

ESETISMERTETÉS



Myelodysplasiás syndroma ritka társulása chronicus myeloid leukaemiával és transzformációja acut myeloid leukaemiába

Dombi J. Péter¹, Csomor Judit², Barborják Zorka¹, Tímár Botond²,
Szakál Péter¹, Szepesi Ágota² és Simon Zsófia^{1,3*} 

¹ Szent Borbála Kórház, Hematológiai Osztály, Tatabánya, Magyarország

² Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, Magyarország

³ Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék, Debrecen, Magyarország

Beérkezett: 2022. március 7. – Elfogadva: 2022. március 29.

Bevezetés: Bár a chronicus myeloid leukaemia ritkán társulhat más daganatos betegségekhez, myelodysplasiás syndroma utáni kialakulásáról irodalmi közlést nem találtunk. 71 éves férfi anamnézisében ischaemiás szívbetegség, ulcus ventriculi szerepelt. 2019-ben pancytopenia miatt indult kivizsgálása 5q delécióval járó myelodysplasiás syndromát igazolt, mely miatt lenalidomid kezelést indítottunk, ennek hatására vérképe rendeződött. Nyolc kezelési ciklus után jelentkező leukocytosis felvetette acut myeloid leukaemiába történő transzformáció lehetőségét, azonban a csontvelő vizsgálata chronicus myeloid leukaemiát igazolt, típusos t(9;22) transzlokációval. A korábban igazolt 5q- klón nem volt kimutatható. Nilotinib kezelés indult 2×300 mg/nap dózisban és a lenalidomid terápia leállt. Kilenc hónap elteltével ismételt pancytopenia jelentkezett, mely miatt a nilotinib dózisát 2×150 mg-ra redukáltuk, és ellenőrző vizsgálatokat végeztünk, ami a CML major molekuláris remissziója mellett az 5q- MDS klón ismételt megjelenését igazolta. Kezelését a redukált dózisú nilotinib mellett a korábban effektív lenalidomid terápiával egészítettük ki, azonban alig két hónap után ismételt jelentős leukocytosist észleltünk, melynek háttérében az MDS acut leukaemiás transzformációja igazolódott. Azacitidine+venetoclax kezelést indítottunk a redukált nilotinib mellett, az első ciklus után végzett ellenőrző vizsgálat jó terápiás választ igazolt, azonban a beteg a második kezelési ciklus során kialakult lázas neutropeniás szövődményben meghalt. Betegünk esetét ritkasága és a diagnosztikus kihívások miatt tartjuk érdemesnek bemutatásra.

KULCSSZAVAK

MDS, CML, transzformáció, AML, venetoclax, azacitidine

Rare association of myelodysplastic syndrome and chronic myeloid leukemia and transformation into acute myeloid leukemia

Introduction: It is known that rarely the chronic myeloid leukaemia can occur after or with other malignancies, but its association with myelodysplastic syndrome has not been published yet. 71-year-old man with ischemic heart disease and ulcus ventriculi in his medical history was admitted to our ward due to serious pancytopenia. Evaluation of the bone marrow revealed myelodysplastic syndrome with 5q deletion and lenalidomide treatment was initiated, which led to a satisfactory improvement of his blood counts. However after eight cycles of lenalidomide treatment a significant leukocytosis raised the possibility of acute leukemic transformation, but the laboratory examinations verified the diagnosis of a chronic myeloid leukaemia with characteristic t(9;22) translocation, while the 5q-clone was not detectable with FISH. Nilotinib (300 mg BID) was started, and we stopped lenalidomide. After nine months on nilotinib deep pancytopenia occurred and the repeated bone marrow evaluation confirmed the recurrence of the 5q- MDS clone, while the CML was in major molecular response. Due to the cytopenias we reduced the nilotinib dose (150 mg BID) and restarted the previously effective lenalidomide, but in two month the 5q-clone transformed into an acute myeloid leukaemia. Lenalidomide was terminated and azacitidine+venetoclax protocol was initiated and we continued the reduced dose nilotinib also. The bone marrow evaluation after the first cycle

*Levelezési cím/Corr. address:
Dr. Simon Zsófia, 4032 Debrecen,
Nagyerdei körút 98. B ép.;
E-mail: zsocogo@gmail.com; simon.zsofia@med.unideb.hu

reveled a good therapeutic response, but unfortunately the patient died in febrile neutropenia during the second cycle of the treatment. We present this case for publication due to the rare coexistence of these two diseases and their diagnostic challenges.

