

Yirmi dört ve dört yıl önce meme kanseri tanısı alan olguda akut miyeloblastik lösemi gelişimi

An acute myeloblastic leukemia case who was diagnosed as breast cancer
24 and 4 years ago

İrfan YAVAŞOĞLU,¹ Gürhan KADIKÖYLÜ,¹ Sabri BARUTÇA,² Nezh MEYDAN,² Zahit BOLAMAN¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı,
²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Aydın

Bilgilerimize göre, bilateral meme kanserli (MK) olguda, akut miyeloblastik lösemiye (AML) rastlamadık. Elli yedi yaşında kadın olguya burun kanaması ile başvurduğunda, değerlendirme sonucu tedavi ilişkili miyelodisplastik sendrom (MDS)-AML tanısı kondu. Tedavisi sırasında çoklu organ yetmezliği tablosu ile kaybedildi. Öyküsünde, 24 yıl önce sağ memede invaziv duktal karsinom (İDK) tanısı aldığı tedavi olarak mastektomi, radyoterapi (RT), dört yıl önce sol memede İDK geliştiği mastektomi ve antrasiklin (A), siklofosfamid (S) ile RT uygulandığı öğrenildi. Öksürük yakınması gelişmesi üzerine, sağ akciğer apeksinde infiltrasyon ve paratrakeal lenfadenomegali tespit edildi. Biyopsi ile İDK infiltrasyonu nedeniyle tekrar AS uygulandı. Dirençli olduğu bilinen tedavi ilişkili lösemi açısından MK'de lökomojenik etkisi olan ilaçlar ve RT uygulamalarına özen gösterilmelidir.

Anahtar sözcükler: Akut miyeloblastik lösemi; meme kanseri.

To our knowledge, no acute myeloblastic leukemia (AML) development has been observed in bilateral breast cancer (BC) patients. A 57-year-old woman was admitted for epistaxis attacks. She was diagnosed as therapy-related myelodysplastic syndrome (MDS)-AML and later died due to multiple organ failure. She had mastectomy and radiotherapy (RT) for invasive ductal cancer (IDC) when referred to the hospital with a lump in her right breast 24 years ago. Evaluation for a lump in her left breast 4 years ago also resulted in IDC diagnosis. Mastectomy, RT and chemotherapy including anthracycline (A) and cyclophosphamide (C) were performed. During the follow-up, cough developed and examination showed right pulmonary infiltration and paratracheal lymphadenomegaly. Biopsy showed IDC infiltration. She underwent chemotherapy with AC. Drugs and RT, which are known to have leukemogenic effect in BC, should be used carefully because treatment-related leukemias are resistant to treatment.

Key words: Acute myeloblastic leukemia; breast cancer.

Tedavi ilişkili lösemi, Hodgkin hastalığı (HD), non-hodgkin lenfoma (NHL), polisitemi, miyelom, meme, over, testis kanseri nedeniyle tedavi edilen hastalar için büyük sorundur. Tedavi ilişkili akut miyeloblastik lösemi (AML) gelişen hastaların %50'den fazlasını HD, NHL ve meme kanseri (MK) oluşturur.^[1,2] MK kadınlardaki en sık kanserdir. Tedavideki gelişmeler ile beklenen yaşam süresi artmıştır. Bununla birlikte özellikle tedavi ilişkili hematolojik maligniteler görülmeye başlamıştır. MK

tedavisinden sonra sekonder miyelodisplastik sendrom ve akut lösemi gelişimi, özellikle 5 yıldan sonra artar. Genellikle akut miyeloblastik lösemi gözlenir.^[3] Bu oran 10 yıl süre içinde yaklaşık %1'dir. Bu durum meme kanserinde yaşam süresini artıran ve tedavinin temel taşı olan alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz 2 inhibitörleri ile ilişkilendirilmiştir.^[1-3] Literatürde bilateral MK'lı olguda gelişen AML'ye rastlamadık. Sadece 1 olguda akut lenfoblastik lösemi ve bilateral MK birlikteliği bildirilmiştir.^[4]

Bu yazıda, 24 yıl önce sağ memede ve 4 yıl önce solda İDK tanısı alarak kemoterapi ve RT alan olguda gelişen AML sunuldu.

OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşında kadın hasta 15 gündür aralıklı devam eden burun kanaması ile başvurdu. Yirmi dört yıl önce sağ memede kitle nedeni ile başvurduğunda invaziv duktal karsinom (İDK) tanısı konmuş tedavi olarak radikal mastektomi ve RT uygulanmış. Tanı anında evresini ve aldığı RT dozunu bilememekteyiz. Sonrasında 4 yıl öncesine kadar yakınması olmayan olgu sol memesinde şişlik fark etmiş değerlendirme sonucu İDK tanısı almış. Patolojisinde, sol memeye ait materyelde en büyük boyutu 2 cm olan, yaygın yüksek dereceli intraduktal karsinom izlenmiş ve lenfovasküller invazyon varlığı dikkati çekmiştir. Aksilladan diseke edilen 17 adet lenf nodundan 7 tanesi metastatik özelliktedir. İmmünohistokimyasal boyamada östrojen reseptörü %20, progesteron reseptörü ile %20, Ki 67 ile %1, CerbB2 ile iki pozitif, E-kadherin ile diffüz pozitifdir. P 53 negatif. Radikal mastektomi, AS içeren rejim ile RT (sol meme ve aksiler bölge 45 Gy) uygulanmış (total siklofosamid dozu 4.8 gr, doksorubisin dozu 480 mg).

