

Allojeneik Nakil Sonrası Nükste der(1) t(1;19) Kromozomal Anomalisi Saptanan Miyelodisplastik Sendromdan Transforme Akut Miyeloid Lösemi Olgusu

A Case of Acute Myeloid Leukemia Transformed from Myelodysplastic Syndrome Which Relapsed with der(1) t(1;19) Chromosomal Abnormality After Allogenic Transplantation

Erman AKKUŞ¹(ID), Eda Büşra BABAYİĞİT²(ID), Sinem CİVRİZ BOZDAĞ²(ID), Meltem KURT YÜKSEL²(ID), Pervin TOPÇUOĞLU²(ID), Selami Koçak TOPRAK²(ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

* Bu çalışma, Türk Hematoloji Derneği 43. Ulusal Hematoloji Kongresi (1-4 Kasım 2017, Antalya)'nde e-poster olarak sunulmuştur.

ÖZET

Sitogenetik değişiklikler, miyeloid ve lenfoid malignitelerin patofizyolojisi, risk sınıflaması, tedavi ve prognozunu belirlemede büyük önem taşımaktadır. Sıklıkla çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde görülen t(1;19) anomalisi erişkin dönem miyeloid malignitelerinde nadiren saptanır. Burada, allojeneik nakil sonrası nükste t(1;19) anomalisi saptanan, miyelodisplastik sendrom (MDS)'den transforme akut miyeloid lösemi (AML) olgusu sunuyoruz. Altmış bir yaşında, MDS'den transforme AML tanısı alan erkek hasta, klasik 7+3 indüksiyon tedavisi ile remisyona girmemiş, reindüksiyon tedavisi ile remisyona girmiş ancak dört ay sonra nüks olmuştur. Hastaya allojeneik nakil uygulanmıştır. Nakil sonrası remisyon elde edilen hasta, sekiz ay sonra nüks olmuş ve sitogenetik analizde t(1;19) saptanmıştır. İkinci nakil planlanan hastada, nakil öncesi kurtarma tedavisine yanıt alınamamıştır. Desitabin ve 5-azasitidin tedavisi alan hastada kısmi yanıt elde edilmesinin ardından ikinci allojeneik nakil uygulanmıştır. Nakil sonrası sitogenetik analizde t(1;19) anomalisinin kaybolduğu görülmüştür. Ancak hastalık iki ay sonra nüks etmiş olup değerlendirilen metafazların hepsinde t(1;19) saptanmıştır. Hasta ikinci nakil sonrası beşinci ayda eksitus olmuştur. Nakil sonrası nükste t(1;19) saptanan ve tedavilere yanıt vermeyen hastada t(1;19) varlığı, kötü prognoz ile ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: t(1;19); Akut miyeloid lösemi; Miyelodisplastik sendrom; Allojeneik nakil; Prognoz

ABSTRACT

Cytogenetic changes are important for the pathophysiology, risk stratification, treatment and prognosis of the myeloid and lymphoid malignancies. The t(1;19) abnormality which is generally observed in childhood acute lymphoblastic leukemia is rarely found in adult myeloid malignancies. Here, we present a case of acute myeloid leukemia (AML) transformed from myelodysplastic syndrome (MDS), which relapsed with t(1;19) chromosomal abnormality after allogenic transplantation. Sixty-one years old male patient did not response the classical 7+3 induction treatment of AML. The disease went into remission after reinduction treatment,

Makale atfı: Akkuş E, Babayigit EB, Civriz Bozdağ S, Kurt Yüksel M, Topçuoğlu P, Toprak SK. Allojeneik nakil sonrası nükste der(1) t(1;19) kromozomal anomalisi saptanan miyelodisplastik sendromdan transforme akut miyeloid lösemi olgusu. LLM Dergi 2020;4(1):18-21.

