

Problemy terapeutyczne chorego ze współistnieniem przewlekłej białaczki szpikowej i szpiczaka plazmocytozowego

Therapeutic difficulties in the patient with coexistence
of chronic myeloid leukemia and plasma cell myeloma

Ilona Seferyńska¹, Monika Prochorec-Sobieszek², Krzysztof Warzocha¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Zakład Patomorfologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Jednoczesne występowanie dwóch nowotworów wywodzących się z układu chłonnego i krwiotwórczego jest rzadko opisywane. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego ze współistnieniem przewlekłej białaczki szpikowej (CML) i szpiczaka plazmocytozowego (PCM). W czasie wystąpienia objawów u chorego dominował rozrost komórek CML. Po kilku miesiącach leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) nastąpiła supresja klonu białaczkowego i jednocześnie rozrost plazmocytozów w szpiku. Po chemioterapii uzyskano częściową remisję PCM, ale wystąpiła progresja procesu rozrostowego układu krwiotwórczego. Ze względu na brak skuteczności dotychczasowego leczenia w zakresie obu chorób nowotworowych za pomocą TKI i chemioterapii zdecydowano o rozpoczęciu leczenia za pomocą interferonu alfa — leku aktywnego w leczeniu zarówno PCM, jak i CML, ewentualnie w połączeniu z minimalną dawką nilotynibu w przypadku wykazania jego dobrej tolerancji hematologicznej w leczeniu skojarzonym.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak plazmocytozowy, leczenie

Hematologia 2011; 2, supl. B: 28–32

Abstract

Neoplastic disorders derived from lymphoid or hematopoietic lineages have been hitherto rarely described in cases where they jointly occur. Here a patient with chronic myeloid leukemia (CML) and plasma cell myeloma (PCM) is presented with proliferation of leukemia cells being dominant at presentation. Following several months of treatment with tyrosine kinase inhibitors, suppression of the leukemic clone was achieved but with a concomitant proliferation of bone marrow plasma cells. Subsequent chemotherapy resulted in partial remission of PCM however proliferation of leukemia cells was again noted. Due to this treatment regime being ineffective it was therefore decided to replace any further treatment with interferon alpha which is recognized to be active against PCM and CML cells. Minimal doses of nilotinib may also be given if adequate hematological tolerance were to be observed.

Key words: chronic myelogenous leukemia, plasma cell myeloma, treatment

Hematologia 2011; 2, supl. B: 28–32

Wprowadzenie

Występowanie wtórnych nowotworów wywodzących się z komórek układu krwiotwórczego u chorych poddanych leczeniu cytostatycznym lub radioterapii jest znane i opisywane od wielu lat. Znacznie rzadziej obserwuje się jednoczesne wystąpienie dwóch nowotworów wywodzących się z utkania chłonnego i krwiotwórczego. Opisano nieliczne przypadki jednoczesnego występowania szpiczaka plazmocytozowego (PCM, *plasma cell myeloma*) i przewlekłego zespołu mieloproliferacyjnego, w tym: czerwienicy prawdziwej, mielofibrozy, nadpłytkowości samoistnej, przewlekłej białaczki neutrofilowej i przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) [1–8]. Nie wiadomo, czy jednoczesne pojawienie się dwóch nowotworów wywodzących się z różnych linii komórkowych ma charakter przypadkowy, czy jest wynikiem mutacji i klonalnej proliferacji wielopotencjalnej komórki macierzystej, zdolnej do różnicowania się w kierunku układu chłonnego i krwiotwórczego [6, 9]. Poparciem dla drugiej koncepcji może być fakt występowania przełomu limfoblastycznego w przebiegu CML oraz stwierdzana u niektórych chorych obecność genu fuzyjnego *BCR/ABL1* w limfocytach pacjentów [3].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek jednoczesnej manifestacji CML i PCM, ze szczególnym uwzględnieniem trudności w leczeniu tych dwóch współistniejących nowotworów.