Takiplerinde 6 ay önce öksürük yakınması gelişmesi üzerine değerlendirildiğinde sağ akciğer apeksinde RT'ye sekonder olarak infiltrasyon ve paratrakeal lenfadenomegali tespit edildi. Mediastinoskopik biyopsi ile İDK infiltrasyonu tespit edildi. Tekrar AS içeren kemoterapi (en son 2 ay önce uygulandı, total siklofosmamid dozu 4.8 gr, epirubisin 720 mg), aromatoz inhibitör tedavisi ise devam etmekteydi. Özgeçmişinde özellik ve alışkanlığı yoktu. Menapozdaydı. Fizik muayenesinde ciltte yaygın pigmentasyon artışı, bilateral mastektomili, alt ekstremitelerde peteşileri vardı. Organomegalisi, lenf adenomegalisi yoktu. Performansı ECOG'a göre ikiydi. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin değeri 8 gr/dl, lökosit sayısı 2300 mm³, trombosit ise 16000 mm³ idi. Periferik yaymasında eritrositlerinde orta derecede hipokromi, trombositleri birli, ikili görünmekteydi. Sayılabilen 50 hücrenin 6 tanesi dar sitoplazmalı, nükleolusları belirgin blast karakterindeydi. Pelger Huet

anomalisi gözlemlendi. Kemik iliği %38 blastlardan oluşmaktaydı. Sudan black boyası pozitif. Auer cisimi gözlenmedi. Megakaryositler azalmıştı, eritroid seride belirgin displazi vardı. Akım sitometrisinde CD 13, CD 33, CD 34 pozitifliği saptandı. Olguya MDS-AML M1 dönüşüm tanısı kondu. Sitogenetik değerlendirmesinde G bantlama yapılabildi. Anomali gözlenmedi. Ekokardiyografisi normaldi. Sitozin arabizonid (ARA-C) 200 mg/m² gün (7 gün), idarubisin 12 mg²/gün (3 gün) tedavisi başlandı. Aromatoz inhibitör tedaviye devam edildi. Remisyon elde edilen hastaya indüksiyon amaçlı ARA-C 200 mg/m² gün (5 gün), idarubisin 12 mg²/gün (2 gün) uygulandı. HLA uyumu elde edilemedi. Yüksek doz ARA-C tedavisi ile takibe alındı. Ancak 2. uygulama öncesi relaps gözlemlendi. IDA-FLAG (idarubisin, ARA-C, fludarabin, granulosit koloni stimüle edici faktör) tedavisi uygulandı. Sonrasında febril nötropeni, çoklu organ yetmezliği tablosu ile hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

Olgumuza öyküsü, kliniği, kemik iliği değerlendirmesi, akım sitometrik inceleme ile Dünya Sağlık Örgütü^[5] sınıflamasına göre tedavi ilişkili lösemi tanısı koyduk. Sekonder lösemiler tüm AML'lerin %10-30'unu oluşturur.^[1] Özellikle alkille-yici ajanlar (siklofosamid, melfalan, prokarbazin) ve topoizomeraz 2 inhibitörleri (doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, mitoksantron) ile ilişkili lösemi MK²lı olgularda artan sıklıkta gözlenmektedir.^[6] Alkille-yici ajanlarla MDS ve AML gelişimi sıklıkla 5 yıldan sonradır. FAB'ye göre M1-2 sık görülen tiplerdir. Topoizomeraz 2 inhibitörleri ile lösemi gelişimi ortalama 2 yıl olmak üzere daha kısadır. Bu sebeple prelösemik faz, alkille-yici ajanla oluşanlara göre beklenti değildir. Lösemi tipi genellikle M4-5'tir.^[7,8] Olgumuzda alkille-yici ajan ve topoizomeraz 2 inhibitörlerini birlikte almıştı, M1 tipindeydi. Olgumuzda 24 yıl önceki tanıda RT, 4 yıl önce ise RT ve kemoterapi birlikte uygulanmıştı.

Alkille-yici ajanlarla gelişen lösemi sonrası kromozom 5 ve 7'yi ilgilendiren anomaliler görülebilir. Topoizomeraz-2 inhibitörleri sonrası gelişen AML'de kromozom 11 uzun kolunda delesyonlar olabilir.^[3,9] Bantlama yöntemi ile karyotipik

anomali gözlemedik. Renella ve ark.'nın^[10] çalışmasında 6360 MK'lı olgu değerlendirilmiş, AML oranı %0.2 bulunmuştur. Normal topluma göre ise 3.5 kat risk artışı tespit edilmiştir. Özellikle RT'ye vurgu yapılarak, 70 yaş üstü olgular AML gelişimi açısından riskli bulunmuştur. Smith ve ark.^[11] da çalışmalarında standart ve yüksek doz AS alan grupta MDS/AML gelişimini incelemişlerdir. Beş yılda kümülativ insidansı yüksek doz alan grupta %1, standart dozda ise %0.21 olarak bulmuşlardır. Gene RT alan grupta risk daha yüksek olarak bulunmuştur. İlginç olarak yüksek doz alan grupta G-CSF desteği lösemi gelişim için bağımsız risk olarak değerlendirilmiştir.