Yazışma Adresi

Dr. Erman AKKUŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Geliş: 31.08.2018 - Kabul: 13.11.2019

E-posta: erman_akkus@yahoo.com

however, relapsed four months later. Allogenic transplantation was performed. Despite the posttransplant remission, the disease relapsed after eight months and cytogenetic analysis of the bone marrow biopsy revealed t(1;19). Second allogenic transplantation was planned, but the disease did not response to salvage chemotherapy. After partial remission provided by desitabin and 5-azasitidin treatments, second allogenic transplantation was performed. Cytogenetic analysis of posttransplant bone marrow biopsy did not show t(1;19) abnormality. However, the disease relapsed two months later with t(1;19). Patient died five months after second transplantation. In this case, which has t(1;19) abnormality at relapse after allogenic transplantation and unresponsive the multiple treatment lines, t(1;19) abnormality can be associated with poor prognosis.

Keywords: t(1;19); Acute myeloid leukemia; Myelodisplastic syndrome; Allogenic transplantation; Prognosis

GİRİŞ

Sitogenetik değişiklikler, miyeloid ve lenfoid malignitelerin patofizyolojisi, risk sınıflaması, tedavi ve prognozunu belirlemede büyük önem taşımaktadır. t(1;19) (q23;p13); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1) çocukluk çağı pre-B akut lenfoblastik lösemi (ALL)'de sık görülen kromozomal değişikliklerden biri olup geçmişte kötü prognostik özelliklerle ilişkilendirilmiş, takip eden yıllarda bu kötü prognoz daha yoğun kemoterapi ile aşılabildiği gösterilmiştir (1,2). ALL hastalarında rastlanan bu translokasyon, çocukluk çağına göre erişkin dönem ALL'de daha az sıklıkta saptanmakta; miyeloid malignitelerde ise çok nadir görülmektedir. Literatürde, erişkin hastalarda t(1;19) içeren yedi akut miyeloid lösemi (AML), beş miyelodisplastik sendrom (MDS), bir polistemia vera, bir miyelofibrozis ve az sayıda multipl miyelom olgusu bildirilmiştir (Mitelman Database, Atlas of genetic and cytogenetics in oncology and haematology, PubMed). Literatürde daha önce sadece bir olgunun, t(1;19) anomalisini MDS'den AML'ye transformasyon sürecinde kazandığı bildirilmiştir (3). Ancak allojeneik nakil sonrası nükste t(1;19) saptanan olgu bildirimini bulunmamaktadır. Burada, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sonrası nüks olan ve der(1) t(1;19) içeren MDS'den transforme AML olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

