

Hematolojik Kanserlerde Ailesel Kümelenme: Üç Olgu Sunumu

O. Meltem AKAY*, Göknur YORULMAZ**, Zafer GÜLBAŞ*

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Ailesel hematolojik kanserlerin gelişimi yaklaşık 50 yıldır bildirilmektedir. Ailesel malign hematolojik hastalıklar şans eseri, tümör supresör genler veya proto-onkogenlerde germline mutasyonlar veya çevresel faktörlerle etkileşen predispoze alel veya mutasyonların kalıtımı veya kansere yol açan genetik hasar birikimi ile sonuçlanan yaşlanma etkileri ile oluşabilir. Bu yazıda, 1995-2006 tarihleri arasında kliniğimizde ailesel hematolojik kanser tanısı alan üç vaka sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Kanser, Ailesel kümelenme

ABSTRACT

Familial Aggregation in Hematologic Cancers: Report of Three Cases

The occurrence of hematological malignancies in families has been reported for over 50 years. The occurrence of familial hematological malignancies could be the result of chance, germline mutations in tumor suppressor genes or proto-oncogenes, or the inheritance of predisposing alleles or mutations that interact with environmental factors or aging effects to result in accumulated genetic injury sufficient to cause the cancer. We here report 3 siblings who have been diagnosed with familial hematologic cancer between 1995 and 2006 in our department are presented.

Key Words: Hematologic Cancers, Familial aggregation

GİRİŞ

Hematolojik kanserlerin etyolojisinde herediter faktörler önemli rol oynayabilir. Ailesel malign kan hastalıkları (a) şans eseri, (b) tümör supresör genler veya proto-onkogenlerde germline mutasyonlar, veya (c) çevresel faktörlerle etkileşen predispoze alel veya mutasyonların kalıtımı veya kansere yol açan genetik hasar birikimi ile sonuçlanan yaşlanma etkileri ile oluşabilir (1).

Meme, over, prostat, testis ve diğer kanserli aile üyelerinin, resesif veya X'e bağlı, yüksek-riskli alellere bağlantısı; aile ve genetik çalışmaları ile kanser verilerinde ileri sürülmüştür (2). Ayrıca, birçok kalıtsal veya konjenital durumlar, Fanconi anemisi veya Down sendromu gibi, lösemi veya lenfomanın ortaya çıkma ihtimalini artırır (1).

Bu yazıda, kliniğimizde hematolojik kanser tanısı alan ve takiplerinde kardeşlerinde de hematolojik kanser saptadığımız üç vaka sunulmuştur.

OLGU 1

Yirmisekiz yaşında bayan hasta. Temmuz 2001 tarihinde sol koltuk altında şişlik nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede sol aksiller bölgede lenfadenopati mevcut idi. Lenf nodu biopsi sonucu nodüler büyüme paterni gösteren lenfositten zengin Hodgkin lenfoma (HL) olarak değerlendirilen hastanın toraks, abdominopelvik tomografisi ve galyum sintigrafisi normal idi. Ann Arbor sınıflandırmasına göre Evre IA olarak kabul edilen hasta 7. kür ABVD protokolünü tamamladıktan sonra takip dışı kaldı. Tanıdan 42 ay sonra kontrol amaçlı başvuran hastanın çekilen toraks tomografisinde sol aksiller 2 cm çapında 2 adet lenf nodu saptandı ve F-18 FDG PET'de aynı lokalizasyonda aktivite artışı izlendi. Abdominopelvik tomografi normal idi. Tekrar yapılan aksiller lenf nodu biopsi sonucu nodüler lenfositten baskın tip Hodgkin lenfoma olarak değerlendirildi. Hastaya 2 kür BEACOPP protokolü sonrası olog periferik kök hücre nakli yapıldı. Tam remisyona giren hasta yaklaşık 6 aydır hastaliksız ve semptomsuz olarak takip edilmektedir.