KEYWORDS

MDS, CML, transformation, AML, venetoclax, azacitidine

BEVEZETÉS

A chronicus myeloid leukaemia (CML) társulása más malignus kórképekkel, elsősorban solid tumorokkal, illetve lymphoproliferatív kórképekkel, bár nem gyakori, de ismert tény [1–3]. Ezekben az esetekben a CML elsősorban mint terápiához köthető másodlagos malignitás (treatment related TR-CML) jelenik meg, bár leírják szekvenciális második daganatként is, például az elsődleges tumor sebészi eltávolítását követően [1–3]. A myeloid kórképek közül elsősorban a Philadelphia-kromoszóma negatív myeloproliferatív kórképekkel (MPN), társulhat, főként polycythaemia verával és essentialis thrombocythaemiával asszociáltan közöltek néhány esetismertetést [1], ugyanakkor együttes előfordulását myelodisplasias syndromával (MDS) tudomásunk szerint eddig nem publikálták.

Betegünk esetét ritkasága, precíz diagnosztikus feloldozása és az újabb terápiás lehetőségek eredményes alkalmazása miatt is érdemesnek találjuk bemutatásra.

ESETISMERTETÉS

71 éves férfi távolabbi anamnézisében ulcus ventriculi miatt Billroth II szerinti gyomor-resectio, három ér coronaria bypass műtét, és nedves maculadegeneráció miatt anti-VEGF kezelés szerepelt.

Macrocytaer anaemia, pancytopenia (1. táblázat) miatt indult hematológiai kivizsgálás eredményeként 2019. szeptemberben igazolódott emelkedett blastaránnal járó myelodisplasias syndroma (MDS-EB-I). A csontvelő FISH vizsgálata az 5. kromoszóma hosszú karjának delécióját mutatta, így a végleges diagnózis MDS-EB-I, 5q delécióval volt, R-IPSS intermedier rizikónak adódott. A cytogenetikai eltérést figyelembe véve 2020. októberben egyedi méltányossági kérelemmel lenalidomid kezelés indult 10 mg/nap dózisban. Összesen nyolc kezelési ciklust alkalmaztunk, melynek hatására a beteg fehérvérsejtszáma rendeződött,

transzfúzióigénye már három hónap múlva megszűnt, hemoglobintartalma tartósan 100 g L^{-1} fölé emelkedett és thrombocytaszáma is rendeződött (1. táblázat). 2020. júliusban hirtelen jelentkező, jelentős leukocytosis (1. táblázat) miatt felmerült acut myeloid leukaemiába (AML) történő transzformáció gyanúja, azonban a perifériás vér vizsgálata elsősorban CML lehetőségét vetette fel. Csontvelő áramlási cytometriás, cytogenetikai és FISH vizsgálata történt, mely a CML diagnózist igazolta, típusos Philadelphia-kromoszóma jelenlétével, karyotípus: 46,XY, t(9;22) 20/20. A BCR-ABL1 major fúziós gén expressziós szintje 51% volt. A csontvelői mintában az eredeti, 5q deléciót hordozó sejteket nem tudták kimutatni. A retrospektíven elvégzett FISH vizsgálat az első MDS-EB-I diagnózist igazoló csontvelői mintában t(9;22) transzlokációt nem talált, így értelmezésünk szerint betegünk esetében szekvenciálisan jelentkező két myeloid malignitással állunk szemben, akinél a CML sejtei az 5q– sejteket kiszorították. Prognosztikai besorolás során a Sokal score: 1.21/nagy rizikó, a Hasford score: 747.13/alcsony és az EUTOS score: 18/alcsony rizikójának adódott. A cytoreductív céllal megkezdett hydroxyurea kezelést a diagnózis birtokában teljes dózisú nilotinib terápiával ($2 \times 300 \text{ mg}$) folytattuk 2020 szeptemberétől és a lenalidomid terápiát leállítottuk. A kezelés hatására hat hónap alatt major molekuláris válasz alakult ki (BCR-ABL1 major fúziós gén expressziós szintje: 0.02%), azonban 2021. április végén ismételt gravis pancytopenia alakult ki a betegnél (1. táblázat). Az ekkor elvégzett csontvelő aspirátum analízise során a morfológia dysplastikus vonásokat mutatott, FISH vizsgálattal ismét igazolható 5q delécióval, de FISH vizsgálattal kimutatható t(9;22) transzlokáció nélkül. A két betegség szinkron jelenléte miatt a korábban effektív lenalidomid kezelést újra elindítottuk (engedély birtokában), és a gravis cytopeniák miatt a nilotinib dózisát $2 \times 150 \text{ mg}$ -ra csökkentettük. 2021. július végén lázas állapot miatt soron kívül került felvételre osztályunkra, ekkor ismételt jelentős leukocytosist (1. táblázat) észleltünk, a perifériás kenetben 70% körüli blast aránnyal, grade 3 súlyosságú neutropeniával. Szupportív terápiáját megkezdttük, és perifériás vér