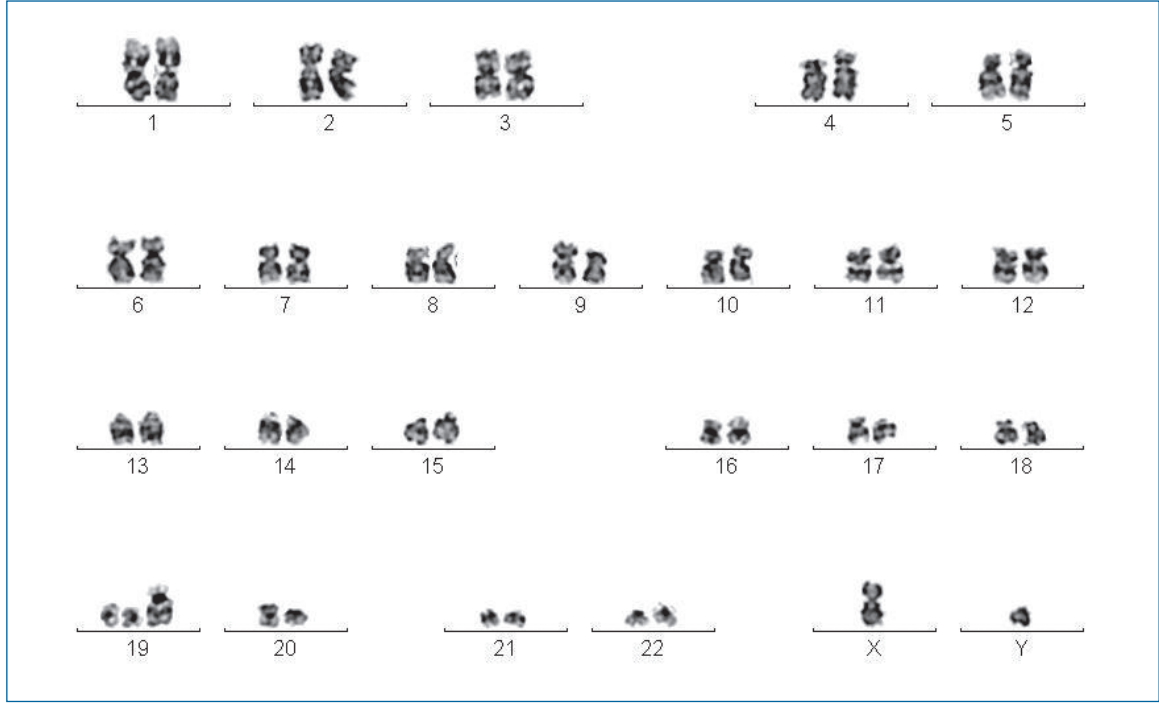
Altmış bir yaşında erkek hastaya 2015 yılında normal sitogenetikli MDS'den transforme AML tanısı konulmuştur. "Sitozin arabinozid + antrasiklin"den oluşan klasik 7+3 indüksiyon tedavisinin ardından remisyona girmeyen hastada, uygulanan reindüksiyon tedavisi sonrası remisyona elde edilmiştir. Dört ay sonra nüks olan hastaya, iki kür yüksek doz sitozin arabinozid içeren kurtarma rejimi protokolü sonrası FLU-BU (fludarabin/busülfan) hazırlık rejimi ile tam uyumlu kız kardeşinden allojeneik periferik hematopoietik kök hücre nakli uygulanmıştır. Posttransplant remisyona elde edilen hasta, sekiz ay sonra nüks olmuştur. Nüks öncesi kemik iliğinden yapılan örneklemede sitogenetik olarak normal bulunan hastada, nüks saptanmasını takiben yapılan kemik iliği sitogenetik analizinde ise "47,XY,+der(1;19)[7]/46,XX[11]" saptanmıştır. Devamında altı kür 5-azasitidin tedavisi ve eş zamanlı üç kür donör lenfosit infüzyonu (DL) uygulanan hastanın tedavi sonu kontrol amaçlı kemik iliği değerlendirmesinde MDS/AML açısından rezidüel-nüks hastalık saptanması sonucunda ikinci nakil kararı verilmiştir. Nakil öncesi, FLAG-Ida (fludarabin/yüksek doz sitozin arabinozid/granülosit koloni stimüle edici faktör/Idarubi-

sin) kurtarma tedavisi uygulanan hastada remisyona sağlanamamıştır. Kontrol kemik iliği aspirasyonunun sitogenetik incelemesinde, bir öncekinden farklı olarak vericiye ait tüm kromozomal yapının kaybolduğu ve değerlendirilen 20 metafazın hepsinde "47XY+der(1) t(1;19)(q10;p10)[20]" bulunduğu görülmüştür (Resim 1). t(1;19) varlığı FISH incelemesi ile de doğrulanmıştır. Planlanan ikinci nakil öncesi yanıt elde edilemeyen hastada tedaviye devam edilmesi kararı alınmış ve hastanın Dünya Sağlık Örgütü performans durumu da göz önünde tutularak önce beş kür 5-azasitidin ve yeterli yanıt elde edilememesinin ardından da dokuz kür desitabin tedavisi uygulanmıştır. Kısmi yanıt elde edilen hastaya FLAMSA-Cy-TBI-ATG (fludarabin/sitozin arabinozid/amsakin ve total vücut ışınlaması/siklofosfamid/antitimosit globulin) rejimi ile 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden allojeneik periferik hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. Hastada nakil sonrası kemik iliği biyopsisinde MDS açısından rezidüel hastalık ile uyumlu olabilecek şüpheli bulgular saptanmıştır. Nakil sonrası kemik iliği biyopsisi sitogenetik olarak 46XX[19] olarak raporlanmıştır. Ancak ikinci nakilden iki ay sonra hastalık tekrar nüks etmiş ve sitogenetik incelemede değerlendirilen metafazların hepsinde t(1;19) saptanmıştır. Hastaya DL, azasitidin, sorafenib tedavileri uygulanmış, ancak hasta ikinci nakilden 5 ay sonra 2018 yılında pnömoni ilişkili sepsis nedeniyle eksitus olmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

