

Rozwój wtórnej ostrej białaczki szpikowej w populacji komórek Ph– z monosomią chromosomu 7 u chorego z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej

Secondary acute myeloid leukemia with monosomy 7 in Ph-negative cells in a patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase

Elżbieta Patkowska¹, Przemysław Juszczynski², Katarzyna Borg³,
 Iwona Solarska³, Monika Prochorec-Sobieszek⁴, Krzysztof Warzocha¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Pracownia Hematologii Doświadczalnej, ³Pracownia Genetyki,

⁴Pracownia Patomorfologii, Zakład Diagnostyki Hematologicznej,
 Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Cytogenetyczne zmiany klonalne w populacji komórek bez chromosomu Filadelfia (CCA/Ph–) są spotykane niezwykle rzadko w momencie rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej (CML). W przebiegu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL1 stwierdza się je u 4–8% pacjentów. Zarówno patomechanizm i czynniki predysponujące ich wystąpienie, jak i znaczenie kliniczne nie są do końca jasne. Część z nich, w szczególności monosomia chromosomu 7, stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej (AML) o niekorzystnym rokowaniu. W pracy przedstawiono przypadek 56-letniego chorego z CML, rozpoznaną w fazie przewlekłej w 2001 roku, początkowo leczonego hydroksykarbamidem, następnie interferonem alfa, a w dalszej kolejności trzema TKI, w tym imatynibem, nilotynibem i dazatynibem. W trakcie leczenia imatynibem u pacjenta stwierdzono monosomię chromosomu 7 w populacji komórek Ph–. Po 32 miesiącach od wykrycia CCA/Ph–, w trakcie leczenia dazatynibem, doszło do rozwoju wtórnej AML z obecnością złożonego kariotypu, przy współistniejącej CML w całkowitej remisji cytogenetycznej. Mimo zastosowanego leczenia, w tym chemioterapii indukującej opartej na daunorubicynie i arabinozydzie cytozyny (schemat 3 + 7) oraz jednego cyklu azacytydyny, nie uzyskano remisji AML. Pacjent zmarł z powodu powikłań infekcyjnych 4 miesiące po rozpoznaniu wtórnej białaczki. Opisany przypadek ilustruje złożony problem diagnostyczny i leczniczy wtórnej AML w trakcie długotrwałego leczenia CML.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka szpikowa, monosomia chromosomu 7, chromosom Filadelfia, zmiany klonalne w populacji komórek Ph–

Hematologia 2011; 2, 3: 294–301

Abstract

Clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome-negative (CCA/Ph⁻) bone marrow cells are very rarely seen when chronic myeloid leukemia (CML) is diagnosed and have only been observed in 4–8% of patients undergoing treatment with BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKI). Moreover, the aetiology, clinical significance and potential risk factors of CCA/Ph⁻ occurring remain unresolved. Some of these constitute significant risk factors, especially monosomy of chromosome 7, for the development of myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia (AML) associated with a poor prognosis. In this study the case of a 56-year old man in whom CML was diagnosed in 2001 is reported. Therapy was started with hydroxyurea followed by treatment with interferon alpha and TKI, including imatinib, nilotinib, and dasatinib. Monosomy of chromosome 7 in Ph⁻ cells was detected during the imatinib therapy. The development of secondary AML, in the presence of a complex karyotype, occurred 32 months after CCA/Ph⁻ was detected when a complete cytogenetic response had been achieved during treatment with dasatinib. Despite receiving daunorubicine and arabinoside in a 3 + 7 induction regimen and one cycle of azacitidine, the patient responded poorly. Indeed, after 4 months from when AML had been diagnosed the patient died due to infectious complications. This case demonstrates the problems in making a diagnosis and of applying appropriate therapy during prolonged exposure to TKI in a patient with CML and a secondary AML.

Key words: chronic myeloid leukemia, acute myeloid leukemia, monosomy of chromosome 7, Philadelphia chromosome, clonal cytogenetic abnormalities in Ph⁻ cells

Hematologia 2011; 2, 3: 294–301

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myeloid leukemia*) jest związana z translokacją genomową *BCR-ABL1* między chromosomami 9 i 22, skutkującą powstaniem chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) i białka BCR-ABL1 o aktywności kinazy tyrozynowej. Wprowadzenie terapii celowanej inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 stanowiło ogromny postęp w skuteczności leczenia chorych z CML [1]. Ograniczeniem długotrwałej terapii w przypadku osiągnięcia pożądanej odpowiedzi cytogenetycznej lub molekularnej może być rozwój klonalnych zmian cytogenetycznych w populacji komórek Ph⁻ (CCA/Ph⁻, *clonal cytogenetic abnormalities in Ph⁻ cells*), co może prowadzić do rozwoju wtórnych nowotworów. W momencie rozpoznania CML, CCA/Ph⁻ są stwierdzane niezwykle rzadko [2]. Natomiast w przebiegu leczenia TKI występują u 3,6–8,1% pacjentów [1].

