OLGU SUNUMU EGE PEDİATRİ BÜLTENİ 2006, 13 (2): 105-111

HODGKİN HASTALIĞI VE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ İKİ OLGUDA GELİŞEN SEKONDER NON-HODGKİN LENFOMA

Türkay SARITAŞ[1]
Hurşit APA[1]
Canan VERGİN[2]
Safiye AKTAŞ[3]
Gülden DİNİZ[3]
Ragıp ORTAÇ[3]

Secondary Non-Hodgkin's lymphoma developed in two Cases after treatments of Hodgkin's dİsease and acute lymphoblastic leukemia

Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
1 Onkoloji Bölümü
2 Hematoloji Bölümü
3 Patoloji Bölümü

ÖZET

Bazı kanserli hastalarda, primer tümörlerin sonraki takipleri esnasında sekonder tümörler ile karşılaşılmaktadır. Sekonder tümörlerin gelişimi morbidite ve mortaliteyi arttırarak prognozu kötüleştirmesi nedeniyle kanserli hastalar için önemli bir sorun teşkil eder. Çocukluk çağı kanserlerinde tanıdan sonraki yaşamın 10-20 yılı sekonder kanser gelişimi için risklidir. Kliniğimizde Hodgkin hastalığı (HH) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen iki olgu, sekonder non-Hodgkin lenfoma (over-kemik) gelişimi yönünden sunulmuştur. Primeri HH olan olguya kemoterapi (ABVD) ve boyuna tutulan alan radyoterapisi uygulanmış, alkilleyici ajan kullanılmamıştır. Tedavi kesiminden 5.5 yıl sonra kraniumda B-hücreli non-Hodgkin lenfoma gelişmiştir. Erken pre-B hücreli akut lenfoblastik lösemili ikinci olguda BFM 90 standart risk protokolüne göre kemoterapi (siklofosfamid ve prednisolon içeren) verilmiş, kranial radyoterapi uygulanmamıştır. Bu olguda tedavi kesiminden 1 yıl sonra overde lenfoma gelişmiş ve T hücre belirleyicileri pozitif bulunmuştur. Kanserli hastaların uzun süreli izlemleri hem komplikasyonların hem de sekonder malignansilerin gelişmesi yönünden önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Hodgkin hastalığı, sekonder tümörler, lösemi

SUMMARY

Some cancer patients develop secondary tumors after treatment of the primary tumors, or during their later courses. The development of secondary tumors worsens the prognosis by increasing morbidity and mortality, and thus constitute an important problem. Ten to 20 years of life after diagnosis of childhood cancers poses risk for the development of secondary tumors. Two patients with the diagnosis of Hodgkin's Disease (HD), and acute lymphoblastic leukemia in our clinics are presented for secondary development of non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) The patient with HD had been previously treated with chemotherapy (ABVD) and radiotherapy of the involved neck region. This patient developed B-cell NHL in the cranium 5,5 years after the completion of the therapy. The second patient with early pre-B-cell ALL had been treated with chemotherapy (including cyclophosphamide and prednisolone) according to the BFM 90 standart risk protocol. This patient developed lymphoma in the ovary 1 year after completion of therapy and had positive T-cell markers. Long-term follow-up of cancer patients is crucial in terms of development of complications and secondary malignancies.

Key Words: *Hodgkin's disease, second tumors, leukemia*

26-29/04/2000 tarihlerinde Kuşadasında yapılan XI. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Geliş tarihi: 01.12.2005 **Kabul tarihi:** 31.03.2006

