

MYELOİD SARKOM

Engin KELKİTLİ

Myeloid Sarcoma Oncol Res Treat 2019;42:219-224 DOI: 10.1159/000497210

- ❑ Miyeloid sarkom (MS) ilk olarak Burns tarafından 1811'de tanımlanmıştır.
- ❑ Ancak daha sonra 1853'te King tarafından "yeşil renkli bir tümör" olarak rapor edildi.
- ❑ 1966'da Rappaport, "granülositik sarkom" terimini önerdi.
- ❑ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "miyeloid sarkom" adını 2002 yılında telaffuz etti.
- ❑ MS'in yüksek miyeloperoksidaz (MPO) ekspresyonundan kaynaklı alternatif adını "kloroma" olarak almıştır.
- ❑ Bununla birlikte, miyeloid sarkom en sık kullanılan terim gibi görünmektedir, çünkü yaklaşık% 30'u MPO pozitifliği göstermemektedir.

Tipik olarak *Myeloid Sarkom*,

- Akut miyeloid lösemnin (AML),
Miyeloproliferatif neoplazmın (MPN)
Miyelodisplastik sendromun (MDS)
bir parçası olarak **de novo** gelişebilir.
- Allojenik hematopoetik kök hücre
naklini takiben hastalarda nüks
sırasında ortaya çıkabilir.

- ❑ AML'de MS, klinik hastalıktan aylar hatta yıllar önce ortaya çıkabilir.
- ❑ AML'nin ilk belirtisi olabilir.
- ❑ Relaps sırasında da olabilir
- ❑ MS tedavi gören bir AML hastasında remisyondan sonra relapsın ilk belirtisi olarak da gelebilir.

- MS teşhisi için, lokal dokunun silinmesine neden olan bir tümör kitlesi mevcut olmalıdır.
- Demografik olarak, 1.2: 1 erkek / kadın oranı ile hafif bir **erkek** egemenliğine sahiptir.
- Vücudun **herhangi bir yerinde** ve **her yaşta** ortaya çıkabilir.
- **En sık bildirilen bölgeler,** *lenf düğümleri, deri ve yumuşak dokular, kemik, testisler, gastrointestinal sistem ve peritondur.*

İmmünohistokimya, en yaygın olarak ifade edilen belirteç olarak **CD68-KP1'**, ardından **miyeloperoksidaz dır.**

CD117, CD99, CD68 / PG-M1, lizozim, CD34, terminal deoksinükleotidil transferaz, CD56, CD61, CD30, glikoforin A ve CD4'ü gösterir.

Bu panel MS'i

- lenfoblastik lenfoma,
- Burkitt lenfoma
- diffüz büyük B hücreli lenfoma,
- blastik plazma dendritik neoplazm,
- nöroblastom,
- rabdomyosarkom,
- nöroektodermal tümör
- medulloblastomdan

ayırır.

Sitogenetik alıřmalar,

- MLL yeniden düzenlenmesi,
- t (8; 21),
- monozomi 7,
- trizomi 8,
- trizomi 11,
- trizomi 4,
- İnv(16),
- monosomi 16,
- 16q delesyon,
- 5q delesyon
- 20q delesyonu

dahil olmak üzere farklı kromozomal anormalliklerden oluşan bir panel ortaya koymaktadır.

İnsidans

- ❑ MS, AML hastalarının % 2.5 - 9' unda tanımlanmıştır.
- ❑ Nadir durumlarda, tümör, kemik iliğine blast infiltre edilmeden önce gelişebileceğinden, negatif kemik iliği biyopsisi ile doğrulanan lösemi, miyelodisplastik sendrom veya miyeloproliferatif neoplazm öyküsünün yokluğunda ortaya çıkan **izole veya birincil MS** olarak adlandırılır.

- ❑ Ekstramedüller tutulumun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.
- ❑ Bununla birlikte, bazı çalışmalar, kanser hücrelerinin belirli dokulara »homing yapmasını " kontrol eden farklı sitokin reseptörleri ve adezyon molekülleri olduğunu bulmuştur.
- ❑ **Blast nöral adezyon molekülü olan CD56**, patogeneizde rol oynar.
- ❑ Bu, yüksek MS insidansının t (8; 21) ile ortak olan CD56 blast ekspresyonu ile ilişkili olması gerçeğiyle desteklenmiştir.
- ❑ Ayrıca hücre sel yapışma ve tanıma dahil olan core binding faktör transkripsiyon faktörlerinin deregülasyonunun MS patogenezinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir.