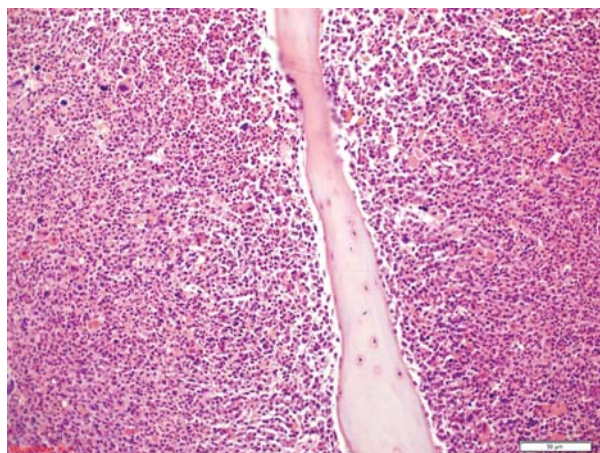
Opis przypadku

Pacjent w wieku 71 lat, z wywiadem nadciśnienia tętniczego i łagodnego przerostu prostaty, został przyjęty do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w czerwcu 2010 roku z powodu ogólnego osłabienia, duszności wysiłkowej i chudnięcia. W badaniu przedmiotowym spośród istotnych odchyłeń stwierdzono niedużego stopnia błądliwość skóry i powiększenie śledziony do 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego. W morfologii krwi leukocytoza wynosiła 360 G/l, stężenie hemoglobiny — 9,7 g/dl, a liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) — 134 G/l; w rozmazie mieloblasty stanowiły 4%, promielocyty — 12%, mielocyty — 16%, metamielocyty — 15%, pałki — 14%, segmenty — 31%, eozynofile — 3%, bazofile — 1%, monocyty — 1%, limfocyty — 3%. W badaniach biochemicznych spośród istotnych odchyłeń stwierdzono wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej (865 U/L), podwyższenie frakcji β w proteinogramie do 21% przy prawidłowym stężeniu białka całkowitego

(7,19 g/dl) oraz podwyższone do 7,1 mg/l stężenie β_2 -mikroglobuliny. Biopsja szpiku wykazała typowy obraz dla CML, w tym znacznie zwiększoną komórkowość szpiku z pobudzeniem układu białokrwinkowego (97,5%) oraz obecnością wszystkich form rozwojowych (blasty — 0,5%, promielocyty — 3%) (ryc. 1). W badaniach genetycznych szpiku w 100% metafaz obecny był chromosom Philadelphia (Ph, *Philadelphia*) oraz gen hybrydowy *BCR/ABL1 p210*. Rozpoznano CML w fazie przewlekłej, z wysokim ryzykiem według Sokala wynoszącym 1,5.

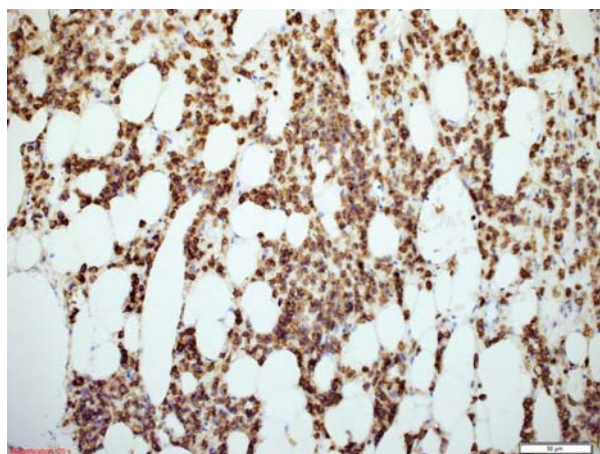
W leczeniu początkowo zastosowano leukafezę, a następnie hydroksymocznik, uzyskując normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej. Po uzyskaniu wszystkich wyników badań, we wrześniu 2010 roku, włączono imatynib (IM) w dawce 400 mg/dobę. Leczenie IM było dobrze tolerowane. Po 2 miesiącach uzyskano całkowitą remisję hematologiczną. Badania wykonane po 3 miesiącach wykazały niedużego stopnia leukopenię (2,52 G/l) z prawidłowym rozmazem krwi obwodowej i małą płytkowością (87 G/l), w aspiracie szpiku — zmniejszoną komórkowość i stłumienie układu białokrwinkowego (34%), w układzie chłonnym — 41,5% limfocytów i 10% plazmocytozów, a w kariotypie — obecność 92% metafaz Ph(+). Badania molekularne nie wykazały obecności mutacji genu *BCR/ABL1*. Leczenie IM przez 3 miesiące oceniono jako niepowodzenie terapii i lek odstawiono oraz rozpoczęto terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) II generacji — nilotynibem, w dawce 800 mg/dobę.

