

AKUT MYELOİD LÖSEMİ GELİŞEN BİR ASTROSİTOMA OLGUSU

Alpaslan MAYADAĞLI *, Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ *,
Sevgi KALAYOĞLU BEŞİŞİK **, Varol ÇALIŞ ***, Murat TAŞKIN ***,
Oktay İNCEKARA *

ÖZET

Tıbbi amaçlı kullanılan radyasyonun lökomojenik etkisi olduğu tanı amaçlı radyasyon, benign ya da malign hastalıkların tedavisinde radyoterapi ya da radyonüklidlere maruz kalma sonrası bildirilen lösemi olguları ile gündeme gelmiştir. Antineoplastik ajanlar, özellikle alkile edici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri ile sekonder lösemi gelişmesi arasında da ilişki netleşmiştir. Bu durumda lökomojenik etki açısından karşılaştırıldığında radyoterapinin kemoterapiye göre daha az lökomojenik olduğu söylenebilir. Radyoterapi kemoterapi ile birlikte verildiğinde lökomojenik etki fazlaşmaktadır.

Burada düşük dereceli astrositom tanısı alan, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını izleyerek ilgili alana radyoterapiyi takiben 3 yıl içerisinde akut miyeloid lösemi gelişen bir olgu sunuldu.

SUMMARY

Acute myeloid leukemia developing after astrocytoma; a case report. Radiation used for medical purposes such as exposure during diagnostic radiology, radiotherapy for benign and malignant diseases, and investigation with radionuclides have been associated with leukemia. It is well established that drugs, particularly alkylating agents and topoisomerase II inhibitors have been linked to acute myeloid leukemia. Compared to chemotherapy exposure to radiotherapy has been assumed to be less leukemogenic than chemotherapy. The risk of leukemia increases when radiotherapy and chemotherapy were combined applied. We report here a patient with astrocytoma who developed acute myeloid leukemia after three years following radiotherapy.

GİRİŞ

Akut lösemili hastaların çoğunda hastalığın nedeni bilinmez. Löseminin kökeninde bir hücrede klonal çoğalmaya yol açan genetik bir değişiklik yattığından lösemili hastalarda etyolojide karsinojen olduğu bilinen ya da şüphe edilen nedenler araştırılır. Atom bombasını takiben sağ kalanlarda ya da karsinogenik tedavilerden sonra sekonder lösemi gelişimi arasındaki kesin ilişki gösterildikten sonra çevredeki diğer potansiyel karsinojenler araştırılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında tıpta kullanılan ionizan ışınlar da yer almaktadır. Lösemi gelişim riski ionizan ışınlarla maruz kaldığı sıradaki yaş ve radyasyon dozu ilişkilidir (3). Nitekim ionizan

ışınlarla çocukluk çağında maruz kalınması ileri yaşa göre daha yüksek lösemi riski ile birliktedir (3). İyonizan ışınların tümörjenik etkisi çift sarmal DNA'da kırıklara yol açması ile ortaya çıkmaktadır (3).

Tek başına düşük doz radyasyonun tümörjenik etkisi literatürde net değildir. Tedavi amaçlı santral sinir sistemi (SSS) radyoterapisini (RT) izleyerek en sık rastlanılanı sarkom olmak üzere solid tümör gelişmiş olgu bildirimleri vardır (5,17). Nitekim akut lenfoblastik lösemi nedeni ile SSS'e RT verilmiş hastalarda astrositoma da dahil SSS tümörü gelişimi bildirilmiştir (5,17). Burada düşük dereceli astrositom tanısı konulan, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını izleyerek

Mecmuaya geldiği tarih: 13.10.2000

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Şişli, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi İ. Nöroşirürji Kliniği, Bakırköy, İstanbul

nüks nedeni ile ilgili alana RT verilen, RT uygulanmasından sonra ikinci kez nüks nedeniyle yeniden cerrahi çıkarılma işleminin sonra akut miyeloid lösemi (AML) gelişmiş bir olgu sunuldu.