Tanı

- MS teşhisi için klinik tablo, radyolojik çalışmalar ve doku biyopsisi dikkate alınır.

Klinik Prezantasyon:

- MS'nin klinik görünümü, bulunduğu yere bağlıdır ve mevcut semptomlar genellikle tümörün uyguladığı kitle etkisine veya infiltrasyona bağlı organ işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar.
- Hastalık, nadir görülen malignitelerin nadir bir belirtisidir. Hatta klinik tanıdan önce bile gelebilir; bu nedenle klinik tanı, yüksek klinik şüphe gerektirir.

Görüntüleme

- ❑ MS vücudun herhangi bir yerinde gelişebileceğinden, görüntüleme önemli bir tanısal ve prognostik yöntemdir.
- ❑ MS genellikle yumuşak doku kitlesi olarak görünür, bu nedenle BT görüntüleme genellikle tercih edilen yöntemdir.
- ❑ Çok çeşitli ayırıcı tanılar olduğundan, BT ve MRI tipik olarak hamartomları ve apseleri dışlamak için kullanılır.
- ❑ PET-CT, özellikle yanıtı izlemek ve radyasyon tedavisi planlaması için yararlı olabilir.
- ❑ MS, merkezi sinir sisteminde (CNS) geliştiğinde, MRI tercih edilir.

Biyopsi ve Histopatolojik İnceleme

İnce iğne aspirasyonuna kıyasla daha doğru sonuçlara sahip olduğundan teşhisi doğrulamak için core biyopsi yapılmalıdır.

Morfolojik olarak, tümör miyeloid hücre infiltrasyonu sergiler.

Miyeloblastlar, monoblastlar veya daha az sıklıkla promiyelositler dahil kanser hücrelerinin bir çoğalması olarak görünür; buna göre, **granülositik sarkomlar, monoblastik ve miyelomonositik sarkomlar olarak alt gruplara ayrılır.**

Ayrıca hücrelerin olgunlaşma derecesine bağlı olarak blastik, olgunlaşmamış veya olgun tiplere ayrılır.

Blastic MS, esas olarak çok az olgunlaşan miyeloblastlardan oluşur.

Olgunlaşmamış MS, miyeloblastlar, promiyelositler ve eozinofilik miyelositlerden oluşur.

Olgun MS, promiyelositler, daha olgun hücreler ve bol miktarda eozinofilden oluşur.

KI-67 indeksi sıklıkla yüksektir.

MS'in megakaryoblastik ve eritroid farklılaşması nadir görülen durumlardır .

Akut promiyelositik MS de nadirdir ve vakaların çoğu CNS'ye özel bir tercihle relapsda görülür

Önceden teşhis edilmiş bir AML hastasında MS teşhisi daha kolay olsa da, birincil MS tanısı bir patolog için zor olabilir.

Historik bir çalışmada,% 75'lik bir yanlış teşhis oranı vardır.

Aynı çalışma Büyük B hücreli lenfoma ile en çok karıştığı bildirilmiştir.

Ancak, bu oran son çalışmalarda iyileşme göstermiştir (% 25-47)

Moleküler tekniklerin eşlik ettiği teknikler, doğru bir tanıya ulaşmak için gereklidir.

- ❑ Kloroasetat esteraz, miyeloperoksidaz ve spesifik olmayan esteraz, sitokimyasal boyalara dahil edilmelidir.
- ❑ İmmünofenotipleme, tümörden elde edilen hücre süspansiyonu kullanılarak parafin kesitleri üzerinde veya FACS analizi yoluyla gerçekleştirilebilir.
- ❑ Parafin bölümündeki yaygın olarak pozitif işaretler arasında CD68 / KP1, MPO, CD 117, CD 99, CD 68 / PG-M1, lizozim, CD34, TdT, CD56, CD61, CD30, glikoforin ve CD4 bulunur.
- ❑ Akış sitometrisini kullanarak, miyeloid farklılaşmasında en yaygın belirteçler CD13, CD33, CD117 ve MPO iken, monoblastik farklılaşmada CD14, CD163 ve CD11c daha yaygındır.
- ❑ Diğer ayırıcı tanıları hariç tutmak için, B- ve T-belirteçleri, özellikle CD20, CD45RO, CD79a ve CD3 test edilmelidir.