t(1;19) (q23;p13); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1) çocukluk çağı pre-B ALL'de sık görülen kromozomal değişikliklerden biri olup literatürde erişkin yaş miyeloid lösemilerinde az sayıda olgu bildirimini bulunmaktadır.

İlk olgu 1997 yılında, 34 yaşında erkek hasta, ateş ve pansitopeni sonrası tanı alan, der(1) (1;19) (p12;p11) içeren MDS olgusu olarak bildirilmiştir (4). 2002 yılında iki MDS olgusu bildirilmiştir. Elli yaşında erkek hasta, eozinofili ve pulmoner alveoler proteinozis ile başvurmuş, t(1;19)(q11;q11) içeren refrakter anemi (RA) tanısı almış ve hematolojik bulgular 10 yıl boyunca stabil kalmıştır (5). Yirmi bir yaşında kadın hasta, der(1) (1;19) (p13;p13.1) içeren yüzük sideroblastlı refrakter anemi (RARS) tanısı almıştır (6). 2009 yılında bildirilen 60 yaşında erkek hasta, der(1) t(1;19) (p13;p13,1) içeren RARS tanısı almış ve beş kür desitabin tedavisi ile takip edilmiştir (7). 2014 yılında bildirilen 61 yaşında erkek hasta, der(1)t(1;19)(p13;p13,1) içeren çoklu seri displazili refrakter sitopeni (RCMD) tanısı almış ve tanıdan 96 ay sonra eksitus olmuştur (8).



Resim 1. 47XY+der(1) t(1;19) (q10;p10)

(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın izni ile kullanılmıştır.)

t(1;19) içeren dört AML olgusu, 1989, 1994 ve 2000 yıllarında bildirilmiştir (9-11). 2000 yılında bildirilen olgu, AML-BFM 98 protokolünün ardından tam remisyona girmiş ancak beş ay sonra nüks ederek dirençli hastalık nedeniyle kaybedilmiştir (8). 2014 yılında bildirilen iki olguda, 73 yaşımda erkek hasta tanıdan 21 ay sonra kaybedilmiş, 84 yaşımda kadın hasta ise tanıdan sonraki ilk ayda kaybedilmiştir (5). 2017 yılında bildirilen olgu, t(1;19)'u da içeren kompleks karyotipe sahiptir (12).

Literatürdeki tek MDS'den transforme t(1;19) içeren AML olgusu 2006 yılında bildirilmiştir. Yetmiş yaşımda kadın, nefes darlığı şikayeti ile başvurmuş ve normal karyotipli çoklu displazili refrakter sitopeni (RCMD) tanısı almıştır. Transfüzyonlar ile takip edilen hasta takipteki birinci yılında AML'ye transforme olmuş, der(19)t(1;19) (q21;p13) saptanmıştır. Hasta bir hafta sonra kemoterapi sırasında sepsis nedeniyle kaybedilmiştir (3).

