

OLGU BİLDİRİMİ

Tedaviyle İlişkili AML-M4 Gelişen Endometrium Kanserli Bir Olgu*

Erdem ÇUBUKÇU¹, Ender KURT¹, Mutlu KARKUCAK², Ömer Fatih ÖLMEZ¹,
Adem DELİGÖNÜL³, Orhan GÖRÜKMEZ², Nermin KENİ³, Tahsin YAKUT²,
Vildan ÖZKOCAMAN⁴, Osman MANAVOĞLU¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

⁴ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Solid organ tümörlerinde alkilleyici ajanların ve topoizomerazların yaygın kullanılmaya başlanması kanser hastalarının yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak ikincil lösemi insidansını arttırmıştır. Tedavi ilişkili lösemiler tüm lösemilerin yaklaşık %10-20 sini oluşturur. Olgumuz Mart 2008 tarihinde endometrium kanseri tanısı almış olup, sisplatin-doksorubisin-radyoterapi tedavisi sonrası takiplerinde trombositopeni saptandı. Bunun üzerine yapılan kemik iliği materyali değerlendirilmesi sonucunda French American British (FAB) sınıflamasına göre AML M4 tanısı alan olgumuzun kemik iliği materyaline yapılan moleküler sitogenetik (FISH) analizinde de inv 16 pozitif olarak bulularak tanı doğrulandı. Olgumuz, kısa sürede lösemiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Primer malignitenin tedavisi takibinde kısa süre bile olsa hematolojik durumlar dikkatli olarak incelenirse bir çok tedavi bağımlı AML saptanabilir. Sonuç olarak, tedaviyle ilişkili akut lösemilerin 5 ay gibi kısa sürede gelişen ve inv 16 pozitif saptanan endometrium kanserli olgumuz, literatürde nadir görülmesi sebebiyle önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kanser. AML. Kemoterapi.

A Case With Treatment Related AML-M4 Developing Endometrium Cancer

SUMMARY

In solid organ tumors, the increasing use of alkalinizing agents and topoisomerases have increased the incidence of secondary leukemia in connection with extension of the life expectancy of cancer patients. The treatment related leukemia forms 10-20% of all cases of leukemia. Our case was diagnosed with endometrium cancer in March 2008 and during follow up of sisplatin-doxorubisin-radiotherapy treatment thrombocytopenia was detected. Then upon investigation of the bone marrow material our case was diagnosed with AML M4 based on French American British (FAB) classification AML M4 and then the diagnoses was verified after molecular cytogenetic (FISH) analysis conducted on bone marrow material, since inv 16 was positive. Our patient died in a short time because of complications related to leukemia. If after treatment of primary malign tumors the hematologic conditions are monitored carefully, even for a short term, AML might be detected related to various treatments. To conclude, we consider our case to be of importance since acute leukemia has developed with inv 16 positivity within a very short period of five months after treatment, which is a case rarely observed in the literature.

Key Words: Cancer. AML. Chemotherapy.

Geliş Tarihi: 11.03.2011

Kabul Tarihi: 08.07.2011

* Uludağ İç Hastalıkları Günleri 2010 toplantısında bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Erdem ÇUBUKÇU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Bursa, Türkiye
Tel: 0 224 295 13 57
e-mail: erdemcubukcu@uludag.edu.tr

İlk kanser tanısından sonra 20 yıl içinde, ikinci bir kanser gelişme riski yaklaşık %8-12 arasında görülmektedir. Tedavi ile ilişkili kanserler, genellikle akut miyeloid lösemi (AML) olarak karşımıza çıkmakta olup tüm AML'lerin yaklaşık %5-10 sini oluşturur. Sıklıkla Hodgkin's lenfoma (HL), non-Hodgkin's Lenfoma (NHL), akut lenfoblastik lösemi (ALL), multipl myelom, miyeloproliferatif hastalık, meme kanseri, over kanseri ve testis kanseri tedavi sonrasında geliştiği literatürlerde belirtilmiştir^{1,2}.

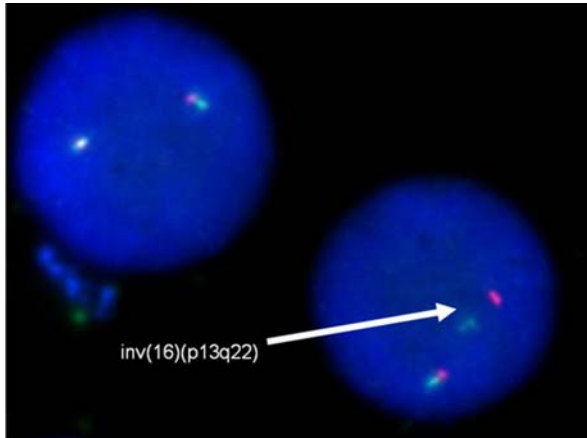
Epidemiyolojik çalışmalarda, busulfan, klorambusil, CCNU, siklofosamid gibi alkilleyici ajanlar veya

epipodophyllotoxins ve antrasiklin gibi topoizomeraz II inhibitörleri da dahil olmak üzere kemoterapinin ve radyoterapinin, tedavi ilişkili lösemi gelişme riskinde artış saptanmıştır³⁻⁵.

