali Hakan KAYA
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği ve
Kök Hücre Nakli Merkezi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.alihakan@gmail.com

ÖZET Tedavi ilişkili lösemiler, tüm lösemilerin yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Malignite tedavisine ikincil olarak gelişen kanserler, genellikle akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Nadir de olsa akut lenfoblastik lösemi (ALL)'nin tedavi sonrasında geliştiği literatürde belirtilmiştir. Bu olgularda sitogenetik anomali olarak 11q delesyonunun eşlik ettiği gözlenmiştir. Diğer sitogenetik anomalilerin, özellikle philadelphia (Ph) kromozomunun eşlik ettiği ALL vakalarına oldukça nadir rastlanmaktadır. Bu yazıda, ileri evre epitelyal over kanseri tedavisinden sonra remisyonda izlenirken 14 ay içinde Ph kromozomu pozitif ALL tanısı almış bir olgu ile, germ hücreli testis tümörü tedavisinden 33 ay sonra yine remisyonda izlenirken sitogenetik olarak normal karyotip ile prezente olan bir standart risk ALL olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Philadelphia kromozomu; antineoplastik birleşik kemoterapi protokolleri; prekürsör hücreli lenfoblastik lösemi-lenfoma

ABSTRACT The treatment related leukemia forms 10-20% of all cases of leukemia. Acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome, are the commonly diagnosed secondary hematological malignancies after cancer treatment. However, there are only a few case reports of secondary acute lymphoblastic leukemia (ALL). 11q deletion has been the mostly found cytogenetic anomaly in these reports. Other cytogenetic anomalies, especially philadelphia (Ph) chromosome is presented extremely rare. In this paper, we present a patient diagnosed as Ph chromosome positive ALL diagnosed in remission fourteen months after the treatment of advanced stage epithelial ovarian cancer and a patient diagnosed as ALL with normal karyotype, 33 months after treatment of germ cell testicular tumor.

Key Words: Philadelphia chromosome; antineoplastic combined chemotherapy protocols; precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(2):182-5

G ünümüzde, hematolojik ve solid kanserlerin tedavisindeki gelişmelerle uzun süreli sağkalım oranları elde edilebilmiştir. Bu durum, tedavi ilişkili ikincil kanserlerde ise bir artışa sebep olmuştur. Yapılan çalışmalarda birincil kanser sonrası ikincil kanser gelişim riski 20 yılda %8-12 arasında saptanmıştır.¹⁻³ İkincil kanserler içerisinde en sık gözlenen kanser ise akut lösemilerdir.⁴ Kemoterapi ve/veya radyoterapi ikincil lösemi gelişiminde suçlanan ana etkenlerdir.⁵ Tedavi ilişkili ikincil miyeloid neoplazilerinin, tüm akut miyeloblastik lösemi (AML) vakalarının %10-20'sini oluşturduğu gözlenmiştir.⁶ Ancak literatürde az sayıda tedavi ilişkili akut

doi: 10.5336/caserep.2013-37455

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

lenfoblastik lösemi (ALL) vakaları bildirilmiştir.⁷ Bu konuda rapor edilen en geniş seride tedavi ilişkili ALL vakalarının, tüm ALL vakalarının %1,2'sini oluşturduğu gözlenmiştir.⁸ Bu nadir lösemi tipinde çoğunlukla 11q23 anomalisinin eşlik ettiği saptanmıştır.⁹ 11q23 anomalisi saptanmayan tedavi ilişkili ALL olgu raporları kısıtlıdır.

Biz de bu olgu sunumunda, over kanseri ve germ hücreli testis tümörü tanısı alan ve takipte tedavi ilişkili ikincil akut lenfoblastik lösemi gelişen iki olgumuzu özetledik.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Elli sekiz yaşında kadın hasta, Mart 2011 tarihinde evre 4 malign epitelyal over kanseri (Akciğer metastazı+peritonitis karsinomatoza) tanısı almış ve 6 kurs karboplatin/paklitaksel tedavisi verilmiş. Tedavi sonrası kontrolünde tam remisyona elde edilmiş. Takibinde Mayıs 2012 tarihinde yapılan hemogramda wbc: 37 000 (10³/mL), lym: 24 000 (10³/mL), hgb: 12,1 (g/dL), plt: 214 000 (10³/mL) saptanması üzerine hematoloji polikliniğimize yönlendirilen hasta servise yatırıldı. Yapılan periferik yaymada lenfoid karakterde blastik hücre görülmesi üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi değerlendirmede %80 lenfoid karakterde blast saptandı. Kemik iliği aspirasyonundan gönderilen akım-sitometride CD10 %85, CD19 %90, CD20 %40, CD22 %42, CD34 %85 pozitif saptandı ve B-ALL tanısı kondu. Yaşı ve performansı göz önüne alınarak hastaya hyper-CVAD kemoterapi protokolü başlandı. Kemik iliği örneğinden bakılan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) değerlendirmesinde t(9,22) p190 pozitif (1,37), t(4;11) negatif, t(8;14) negatif saptanması üzerine PH+B-ALL olarak kabul edildi ve devam eden kemoterapisine imatinib eklendi. Tutulum açısından yapılan lomber ponksiyon ve kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde hastalık tutulumuna ait bulgu saptanması üzerine imatinib kesilerek yerine dasatinibe geçildi. Metotreksat (MTX) ve sitozin arabinosid (ARA-C) ile intratekal tedavi verildi. Kemoterapi protokolünün hyper CVAD/ARA-C/MTX kolları sonrası yapılan hastalık değerlendirmesinde

