

Malign Fibröz Histiositom Tanısıyla İzlenen Hastalarda Radyoterapi Sonrası Kronik Myelositer Lösemi Gelişimi: Olgu Sunumu

Elif AKDOĞAN, Mehmet SÖNMEZ, Mustafa YILMAZ, Ahmet DURMUŞ,
Ercüment OVALI, Serdar B. OMAZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Otuzüç yaşında bayan hasta, 6 yıl önce uyluk bölgesindeki kitleden alınan biyopsi sonucu malign fibröz histiositom (MFH) tanısı alarak cerrahi eksizyon ve takiben radyoterapi ile tedavi edilmiş. Komplet remisyonda izlenen hasta asemptomatik lökositoz nedeniyle başvurdu. RT-PCR ile bcr-abl transkriptinin gösterilmesiyle hastaya kronik myelositer lösemi (KML) tanısı kondu. Radyoterapi sonrasında KML gibi ikincil malignite gelişimi nadir rastlanan geç komplikasyonlardandır. Bu olgu sunumunda uyluk bölgesine uygulanan radyoterapiden sonra gelişen KML olgusu literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, KML, MFH

ABSTRACT

The Development of Chronic Myelogenous Leukemia in a Patient with Malign Fibrous Histiositom Treated with Radiotherapy: Case Report

Thirty three years old women was treated with surgery and subsequent radiotherapy for diagnosis of malign fibrous histiosarcom (MFH) on left upper leg. She achived complete remission. 6 years later asymptomatic leukocytosis occurred. Analysis using RT-PCR did show bcr-abl transcript. She was diagnosed chronic myelogenous leukemia (CML). Secondary malignancy like CML is one of the rare late complication of radiotherapy. We report here, a case who is diagnosed CML 6 years later after treatment with radiotherapy.

Key Words: Radiotherapy, CML, MFH

GİRİŞ

Erişkinlerde en sık görülen yumuşak doku sarkomu olan MFH, öncelikli olarak ekstremiteleri tutan agresiv karakterli işsi hücreli bir tümördür (1). Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte skar dokusunda ve radyasyona maruz kalan bölgelerde daha fazla gelişme eğilimi göstermektedir. En belirgin klinik bulgusu cilt altında ele gelen kitle veya ülseratif nodül şeklindeki lezyonlardır. MFH hızlı yayılım gösteren ve genellikle metastaz yapma eğilimi yüksek olan bir tümör olarak bilinmektedir. Metastaz gelişiminde etkili olan faktörler arasında; tümörün büyüklüğü ve derinliği, histolojik bulguları ve dokuda oluşturduğu inflamasyon oldukça önemlidir (2). MFH'un asıl tedavisi tümör dokusunun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi tedaviyi takiben lokal nükslerin önlenmesi amacıyla adjuvan radyoterapi önerilmektedir (3).