GİRİŞ

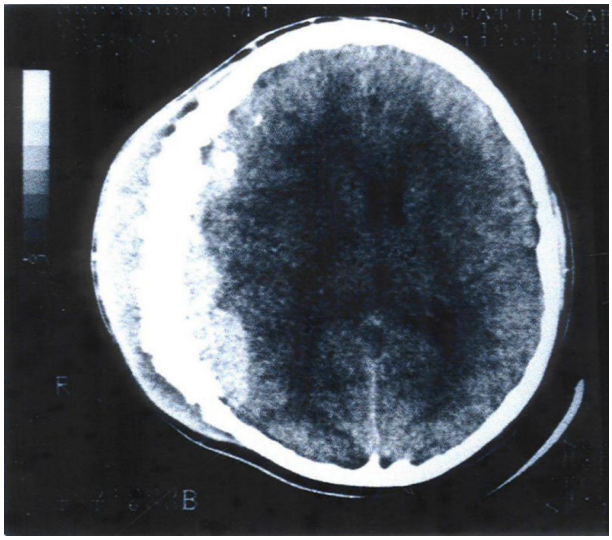
Çocukluk çağı kanserlerinde tanıdan sonraki yaşamın 10-20 yılı sekonder kanser gelişimi için risklidir. Tanıdan sonra 20 yıl içinde insidans % 3-12 arasındadır (1). Çocukluk çağında gelişen en yaygın malignansiler beyin tümörleri, akut non-lenfoblastik lösemi, osteosarkomlar ve tiroid karsinomları şeklindedir (1,2). Sekonder non-Hodgkin lenfomaların (NHL) belirgin özellikleri; hastaların çoğunda ekstranodal tutulum göstermesi (beyin, GİS), yüksek dereceli histolojik subtiplerinin olması, fenotiplerinin B olması ve ileri evre olmalarıdır. Sekonder malignansilerin tipini primer tümör tipi, hastanın yaşı, terapinin içeriği ve genetik durum belirler. Hodgkin hastalığı olan olgulardaki sekonder neoplazm insidansı, genel toplumdaki beklenen primer tümör insidansını aşmıştır. Bu durum Hodgkin hastalığında mortaliteyi arttırır. Hodgkin hastalığından sonra lösemi, non-Hodgkin lenfoma, akciğer kanseri, meme kanseri, gastrik kanser, melanoma, tiroid kanseri ve kemik ve yumuşak doku sarkomları insidansında artış saptanmıştır (1,2). Primer tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapotik ajanlar, radyoterapi, radyoaktif maddeler veya bunların kombine şekilleri sekonder tümörlerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Gelişen lösemi türü özellikle akut myeloblastik lösemi (AML); sıklıkla akut myelomonositik(M4) tiptir (1). Löseminin hem radyoterapi, hem de kemoterapi sonrası gelişebildiği gösterilmiştir (1). Sadece radyoterapi alan olgularda myelodisplastik sendrom gelişebilir. Alkilleyici ajanların ya da epipodofilotoksinlerin Hodgkin hastalığında sekonder lösemi gelişiminde primer faktör olduğu saptanmıştır (1).