Aralık 2003 tarihinde, 1. olgunun 29 yaşındaki erkek kardeşi, her iki koltuk altı ve kasıkta şişlik nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede bilateral aksiller ve inguinal lenfadenopatiler saptandı. Aksiller lenf nodu biopsi sonucu Hodgkin lenfoma olarak değerlendirilen hastanın toraks tomografisinde bila-

teral aksiller lenfadenopati, abdominopelvik tomografisinde terminal ileum seviyesinde lenfadenopati saptandı. Ann Arbor sınıflandırmasına göre Evre IIIA olarak kabul edilen hastada 8 kür ABVD protokolü ile tam remisyon elde edildi. Yaklaşık 1 yıl sonra kontrol amaçlı çekilen F-18 FDG PET'de sol aksiller bölge ve mediastende hiperaktif odaklar, toraks tomografisinde her iki aksiller bölge, subkarinal bölge ve paraaortik alanda lenf noduyla uyumlu yumuşak doku dansitesinde görünümlem mevcut olup abdominopelvik tomografi normal idi. Aksiller lenf nodu biopsi sonucu klasik Hodgkin lenfoma, lenfositten zengin varyant ile uyumlu olan hastada Hodgkin lenfoma relapsı düşünüldü. 2 kür BEACOPP protokolünü problemsiz tamamlayan hasta halen olog periferik kök hücre nakli nedeniyle hospitalize edilmektedir.

OLGU 2

Ellibeş yaşında bayan hasta. Aralık 1996 tarihinde halsizlik nedeniyle merkezimize başvurdu. Fizik muayenede konjunktivalar soluk, karaciğer ve dalak normalden büyük olup laboratuvar incelemesinde Hemoglobin: 8.4 g/dl, Lökosit: 6170/mm³, Trombosit: 42.100, Sedimantasyon: 93 mm/saat, AST: 13 U/L, ALT: 9 U/L, ALP: 172 U/L, LDH: 328 U/L, Ürik asit: 4.2 mg/dl olarak bulundu. Periferik yaymada %90 blast ve seyrek trombosit; kemik iliği aspirasyonunda %90 miyeloblast izlendi. Akut miyeloid lösemi (AML) tanısı konulan hastaya 7+3 (Ara-C + Idarubisin) tedavisi ile remisyon elde edildikten sonra 3 kür konsolidasyon (sırasıyla Ara-C + Idarubisin, Ara-C ve Ara-C olmak üzere) ve 3 kür idame tedavisi (sırasıyla Ara-C + Daunorubisin, Ara-C ve Ara-C olmak üzere) verildi.

Yaklaşık 20 ay sonra rutin poliklinik kontrolü sırasında; periferik yaymada %10 blast, kan sayımında Hemoglobin: 8.4 g/dl, Lökosit: 6170/mm³, Trombosit: 42.100 olarak saptandı. Relaps olarak kabul edilen hastaya 7+3 (Ara-C + Idarubisin) remisyon indüksiyon tedavisini takiben 1 kür konsolidasyon (Ara-C) tedavisi verildi.

Kontrollerine devam eden hastanın 10 ay sonra yapılan tetkiklerinde, Hemoglobin: 10.4 g/dl, Lökosit: 2.500/mm³, Trombosit: 81.000, periferik yaymada %20 blast ve kemik iliği aspirasyonunda %40 blast izlenmesi üzerine hasta 2. relaps olarak kabul edildi. Ejeksiyon fraksiyonu %65 olarak de-

ğerlendirilen hastaya tekrar 7+3 (Ara-C + Idarubisin) remisyon indüksiyon tedavisi ve takiben Ara-C ile 1 kür konsolidasyon tedavisi verildi.

3 ay sonra Busulfan+Siklofosamid hazırlama rejimini takiben hastaya toplam $6.9 \times 10^3/\text{kg}$ CD34(+) kök hücre infüze edilerek otolog periferik kök hücre nakli yapıldı. Ancak nakilden yaklaşık 9 ay sonra hastada 3. relaps saptandı. Hemogloblin:10.2g/dl, Lökosit: $2.500/\text{mm}^3$, Trombosit: 47.000 ve kemik iliği aspirasyonunda %40 blast mevcut olup ejeksiyon fraksiyonu %65 idi. 7+3 (Ara-C + Daunorubisin) tedavisini takiben 6 ay sonra yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi (Fludarabine+Ara-C+Idarubicine) uygulanarak doku grubu tam uyumlu kız kardeşinden $4.7 \times 10^3/\text{kg}$ CD34(+) kök hücre ile periferik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası kronik GVHD dışında komplikasyon gelişmeyen hasta yaklaşık 3.5 yıldır hastalıksız ve semptomsuz olarak yaşamaktadır.