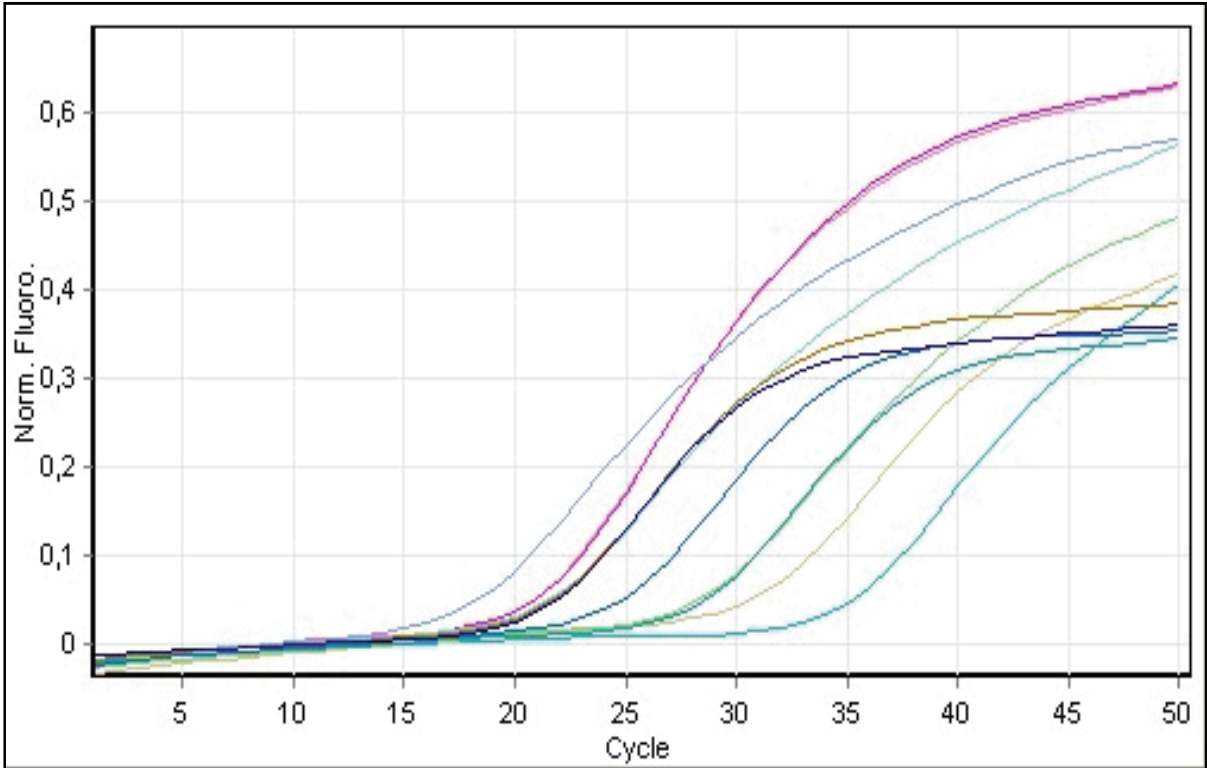
Malign ve non-malign pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan radyoterapinin nadir rastlanan geç

komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlar arasında en önemlisi ikincil malignite gelişimidir (4). İkincil malignite solid tümör olabileceği gibi, myelodisplastik sendrom, akut lösemi, non-hodgkin lenfoma, KML gibi hematolojik maligniteler de olabilir (5).

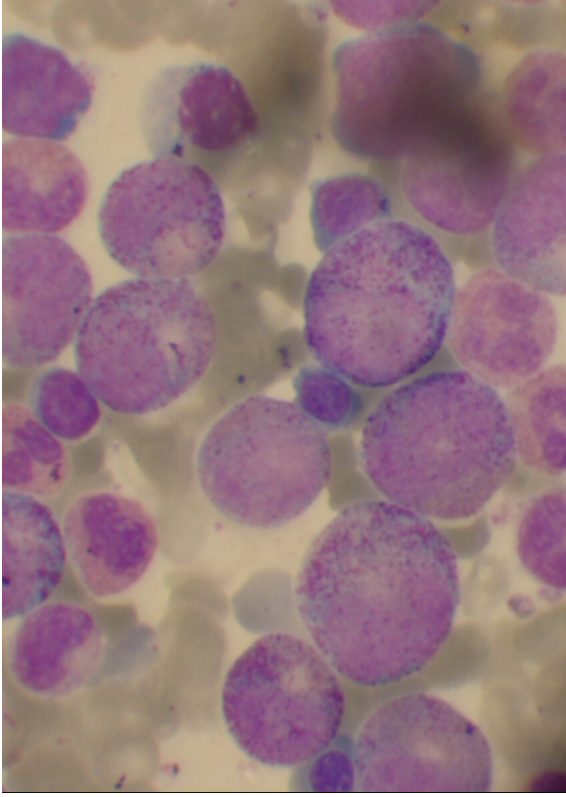
Bu vaka takdiminde, MFH tanısı konup cerrahi tedavi sonrası uyluk bölgesine radyoterapi uygulanan bir hastada 6 yıl sonra KML gelişimi izlenmiş olup, literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Sol uyluk bölgesinde şişlik şikayeti ile 2001 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi hastanesine başvuran 33 yaşında bayan hastaya, yapılan eksizyonel biyopsi sonrası MFH tanısı konmuş. Tümör dokusu cerrahi olarak çıkarılıp, izleme alınmış. 3 ay sonra lokal nüks saptanan hastaya tekrar cerrahi işlem uygulanıp, takiben uyluk bölgesine toplam 60 Gy radyoterapi uygulanmış.