VAKA TAKDİMİ

26 yaşında erkek hasta; baş ağrısı, kusma, konvulziyon ile başvurdu. Kafa içi basınç artışı ile uyumlu klinik bulguları nedeni ile yapılan SSS'in magnetik rezonans ile görüntülemede sol fronto-temporal bölgede 3x3 cm boyutlarında soliter lezyon tespit edildi. Bu snada performans skoru Karnofsky'e göre %90 bulunan hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik saptanmadı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri normal sınırlar içerisinde idi. Stereotaksik biyopsi ile alınan beyin dokusu örneğinin histolojik değerlendirmesi dünya sağlık örgütünün sınıflamasına göre "astrozitoma; diffüz fibrillar tip, grade II" olarak yorumlandı. Tedavi olarak tümörün makroskopik olarak total çıkarılması uygulandı. Tümörün çıkartılmasını takiben antiepileptik (fenitoin) tedavi ve steroid (deksametazon) verildi. Nörolojik muayenesinde bir kusur gelişmeden 6 ay genel durumu iyi olarak izlenen hastada antiödem tedavisi altında iken yeniden kafa içi basınç artışı belirtileri ortaya ıktı. SSS'in magnetik rezonans ile görüntülenmesinde aynı bölgede yeniden kitle gelişimi gözlendi. Astrozitoma nüksü tanısı ile kranium total olarak işinlandı (50 Gy, 25 fraksiyonda). RT'ye klinik ve radyografik olarak yanıt alındı. Ancak ilk tanıdan birbuçuk yıl sonra aynı bölgede ikinci nüks klinik ve radyografik olarak dökümante edildi. Tedavide bu kez tümör subtotal ıkartılabildi. Operasyonu iyi tolere eden hasta antiödem ve antikonvulzif tedavi altında genel durumu iyi halde tedavisiz olarak izlenmeye başlandı. Astrozitoma tanısını takiben nc yıldı halsizlik, ateş, terleme ve kilo kaybı ile başvuran hastanın fizik muayenesinde zayıf ve soluk olduğu görüldü.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8.1 g/dl, lökosit: 1200/mm³, trombosit: 26 000/mm³ olarak bulundu. Serum LDH'sı hafif yüksek (302 U/L) idi. Periferik yaymasında hafif anizositoz saptandı. Trombosit ikili küme olarak, beyaz seri hücreleri çok az olarak görüldü. Görülen hücreler çoğunlukla lenfosit idi. Kemik iliği aspirasyonundan hazırlanan yayma preperatlarda hücresellik iyi olarak yorumlandı. Bir adet megakaryosit görüldü. Miyeloid seri hücrelerinin çoğunluğunu 2-3 nukleol içeren ince kromatin yapılı nukleuslu, bazıları geniş ve yine bazıları granül içeren sitoplazmaya sahip genellikle homojen büyüklükte blastlar oluşturmakta idi. Kemik iliğinin toplam çekirdekli hücre yzdelemesinde blast sayısının %82 olduğu, sitşimik incelemede blastlarda miyeloperoksidazın pozitif olduğu belirlendi. Bu bulgulara dayanarak AML (FAB; M1) tanısı alan hastaya remisyon indüksiyonu amacıyla standart dozda sitozin arabinozid (100 mg/m²/gün, sürekli infüzyon şeklinde, 7 gün) ve daunorubisinden (45 mg/m²/gün, intravenöz, 3 gün) oluşan kemoterapi verildi. Kemoterapiden dört gün sonra sitopenik dönemde yükselen ateşi seftazidim ve amikasin tedavisine yanıtız kaldı. Ateşin nc günü vankomisin eklenmesine rağmen yüksek ateş devam etti, bu sırada giderek solunum sıkıntısı yerleşti. Yakınmalarına ksrk, sarımsı balgam eklenen hastanın akciğer radyografisinde çok net seçilemeyen retikülonodüler imaj dikkati çekti. Ateşin yedinci günü tedaviye standart amfoterisin B eklendi. Ancak hasta kemoterapinin 19.günü sepsis, çoklu organ yetersizliği ile kaybedildi.