Mayıs 2006 tarihinde, 2. olgunun altmış yaşındaki kız kardeşi, boyunda ve koltuk altında şişlik nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede servikal ve aksiller lenfadenopati saptandı, karaciğer 2 cm ele geliyordu. Laboratuar incelemesinde Hemogloblin: 8.1g/dl, Lökosit: $20.000/\text{mm}^3$, Absolü Lenfosit: $10.000/\text{mm}^3$, Trombosit: 464.000 olarak bulundu. Periferik yaymada matür lenfositöz ve bol smaç hücreleri mevcut idi. Kemik iliğinden yapılan immunfenotiplendirme CD5+ CD20: %67, CD23: %74, FMC7: %43, Kappa: %62 olarak değerlendirilen hastaya Kappa-Kronik lenfositik lösemi/ Pro-lenfositik lösemi (Kappa-KLL/PLL) tanısı konuldu. Klorambusil başlanan hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

OLGU 3

Ellidört yaşında erkek hasta. Kasım 1995 tarihinde karında şişkinlik nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede konjunktivalar soluk olup hepatomegali ve ileri derece splenomegali mevcut idi. Laboratuar incelemesinde Hemogloblin: 8.2 g/dl, Lökosit: $6.950/\text{mm}^3$, Trombosit: 161.000 olarak bulundu. Periferik yaymada gözyaşı hücreleri ve lökoeritroblastik tablo izlendi, kemik iliği biopsi materyalinde myelofibrozis saptandı. Primer myelofibrozis tanısı konulan hastanın destekleyici tedavi yaklaşımları ile kan değerleri 3 yıl öncesine kadar stabil seyretti. Ancak takibinde gözlenen anemi ve trombositö-

peni nedeniyle sık kan transfüzyon ihtiyacı gelişen hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası transfüzyon ihtiyacı devam eden hastaya allojeneik kök hücre nakli planlandı. Nakil hazırlığı aşamasında gelişen pnömoni nedeniyle hospitalize edilen hasta sepsis gelişerek exitus oldu.

Eylül 2001 tarihinde, 3. olgunun elliüç yaşındaki erkek kardeşi boyunda şişlik nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede servikal ve inguinal lenfadenopati saptanan hastanın laboratuar incelemesinde Hemogloblin: 14.5 g/dl, Lökosit: $33.700/\text{mm}^3$, Absolü Lenfosit: $24.100/\text{mm}^3$, Trombosit: 329.000 olarak bulundu. Periferik yaymada matür lenfositöz ve bol smaç hücreleri, kemik iliği aspirasyon yaymasında lenfosit infiltrasyonu saptanan hastaya KLL tanısı konuldu. 6 kür Fludarabine+Siklofosamid tedavisi verilen hasta yaklaşık 15 ay sonra relaps nedeniyle 8 kür klorambusil ve takiben 6 kür Rituksimab+ Fludarabine+Siklofosamid tedavisi aldı. Yaklaşık 3 ay sonra lenf nodlarında progresyon saptanması üzerine 3 kür Rituksimab + CHOP protokolü ve ardından Ibritumomab tiuxetan tedavisi uygulandı. 3 ay sonra gelişen akciğer enfeksiyonu ve sepsis nedeniyle hasta exitus oldu.

TARTIŞMA

Bu yazıda, 1995-2006 tarihleri arasında kliniğimizde ailesel hematolojik kanser tanısı alan olgular sunulmuştur.

Birinci olgu kardeşinde de aynı hastalık tesbit edilen Hodgkin lenfomalı bir olgudur. İki kardeşinde HLA doku grupları tam uyumlu olup A*03,A*23, B*13,B*35 ve DRB1 *07,DRB1*11 ortak alelleri-ne sahiptirler.