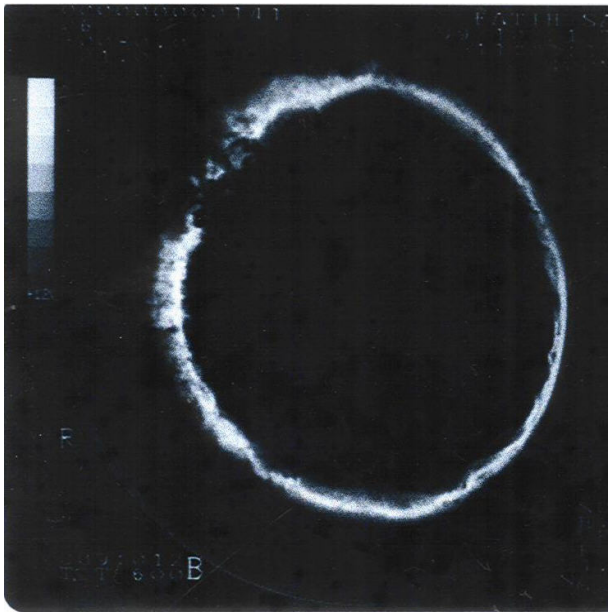
OLGU SUNUMU

I. Olgu

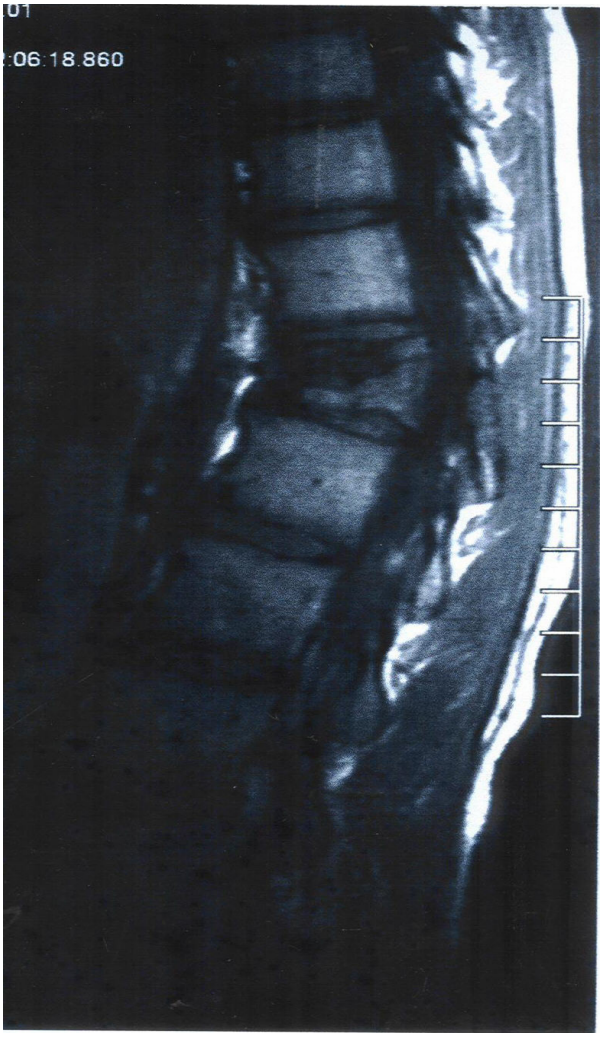
Onbeş yaşındaki erkek olgu 9 yaşında iken iştahsızlık, halsizlik, gece terlemesi, boyunda şişlik, öksürük, ateş şikayetleri ile başvurdu. Sol submandibular, posterior servikal ve supraklavikular bölge yerleşimli 1x1 cm'lik, lastik kıvamında, mobil lenfadenopatileri saptandı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 11 gr/dL, hematokrit % 33, beyaz küre 5800/mm^3, trombosit 531000/mm^3, nötrofil % 52, lenfosit % 46, eozinofil % 2 idi. Supraklavikular lenf nodunun eksizyonel biyopsisinin histopatolojik incelemesinde mikst sellüler tip Hodgkin hastalığı tanısı konuldu. Evre 2 B olarak değerlendirilen olguya 3 kür ABVD ve sonrasında tutulan alan radyoterapisi (2520 cGy) uygulandı. İzlemde sorunu olmayan hastanın ilk tanıdan 5.5 yıl sonra skalpte, sağda subgaleal bölge yerleşimli 1x1 cm'yi geçmeyen 8-9 adet nodüler şişlikleri gelişti. Direkt kraniografide nodüler litik ve sklerotik alanları mevcut ve parietal kemik sklerotikti. Kranial tomografide yumuşak doku komponentli tümör sağ parietal, fronral, oksipital kemiği tutmuş ve sağ lateral ventriküle yaklaşık 3 cm orta hat şifti mevcuttu (Resim 1-2). Spinal manyetik rezonans görüntülemede 12. torakal vertebrada kompresyon saptandı (Resim 3). Yapılan biyopsi ve histopatolojik inceleme sonucu olguya non Hodgkin lenfoma (diffüz büyük hücreli, B hücreli) tanısı konuldu (Resim 4). Batın tomografisinde sağda internal obturator kas lokalizasyonunda yaklaşık 3x2 cm boyutlarında santrali hipodens bir oluşum kistik bir lenf nodu lehine değerlendirildi. Olgunun Kemik sintigrafisinde kraniumda sağ temporoparietal bölgede, torakal 12. vertebra, diafizinde tutuluş saptandı. Sekonder non-Hodgkin lenfoma (evre 4, risk grup 3, büyük hücreli) olan olguya BFM 90 B hücreli NHL kemoterapisi uygulandı. 2 kür kemoterapi sonrası kalvaryal lezyonlar % 45 oranında, 4 kür sonrasında ise % 70 oranında geriledi. Tedavi bitiminde radyoterapi planlanan olgunun kemoterapisi halen sürdürülmektedir.