TARTIşMA

İlacı bağlı lösemi verilen ilacın kümülatif dozu ya da tek dozdaki yoğunluğu ile ilişki göstermektedir (1,3,10,12,15). Kemoterapinin (KT) yanısıra KT ile birlikte verilen RT de göğüs duvarı ya da başka bir alanda kemik

iliğine yüksek dozun ulaşması ile anlamlı ölçüde lösemi gelişim riski ile birlikte olmaktadır (1). Sekonder akut lösemilerin çoğunluğu AML olmaktadır (12). SSS'in tedavi amaçlı radyasyona maruz kalması ile tümörjenik etki ilişkisi net belirlenmemiş olmakla birlikte bu ilişki doğrultusunda olduğu düşünülerek yayınlanan olguların çoğunda astrositomlar da dahil olmak üzere SSS solid tümör gelişimi bildirilmiştir. SSS sekonder tümörleri radyasyona maruz kalmayı takiben kısa sürede ortaya çıkmaktadır (7,5,17). SSS tümörü nedeni ile verilen RT'i izleyerek AML gelişimi literatürde oldukça enderdir (2,6,7,16). Hastamızda astrositoma nedeni ile tedavi amaçlı SSS'in radyasyona maruz kalmasını izleyerek AML gelişimi dikkat çekicidir. İlk kez 1978 yılında Vogl bir glioblastoma multiforme olgusunda RT ve KT'yi (methotrexate verilmesi) takiben 15 ay sonra AML gelişimini bildirmiş ve iki tedavinin birlikteliğinin lökomojenik etkisinden değinmiştir (16). Daha sonra malign astrositomlarda KT'i izleyerek AML gelişmiş olgular bildirilmiştir (2,6,7). Bu olguların çoğunda tümör malign karakterde olup AML tümör tanısını takiben median 31 ay sonra ortaya çıkmıştır (2). Tedavi olarak KT ya tek başına ya da RT ile birlikte verilmiştir. Sonuç olarak diğer kanserlerde olduğu gibi astrositomalı hastalarda da özellikle alkile edici ajanlar için olmak üzere KT'in kümülatif dozu sekonder lösemi gelişimindeki başlıca risk faktörünü oluşturmaktadır (2,6).

Öte yandan SSS'in RT'e tek başına maruz kalmasını takiben lösemi gelişimi literatürde net dokümanite edilmemiştir. Hastamızda AML gelişimi yavaş seyirli, düşük dereceli astrositoma tanısı ile tedavi amaçlı RT'yi takiben 2.5.yılda ortaya çıkmıştır.

Nöroektodermal glial hücrelerden kaynaklanan SSS tümörlerinden glioma olarak anılan astrositomada derecesine göre tedavi verilmektedir (7,11). Düşük dereceli ya da benign olarak tanı alan astrositomalarda tümörün

cerrahi olarak çıkarılması uzun süren hastaliksız sağ kalım sağlamaktadır. Tümörün tam çıkarılmadığı ya da tanı sırasında malign olması durumunda KT ve/veya RT kullanılmaktadır (7,11).

Astrositoma gelişen hastalarda ortak patofizyoloji ile bir başka malign hastalık gelişimi nörofibromatozis hastalığında saptanan NF1 geni değişikliğine sahip hastalarda görülmüştür (13,14). NF1 geni 17.kromozomun uzun kolunda olup nörofibromatozisli hastalarda değişikliğe uğramış, hastaların 1/4'ünde ise allel kaybı olmuştur. Nörofibromatozisli hastalarda eş zamanlı ya da ardı sıra farklı tümör gelişimine eğilim vardır (4,7). En sık görülen tümörler astrositomalar da dahil olmak üzere SSS tümörleri olup daha seyrek olarak da lösemilere rastlanmaktadır (7). Astrositoma takiben AML gelişmiş bir olgu olarak sunulan hastamız bu açıdan değerlendirildiğinde nörofibromatozis ile ilgili belirti ve bulgular bulunmamakta idi.