Şekil 1. RT-PCR yöntemi ile bcr-abl transcriptinin izlenmesi



Resim 1. Kemik iliği aspirasyonu görünümü (x100)

yılındaki kontrolü sırasında; Hemoglobın (Hb): 12.7 g/dl, Beyaz Küre (BK): $43.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, Trombosit: $273 \times 10^3/\mu\text{L}$ saptanıyor. Fizik muayenede belirgin bir özellik tespit edilmiyor. Biyokimyasal parametreleri normal olan hastanın koagülasyon testlerinde anormalite izlenmedi. Periferik yaymada; eritrositler normokrom normositer olup, trombositleri normaldi, ancak promyelosit, myelosit, metamyelosit, band gibi genç myelositer seri hücreleri saptandı. LAP skoru 9 olan hastanın, kemik iliği hipersellüler olup blast oranı %1 idi (Resim 1). RT-PCR ile yapılan analizde Bcr-Abl pozitif saptandı (Şekil 1). Mevcut bulgular ile hastaya kronik faz - KML tanısı kondu ve imatinib mesylat tedavisi başlandı. İmatinib tedavisi sonrası BK: 5.4×10^3 , Hb: 11g/dl, Trombosit: $211 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak izlendi.

TARTIŞMA

KML; 9. kromozomun uzun kolu ile 22. kromozomun kısa kolu arasındaki resiprokal translokasyon [t (9;22)] sonucu, 9. kromozomda yer alan Abl geni ile 22. kromozomdaki Bcr geninin yeni bir füzyon geni oluşturması ile meydana gelen kronik myeloproliferatif bir hastalıktır. İyonize radyasyona maruz kalma ile KML gelişimi arasında bir ilişki saptanmış olup, yapılan çalışmalarda radyasyona maruz kalma ile ilişkilendirilen malign hastalıklar arasında yer almıştır (6). Diğer hastalıkların veya malignitelerin tedavisi sonrasında gelişen tedavi ilişkili KML vakaları nadir de olsa bildirilmiştir (5,7). Tedavi ile ilişkili KML gelişiminde rol oynayan hücre içi patofizyolojik ve moleküler değişiklikler kesin olarak bilinmemektedir (5).

Radyasyon ile KML arasındaki ilişki atom bombasına maruz kalma sonrasında yaşayanlarda, ankilozan spondilit ve servikal kanser nedeniyle radyoterapi alan hastalarda detaylı olarak araştırılmıştır (4,8,9). Literatürde radyoterapi ile tedavi edilmiş hodgkin lenfoma, kronik lenfositler lösemi, non-hodgkin lenfoma, wilms tümörü, meme kanseri, testis kanseri vakalarında da KML geliştiği bildirilmiştir (5). In vitro çalışmalarda 1 gy'lik radyoterapi ile insan lenfositlerindeki resiprokal translokasyon sıklığı 0.1/hücre olarak hesaplanmıştır (10). t(9;22)'nin oluşma olasılığı ise 7×10^{-12} /gray/hücre olarak hesaplanmaktadır (11). Literatürde RT sonrası sekonder malignensi gelişimi ile ilişkili kesin radyasyon dozu belli olmamakla birlikte, 2-80 Gy gibi geniş bir aralıktaki dozlarda risk tanımlanması yapılmıştır (12).

KML'nin klinik olarak saptanmasından önceki prelinik dönemin süresi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak atom bombasından sonra yaşayanlarda yapılan incelemelerde genetik değişikliklerden sonra klinik bulguların gelişimine kadar geçen sürenin yaklaşık 6 yıl olduğu belirtilmektedir (12). Bu süre 2-25 yıl arasında değişmektedir (4). Bu süreç bizim vakamızda 6 yıl olarak saptanmış olup literatür verileriyle uygunluk göstermekteydi.