hematolojik ve moleküler tam remisyonda olarak kabul edildi. Hasta allojenik kök hücre nakli olmak istemediği için mevcut kemoterapi rejimi ile tedavisine devam edildi. Hyper-CVAD/ARA-C/MTX tedavisi toplamda 8 kurs verilen hasta hematolojik ve moleküler tam remisyonda olarak kabul edildi. Haziran 2013'te hastaya idame tedavisi verildi ve poliklinik takibine alındı.

OLGU 2

Elli altı yaşında erkek hastaya Ağustos 2010 tarihinde testis tümörü-seminom evre 2 tanısı konulmuş ve toplam 4 kurs bleomisin/etoposid/sisplatin (BEP) kemoterapi rejimi ve radyoterapi uygulanmış. Yapılan tedavi sonrası tam remisyonda takip edilen hasta Mayıs 2013 tarihinde burun kanaması ile acile başvurmuş. Yapılan hemogramda wbc: 730 (10³/mL), lym: 460 (10³/mL), hgb:10,7 (g/dL), plt: 22 000 (10³/mL) saptanması üzerine hasta acilde değerlendirildi. Yapılan periferik yaymada lenfoid karakterde blastik hücre görülmesi üzerine hasta servise yatırıldı ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi değerlendirmede %50 lenfoid karakterde blast saptandı ve kemik iliği aspirasyonundan gönderilen akım-sitometride CD10 %74, CD19 %40, CD20 %65, CD22 %82, CD79a %19, CD34 %32 pozitif saptanması üzerine B-ALL tanısı kondu. Yaşı ve performansı göz önüne alınarak hastaya hyper-CVAD kemoterapi protokolünden tedavi başlandı. Hastanın PZR ile bakılan t(9,22) p210-p190 negatif, t(4;11) negatif, t(8;14) negatif olarak saptandı. Hyper-CVAD kemoterapisi sırasında febril nötropenik olan hastaya kültürleri alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlandı. Alınan periferik kan kültüründe *Escherichia coli* üremesi olması üzerine antibiyograma göre febril nötropeni tedavisi düzenlendi. Klinik takibinde hastada tiflitis gelişti ve oral alıma ara verilerek paranteral destek tedavisi ile izleme devam edildi. Genel durumu bozulan ve septik şok gelişen hasta, yoğun bakım servisinde yaşamsal destek tedavisine rağmen kaybedildi.

TARTIŞMA

Tedavi almış kanser hastalarında ikincil akut lösemi vakaları gözlenmektedir. İkincil lösemi insidansın-

daki artıştan kanser hastalarında yaygın ve başarılı kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanımı ile sağkalımın artması suçlanmaktadır.¹⁰ Çoğunlukla tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler gözlenmesine rağmen ALL vakaları da gözlenmektedir.^{8,11} Ishizawa ve ark., tedavi ilişkili lösemilerde %12'sinin ALL vakaları olduğunu rapor etmişlerdir.¹²