Diğer bir çalışmada, 4928 MK'nın değerlendirmesinde 6 hematolojik malignite gözlenmiştir. Oran %0.3 olarak bildirilmiştir, hastalar sırasıyla 2 AML, 1 MDS, 1 diffüz B hücreli lenfoma, 1 anjiyoimmünoblastik lenfoma, 1 Mantle hücreli lenfoma tanısı almışlardır, lösemi tanıdan 19 ve 52 ay sonra gelişmiştir. Her ikisinin AML-M4 tipinde olduğu bildirilmiştir. Bir olguda sitoetik çalışma yapılmamıştır, diğerinin normal karyotipe olduğu bildirilmiştir. Her ikisinde de antrasiklin içeren rejimler uygulanmış ve kaybedilmişlerdir. Bir hastaya radyoterapi uygulanmıştır. MDS tanılı hasta akut lösemiye transformasyon göstermiştir. Yazarlar multi step malign transformasyonla akut lösemi geliştiği vurgusunu yapmışlardır.^[2] Olgumuzda da kemik iliğinde her üç seride de displazi vardı. RT genetik etkilenmeyle MDS/AML gelişim riskini artırır ve lökomojenik olduğu bilinir.^[10] Olgumuzda da RT uygulanmıştı. Sekonder lösemiler tedavi dirençlidir.^[1-3,6] Olgumuzda ARA-C ve idarubisin tedavisine yanıt elde edilmesine rağmen erken nüks gözlemlendi.

Kaplan ve ark.'nın^[9] 2866 olguluk değerlendirmelerinde akut lösemi ve MDS insidansı toplam %0.39 olarak bildirilmiştir. Burada gözlenen hastaların tamamına RT ve kemoterapi beraber uygulanmıştır. Akut lösemili 3 olgudan 2'si AML'li olan antrasiklin içeren rejimler almıştır. Diğer hasta lenfoblastik lösemi tanısı almıştır. Bilinenin aksine bu çalışmada antrasiklin içeren rejimlerde lösemi gelişimi için yüksek risk gözlenmemiştir. Bu değerlendirmede ayrıca siklofosfamid için 20 gram to-

tal doz artmış lösemi riski taşıdığı ve RT'nin bunu arttığına dikkat çekilmiştir. Olgumuzun siklofosfamid dozu yaklaşık 10 gramdır. Diamandidou ve ark.^[12] da sundukları 14 olgunun 12'sinde RT ve kemoterapinin birlikte uygulanmasına vurgu yapmışlardır.

Carli ve ark.'nın^[6] 156 serilik AML ve RAEB-t değerlendirmelerinde, 12 hastada (%7.7) MK öyküsü olduğu görülmüştür. On olgu topoizomerez 2 inhibitörü almış, sekiz tanesi antrasenedion grubundan mitoksantron kullanmıştır.

Sonuç olarak, dirençli olduğu bilinen tedavi ilişkili lösemi açısından MK'de lökomojenik etkisi olan ilaçlar ve RT uygulamalarına özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999;84(10):937-45.
2. Park MJ, Park YH, Ahn HJ, Choi W, Paik KH, Kim JM, et al. Secondary hematological malignancies after breast cancer chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46(8):1183-8.
3. Briasoulis E, Tzouvara E, Tsiara S, Vartholomatos G, Tsekeris P, Bourantas K. Biphenotypic acute leukemia following intensive adjuvant chemotherapy for breast cancer: case report and review of the literature. *Breast J* 2003;9(3):241-5.
4. Schrocksnadel H, Busch G, Aulitzky W, Tabarelli M. Bilateral breast tumours in acute lymphatic leukemia. *Arch Gynecol Obstet*. javascript:AL_get (this, 'jour', 'Arch Gynecol Obstet. '); 1990;247:43-5.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292-302.
6. Carli PM, Sgro C, Parchin-Geneste N, Isambert N, Mugneret F, Girodon F, et al. Increase therapy-related leukemia secondary to breast cancer. *Leukemia* 2000;14(6):1014-7.
7. Chaplain G, Milan C, Sgro C, Carli PM, Bonithon-Kopp C. Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2836-42.
8. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Daugaard G, Ersbøll J, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia*

- 1993;7(12):1975-86.
9. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. Leukemia incidence following primary breast carcinoma treatment. *Cancer* 2004;101(7):1529-36.
 10. Renella R, Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, Kurtz J, Sappino AP, et al. Increased risk of acute myeloid leukaemia after treatment for breast cancer. *Breast* 2006;15(5):614-9.
 11. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1195-204.
 12. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, Frye D, Witjaksono M, Hortobagyi GN. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2722-30.