CD43 ve lizozim, çoğu vaka çalışmasında bildirilen % 100 ifade olduğu için MS için en hassas belirteçler olarak görülürken, bunlar spesifik belirteçler değildir.

MS vakalarının % 66-96' sında ifade edilen MPO, MS' i lenfomadan ayırmak için kullanılır.

CD68 ve CD117 de en sık kullanılan panelin bir parçasıdır.

Diğer yaygın antiijenler arasında CD11c, CD13 ve CD33 bulunur.

CD34, MS için özgül değildir.

Sitogenetik Analiz

Analiz kemik iliği aspiratı / biyopsisi veya periferik kan üzerinde yapılabilir.

Hastaların yaklaşık % 50'sinde sitogenetik anormallikler bulunur.

Pileri vd. 92 yetişkin hastanın MS dokularından türetilen hücreler üzerinde FISH analizini kullandı. Mevcut verileri olan hastaların % 71'inde FISH ve geleneksel sitogenetik arasında tam uyum bildirdiler. Bu, kemik iliği veya periferik kan ile ilgili geleneksel sitogenetik çalışmaların ve sarkom hücreleri üzerindeki FISH çalışmalarının tamamlayıcı olduğunu ve klinik bir ortamda her ikisinin de yapılması gerektiğini düşündürebilir.

- ❑ MS' de açıklanan en yaygın mutasyon, mutasyona uğramış NPM1' dir.
- ❑ Açıklanan en yaygın translokasyon t (8; 21) ' dir.
- ❑ Inv (16) aynı zamanda AML' de, özellikle batında yerleşimli olanlarda ekstramedüller hastalıkla ilişkili yaygın bir translokasyondur.
- ❑ MS' de açıklanan diğer anormallikler arasında t (9; 11), del (16q), t (8; 17), t (8; 16) ve t (1; 11) yer alır.
- ❑ Kromozom 4, 7, 8 veya 11' deki anormallikler de rapor edilmiştir.

- Klinik görünüm ile moleküler anormallikler arasında bir çeşit ilişki vardır.
- T (8; 21) ile MS, pediatrik hastalarda en sık orbital bölgede bulunurken inv (16) erişkin hastalarda daha yüksek gastrointestinal ve meme MS insidansı gösterir.
- Kutanöz MS'nin sitogenetik analizi ile ilgili birkaç rapora rağmen bu tür lezyonların trizomi 8 ile bir ilişkisi olabilir, ancak bu ilişki belirsizdir

Tedavi

Sistemik Tedavi

- ❑ *Randomize prospektif çalışmalar yetersiz olduğundan MS tedavisi konusunda fikir birliėi yoktur.*
- ❑ *Tedavi stratejisi büyük ölçüde MS'in ortaya çıkışının zamanlamasına bağlıdır: ya başlangıçta izole AML ile ya da nüks sırasında.*
- ❑ *AML ile ortaya çıkan izole MS veya MS'de önerilen tedavi rejimi, geleneksel AML protokolleridir ve bireysel risk sınıflandırmalarına göredir.*
- ❑ *Bu MS hastalarının sistemik kemoterapi alan hastalara kıyasla yalnızca lokal tedavi aldıklarında AML'ye ilerlemesine dayanmaktadır.*

Lokal Tedavi

- Tedavi yöntemleri radyoterapi, cerrahi veya her ikisidir.**
- Semptomatik MS hastalarında cerrahinin önemli bir rolü olmamasına rağmen, kemoterapiye başlamadan önce eksizyon veya küçültme düşünülebilir.**
- Taniya ulaşmak zor olduğunda ve eksizyonel biyopsi gerektiğinde cerrahinin ana rolü netleşir.**
- MS hastalarında agresif cerrahi yaklaşımlar benimsenmemelidir, çünkü MS izole edildiğinde bile sistemik kemoterapiye çoğunlukla yanıt veren sistemik bir hastalığın parçasıdır.**

Radyoterapi

İzole MS'de, kemoterapötik rejime yetersiz yanıtta, kemik iliği transplantasyonunu takiben rekürrensde ve semptomların hızlı bir şekilde giderilmesi gerektiğinde radyoterapi düşünülmelidir.