De novo gelişmiş astrositomalarda moleküler anormallikler irdelendiğinde erişkinlerde en sık rastlanılan primer beyin tümörünü oluşturan diffüz, fibrillar astrositomalarda 17. kromozomda bulunan ve bir tümör suppresörü olan p53'ü kodlayan TP53 geninde mutasyon gözlenmektedir (4). Yine Dünya Sağlık Örgütünün sınıflamasına göre grade III astrositomalı hastaların 1/3'ünde 17.kromozomun allel kaybı söz konusudur (4). Bu nedenle TP53 geni astrositoma tümorigenezi ile ilgili görülmektedir (4). Ayrıca astrositomalı hastalarda trombositten kaynaklanan büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ve reseptörlerinin ekspresyonu artmış bulunmaktadır (4). Daha nadiren 22. kromozom kaybı ya da 7. kromozom kayıpları bildirilmiştir (4). Bu bilgiler astrositomalı hastalarda lösemi gelişiminde ikincil malign hastalık etyolojisi dışında her iki malign hastalığın gelişiminde eğilime yol açan ortak patofizyolojiyi de akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Curtis RE, Boice JD Jr, Stowalı M: Risk of leukemia after chemotherapy and radition treatment for breast cancer. *N Eng J Med*; 326:174 (1992).
2. Genot JY, Krulik M, Poisson M, van Effterrerre R, Renoux M, Audebert AA, Canuel C, Smadja N, Debray J: Two cases of acute leukemia following treatment of malignant glioma. *Cancer* 52:22 (1983).
3. Greer JP, Baer MR, Kinney MC: Acute myelogenous leukemia. *Wintrob's Clinical Hematology*. Editör: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM: Baltimore. 10. baskı (1999), sayfa:2292
4. Helmann LJ, Malkin D: Cancers of the childhood; Molecular biology of childhood cancers. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, editör: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 6. baskı (2001) sayfa:2101.
5. Ingram L, Mott MG, Mann JR, Raefat F, Dorbyshire PJ, Morris Jones PH: Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukemia with UKCCSG regimens. *Br J Cancer* 55:463 (1987).
6. Kushner BH, Heller G, Cheugn NK, Wollner N, Kramer K, Bajorin D, Polyak T, Meyers PA: High risk of leukemia after short-term dose-intensive chemotherapy in young patients with solid tumors *J Clin Oncol* 16:3016-3020 (1998).
7. Lavis DN, Cavenee WK: Neoplasms of the central nervous system; Molecular biology of central nervous system neoplasms. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, editör: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 6. baskı (2001) sayfa: 2091
8. Nora A, Heideman R, Peakman P, Morse H: Cytogenetic studies in an acute leukemia patient following cerebellar astrocytoma. *Hum. Genet* 50:157 (1979).
9. Perry JR, Brown MT, Gockerman JP: Acute leukemia following treatment of malignant glioma. *J Neurooncol*; 40:39 (1998).
10. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML et al: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophylotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*; 325: 1682 (1991).
11. Sagar SM, Mark AI: Tumors of the nervous system. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Editör: Fauci AS, Braunvald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Long DL. Mc Graw-Hill Companies. 14. baskı, (1998), sayfa:2299
12. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M: Acute leukemias. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, editör: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 6. baskı (2001) 2404
13. Shannon K, O'Cannell P, Martin G, ET AL loss of normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 330:597, (1994).
14. Sorensen J, Mulvihill J, Nielsen A: Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 314:1010, (1986).
15. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfelat K, et al: Risk of leukemia after platinum-based chemotheray for ovarian cancer. *N Engl J Med*; 340: 351 (1999).
16. Vogl SE: Acute leukemia complicating treatment of glioblastoma multiforme. *Cancer* 41:333 (1978).
17. Zazzag D, Miller DC, Cangiarella J, Ailen JC, Greco MA: Brainstem glioma after radiation therapy for acute myeloblastic leukemia in a child with Down syndrome. Possible pathogenetic mechanisms. *Cancer* 70:1188 (1992).