1. táblázat. myelodisplasias syndromával (MDS), majd chronicus myeloid leukaemiával (CML) kezelt betegünk vérvék paramétereinek változása a kórlefordulás során (AML: acut myeloid leukaemia, ANC: abszolút neutrofil szám)

Laboratóriumi paraméter	2019. 07. 23.	2020. 02. 07	2020. 05. 20.	2020. 07. 23.	2020. 10. 27.	2021. 04. 29.	2021. 07. 29.
	MDS	Lenalidomid kezelés mellett		CML	Nilotinib mellett	Cytopenia	AML
Fehérvérsejt (G/L)	2,99	2,94	7,63	227,2	8,19	4,82	37,82
ANC (G/L)	1,03	1,04	3,48	–	4,04	1,96	0,76
Haemoglobin (g L^{-1})	70	109	126	79	112	57	72
Hematokrit (%)	20	34	40	22	37	17	20
Thrombocyta (G/L)	88	199	177	968	175	15	11



vizsgálatát kértük az AML-be történő transzformáció igazolására. Az elvégzett áramlási cytometriás, cytogenetikai, FISH és molekuláris genetikai vizsgálatok alapján a myelodysplasiás szindrómához asszociált elváltozásokat mutató akut myeloid leukaemia igazolódott (acut leukaemia 5q delécióval, myeloid és T-sejt marker expresszióval és monoklonális T-sejt receptor gamma génátrendeződéssel), a t(9;22) transzlokáció FISH vizsgálattal nem volt kimutatható. Az MDS talaján kialakult AML kezelésére azacitidine+venetoclax terápiát indítottunk (70 mg m⁻² azacitidine hét napig és napi 400 mg-ig feltitrált venetoclax 28 napos ciklusban, egyedi méltányossági kérelem alapján). Az első kezelési ciklus után elvégzett csontvelő-vizsgálat áramlási cytometriás vizsgálata 0,29% reziduális blastot igazolt, így a kezelés effektívnek bizonyult. A második kezelési ciklus során újra lázas neutropenia jelentkezett, mely akkor már a maximális szupportáció ellenére sem volt uralható, így a beteg 2021. októberben elhunyt.