12 fraksiyonda 24 Gy'lik bir rejim kullanmak, olağanüstü hastalık kontrolü ve ihmal edilebilir morbiditeleri olan çoğu MS hastasına önerilebilir.

Tedavi rejiminde ameliyat veya radyoterapi uygulanırken sistemik kemoterapi ile kombine edilmelidir.

Bunun nedeni, hiçbirinin yalnızca AML'ye dönüşümü geciktirmemesi veya sonucu iyileştirmemesidir.

CNS veya cilt MS ile ilgili olarak, radyoterapi cerrahiye tercih edilir.

Kemik İliği Transplantasyonu

- *İzole MS'de kemik iliği transplantasyonunun rolünü değerlendiren prospektif çalışmalar olmasa da, bazı geriye donk çalışmalar iyi sonuçlar gosteriyor*
- *Hastaların ilk remisyon indüksiyonundan sonra allojenik kemik iliği transplantasyonunu düşünülebilir.*

Hedefe Yönelik Tedavi

- ❑ **AML'deki moleküler veriler birikiyor ve bu anormallikler MS'de tanımlanıyor.**
- ❑ **MS dahil farklı alt grupların sonucunu ve prognozunu değiştirebilecek yeni hedefe yönelik terapötik ajanlar keşfedilmektedir.**
- ❑ **Bu ajanlar arasında FLT3 inhibitörleri, farnesiltransferaz inhibitörleri, histon deasetilaz inhibitörleri ve DNA metiltransferaz inhibitörleridir.**