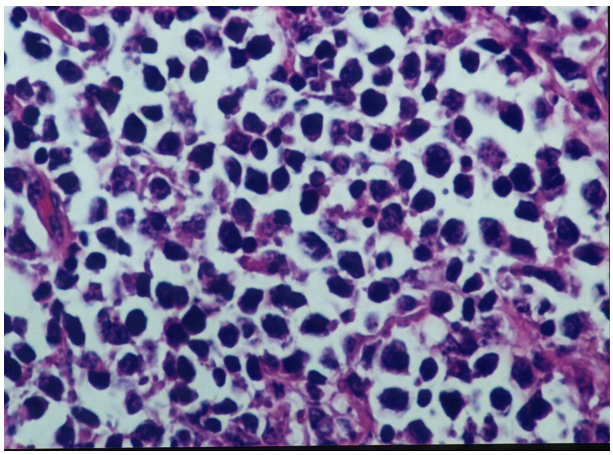
Resim 1. Sekonder kemik lenfoma kranium tutulumu.



Resim 2. Sekonder kemik lenfoma kranium tutulumu (kemik kesiti).



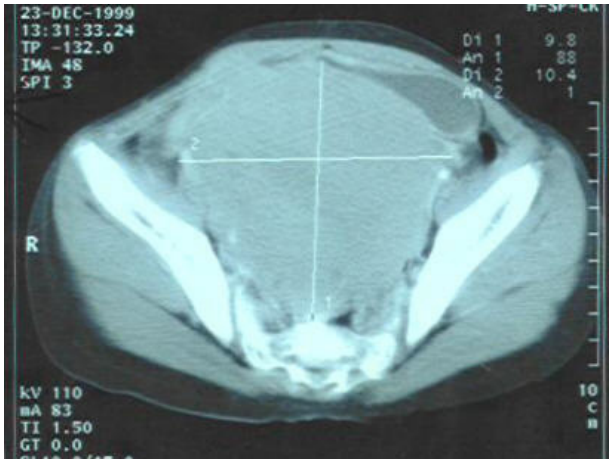
Resim 3. Sekonder kemik lenfoma torakal vertebra tutulumu.



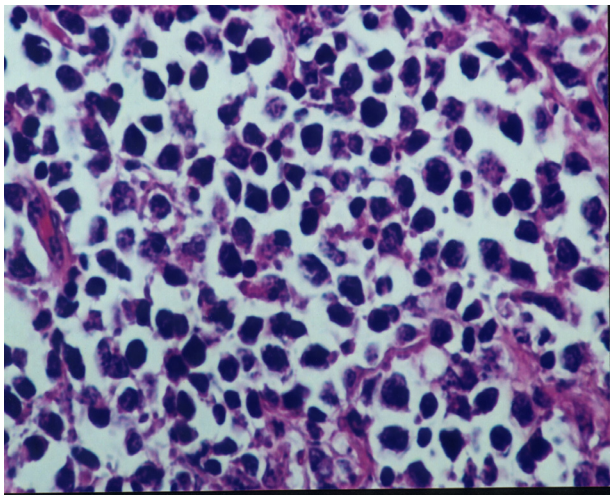
Resim 4. Sekonder kemik lenfoma histopatolojik görünümü.