Hastalara primer kanseri nedeni ile verilen kemoterapi ajanlarının ikincil malignite gelişiminde önemi bilinmektedir. Tedavide alkilleyici ajan veya topoizomeraz inhibitörü kullanımına göre akut lösemi gelişimi farklılık göstermektedir. Topoizomeraz inhibitörü kullanımı sonrası gelişen akut lösemi, bir-üç yıllık latent periyot göstermekte ve sitogenetik anomali olarak 11q23 delesyonu ve translokasyonu gözlenmektedir. Fakat alkilleyici ajan kullanımı sonrası dört-sekiz yıl içinde sitogenetik olarak 5 ve 7. kromozomlarda anomaliler eşlik etmektedir.¹³ Bu ajanlarla tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler ile birlikteliği kanıtlanmış olmakla birlikte ALL vakalarında bu birliktelik tartışmalıdır. İtalyan araştırmacıların geriye dönük olarak inceledikleri 3934 hematolojik kanser hastasının 21'inde akut lenfoblastik lösemi geliştiği ancak bunların sadece beşinin kemoterapi sonrası geliştiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada, tedavi ilişkili AML vakalarının aksine kemoterapi ajanlarının rolünün net gösterilemediği bildirilmiştir.¹³ Ancak tedavi ilişkili ALL vakalarında çoğunlukla 11q23 anomalisinin saptanması kemoterapi ile ilişkisini akla getirmektedir. Ishizawa ve ark. primer kanser tedavisi nedeni ile kemoterapi almış ve sonrasında

ALL gelişmiş olan altı vakanın hepsinde MLL gen rearanjmanı saptamışlardır.¹² Bloomfield ve ark. da 11q23 anomalisi olan hastalarda sekonder ALL gelişiminin daha fazla olduğu rapor etmişlerdir.⁹ 11q23 anomalisi dışındaki sitogenetik anomalilerin çok daha nadir olduğu gözlenmiştir. GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto) grubunun yaptıkları geriye dönük araştırmada ise taranan 3934 ALL vakalarından tedavi ilişkili ALL olan vakaların sadece üçünde Philadelphia kromozomu gösterilmiştir.⁸

Biz bu olgu sunumunda, karboplatin/paklitaksel tedavisi alan ve tedavi sonrası 14. ayda Ph(+) ALL tanısı alan over kanseri vakası ile BEP kemoterapisi sonrası 33. ayda ALL tanısı alan testis tümörü-seminom vakasını sunduk. Over kanseri nedeni ile paklitaksel/karboplatin tedavisi almış hastalarda olgu sunumu şeklinde tedavi ilişkili miyelodisplazi ve AML vakaları bildirilmektedir.¹⁴ Ancak bu tedavi sonrasında bilgimiz dahilinde rapor edilmiş olan Ph+ALL vakası yoktur. Diğer vaka da literatürde çok sayıda bildirilmiş olan normal karyotipin eşlik ettiği bir ALL vakasıdır.

Sonuç olarak, solid veya hematolojik kanserler sonrası kemoterapi almış olan hastalarda ALL gelişebildiği gözlenmektedir. Kemoterapi ilişkisi net gösterilemese de kromozom anomalilerinden en sık olarak 11q23 anomalisinin eşlik ettiği saptanmıştır. Ancak bizim vakalarımızda olduğu gibi, diğer sitogenetik anomaliler ile seyreden ALL vakaları oldukça nadirdir.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7. London: International Agency for Research on Cancer; 1987. p.40-6.
2. Miké V, Meadows AT, D'Angio GJ. Incidence of second malignant neoplasms in children: results of an international study. *Lancet* 1982; 2(8311):1326-31.
3. Perera FP. Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 1997;278(5340):1068-73.
4. Thirman MJ, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(2):293-320.
5. Leone G, Fianchi L, Voso MT. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(6):672-80.
6. Park DJ, Koeffler HP. Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33(3):256-73.
7. Leone G, Voso MT, Sica S, Morosetti R, Pagano L. Therapy related leukemias: susceptibility, prevention and treatment. *Leuk Lymphoma* 2001;41(3-4):255-76.
8. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Annino L, Mele A, Camera A, et al. Acute lymphoblastic leukaemia occurring as second malignancy: report of the GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Br J Haematol* 1999;106(4):1037-40.

9. Bloomfield CD, Archer KJ, Mrózek K, Lillington DM, Kaneko Y, Head DR, et al. 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33(4):362-78.
10. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999;84(10):937-45.
11. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Barutca S, Meydan N, Bolaman Z. Chronic myeloid leukemia following the treatment of rectal adenocarcinoma. *Med Oncol* 2008;25(4): 467-70.
12. Ishizawa S, Slovak ML, Popplewell L, Bedell V, Wrede JE, Carter NH, et al. High frequency of pro-B acute lymphoblastic leukemia in adults with secondary leukemia with 11q23 abnormalities. *Leukemia* 2003;17(6):1091-5.
13. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 2007;92(10):1389-98.
14. Yeasmin S, Nakayama K, Ishibashi M, Oride A, Katagiri A, Purwana IN, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(6):1371-6.