İkincil maligniteleri nadir görülen endometrium kanserinin tedavisinde sisplatin-doksorubisin-radyoterapi sık olarak kullanılmaktadır. Burada, sisplatin-doksorubisin kemoterapisi sonrası radyoterapi verilen ve kısa süre sonra lösemi gelişen endometrium kanseri tanılı olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Mart 2008 tarihinde endometrium kanseri tanısı konulan TAH-BSO yapılan 50 yaşındaki bayan olguya operasyondan sonra Doksorubisin (60mg/m²)-sisplatin (50mg/m²) 3 hafta da 1 gün olacak şekilde 6 kür kemoterapi verilmiş ve sonrasında radyoterapi uygulandı. Eylül 2009 tarihinde epistaksis ile şikayeti ile U.Ü.T.F. Onkoloji polikliniğine başvurdu. Yapılan tetkiklerde trombositopeni saptanan olgunun, total ve indirek bilirubin, antitrombosit antikor, indirekt ve direkt coombs'u negatif bulundu. Trombosit desteğine rağmen trombositopenisi düzelmeyen olguya uzamış trombositopenisi nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyon incelenmesinde %39 myeloblast hücreleri bulunan hastanın lösemi panelinde CD13:96.4, CD33: 86.3,CD34:72.2, CD45:95.4, CD117:92.5 ve HLA-DR:85.6 olarak saptandı. Hastaya French-American-British (FAB) sınıflamasına göre AML M4 tanısı koyuldu. Bu dönemde yapılan kemik iliği biyopsisi displazi bulguları ile birlikte sekonder akut myeloblastik lösemi olarak saptandı. Hastanın kemik iliği materyaline konvansiyonel sitogenetik ve t(9;22),t(11q23), t(15;17) t(8;21) ve inv 16 problarıyla moleküler sitogenetik (FISH) analizi yapıldı.



Şekil 1:

Inv(16) (LSI-CBFB) probuyla yapılan interfaz FISH görüntüsü. İnversiyon 16 olan kromozomda kırmızı ve yeşil sinyal ayrı iken normal olan 16 kromozomlarda

sarı (kırmızı ve yeşil birleşimi) yada bitişik kırmızı ve yeşil sinyali gözükmemektedir.

Hastada hücre morfolojisi ve immunoloji markerler incelenerek troid ve megakaryositer seride displazi bulguları saptandı. Myeloblastlarda auer body, sitoplazmik vakuoller, azurofilik granüller mevcuttu. Hastanın kemik iliği materyali yapılan konvansiyonel sitogenetik analizde kültürde üreme olmadığı gözlemlendi. Bunun üzerine yapılan moleküler sitogenetik (FISH) analizinde ise t(9;22), t(11q23), t(15;17) ve t(8;21) translokasyonları saptanmazken, inv 16 % 90 oranında pozitif olarak bulundu (Şekil 1). İmmunfenotipik incelemede CD13, CD33, CD34, CD45, HLA-DR, CD117 yüksek, CD14 ve CD19 ise düşük olarak bulundu. Hastadan çalışılan antitrombosit antikor, indirekt ve direkt coombs negatif saptandı.

Tartışma

İkincil AML, miyelodisplazi gibi başka bir hemetolojik bozukluk zemininde yada sitotoksik ajanlara (radyasyon, toksin, ilaç vb) maruz kalma sonucunda oluşabilir. DNA topoizomeraz II inhibitörler ve alkilleyici ajanlar sebebiyle oluşan tedaviyle ilişkili AML etken nedenine göre farklı özellikleri mevcuttur⁵⁻⁷. Alkilleyici ajan kullanımı sonrasında latent periyod uzundur ve sekonder malignite riski ortalama 3 ile 8 yılda gelişir. Topoizomeraz kullanımı sonrasında ise latent periyod daha kısadır ve 2 ile 3 yıla kadar düşebilir. Alkilleyici ajanlar tarafından indüklenen lösemi genellikle miyelodisplazi önce olurken topoizomeraz II inhibitörleri ile oluşturulan lösemi nadiren miyelodisplazi önce gelir. Alkilleyici ajanlarla indüklenen lösemilerde genellikle 5. ve 7. kromozomların tam yada kısmi delesyonları gözlenirken Epipodophyllotoxins ve diğer DNA Topoizomeraz II inhibitörlerinde ise sıklıkla MLL(11q23) geninin yeniden düzenlenmeleri gözlenmektedir. Taksan grubu kemoterapi ilaçları kullananlarda ise sitogenetik anormali olarak inv(16)(p13q22) saptanmıştır^{1,8-12}.