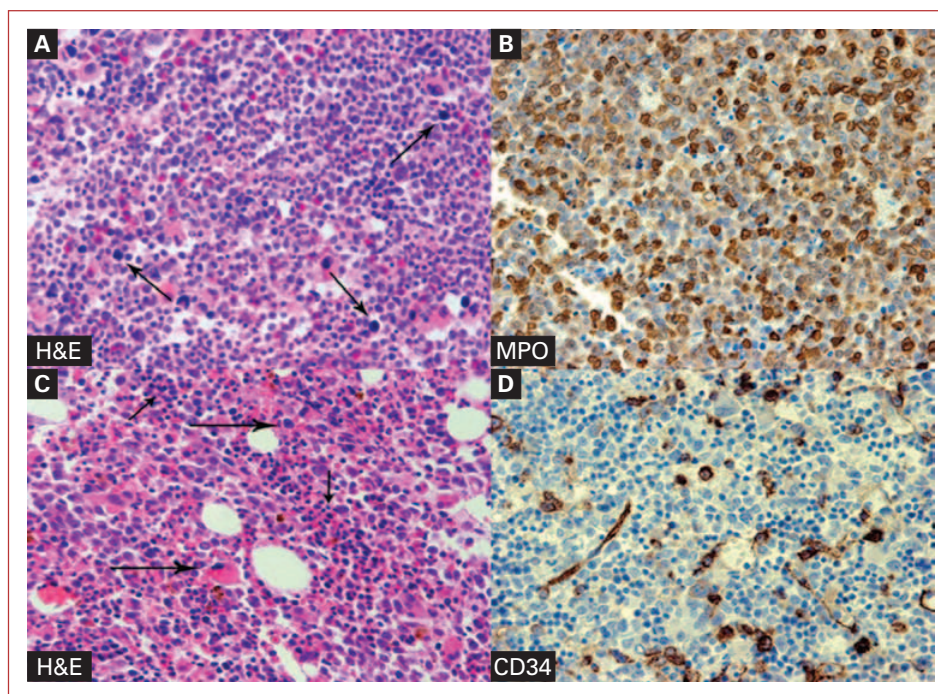
Znaczenie kliniczne CCA/Ph⁻ nie jest do końca jasne ze względu na krótki okres obserwacji i małą liczbę chorych z tymi anomaliami [1, 3–8]. Częstość występowania wtórnych nowotworów, w tym zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) na podłożu CCA/Ph⁻, jest bardzo mała i zwykle ma związek z monosomią

chromosomu 7; pojedynczy opis dotyczy inv(3) (q21q26) [9–11].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny pacjenta leczonego początkowo hydroksykarbamidem (HU, *hydroxyurea*), następnie interferonem alfa (IFN α) i w dalszej kolejności długotrwałe trzema TKI, u którego w trakcie leczenia dasatinibem, 32 miesiące po wystąpieniu monosomii chromosomu 7, doszło do rozwoju wtórnej AML. W prezentowanym przypadku, poza monosomią chromosomu 7, czynnikiem pogarszającym rokowanie był złożony kariotyp oraz dodatkowe markery molekularne, w tym mutacja *FLT3-ITD* oraz nadekspresja genu *BAALC*. Mimo zastosowanej chemioterapii indukującej, złożonej z daunorubicyny (DNR) i arabinozydu cytozyny (Ara-C), oraz jednego cyklu azacytydyny nie udało się uzyskać remisji AML. Opis przypadku dokumentuje trudności diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z CML w okresie fazy przewlekłej i całkowitej remisji cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), u których dochodzi do rozwoju wtórnej AML.

Opis przypadku

Pacjent 56-letni został skierowany do Poradni Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfu-



Rycina 1.A. Trepanobiopsja wykonana w momencie rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej: przeważa linia granulocytowa na wszystkich etapach rozwoju, widoczne mikromegakariocyty (strzałki); barwienie hematoksyliną i eozyną (H&E), $\times 200$; **B.** Trepanobiopsja wykonana w momencie rozpoznania wtórnej ostrej białaczki szpikowej: ekspresja mieloperoksydazy (MPO) w komórkach blastycznych; barwienie *EnVision*, $\times 200$; **C.–D.** Trepanobiopsja wykonana po chemioterapii indukującej według schematu 3 + 7: linia granulocytowa reprezentowana głównie przez postacie niedojrzałe, widoczne dyserythropoeza (krótkie strzałki) i dysplastyczne postacie megakariocytów (długie strzałki); barwienie H&E, $\times 200$ (**C**) oraz zwiększony odsetek komórek z ekspresją CD34. Barwienie *EnVision*, $\times 200$ (**D**)