W czasie przyjmowania nilotynibu u chorego wystąpiły objawy dyspeptyczne i duszność wysiłkowa, ale dolegliwości te były mało nasilone. Po miesiącu leczenia w morfologii krwi obwodowej leukocytoza wynosiła 6,1 G/l, stężenie Hb — 11,7 g/dl, a liczba PLT — 147 G/l. Po 2 miesiącach leczenia nilotynibem chory zgłosił się z powodu znacznego osłabienia i stanów gorączkowych, bez objawów infekcji ani dolegliwości bólowych. We krwi obwodowej stwierdzono znaczną pancytopenię, z wartościami leukocytozy 2,0 G/l i agranulocytozą, stężeniem Hb 7,5 g/l i liczbą PLT 3 G/l. Zastosowano leczenie objawowe, uzyskując poprawę stanu chorego. Wykonano biopsję szpiku. W badaniu cytologicznym stwierdzono zmniejszoną komórkowość szpiku, z obecnością 50% plazmocytozów i 43% limfocytów, a w badaniu histologicznym — śródmiąższowe nacieki z komórek plazmatycznych CD38+, stanowiących 95% wszystkich komórek, produkujących monoklonalnie Ig kappa (ryc. 2). W proteinogramie frakcja β -globulin stanowiła 28,5%, przy prawidłowym stężeniu białka całkowitego; stwierdzono



Rycina 1. Obraz histopatologiczny przewlekłej białaczki szpikowej w trepanobiopsji szpiku. Szpik bogatokomórkowy z cechami rozrostu linii granulocytowej na wszystkich etapach rozwoju; widoczne mikromegakariocyty; barwienie hematoksyliną i eozyną, $\times 200$

Figure 1. Bone marrow trephine biopsy — histopathologic findings of chronic myelogenous leukemia. Hypercellular bone marrow with granulocytic proliferation on all stages of maturation; micromegakariocytes are observed; hematoxylin & eosin stain, $\times 200$



Rycina 2. Obraz histopatologiczny szpiczaka plazmacytowego u chorego z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej w okresie remisji hematologicznej. Śródmiąższowe nacieki z komórek plazmatycznych wykazujących ekspresję CD138; barwienie *EnVision*, $\times 200$

Figure 2. Histopathological findings of plasma cell myeloma in a patient with chronic myelogenous leukemia in hematologic remission. Interstitial infiltrations of plasma cells showing expression CD138; *EnVision* stain, $\times 200$

obecność w surowicy białka monoklonalnego IgA typu kappa o stężeniu 1,76 g/dl oraz podwyższone stężenie β_2 -mikroglobuliny, bez cech uszkodzenia czynności nerek i zaburzeń elektrolitowych. W badaniu radiologicznym kośćca nie wykazano zmian osteolitycznych. Badania cytogenetyczne i molekularne szpiku wykazały obecność 19% komórek Ph+, z redukcją transkryptu genu *BCR/ABL1* do poziomu 2,3%, oraz obecność translokacji t(11;14) w jednej z badanych metafaz. Wyniki badań pozwoliły na rozpoznanie współistnienia CML z PCM.

Ponieważ w szpiku stwierdzono 95-procentowy naciek z komórek PCM z towarzyszącą supresją układu białokrwińkowego, odstawiono nilotynib i rozpoczęto leczenie według programu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Już po pierwszym cyklu chemioterapii obserwowano poprawę stanu ogólnego chorego, ze stopniową normalizacją parametrów morfologii we krwi obwodowej. Podano łącznie 4 cykle CTD, po których stwierdzono uzyskanie prawidłowych parametrów morfologii krwi i stężenia białka monoklonalnego do wartości 1,3 g/dl. W badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono zwiększoną komórkowość; układ białokrwińkowy stanowił 48,5%, układ chłonny był prawidłowy, bez skupisk plazmacytów. W trepanobiopsji szpiku odsetek plazmacytów CD38+ wynosił 10%. W karyotypie w 100% metafaz obecny był chromosom Ph.

Zdecydowano wówczas o zastąpieniu CTD talidomidem w połączeniu z nilotynibem w dawce 400 mg/dobę. Po 2 miesiącach podawania obu leków ponownie wystąpiła znaczna pancytopenia, z leukocytozą 1,9 G/l, stężeniem Hb 9 g/dl i liczbą PLT 8 G/l. W mielogramie stwierdzono obniżoną komórkowość szpiku, słumienie układu białokrwińkowego do 20%, pobudzenie układu chłonnego do 53% i obecność 20% plazmacytów. W trepanobiopsji szpiku odsetek plazmacytów CD38+ wynosił 50%. Odstawiono talidomid i nilotynib i zastosowano leczenie substytucyjne. Zdecydowano o ponownym włączeniu chemioterapii według schematu CTD, bez nilotynibu, a po uzyskaniu supresji kłonu szpiczakowego — o podjęciu leczenia podtrzymującego za pomocą interferonu alfa ($IFN\alpha$), ewentualnie w połączeniu z minimalną dawką nilotynibu w przypadku wykazania jego dobrej tolerancji hematologicznej w leczeniu skojarzonym.