Hodgkin lenfomanın ailesel olma riski diğer hematolojik malignitelerden daha yüksektir (3). Tüm vakaların %4.5' i aileseldir ve HL tanısı almış olguların akrabalarında aynı hastalığın görülme insidansı 3-9 kat daha yüksektir (4,5). HL'da EBV'ün etyolojik rolü tanımlanmış olmakla birlikte, bu virüsün ailesel vakalarda, sporadik vakalara göre daha önemsiz olduğu kabul edilmektedir (6). Aksine, HL riskinin tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek olması ailesel HL'da ortak genetik faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir (7). Altıncı kromozom üzerindeki HLA klas I bölgesi (özellikle A1, B5, B*8 ve B18 alelleri) ile hem sporadik hem de ailesel HL arasında za-

yıf ancak tutarlı bir ilişkili bulunmuştur (8,9). Hatry ve arkadaşları bazı klas II HLA lokuslarının (DRB1*1501 ve DQB1*0602) veya bunlarla linkage disequilibrium içindeki lokusların sporadik ve ailesel HL gelişimi ve sürviyi için risk teşkil ettiğini göstermişlerdir (10). Her iki olgumuzda da benzer HLA antijenleri saptanmakla birlikte, literatürde ailesel HL ile tesbit ettiğimiz HLA antijenleri arasındaki ilişkiye rastlanmamıştır.

Diğer olgular kardeşlerinde akut lösemi ve primer myelofibrosis tesbit edilen KLL'li iki olgudur.

Birinci KLL'li olgunun kardeşinde AML tesbit edilmiş olup literatürde bir çalışmada akrabalarında AML tesbit edilen KLL'li olgu sayısı 10/1449 (%0.7) olarak belirtilmiştir (11). Bu olgunun HLA çalışmasında DRB1 11 aleli tespit edilmiştir. DRB1 11 alelinin varlığı, familial KLL tanılı 11 İtalyan ve 9 Fransız ailesinde tanımlanmıştır (p= 0.009 ve p= 0.002, sırasıyla) (12). Aynı olgunun FISH analiz sonucunda ise %16 oranında trizomi 12 saptanmıştır. KLL olgularında intermedier prognostik sınıfa sokulan trizomi 12, familial KLL'li bir aile üyesinde rapore edilmiştir (13).

Kardeşinde primer myelofibrosis gelişen ikinci KLL'li olgumuzun HLA çalışmasında ise A*23,A*3, B*2702, B*14 ve DRB1*1001, DRB1*01 alelleri tesbit edilmiştir. Sitogenetik analizinde herhangi bir kromozomal anormallik gösterilememiştir. KLL ve primer myelofibrosisin ailesel birlikteliğine ise literatürde rastlanmamıştır.

Kronik lenfositik lösemide ailesel yatkınlık epidemiyolojik ve aile çalışmaları ile kanıtlanmıştır (14). Literatürde yer alan epidemiyolojik çalışmalarda, hastaların KLL ve diğer lenfoproliferatif hastalık gelişim riski sistematik olarak incelemiştir (15-21). KLL'li olguların akrabalarında lösemi riskini araştıran vaka-kontrol çalışmalarının tümünde artmış risk bulunmuştur (18-21). Diğer grup çalışmalarının tümü retrospektif olarak düzenlenmiştir (15-17). Gunz ve arkadaşlarına ait 909 aileyi içeren taramada, KLL'li olguların 1. derece akrabalarında 2.8-3 kat, daha uzak akrabalarında 2.3 kat ve toplamda 2.5 kat lösemi riski bulunmuştur (16). Giles ve arkadaşları, lenfoproliferatif hastalık tip ayrımı yapmadıkları çalışmalarında, aile öykülerinin analizi sonucunda 3.4 kat artmış risk saptamışlardır (15). Goldgar ve arkadaşları ise, Utah popülasyon verilerine dayanarak, lenfositik lösemili hastaların akra-

balılarında, aynı hematolojik malignite için 5.7 kat artmış risk göstermişlerdir (17). Ailesel KLL gelişiminde major histokompatibilite kompleks bölgesindeki genlerin rolü olmadığı gösterilmiştir (22). Aynı zamanda atksi telenjektazi (ATM) geni veya B hücre reseptör Ig beta transmembran komponentini kodlayan B29 genindeki mutasyonların varlığı da dışlanmıştır (23).