Figure 1.A. Bone marrow trephine biopsy at diagnosis of chronic myeloid leukemia: increased granulocytic cell line, micromegakaryocytes (arrows); hematoxyline and eosine (H&E) staining, $\times 200$; **B.** Bone marrow trephine biopsy at diagnosis of secondary acute myeloid leukemia: blast cells reactive for myeloperoxidase (MPO); *EnVision* staining, $\times 200$; **C.–D.** Bone marrow trephine biopsy done after induction treatment according to the 3 + 7 regimen: granulocytic line represented mostly by immature cells, dyserythropoiesis (short arrows) and dysplastic megakaryocytes (long arrows); H&E staining, $\times 200$ (**C**). Increased number of CD34+ cells; *EnVision* staining, $\times 200$ (**D**)

zjologii z podejrzeniem przewlekłego nowotworu mieloproliferacyjnego w lipcu 2001 roku. Skarżył się na świąd skóry i okresowo bóle w lewej okolicy podżebrowej. W wywiadzie stwierdzono niewielkiego stopnia nadciśnienie tętnicze i uzależnienie od tytoniu. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększoną leukocytozę (WBC, *white blood cells*) wynoszącą 32 G/l, przy prawidłowym stężeniu hemoglobiny (Hb) oraz prawidłowej liczbie płytek (PLT, *platelets*). W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono obecność: 2% mieloblastów, 1% promielocytów, 7% mielocytów, 1% metamielocytów, 15% pałek, 39% segmentów i 15% bazofili. Badania wykazały obniżoną aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów (1 przy normie 15–65). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano splenomegalię (wymiar podłużny — 15 cm).

W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego metodą prążkową przeanalizowano dwie metafazy, w których stwierdzono translokację (9;22). Badanie techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) szpiku kostnego wykazało obecność fuzji *BCR-ABL1* w 89% komórek, zaś w 11% widoczne były po dwa osobne sygnały *ABL* i *BCR* (komórki Ph⁻). W trepanobiopsji obraz odpowiadał CML (ryc. 1.A). Na podstawie przeprowadzonych badań rozpoznano CML w fazie przewlekłej. Ryzyko względne progresji choroby, oszacowane zarówno według wskaźnika Hasforda (1093,2), jak i Sokala (0,86), wskazywało na grupę pośredniego ryzyka.

Początkowo, przez 6 miesięcy, stosowano HU w monoterapii, uzyskując ustąpienie świądu skóry i bólów w rzucie śledziony, ale bez całkowitej od-

powiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*). Następnie przez 5 miesięcy, w okresie od stycznia do maja 2002 roku, stosowano terapię skojarzoną IFN α i HU w modyfikowanych dawkach. Przez kolejne 7 miesięcy podawano IFN α w monoterapii w modyfikowanej dawce. Nie uzyskano CHR ani jakiegokolwiek odpowiedzi cytogenetycznej. Jednocześnie obserwowano toksyczność hematologiczną pod postacią małopłytkowości (3. stopień wg WHO [*World Health Organization*]). Pacjent nie miał rodzeństwa, co uniemożliwiało dobór potencjalnego spokrewnionego dawcy szpiku.

W styczniu 2003 roku rozpoczęto leczenie imatynibem. Podawano go łącznie przez 60 miesięcy, do grudnia 2007 roku. W trakcie leczenia występowała toksyczność hematologiczna pod postacią małopłytkowości (3. stopień wg WHO), co skutkowało zmniejszaniem dawki leku do 300 mg/dobę. W grudniu 2007 roku stwierdzono CHR oraz mniejszą odpowiedź cytogenetyczną (mCyR, *minor cytogenetic response*). Po 16 miesiącach od włączenia imatynibu pojawiła się pierwsza zmiana klonalna w obrębie komórek Ph $-$ (trisomia chromosomu 8). Po 60 miesiącach doszło do kolejnej zmiany CCA/Ph $-$ (monosomia chromosomu 7). W wykonanej wówczas trepanobiopsji szpiku nie stwierdzono cech mielodysplazji.