MEGBESZÉLÉS

A kezelés indukálta másodlagos malignitások (a hematológiai kórképek közül főként az MDS és az AML megjelenése) valamely solid tumor vagy hematológiai kórkép radio- és/vagy kemoterápiás kezelését követően jól ismert tény. Chronicus myeloid leukaemia gyakoribb kialakulását is leírták megelőző tumoros betegség kezelése után, bár ennek pontos kockázata nem ismert, különböző tanulmányokban 0–4 -szeres rizikónövekedést közöltek [1]. Hematológiai malignitások közül főként lymphoproliferatív kórképeket (diffúz nagy B-sejtes lymphoma, Hodgkin-lymphoma, T-sejtes lymphomák, chronicus kis lymphocytas lymphoma, myeloma multiplex stb.) követően tapasztalták a CML másodlagos kialakulását [1, 4]. Néhány betegnél a CML egyéb myeloid malignitással, főként polycythaemia verával és essentialis thrombocythaemiával történő együttes előfordulását is közölték [1–3], ugyanakkor MDS-sel való társulását nem említi az irodalom. A CML másodlagos kialakulásában a primer tumor kezelésének provokáló hatását feltételezik, hiszen megfigyelték szisztémás kemoterápiát követően, lokoregionális irradiáció után, de több esetben radiojód terápia alkalmazásával hozták összefüggésbe, sőt világos sejtes veserák anti-VEGF (sunitinib, sorafenib) terápiája (±irradiáció) is felmerült kockázati tényezőként [1, 2, 5]. Az elsődleges daganat igazolása/kezelése és a CML kialakulása között eltelt idő minden közlésben igen változatos (1–371 hónap) [1–3, 5].

Betegünk távolabbi anamnézisében szemészeti indikációban szerepel anti-VEGF (bevacizumab) kezelés alkalmazása, de dózist és az alkalmazás módját (egyszeri intraocularis injekció) tekintve sem valószínű provokáló tényező a CML kialakulásában. Az 5q- MDS miatt ugyanakkor lenalidomid kezelésben részesült a CML diagnózist megelőző 8 hónapban. Bár a lenalidomid kezelést követően a második primer tumor megjelenése myeloma multiplexes betegekben jól ismert [6, 7], de a kockázat inkább a lenalidomid expozíció idejével nő, és elsősorban MDS, illetve AML kialakulása gyakoribb a hematológiai malignitások közül. Jones és munkatársai 2732, lenalidomid kezelésben részesülő, myeloma multiplexben

szenvendő beteg adatait dolgozta fel, köztük 13 betegnél alakult ki hematológiai malignitás, de CML csak egy esetben fordult elő [6]. Mindezt figyelembe véve elmondhatjuk, hogy betegünk esetében a lenalidomid másodlagos daganatot provokáló szerepe ugyan nem zárható ki, de a kis dózist (10 mg/nap) és a rövid expozíciós időt (<1 év) is figyelembe véve ez is kevésbé valószínű.

Különböző hematológiai betegségek egyidejű megjelenése bár nem gyakori, de szintén jól ismert az irodalomból, incidenciájuk valószínűleg alábecsült (szinkron lymphomák, lymphoid és myeloid malignitások társulása, egy időben diagnosztizált myeloid kórképek) [8]. Betegünkön azonban a diagnosztikus eredmények alapján nem szinkron, inkább szekvenciálisan jelentkező myeloid neoplasiákról lehet szó, hiszen a retrospektíven elvégzett FISH vizsgálattal az MDS 5q- igazolása idején a t(9;22) transzlokáció nem volt kimutatható. Érdekes ugyanakkor a kérdés, hogy esetleg új generációs szekvenálással kimutatható lenne-e/lett volna olyan preleukaemiás mutáció, mely mindkét klónban nyomon követhető, és ami egy közös eredetet is valószínűsíthetne.