Hastada tedavide oksorubisin ve sisplatin kullanıldı. Doksorubisin geniş bir yelpazede birçok farklı kanser türünün (lösemi, göğüs kanseri, rahim kanseri, akciğer kanseri vb.) tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. İtotoksik etkisinin en önemli mekanizması, Topoizomeraz II inhibisyonudur. böylece kanser hücrelerinin büyümesi durur. Doksorubisin in vitro ve in vivo çalışmalarda, sıçanlarda karsinojenik, bakteri ve memeli hücrelerinde ise mutajeniktir¹³. Sisplatin DNA çift zincirlerine çapraz bağlanarak DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonunu bozan ağır bir metal olan platin içeren güçlü bir antineoplastik ajandır. Topoizomeraz II inhibitörleri, alkilleyici ajanlar ve sisplatin bileşikleri ile beraber kullanıldıklarında birikmiş DNA hasarı sonucu sekonder lösemiye yol açabilir^{10,14,15}. Sisplatinin in vitro olarak insan hücrele-

Tedaviyle İlişkili AML-M4 Gelişen Endometrium Kanseri

rinde ve in vivo olarak fare kemik iliği hücrelerinde, kromozomal değişikliklere neden olduğu literatürlerde belirtilmiştir¹³. Sekonder lösemilerde inv(16)(p13q22) saptanması ile ilgili çok az literatür bulunmakla birlikte daha çok taksan grubu ilaçların kullanılması ile saptanmıştır¹¹. Bu açıdan Endometrium kanseri olan olgumuz uygulanan Doksorubisin-sisplatin ve radyoterapi sonrası inv(16)(p13q22) bulunan sekonder lösemi gelişmesi literatürlere katkı sağlaması açısından önemlidir.

Sonuç olarak primer malignitenin tedavisi takibinde kısa süre bile olsa hematolojik durumlar dikkatli olarak incelenirse bir çok tedavi bağımlı AML saptanabilir. Primer tedavisi tamamlanan tam cevaplı endometrium kanserli olgumuzda, akut löseminin 5 ay gibi kısa sürede gelişmesi ve inv(16)(p13q22) saptanması literatürde nadir gözlenmektedir ve sisplatin-doksorubisin-radyoterapi sonrasında benzeri olguların takibinde yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999 ;84:937-45
2. Mike V, Meadows AT, D'Angiò GJ. Incidence of second malignant neoplasms in children: results of an international study. *Lancet* 1982; 2:1326-31.
3. Thirman MJ, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 1996; 2:293-317.
4. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990; 322:7-13.
5. Haas JF, Kittelmann B, Mehnert WH, et al. Risk of leukaemia in ovarian tumor and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer* 1987; 55:213-8.
6. Felix CA. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Bioch Biophys Acta* 1998;1400:233-55.
7. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK. Secondary or therapy-related MDS and AML and their chromosome aberrations: important to study but difficult to establish causality. *Haematologica* 1998; 83:481-2.
8. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86:3542-52.
9. Thirman MJ, Gill HJ, Burnett RC, Mbangkollo D, McCabe NR, Kobayashi H, Ziemer-van der Poel S, Kaneko Y, Morgan R, Sandberg AA. Rearrangement of the MLL gene in acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias with 11q23 chromosomal translocations. *N Engl J Med* 1993;329:909-14.
10. Kayıran SM, Ozbek N. Acute monoblastic leukemia as a second malignancy after doxorubicin and cisplatin treatment for osteosarcoma. *Turk J Haematol* 2003;20: 39-42
11. Seymour JF, Juneja SK, Campbell LJ, Ellims PH, Estey EH, Prince HM. Secondary acute myeloid leukemia with inv(16): report of two cases following paclitaxel-containing chemotherapy and review of the role of intensified ara-C therapy. *Leukemia*. 1999;13:1735-40.
12. Smith RE. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Clin Breast Cancer*. 2003;4:273-9.
13. Chambers SK, Chopyk RL, Chambers JT, Schwartz PE, Duffy TP. Development of leukemia after doxorubicin and cisplatin treatment for ovarian cancer. *Cancer*. 1989 ;64:2459-61.
14. Zunino F, Capranico G. DNA topoisomerase II as the primary target of anti-tumor anthracyclines. *Anticancer Drug Des* 1990;5:307-17.
15. Dabholkar M, Reed E. Cisplatin. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1996;16:88-110.