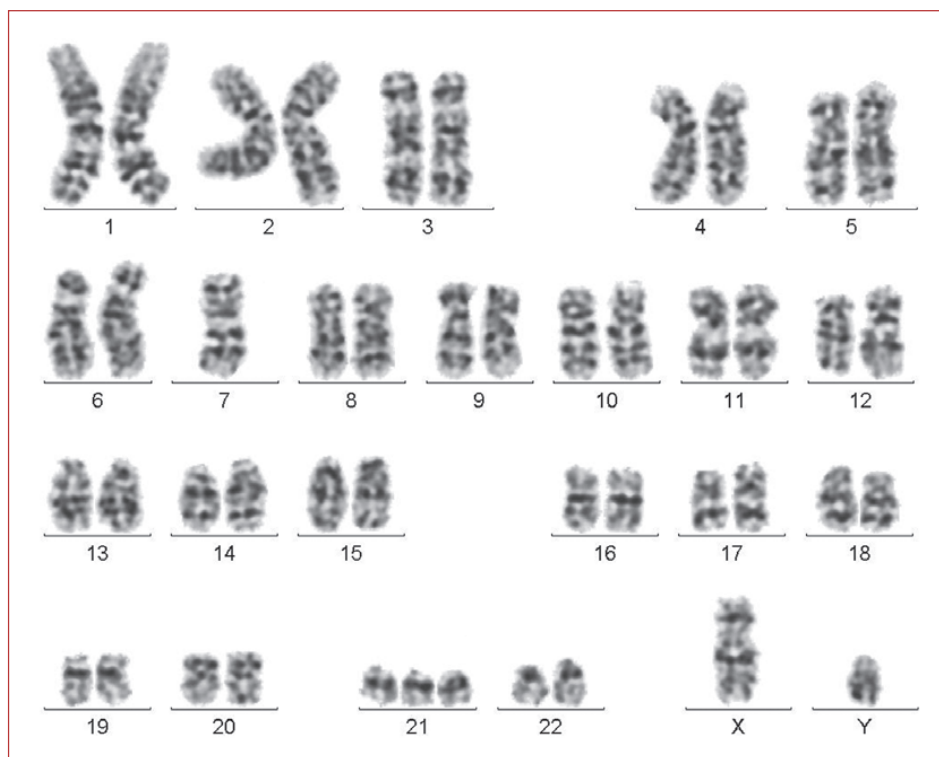
Ze względu na niepowodzenie leczenia imatynibem, a jednocześnie pojawienie się możliwości leczenia nilotynibem w ramach badania klinicznego ENEST (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials*), pacjenta włączono do tej próby klinicznej. Leczenie rozpoczęto dawką 800 mg/dobę. Nilotynib stosowano przez 6 miesięcy (od stycznia do lipca 2008 r.), uzyskując większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR, *major cytogenetic response*). W badaniu molekularnym metodą sekwencjonowania nie stwierdzono mutacji genu *BCR-ABL1*. Z powodu toksyczności hematologicznej (małopłytkowość 3. stopnia wg WHO) pacjenta wyłączono z badania klinicznego.

W listopadzie 2008 roku rozpoczęto leczenie dazatynibem. Ze względu na małopłytkowość 3. i 4. stopnia według WHO stosowano zmniejszoną dawkę, początkowo do 50 mg/dobę przez 4 miesiące, a następnie 80 mg/dobę przez 17 miesięcy — do lipca 2010 roku. Ze względu na toksyczność lek okresowo odstawiano. Po 6 miesiącach stosowania dazatynibu w dawce 80 mg/dobę osiągnięto CCyR, a po 17 miesiącach — mniejszą odpowiedź molekularną (mMolR, *minor molecular response*).

W lipcu 2010 roku w rozmazie krwi obwodowej pojawiło się 71% blastów. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: leukocytozę (WBC = 36 G/l),

niedokrwistość (Hb = 10,5 g/dl) i małopłytkowość (PLT = 36 G/l). W mielogramie wykazano obecność 55% blastów, a w badaniu immunofenotypowym szpiku kostnego — 61,8% komórek mieloblastycznych. W trepanobiopsji opisano szpik bogatokomórkowy, a komórki blastyczne CD34+ stanowiły około 25% utkania. Obraz odpowiadał AML (ryc. 1.B). W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego metodą prążkową nie stwierdzono komórek Ph+, wykazano natomiast kariotyp złożony, w tym obecność: 72% komórek z monosomią chromosomu 7, 4,5% komórek z monosomią chromosomu 7 i trisomią chromosomu 8, 9% z monosomią chromosomu 7 i del 20q, 13,6% z monosomią chromosomu 7 i trisomią chromosomu 21 (ryc. 2). W badaniu techniką FISH szpiku kostnego nie stwierdzono genu fuzyjnego *BCR-ABL1*. W ilościowym badaniu molekularnym reakcji łańcuchowej polimerazy (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) stwierdzono utrzymywanie się mMolR (0,2% transkryptu *BCR-ABL1*). Dodatkowo w badaniu molekularnym szpiku kostnego wykazano obecność mutacji *FLT3-ITD*, a metodą RQ-PCR — nadekspresję genu *BAALC*. W badaniu metodą RT-PCR (*reverse transcriptase PCR*) i *nested-PCR* wykluczono obecność genów fuzyjnych *AML1-ETO*, *CBFB-MYH11* oraz mutację *MLL-PTD*. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby (wymiar prawego płata — 168 mm) i splenomegalię (wymiar podłużny — 165 mm). Na podstawie powyższych wyników badań diagnostycznych rozpoznano wtórna AML (M2 wg klasyfikacji FAB, grupa wysokiego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG) w przebiegu CML w fazie przewlekłej i CCyR.