Az MDS-CML együttes előfordulása nem ismert, így kezelésüket tekintve iránymutatással nem rendelkezünk. Mindkét kórkép terápiája hosszú távú, a kezelést annak eredményességéig kell alkalmazni (CML esetében hosszabb terápiát követően, meghatározott körülmények között mód van a gyógyszer elhagyásának megkísérlésére, ez jelen betegnél nem merült fel). A lenalidomid kezelés hatására az 5q- MDS klón eltűnt, bár ebben a CML klón kiszorító hatása is szerepet játszhatott. Az 5q- klón ismételt megjelenése a CML hatékony betegség kontrolljához köthető. A betegségek kezelésénél a klinikai képet mindenkor uraló kórkép terápiáját helyeztük előtérbe, bár az MDS relapszusa, majd AML-be történő transzformációja kapcsán a nilotinib teljes elhagyását nem véltük biztonságosnak, de a citopeniák miatt redukált dózisban alkalmaztuk. Az azacitidin-venetoclax protokoll az időskori AML hatékony kezelési lehetősége, mely betegünk esetében is effektívnek bizonyult. A redukált dózisú nilotinibet az AML kezelése mellett is folytattuk a CML kontrolljára, bár tény, hogy atípusos CML esetében a hypometilálók hatékonyságáról is van esetszerű közlés, de szélesebb körű evidencia nem áll rendelkezésre [9]. Összességében az alkalmazott kezelés eredményesnek bizonyult, hiszen az első kezelési ciklus után a csontvelői reziduális blastarány 1% alá süllyedt, azonban az elhúzódó neutropenia és a következményes septicus állapot sajnos nem volt uralható.

A hematológiai kórképek egyre inkább eredményes, célzott, innovatív terápiája és a diagnosztikus módszerek fejlődése bizonyára számos hasonló, szekvenciális malignitás előfordulását/felismerését fogja eredményezni, melyek segíthetik a betegségek patogenezisének megértését, a tapasztalatok gyarapodása pedig a hatékony és biztonságos kezelést erősítheti.

Nyilatkozat: A kézirat más folyóiratban korábban nem jelent meg és más folyóiratba nem került beküldésre. Dr. Simon Zsófia, levelező szerző nyilatkozik, hogy a *Hematológia-Transzfuziológia* szerzői útmutatóját elolvasta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltiségeik.



Támogatás: A közlemény megírása, a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Az eset feldolgozását és a klinikai adatok gyűjtését DJP, BZ, SzP és SzS végezte. A laboratóriumi vizsgálatokat TB, SzÁ és CsJ végezte. Az irodalmi áttekintést és a dolgozat megírását DJP, CsJ és SzS közösen végezte. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AML	acut myeloid leukaemia
CML	chronicus myeloid leukaemia
EUTOS	European Treatment Outcome Study
FISH	fluorescens in situ hybridisatio
MDS	myelodisplasias syndroma
MDS-EB	myelodisplasias syndroma emelkedett blastaránnnyal
MPN	myeloproliferatív neoplasia
R-IPSS	revised international prognostic scoring system
VEGF	vascular endothelial growth factor

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Yang LH, Su P, Luedke C, et al. Chronic myeloid leukemia following treatment for primary neoplasms or other medical conditions. A report of 21 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 2018; 150: 246–58.
- [2] Autore F, Sorá F, Chiusolo P, et al. ‘Secondary chronic myeloid leukemia’: comparison between patients previously exposed or not to chemo- and/or radiotherapy. *Leuk Lymph.* 2019; 60(14): 3584–6.
- [3] Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, et al. Incidences and outcomes of therapy-related chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: surveillance of the CML Cooperative Study Group. *Leuk Res.* 2017; 54: 55–8.
- [4] Ragupathi L, Najfeld V, Chari A, et al. A case report of chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple myeloma and a review of the literature. *Clin Lymph Myeloma Leuk.* 2013; 13(2): 175–9.
- [5] Czarnecka AM, Oborska S, Rzepecki P, Szczylik C. Development of chronic myeloid leukaemia in patients treated with anti-VEGF therapies for clear cell renal cell cancer. *Fut Oncol.* 2015; 11(1): 17–26.
- [6] Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. *Blood Cancer J.* 2016; 6(12): e506.
- [7] Cost LJ, Godby KN, Chhabra S, et al. Second primary malignancy after multiple myeloma-population trends and cause-specific mortality. *Br J Hematol.* 2018; 182(4): 513–20.
- [8] Kotchetkov R, Ellison E, McLean J, et al. Synchronous dual hematological malignancies: new or underreported entity? *Hematology* 2018; 23(9): 596–9.
- [9] Marumo A, Mizuki T, Tanosaki S. Atypical chronic myeloid leukemia achieving good response with azacitidine. *Indian J Cancer* 2019; 56(4): 354–5.