Relaps

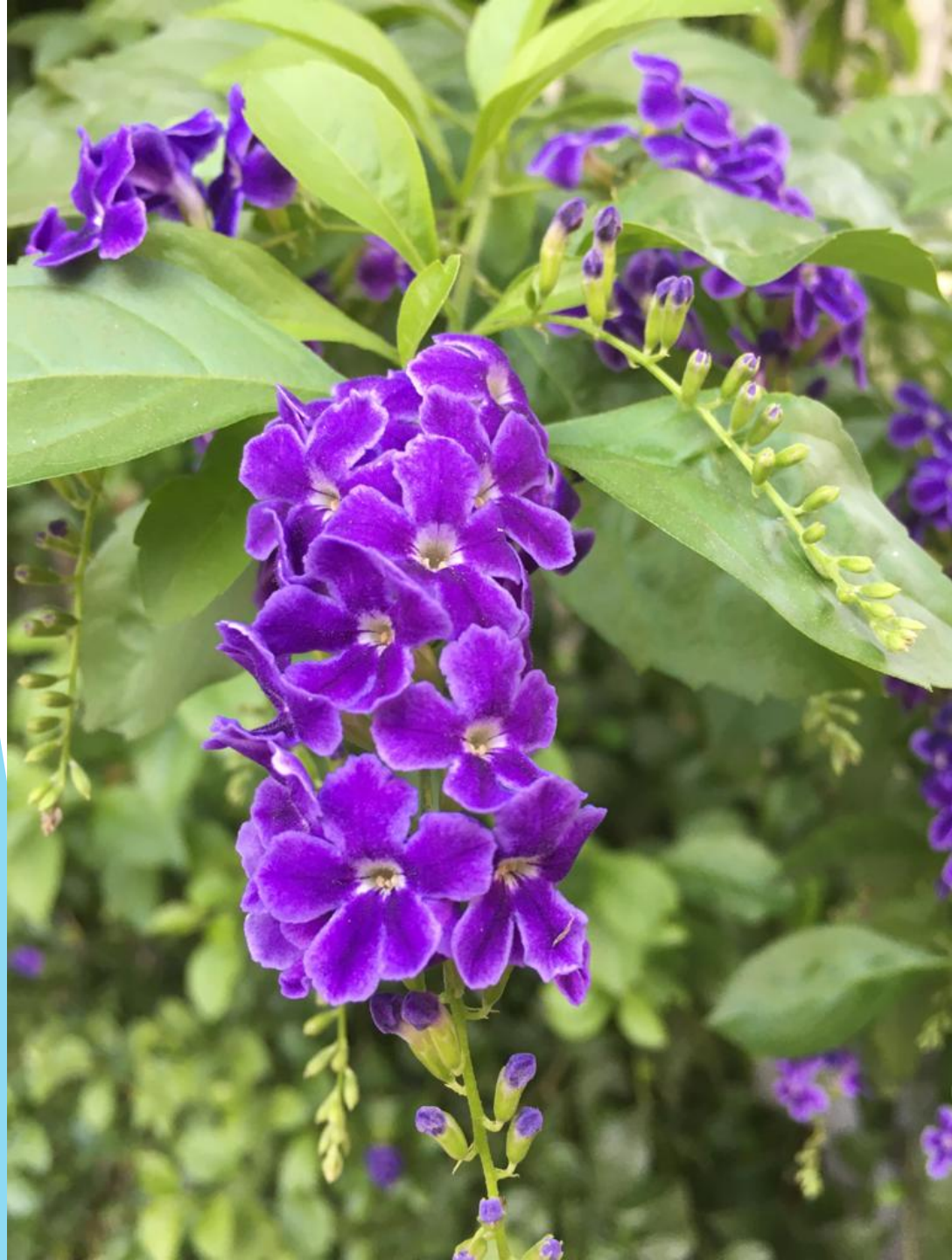
- ❑ İzole MS relapsları çok nadirdir ve sistemik relaps neredeyse her zaman ortalama 7 aylık bir medyan süreden sonra gerçekleşir.
- ❑ Tedavi seçenekleri önceki tedaviye bağlıdır.
- ❑ Kemoterapi aldıktan sonra nükseden hastalar sadece yeniden indüksiyon kemoterapisi ve MS'e radyoterapi alabilirler ve allojenik kemik iliği transplantasyonu düşünülmelidir.
- ❑ Kemik iliği transplantasyonundan sonra nükseden hastalara gelince, tedavi seçenekleri arasında donör lenfosit infüzyonu ve immünosupresyonun azaltılması yer alır.
- ❑ Kemoterapi önerilemediğinde palyatif temelde radyoterapi düşünülebilir.
- ❑ MS'deki rolü tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, azasitidin düşünülebilir.

- ❑ Kombine medüller ve ekstramedüller relaps için tedavi seçenekleri, allojenik kemik iliği transplantasyonu dikkate alınarak yeniden indüksiyon kemoterapisi ve MS için radyasyon tedavisini içerir.
- ❑ Kemik iliği transplantasyonunu takiben medüller ve ekstramedüller nüks meydana geldiğinde, sonuç oldukça kötüdür ve klinik çalışma veya palyatif tedavi düşünülmelidir.

Sonuç

- ✓ MS, miyeloid blastların bir tümör kütleli oluşturduğu bir AML alt grubu olarak kabul edilir.
- ✓ MS, vücudun herhangi bir yerinde ve hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.
- ✓ Önceden teşhis edilmiş bir AML hastasında MS teşhisi nispeten basit olmasına rağmen, birincil MS tanısı zordur.
- ✓ Tanıda görüntüleme çalışmalarının yanı sıra immünohistokimya, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler çalışmaların kombine modaliteleri önemlidir.

- ✓ İzole MS'nin tedavisi konusunda bir fikir birliđi olmasa da, hemen hemen her zaman AML indüksiyon rejimleriyle tedavi edilir.
- ✓ İlk remisyonda allojenik kemik iliği transplantasyonu bir seęenek olarak kabul edilir.
- ✓ MS sistemik bir hastalık olarak kabul edildiğinden, hedef tedavileri göz önünde bulundurarak MS için ideal tedavi rejimine ulaşmak için daha ileriye dönük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



Teşekkürler...