Początkowo zastosowano chemioterapię indukującą remisję z wykorzystaniem DNR i Ara-C według schematu 3 + 7. Po chemioterapii obserwowano przedłużającą się aplazję szpiku, co uniemożliwiało stosowanie dazatynibu. Pacjent nie miał zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego i został zakwalifikowany do poszukiwania dawcy niespokrewnionego. W ocenie mielogramu, wykonanego w październiku 2011 roku, po leczeniu indukującym stwierdzono redukcję odsetka blastów do 7%. W trepanobiopsji szpiku stwierdzono 3% komórek CD34+, cechy dysplazji w obrębie układu czerwono-krwinkowego i płytkotwórczego oraz wzmożony rysunek włókien retikuliny podścieliska (ryc. 1.C, D). W morfologii krwi obwodowej obecne były nieznaczna leukopenia (WBC = 3,6 G/l), niedokrwistość (Hb = 11,5 g/dl), głęboka małopłytkowość (PLT = 14 G/l). W USG jamy brzusznej opisano ustąpienie hepatomegalii oraz zmniejszenie rozmiarów śledziony do 145 mm w wymiarze podłużnym.



Rycina 2. Kariogram szpiku kostnego wykonany w momencie rozpoznania wtórnej ostrej białaczki szpikowej: 45, XY, -7 [16]/46, XY, -7, +8 [1]/45, XY, -7, del(20)(q11)[2]/46, XY, -7, +21 [3]

Figure 2. Bone marrow cells karyotype at diagnosis of secondary acute myeloid leukemia: 45, XY, -7 [16]/46, XY, -7, +8 [1]/45, XY, -7, del(20)(q11)[2]/46, XY, -7, +21 [3]

W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego metodą prążkową stwierdzono wzrost odsetka komórek Ph+ do 92% oraz pojawienie się zmian klonalnych w ich obrębie, co świadczyło o akceleracji CML (ryc. 3). Progresa klonalna dotyczyła także populacji komórek Ph-, w tym odnotowano wzrost liczby aberracji liczbowych. W badaniu RQ-PCR szpiku kostnego stwierdzono wzrost transkryptu *BCR-ABL1* z 0,2% do 108,9%.

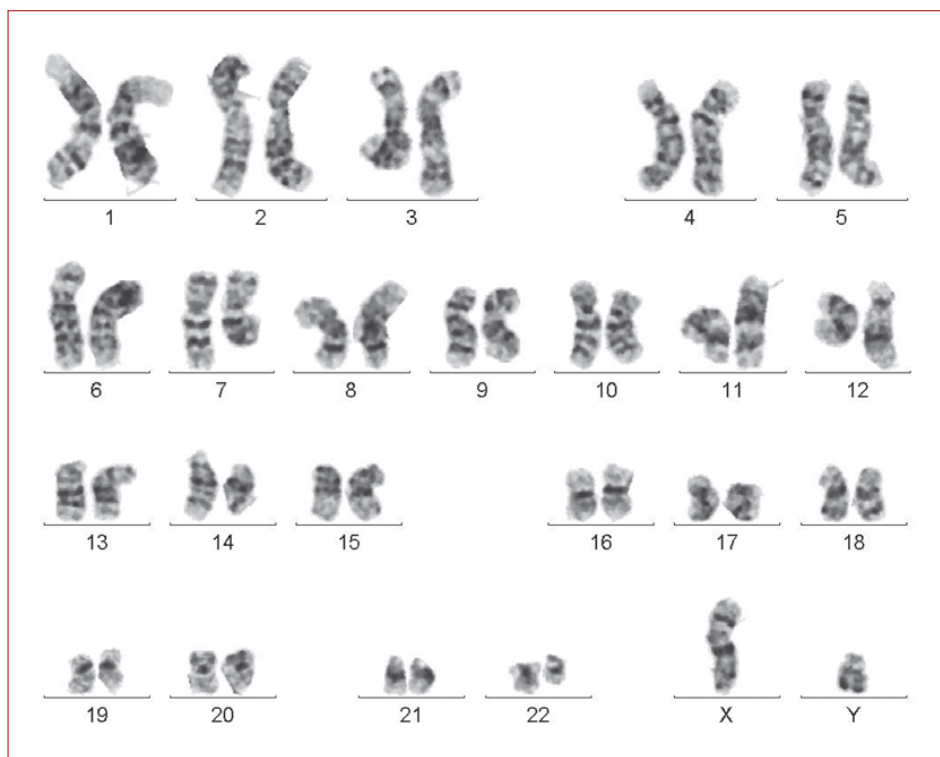
Biorąc pod uwagę korzystne wyniki leczenia MDS i AML z monosomią chromosomu 7 azacytydyną i decytabiną oraz długotrwałą aplazją szpiku po poprzedniej chemioterapii indukującej remisję AML, pacjentowi podano cykl azacytydyny. Ponadto, ze względu na utratę remisji molekularnej i cytogenetycznej oraz cechy akceleracji CML, konieczne było włączenie dazatynibu — jedyne TKI za pomocą, którego uzyskano wcześniejszą odpowiedź na leczenie.