II. Olgu

Sekiz yaşındaki kız olgu 4 yaşında iken ateş, öksürük, karın ağrısı yakınmaları ile başvurdu. Solukluk, yaygın lenfadenpatileri ve 3 cm hepatomegali vardı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8.7 gr/dL, hematokrit % 26.7, beyaz küre 12400/mm^3, trombosit 82000/ mm^3 ve periferik yaymada % 38 lenfoblast vardı. Kemik iliği aspirasyonunda yaygın lenfoblastik infiltrasyon (% 66 L_1 tipi lenfoblast) saptandı ve immunofenotipik incelemesinde: Calla (+), yüzeyel Ig M (-), CD 19 (+), CD 22 (+), CD 20 (-), HLA DR (+), PAS (+), Peroksidaz (-) idi. Olguya ALL BFM 90 standart risk tedavi ptotokolü uygulandı. Tedavi kesiminden 1 yıl sonra fizik muayenede batında kitle fark edilmesi üzerine yapılan batın ultrasonografik incelemesinde mesane arkasında 12x8 cm'lik solid kitle saptandı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10.8 gr/dL, hematokrit % 32, beyaz küre 7800/mm^3, trombosit 270000/mm^3, nötrofil % 68, lenfosit % 32 idi ve atipik hücre gözlenmedi. Kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi ve beyin-omurilik sıvısı incelemeleri olağan bulundu. Batın tomografisinde pelvis içinde overden köken alan, 9x10 cm, yer yer nekrotik alanlar içeren kitle mevcuttu (Resim 5). Parasentez mayi sitolojisi malign batın aspirasyon sitolojisi olarak değerlendirildi. Yapılan biyopsi ve histopatolojik inceleme sonucu tümör hücreleri CD 3 (+), CD 20 (-), CD 30 (-) bulundu ve T hücreli lenfoblastik lenfoma olarak değerlendirildi (Resim 6). Kemik sintigrafisinde sol sakroiliak eklemde şüpheli minimal artmış aktivite vardı. Fizik bakı ve laboratuvar incelemeleri sonucu T hücreleri NHL tanısı konuldu. BFM 90 NHL T hücreli kemoterapi protokolü başlandı. Tedavinin 35. gününde % 40'lık bir küçülme saptandığı için BFM yüksek risk grubuna alındı.



Resim 5. Sekonder over lenfoma.



Resim 6. Sekonder over lenfoma histopatolojik görünümü.

TARTIŞMA

Primer kanser tedavisinden sonra sekonder malignansiler gelişebilir. Çocukluk çağı kanseri öyküsüne sahip insanların yaşamlarının 10-20 yılı, aynı yaştaki insanlarla karşılaştırıldığında sekonder kanser gelişimi açısından risk altındadır (3).

Hem hematolojik hem de nonhematolojik sekonder malignansilerin en fazla Hodgkin hastalığından sonra meydana geldiği görülmüştür (1-6).

Hodgkin hastalığından sonra oluşan sekonder malignansilerden en sık olarak lösemiler görülür. Bunlardan da akut non-lenfoblastik lösemi en sık görülen form olup, ALL de görülebilir. İkinci sıklıkta non-Hodgkin lenfoma, 3. sıklıkta akciğer/plevra kanserleri görülür (1,7). Yirmi yıllık 942 hastayı içeren bir çalışmada Hodgkin hastalığı sonrası intestinal tümörlerin daha sık meydana geldiği saptanmıştır (8). Kliniğimizde erişkin döneme kadar izlediğimiz sekonder non-Hodgkin lenfoma gelişen 2 olgudan birinde primer tanı Hodgkin hastalığı iken diğerinde pre-B cell ALL idi ve başlangıçta Hodgkin hastalığı olan olgumuzda sekonder olarak kemik lenfoması; pre-B hücreli ALL olan olguda ise over kökenli lenfoma gelişmişti.

Hodgkin hastalığından sonra sekonder nonhematolojik tümör gelişiminin radyoterapi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9). Radyoterapi sahalarında benign tümörler, osteokondromlar ve Wilms tümörü de görülebilir (9,10). Hodgkin hastalığında sekonder hemopoietik malignensiler daha olasılıkla kemoterapi dozuna bağımlıdırlar. Primeri Hodgkin hastalığı olan olgumuzda alkilleyici ajan kullanılmamış ve boyuna tutulan alan radyoterapisi uygulanmıştır.