Tedavi ilişkisiz KML vakalarında kronik faz ortala-

ma 2-7 yıl sürerken, hastaların yaklaşık yarısı bu süreç boyunca kronik fazdan blastik faza ya da akselere faza geçiş gösterirler. İmatinib tedavisi öncesi allojenik transplantasyon yapılamayan hastalarda ortalama yaşam süresi 5-6 yıl arasında iken, blastik transformasyon geliştiğinde bu süre 2-6 ay civarına düşmekteydi (13). Atom bombası sonrasında yaşayanlarda ve servikal kanser nedeniyle RT alan hastalarda gelişen, tedavi ile ilişkili KML vakalarında ortalama sağkalım tedavi ilişkisiz vakalarla benzerlik göstermektedir (4). Ancak ankilozan spondilit nedeniyle radyoterapi alan hastalarda prognoz daha kötü olduğu belirtilmektedir (4). Bu durum muhtemelen alınan radyasyon dozu ve etkilenen alanın ilik yapısı ile yakından ilişkilidir. Zira vertebra gibi ilikten zengin yassı kemiklere uygulanan radyoterapi kemik iliği öncü hücrelerinde daha kolay hasar oluşturabilmektedir. Bizim vakamızda da ilikten zengin kemik bölgesine yoğun radyoterapi uygulanmasının KML gelişimine zemin hazırlayıcı olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde MFH ile ilişkilendirilen KML olgusuna rastlanmamış olup, bizim vakamızda olduğu gibi bu ilişkilendirme muhtemel radyoterapi ile alakalıdır.

Sonuç olarak, MFH vakalarında tedavi öncelikli olarak cerrahi olup, radyoterapi lokal nüksleri engellemek amacıyla kullanılmaktadır, dolayısıyla ilikten zengin bölgelere radyoterapi uygulanırken bu durum göz önüne alınmalı, sekonder malignensi riskinin varlığı bilinmeli ve öncesinde radyoterapi alan hastalarda asemptomatik lökositöz dikkatle değerlendirilerek erken tanı ve tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 41: 2250, 1978.
2. Brennan M, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Sarcomas of the soft tissues and bone. In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1581-1631.
3. Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A. Prognostic factors for patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: a multicenter study of 216 patients with multivariate analysis. *Cancer* 77: 1823, 1996.
4. Moloney WC. Radiogenic leukemia revisited. *Blood* 70: 905, 1987.
5. Waller CF, Fetscher S, Lange W. Treatment related chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 78: 341-354, 1999.
6. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: *Williams Hematology*. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). 6th ed. McGraw-Hill Book Company, 2001: 1085-1123.
7. Aguiar RC. Therapy-related chronic myeloid leukemia: an epidemiological, clinical and pathogenetic appraisal. *Leuk Lymphoma* 29: 17, 1998.
8. Court-Brown WM, Doll R. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. *Spec Rep Med Res Council* 295: 1, 1957.
9. Boice JD, Inskip PD. Radiation-induced leukemia. In: *Greaves MF Leukemia*. Henderson ES, Lister TA, (eds). Saunders, Philadelphia, 1996: 195-209.
10. Dutrillaux B, Viegas-Pequignot E, Prod'homme M, Sportes M. Distribution of the various radiation-induced chromosomal rearrangement in relation to the dose and sampling time. *Mutat Res*. 152: 197-203, 1985.
11. Holmberg N. Is the primary event in radiation-induced chronic myelogenous leukemia the induction of the t(9;22) translocation? *Leuk Res* 16: 333-336, 1992.
12. Hall EJ, Henry S. Kaplan Distinguished Scientist Award 2003. The crooked shall be made straight; dose-response relationships for carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 80: 327-337, 2004.
13. Kamada N, Uchino H. Chronologic sequence in appearance of clinical and laboratory findings characteristic of chronic myelocytic leukemia. *Blood* 51: 843-850, 1978.

14. Goldman JM, Mughal TI. Chronic myeloid leukemia. In: Postgraduate Haematology. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. Fifth Edition. Blackwell publishing Ltd., 2005: 603-618.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Mehmet Sönmez
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
61080
TRABZON

Tel: (0.462) 377 53 67
Faks: (0.462) 328 07 04
e- mail: mesonmez@yahoo.com