Po zakończeniu leczenia azacytydyną, w listopadzie 2011 roku, w mielogramie stwierdzono wzrost odsetka blastów do 31%. W morfologii krwi obwodowej obecne były leukopenia (WBC = 1,1 G/l), niedokrwistość (Hb = 10,6 g/dl) i głęboka małopłytkowość (PLT = 10 G/l). Nasiliły się hepatomegalia

(do 180 mm) i splenomegalia (do 194 mm). W badaniu cytogenetycznym metodą prążkową szpiku kostnego stwierdzono zmniejszenie odsetka komórek Ph+ do 15%, ale w ich obrębie utrzymywały się zmiany klonalne. Wykazano także dalszą progresję klonalną w komórkach Ph- (ryc. 4). Ze względu na powikłania infekcyjne niemożliwe było dalsze intensywne leczenie cytoredukcyjne, które ograniczono do okresowego podawania HU. Pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia płuc 4 miesiące po rozpoznaniu wtórnej AML.

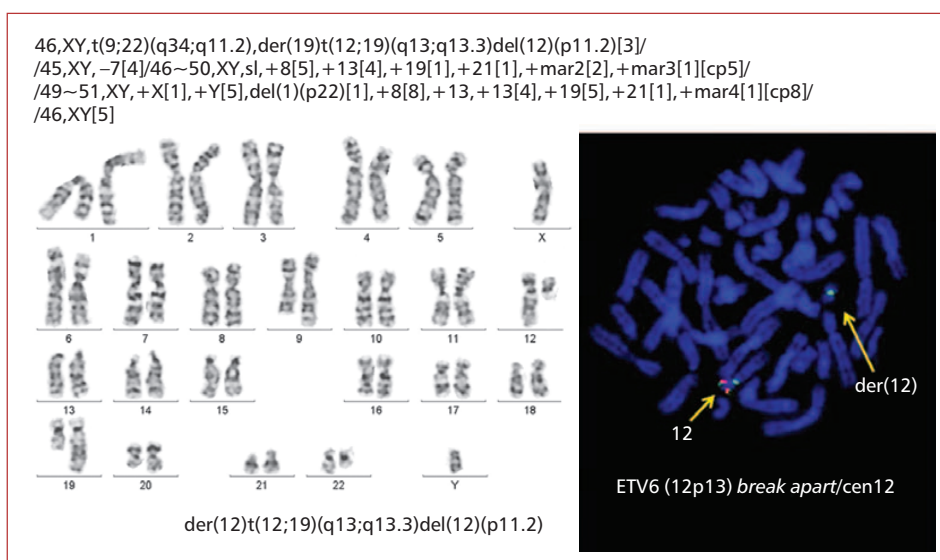
Dyskusja

Cytogenetyczne zmiany klonalne w populacji komórek Ph- u chorych z CML w przebiegu leczenia imatynibem występują u 3,6–8,1% pacjentów [1]. Etiologia CCA/Ph- nie jest do końca jasna. Możliwość rozwoju CCA/Ph- w momencie zainicjowania uszkodzenia DNA prowadzącego do powstania t(9;22) i CML opisywano w wielu pracach [4]. Silna supresja komórek Ph+ w trakcie długotrwałego stosowania TKI może ułatwiać ekspansję obecnych od początku CML komórek Ph-. Drugim



Rycina 3. Kariogram szpiku kostnego wykonany po chemioterapii indukującej według schematu 3 + 7: 46, XY, t(9;22)(q34;q11.2) [18]/45~46, XY, idem, t(1;5;18), -7, del(12)(p11.2p12) [cp5]/47~48, XY, -1, +8, +8, +14, -15, +18, -19, +21, +21, +mar[cp2]