Bir başka çalışmada, akut lenfoblastik lösemili 100000 hastanın 62'sinde ve Hodgkin'li 100000 hastanın 280'inde sekonder malignansi geliştiği tespit edilmiş ve Hodgkin hastalığı ve ALL'nin uzun süreli izlemlerinde sekonder tümör gelişme insidansının Hodgkin hastalığında daha fazla olduğu sonucu ortaya çıkarılmıştır (3).

Hodgkin hastalığından sonraki sekonder NHL gelişimi insidansı 12 yıl içinde % 1; 20 yıl içinde ise % 3-5 arasındadır ve bu durum tedavinin karsinojenitisinden ziyade rasgele birliktelik olarak yansımaktadır (3,11,12). Primer hastalığı Hodgkin lenfoma olan olgumuzda sekonder kemik lenfoması ilk tanıdan 5,5 yıl sonra gelişmiştir.

ALL'li hastaların izlemlerinde de sekonder malignansiler gelişebilmektedir. Tanıdan sonraki 15 yıllık takipte sekonder malignansi gelişme insidansı % 2.5 civarındadır (13). Şüphesiz bu duruma ALL tedavisinden başka faktörlerde etkili olmaktadır. Hem yaş hem de genetik predispozisyon bu durumda etkili olabilir. En çok oluşan sekonder tümörler % 30-50 oranında santral sinir sistemi tümörleridir ve bunları sekonder lösemiler ve lenfomalar izler (13,14).

Bir çalışmada, erişkinde 1170 yeni ALL hastasından 4'ünde AML ve 3'ünde NHL geliştiği bildirilmiştir (15). ALL'den sonra sekonder lösemi ve lenfomalar ortalama 22 ay civarında, sekonder solid tümörler ise ortalama 77 ay civarında oluşurlar(16).

Primer tanısı pre B hücreli ALL olan hastamızda tedavi kesiminden bir yıl sonra batında kitle saptandı ve yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda over kökenli lenfoma varlığı tespit edildi. ALL'de ilk tanı yaşının sekonder malignansi gelişimi ile kuvvetli bir ilişkisi vardır. Sekonder beyin tümörleri insidansı tanının 6. yılından sonra azalır oysa ki 6 yaş ve sonrasında sarkomlar ve karsinomların insidansı artar (13). Çoğu solid tümör önceki radyoterapi sahasında meydana gelir. Tedavileri esnasında siklofosfamid ve antrasiklin türevlerini alan olgularda bu ajanların alımı ile sekonder malignansi gelişimi arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (13). Epipodofilotoksin ile tedavi edilen T hücreli ALL'li çocuklarda 6 yılda % 4.7 oranında ANLL gelişebilir (17). Sekonder NHL gelişen erken pre-B hücreli ALL olgumuzda ALL BFM 90 SRG protokolüne göre siklofosfamid, prednisolon ile tedavi verilmiş ve kranial radyoterapi uygulanmamıştı.

Pediatrik dönem ALL'lerinde sekonder malignansi gelişimi riski erişkinlere göre yüksektir. Bunun nedeni erişkinlerde radyoterapi uygulanamaması ve düşük doz epipodofilotoksin uygulanmasındandır (15).

Sekonder malignensilerin etiyolojisi açık değildir. Aynı hastada santral sinir tümörü ve hematolojik malignansilerin gelişmesinde terapinin bir fonksiyonunun olmayacağı ancak bunun yanında osteosarkom ve retinoblastom gibi 2 kanser arasında bir genetik birlikteliğin olabileceği kanıtlanmıştır (3,18).

Total lenfoid irradiasyon ve ABVD alan hastalar arasında akut nonlenfositik lösemi (ANLL) sıklaşır (19,20,21). Verilere göre hem ALL hem de kronik myeloid lösemi Hodgkin hastalıklı hastalarda bildirilen tümörler arasındadır (20). Ancak bu insidans umulduğu kadar yüksek bulunmamıştır.