Bildirilen olgular incelendiğinde, MDS olgularında t(1;19) anomalisi ilk bakışta göze çarpan kötü klinik gidiş ile ilişkili görünmemekle birlikte, AML olgularında ve özellikle MDS'den transforme AML olgusunda kötü seyir ile ilişkili görünmektedir. Sunduğumuz olguda da, hem başlangıçta MDS tanısında hem de AML transformasyonunda olmayan der(1) t(1;19) anomalisi, nakil sonrası nükste saptanmıştır. Nüks sonrası 5-azasitidin, DLI, FLAG-İda tedavilerini alan hastada, hastalık kontrol altına alınamamıştır. Kısmi yanıt ile ikinci allojeneik nakil yapılan hastada, ikinci nakil sonrası nükste de t(1;19) saptanmıştır.

Hematolojik malignitelerde klonal heterojenite, tümör gelişimi ve progresyonunda rol oynamaktadır. Sitogenetik alışmalar, AML nüksünde karyotip değişimini göstermiştir. Ancak nükste, başlangıç ana klonun ek mutasyonlar kazanarak mı çoğaldığı, yoksa başlangıçtaki minör bir subklonun tedavilerden sonra sağ kaldığı ve mutasyonlar kazanarak mı nükse neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (13).

AML hastalarında, nüks sonrası reindüksiyon tedavisine yanıtın belirteçlerinden biri de tanıdaki sitogenetik değişikliklerdir. 2002 yılında 117 hasta ile yapılan, AML hastalarında nükste yeni meydana gelen, tanı anına göre sitogenetik değişimi-progresyonu araştıran çalışmada, karyotip instabilitesinin nüks sonrası tedaviye dirençle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (14). Daha sonraki çalışmalarda da nüks sonrası karyotip değişiminin prognoz tahmininde ve tedavi seçiminde kullanılabileceği gösterilmiştir (15). Allojeneik nakil sonrası nüksün moleküler patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, genomik değişikliklerin nakil sonrası nükste rol aldığı gösterilmiştir (16). Nakil ncesi ve nakil sonrası nükste 22 hastanın karyotip stabilitesini araştıran bir çalışmada, karyotip değişikliği olan ve olmayan hastalar arasında toplam sağkalımda fark saptanmamakla birlikte, birinci kromozomdaki değişiklikler azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur (17). Allojeneik nakil sonrası nüks eden MDS olgularının %30'unda sitogenetik incelemede yeni klonlar tespit edilmiştir (18). Allojeneik nakil sonrası nüks eden 27 AML, 19 MDS,  kronik miyeloid lösemi hastasının nakil sonrası sitogenetik değişimini inceleyen

çalışmada, hastaların %51'inde sitogenetik değişiklik tespit edilmiş, ancak posttransplant ve postrelaps sağkalımlarda fark saptanmamıştır (19). Bu çalışmalar, nakil sonrası nüks-te sitogenetik değişikliklerin prognoz ve sağkalımla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Alt grupların ve önemi olan sitogenetik anomalilerin ileri araştırmalarda tespit edilmesi gerekmektedir. Nakil sonrası nükste tespit edilen t(1;19) anomalisi, tedaviye yanıtızlık ve kötü klinik gidiş ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, der(1) t(1;19) saptanan olgumuzda, hangi gen değişikliğinin meydana geldiğinin araştırılmamasıdır.

Sonuç olarak, MDS'den transforme AML tanılı olgumuzda, başlangıçta olmayan 47XY+der(1)t(1;19) anomalisi, allojeneik nakil sonrası nükste saptanmıştır. Bütün sıra tedavilere rağmen remisyon elde edilemeyen olguda 47XY+der(1)t(1;19) varlığı nakil sonrası nükste kötü prognozla ilişkili olabilir. t(1;19)'un miyeloid malignitelerde tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisinin belirlenmesi için olgu birikimine ihtiyaç vardır.

HASTA ONAMI

Hasta vefat ettiği için hasta yakınından onam alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı olarak mali destek alınmamıştır. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Veri toplama: EA, EBB; Olgu, veri, makalenin izlemi ve kontrolü: SCB, MKY, PT, SKT; Makalenin yazımı: EA, EBB; Kritik gözden geçirme: SKT.