KLL heterojen bir hastalıktır. Bazı olgular uzun bir surviye sahip olup tedavi ihtiyacı göstermezken, bazı olgularda hastalık agresif seyrederek ve yoğun tedavi rejimlerine gereksinim doğar (24). Biz, familial KLL biyolojisinin anlaşılmasının KLL patogenezi açısından büyük katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak; uluslararası işbirliği ile daha geniş sayıda ailelere ulaşılarak yapılacak çok merkezli analizler sonucunda, hem ailesel HL ile HLA alelleri arasındaki ilişkinin hem de KLL etyopatogenezinin daha net anlaşılacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. *Blood Cells Mol Dis* 32:264-261, 2004.
2. Hemminki K, Vaittinen P, Dong C, et al. Sibling risks in cancer: clues to recessive or X-linked genes? *Br J Cancer* 84:388-391, 2001.
3. Ünal A, Sarı I, Deniz K, et al. Familial nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Successful treatment with CHOP plus rituximab. *Leuk Lymphoma*, 46 (11): 1613-1617, 2005.
4. Haim N, Conen Y, Robinson E, et al. Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. *Cancer* 49: 2197-2200, 1982.
5. Kerzin-Storarr L, Faed MJW, MacGillivray JB, et al. Incidence of familial Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 47: 707-712, 1983.
6. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 6:76-106, 1984.
7. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N. Engl J Med* 332:413-418, 1995.
8. Greene MH, McKeenn EZ, Li FP, et al. HLA antigens in familial Hodgkin's Disease. *Int J Cancer* 23:777-780, 1979.

9. Hors J, Daussel J. HLA and susceptibility to Hodgkin's disease. *Immunol Rev* 70:167-192, 1983.
10. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ and TAP genes in familial Hodgkin's disease. *Blood* 99:690-693, 2002.
11. Mauro FR, Giammartini E, Gentile M, et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 91(8):1117-1120, 2006.
12. Theodorou I, Abel L, Mauro F, et al. High occurrence of DRB1 11 in chronic lymphocytic leukemia families. *Br J Haematol* 119(3): 713-715, 2002.
13. Neuland CY, Blattner WA, Mann DL, et al. Familial chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 71(6):1143-1150, 1983.
14. Houlston RS, Sellick G, Yuille M, et al. Causation of chronic lymphocytic leukemia- insights from familial disease. *Leuk Res* 27: 871-876, 2003.
15. Giles GG, Lickiss JN, Baikie MJ, et al. Myeloproliferative and lymphoproliferative disorders in Tasmania, 1972-80: occupational and familial aspects. *Natl Cancer Inst* 72:1124-233, 1984.
16. Gunz FW, Gunz JP, Veale AMQ, et al. Familial leukemia: a study of 909 families. *Scand J Haematol* 15:117-131, 1975.
17. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J. Natl Cancer Inst* 86:1600-1608, 1994.
18. Cartwright RA, Bernard SM, Bird CC, et al. Chronic lymphocytic leukemia: case-control epidemiological study in Yorkshire. *Br J Cancer* 56:79-82, 1987.
19. Linet MS, Van Natta ML, Brookmeyer R, et al. Familial cancer history and chronic lymphocytic leukemia. A case control study. *Am J Epidemiol* 130:655-664, 1989.
20. Pottern LM, Linet M, Blair A, et al. Familial cancers associated with subtypes of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 15:305-314, 1991.
21. Radovanovic Z, Markovic-Denic L, Jakovic S. Cancer mortality of family members of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Epidemiol* 10:211-213, 1994.
22. Bevan S, Catovsky D, Matutes E, et al. Linkage analysis for major histocompatibility complex-related genetic susceptibility in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 96:3982-3984, 2000.
23. Payelle-Brogard B, Magnac C, Mauro FR, et al. Analysis of the B-cell receptor B29(CD79b) gene in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94:3516-3522, 1999.
24. Cappio-Caligaris F. What we are learning from familial chronic lymphocytic leukemia? *Leuk Res* 26: 779-780, 2002.

Yazışma Adresi

Dr. O. Meltem AKAY

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hematoloji Bilim Dalı

ESKİŞEHİR

e-mail: melhak@hotmail.com.

Tel: (0.222) 229 14 11

Faks: (0.222) 229 14