Hodgkin hastalığında sekonder akut nonlenfositik lösemi (ANNL), total lenfoid irradiasyonun mekloretamin ya da siklofosfamid, vinkristin ya da vinblastin, prednizolon ve prokarbazin (MOPP, COPP, MVPP) gibi ajanlarla kombine olduğu tedavilerde tanıdan sonraki 3 ay ile 21 yıl (ortalama 5.5 yıl) arasında hastaların yaklaşık %3-7'sinde rapor edilmiştir (22,23). Bu iki modalitenin göreceli ettirgen rolü kesin değildir(24). Sekonder non-hodgkin lenfoma ise 12 yılda % 1 civarındadır (12).

Erken pre B hücreli ALL olgusu ALL BFM 90 SRG protokolüne göre siklofosfamid, prednisolon ile tedavi almış ve kranial radyoterapi uygulanmamıştır. Bu nedenle sekonder tümör kemoterapiye bağlı gelişmiş olabilir.

Sonuç olarak hastaların uzun süreli izlemleri, hem komplikasyonların hem de sekonder malignansilerin gelişmesi yönünden çok önemli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Philip A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology Third Edition. Philadelphia. JB Lippincott Company, 1993: 1320-1328.
2. Richard Lee G, Thomas C, Bithell, John Foerster, John W. Athens, John N. Lukens. Wintrobe's Clinical Hematology 9 edition. Philadelphia. Lea & Febiger Company, 1993: 1911.
3. Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ. Incidence of second malignant neoplasms in children: Result of an international study. Lancet 1982; 2: 1326-1331.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification-from controversy to consensus: the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol 2000; 11(suppl 1): 3 -10.
5. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte rich classical Hodgkin's disease: report from the European task force on lymphoma project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1999; 17: 776.
6. Vaughan Hudson B. The BNLI: past and present. Clin Oncol 1998; 10: 212.
7. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE at al: Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 2002 Feb 6; 94(3): 182-192.
8. Kovryzhkina TA, Il'in NV, Verbovetskaia VI, Shenderova IA, Smirnova EV. Secondary tumors in Hodgkin's disease patients. Vopr Onkol 2001; 47(5): 626-630.
9. Heaston DK, Libshitz HI, Chan RC. Skeletal effects of megavoltage irradiation in survivors of Wilms' tumor. Am J Roentgenol 1979; 113: 389.
10. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 25.

11. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD Jr. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. J Natl Cancer Inst 1987; 78: 459.
12. Krikorian JG, Burke JS, Rosenberg SA, et al. Occurrence of non-Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. A study of 21 patients. N Eng J Med 1979; 300: 452-458,
13. Neglia JP et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; 325: 1330.
14. Zarrabi MH, et al. Second neoplasms in acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1983; 52: 1712.
15. Pagano L, Annino L, Ferrari A, et al. Secondary haematological neoplasm after treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: analysis of 1170 adult ALL patients enrolled in the GIMEMA trials.Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Br J Haematol 1998; 100(4): 669-676.
16. Ochs J, Mulhern RK. Late effects of antileukemic traetment. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 815,
17. Pui C, Behm SG, Raimondi SC, et al: Second acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. N Eng J Med 1989; 321: 136-142,
18. Farwell J, Flannery JT: Cancer in relatives of children with central nervous system neoplasms. N Eng J Med 1984; 311: 749-753.
19. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al: Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986; 4: 830-837.
20. Amadori S, Papa G, Anselmo AP, Mondelli F: Acute promyelocytic leukemia following ABVD and radiotherapy for Hodgkin's disease. Cancer Treat Rep 1983; 67: 603.
21. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Standford experience. J Clin Oncol 1994; 12: 2160.
22. Beatty O, Hudson MM, Greenwald C, et al. Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease: J Clin Oncol 1995; 13: 603.
23. van Leeuven FE, Chorus AMJ, VAN DEN Belt-Dusebout AW, et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1994; 12: 1063.
24. Coleman CN. Secondary malignancies after treatment of Hodgkin's disease: An evolving picture. J Clin Oncol 1986; 4:821-824.

Yazışma Adresi:

Dr. Türkay SARITAŞ
Onur mah. Hanımeli sok. No: 18/3 Çiçek apt.
35350 Balçova/İZMİR
Tel : 0 232 277 72 49
Faks : 0 232 489 23 15
E-mail : turkaysaritas@yahoo.com