KAYNAKLAR

- Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1990;76(1):117-22.
- Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):429-38.
- Pinheiro RF, Chauffaille Mde L, Silva MR. A rare case of acute myeloid leukemia evolving from a myelodysplastic syndrome with der(19)t(1;19). *Cancer Genet Cytogenet* 2006;169(2):181-3.
- Gill JL, Varela M, Tsien F, Krause JR. der(1)t(1;19)(p12;p11): a new nonrandom chromosomal abnormality in myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;94(2):85-7.
- Ando J, Tamayose K, Sugimoto K, Oshimi K. Late appearance of t(1;19)(q11;q11) in myelodysplastic syndrome associated with dysplastic eosinophilia and pulmonary alveolar proteinosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;139(1):14-7.
- Tchinda J, Volpert S, Neumann T, Kennerknecht I, Ritter J, Büchner T, et al. Novel der(1)t(1;19) in two patients with myeloid neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;133(1):61-5.
- Suh B, Park TS, Song J, Lee ST, Kim SJ, Lee HW, et al. der(1)t(1;19)(p13;p13.1) in two elderly patients with myeloid neoplasms: new case reports and review of the literature. *Leuk Res* 2009;33(8):e128-31.
- Salgado RN, Menezes J, Calvente M, Suela J, Acquadro F, Martínez-Laperche C, et al. Myeloid neoplasms with der(1)t(1;19) may constitute a specific entity characterized by a cytogenetic biomarker and gene mutations involved in DNA methylation. *Leuk Lymphoma* 2014;55(11):2652-5.
- Brito-babapulle F, Secker-walker LM, Shippey C, Whitmore DN, Gotueb D, Prentice HG. Myelodysplasia and acute myeloid leukaemia following bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: secondary leukaemia or stem-cell relapse? *Br J Haematol* 1989;73:417-9.
- Vagner-Capodano AM, Guitard AM, Zattara-Cannoni H, Guitard AM, Thuret I, Michel G. t(1;19) in a M4-ANLL. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;73:86-8.
- Ma SK, Wan TS, Chan LC, Chiu EK. Hand-mirror blasts, AML-M1, and der(1)t(1;19)-(p13;p13.1). *Leuk Res* 2000;24(1):95-6.
- Bochtler T, Granzow M, Stölzel F, Kunz C, Mohr B, Kartal-Kaess M, et al. Study Alliance Leukemia Investigators. Marker chromosomes can arise from chromothripsis and predict adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;129(10):1333-42.
- Bochtler T, Stölzel F, Heilig CE, Kunz C, Mohr B, Jauch A, et al. Clonal heterogeneity as detected by metaphase karyotyping is an indicator of poor prognosis in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3898-905.
- Kern W, Haferlach T, Schnittger S, Ludwig WD, Hiddemann W, Schoch C. Karyotype instability between diagnosis and relapse in 117 patients with acute myeloid leukemia: implications for resistance against therapy. *Leukemia* 2002;16(10):2084-91.
- Yundeok K, Jieun J, Shin YH, Dohyu H, Soo JK, Jin SK, et al. Karyotypic change between diagnosis and relapse as a predictor of salvage therapy outcome in AML patients. *Blood Res* 2013;48(1):24-30.
- Waterhouse M, Pfeifer D, Pantic M, Emmerich F, Bertz H, Finke J. Genome-wide profiling in AML patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1450-9.
- Schmidt-Hieber M, Blau IW, Richter G, Türkmen S, Bommer C, Thiel G, et al. Cytogenetic studies in acute leukemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;198(2):135-43.
- Yeung CCS, Gerdts AT, Fang M, Scott BL, Flowers MED, Gooley T, et al. Relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndromes: analysis of late relapse using comparative karyotype and chromosome genome array testing. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(9):1565-75.
- Ertz-Archambault N0, Kosiorek H, Slack JL, Lonzo ML, Greipp PT, Khara N, Kelemen K. Cytogenetic evolution in myeloid neoplasms at relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: association with previous chemotherapy and effect on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(5):782-9.