Figure 3. Bone marrow cells karyotype done after induction treatment according to the 3 + 7 regimen: 46, XY, t(9;22)(q34;q11.2) [18]/ 45~46, XY, idem, t(1;5;18), -7, del(12)(p11.2p12) [cp5]/47~48, XY, -1, +8, +8, +14, -15, +18, -19, +21, +21, +mar[cp2]



Rycina 4. Kariogram oraz badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* szpiku kostnego wykonane po pierwszym cyklu azacytydyny

Figure 4. Bone marrow cells karyotype and fluorescent *in situ* hybridization analysis after completion of the first cycle of azacytidine

postulowanym mechanizmem jest zaburzenie stabilności genomowej i procesów naprawczych DNA poprzez zahamowanie aktywności kinazy c-ABL w trakcie stosowania TKI. Hipotezę tę zbadali Fanta i wsp. [14]; w ich pracy zahamowanie aktywności kinazy c-ABL przez imatynib lub dazatynib w komórkach poddanych napromienianiu skutkowało wzrostem liczby mutacji DNA i upośledzeniem procesów naprawczych DNA.

Najczęściej opisywanymi CCA/Ph⁻ są: trisomia chromosomu 8 (+8), monosomia chromosomu 7 (-7), delecja długiego ramienia chromosomu 7(7q-), delecja długiego ramienia chromosomu 20 (20q-), monosomia chromosomu 5 (-5), utrata chromosomu Y (-Y) [3, 4]. Rzadziej stwierdza się utratę chromosomu X, 22, t(12;16) [5]. Jak dotąd, nie określono czynników ryzyka rozwoju CCA/Ph⁻. Część autorów postuluje, że takim czynnikiem może być opóźnienie rozpoczęcia leczenia imatynibem [5]. Znaczenie kliniczne CCA/Ph⁻ również nie zostało wyjaśnione, ze względu na krótki okres obserwacji i ograniczoną liczbę chorych [1, 3–8]. Wykazano, że wystąpienie kariotypu złożonego wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [2], a CCA/Ph⁻ niezwiązane z ryzykiem rozwoju MDS lub AML nie wpływają na czas wolny od progresji choroby i całkowity czas przeżycia chorych z CML [5, 15]. Częstość występowania wtórnych nowotworów, w tym MDS i AML na podłożu CCA/Ph⁻, jest bardzo mała i związana z wystąpieniem monosomii chromosomu 7 i rzadziej inv(3)(q21q26) [9–11, 13].

Rozwój wtórnych nowotworów, choć niezwykle rzadki, zmienia przebieg naturalny CML, stanowi ograniczenie leczenia chorych za pomocą TKI oraz może się przyczynić do skrócenia czasu ich przeżycia. W prezentowanym przypadku chorego leczono HU, IFN α i trzema TKI. Po 16 miesiącach leczenia imatynibem pojawiła się pierwsza ewolucja cytogenetyczna w klonie komórek Ph⁻ (trisomia chromosomu 8). Po 60 miesiącach od włączenia imatynibu, a po 79 miesiącach od rozpoznania CML, stwierdzono monosomię chromosomu 7 w populacji komórek Ph⁻. Potwierdzają to dane z piśmiennictwa, w których średni czas od momentu rozpoznania CML do rozwoju CCA/Ph⁻ wynosi 50,6 miesiąca (zakres 18–64 miesiące). U pacjenta po 20 miesiącach stosowania dazatynibu i uzyskaniu CCyR i mMoIR doszło do rozwoju AML. Wydaje się, że supresja komórek z t(9;22) mogła wpłynąć na ekspansję klonu komórek Ph⁻ z obecnością monosomii chromosomu 7.

W przypadku stwierdzenia CCA/Ph⁻ istotne staje się określenie typu aberracji klonalnych, odsetka komórek z ich obecnością w kariogramie,

współwystępowania innych cech akceleracji CML, czasu wystąpienia CCA/Ph⁻ od momentu postawienia diagnozy CML i wcześniej stosowanego leczenia [16]. Konieczne jest ściśle dalsze monitorowanie cytogenetyczne oraz histologiczne szpiku kostnego, a w przypadku monosomii chromosomu 7 — rozważenie dodatkowych opcji leczniczych, z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych wyłącznie. Zespoły mielodysplastyczne i AML, w przebiegu których stwierdza się obecność monosomii chromosomu 7, charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym, trudnością w uzyskaniu i utrzymaniu remisji po zastosowaniu standardowej chemioterapii indukującej oraz niekorzystnym rokowaniem [12, 17]. Poprawę wyników leczenia uzyskuje się po zastosowaniu leków hipometylujących, w tym azacytydyny oraz decytabiny [18]. W przypadku zaistnienia takiej sytuacji klinicznej w przebiegu CML konieczne jest różnicowanie między transformacją do kryzy mieloblastycznej a obecnością wtórnej AML. W prezentowanym przypadku stwierdzono współwystępowanie dwóch nowotworów hematologicznych, dlatego podjęto próbę leczenia za pomocą standardowej chemioterapii według schematu 3 + 7, azacytydyną, a następnie dazatynibem. Mimo leczenia obserwowano jednoczesną progresję obu nowotworów. Pacjent zmarł z powodu powikłań infekcyjnych 10 lat od rozpoznania CML i 4 miesiące od rozpoznania wtórnej AML.

Opisany przez autorów przypadek potwierdza niekorzystne znaczenie prognostyczne wystąpienia monosomii chromosomu 7 w populacji komórek Ph⁻ oraz konieczność przeprowadzenia diagnostyki różnicowej między fazą blastyczną CML i wtórną AML u chorych z CML i ewolucją blastyczną w trakcie długotrwałego podawania TKI.

Piśmiennictwo

1. Baccarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
2. Zaccaria A., Testoni N., Valenti A.M. i wsp. Chromosome abnormalities additional to the Philadelphia chromosome at the diagnosis of chronic myelogenous leukemia: pathogenetic and prognostic implications. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2010; 199: 76–80.
3. Holzerova M., Faber E., Veselovska J. i wsp. Imatinib mesylate efficacy in 72 previously treated Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients with and without additional chromosomal changes: single-center results. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2009; 191: 1–9.
4. Paquette R., Nicoll J., Chalukya M. i wsp. Clonal hematopoiesis in Philadelphia chromosome-negative bone marrow cells of chronic myeloid leukemia patients receiving dasatinib. *Leuk. Res.* 2010; 34: 708–713.

5. Lin Y., Bruyere H., Horsman D.E. i wsp. Philadelphia-negative clonal hematopoiesis following imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: a report of nine cases and analysis of predictive factors. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2006; 170: 16–23.
6. Johansson B., Fioretos T., Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 2002; 107: 76–94.
7. Raskind W.H., Ferraris A.M., Najfeld V., Jacobson R.J., Moohr J.W., Fialkow P.J. Further evidence for the existence of a clonal Ph-negative stage in some cases of Ph-positive chronic myelocytic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1163–1167.
8. Pitini V., Arrigo C., Sauta M.G., Altavilla G. Myelodysplastic syndrome appearing during imatinib mesylate therapy in a patient with GIST. *Leuk. Res.* 2009; 33: 143–144.
9. Larson N., Billström R., Lilljebjörn H. i wsp. Genetic analysis of dasatinib-treated chronic myeloid leukemia rapidly developing into acute myeloid leukemia with monosomy 7 in Philadelphia-negative cells. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2010; 199: 89–95.
10. Cullen M.J., Richards S.J., Dickinson H., Carter C., Swirsky D.M., Owen R.G. Development and progression of a Philadelphia-chromosome-negative acute myelocytic leukemia clone in a patient with Philadelphia-chromosome-positive chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2004; 148: 170–173.
11. Dvorak P., Hrubá M., Subrt I. Development of acute myeloid leukemia associated with Ph-negative clone with inv (3)(q21q26) during imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 860–869.
12. Fanta S., Sonnenberg M., Skorta I. i wsp. Pharmacologic inhibition of c-ABL compromises genetic stability and DNA repair in Bcr-Abl-negative cells. *Oncogene* 2008; 27: 4380–4384.
13. Deininger M.W.N., Cortes J., Paquette R. i wsp. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer* 2007; 110: 1509–1519.
14. Hackanson B., Rückert A., Lübbert M. Hyperleukocytotic secondary acute myeloid leukemia (ANL) with sole monosomy 7 as sequel of Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML). *Eur. J. Haematol.* 2009; 83: 611–612.
15. Cortes J.E., Talpaz M., Giles F. i wsp. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 101: 3794–3800.
16. Tripputi P., Cassani B., Alfano R. i wsp. Chromosome 7 monosomy and deletions in myeloproliferative diseases. *Leuk. Res.* 2001; 25: 735–739.
17. Stephenson J., Lizhen H., Mufti G.J. Possible co-existence of RAS activation and monosomy 7 in the leukaemic transformation of myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* 1995; 19: 741–748.
18. Ravandi F., Issa J.-P., Garcia-Manero G. i wsp. Superior outcome with hypomethylating therapy in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome and chromosome 5 and 7 abnormalities. *Cancer* 2009; 115: 5746–5751.