Dyskusja

Przedstawiono przypadek chorego, u którego w chwili wystąpienia objawów chorobowych rozpoznano CML na podstawie obecności znacznej sple-

nomegalii, wysokiej leukocytozy i rozrostu komórek układu białokrwinkowego w szpiku kostnym, z obecnością wszystkich form rozwojowych. Rozpoznanie było potwierdzone obecnością chromosomu Ph i genu hybrydowego *BCR/ABL1*. Chorego poddano leczeniu cytotoredukcyjnemu, a następnie leczeniu za pomocą IM w dawce standardowej. Po 3 miesiącach leczenia, mimo cytopenii i znacznej supresji układu białokrwinkowego w szpiku, odsetek komórek Ph+ wyniósł 92%. Włączono leczenie drugiej linii nilotynibem. Po 2 miesiącach wystąpiła znaczna pancytopenia we krwi obwodowej, w szpiku stwierdzono rozrost plazmocytozy, cytogenetycznie uzyskano tylko częściową remisję CML. Rozpoznanie PCM potwierdziła obecność białka monoklonalnego w surowicy krwi. Analiza wyników badań, w tym wysokie stężenie β_2 -mikroglobuliny i zwiększenie frakcji β -globulin przy przyjęciu, pozwala na stwierdzenie, że pewne cechy rozrostu plazmocytozy były obecne już przy rozpoznaniu. Dopiero supresja klonu białaczkowego po leczeniu za pomocą TKI, kolejno IM i nilotynibem, umożliwiła intensywną proliferację klonu plazmocytozy i wystąpienie jawnych cech PCM.

Opublikowano nieliczne doniesienia współistnienia CML i PCM. W 2008 roku autorzy opisali 2 przypadki jednoczesnego wystąpienia PCM i przewlekłego niesklasyfikowanego nowotworu mieloproliferacyjnego [1]. W obu przypadkach rozpoznanie było ustalone retrospektywnie, cechy proliferacji układu białokrwinkowego początkowo traktowano jako odczyn i stosowano tylko leczenie ukierunkowane na PCM. Chorzy nie zostali poddani leczeniu specyficznemu dla rozrostów układu krwiotwórczego, dlatego następowała progresja nowotworu mieloproliferacyjnego. Przeprowadzono weryfikację rozpoznania, ale wprowadzenie leczenia w tym czasie nie przyniosło poprawy u chorych.

W niektórych doniesieniach opisano wystąpienie cech PCM i nowotworu mieloproliferacyjnego już w chwili rozpoznania, w innych — drugi nowotwór rozpoznano w czasie leczenia pierwotnego [3, 5, 9, 10]. U opisywanego chorego oba nowotwory współistniały już w czasie wystąpienia pierwszych objawów chorobowych, przy czym początkowo intensywny rozrost komórek Ph+ (97,5% komórek szpiku) zdominował zarówno klon prawidłowy, jak i szpiczakowy. Supresja klonu białaczkowego po zastosowaniu TKI spowodowała rozrost klonu plazmocytozy (95%).

U niektórych chorych w opublikowanych doniesieniach jeden ze współistniejących nowotworów nie wymagał leczenia [2, 5, 10, 11]. Istnieją donie-

sienia o występowaniu gammopatii monoklonalnej w przebiegu CML. Guglielmi i wsp. [12] wykazali obecność białka monoklonalnego u 8 chorych z rozpoznaniem CML. U 6 z nich nie stwierdzano zwiększonego odsetka plazmocytozy w badaniu szpiku ani zmian kostnych, a stężenie białka monoklonalnego pozostało niskie i stałe w ciągu kilku lat obserwacji. U 2 chorych stwierdzono zwiększony odsetek plazmocytozy lub obecność plazmoblastów w szpiku, co wskazywało na współistnienie PCM.

W omawianym przypadku zarówno CML, jak i PCM miały przebieg agresywny i oba nowotwory wymagały intensywnego leczenia. Zastosowanie TKI spowodowało supresję komórek białaczkowych i stworzyło warunki do proliferacji plazmocytozy. Po podaniu 4 cykli chemioterapii według schematu CTD uzyskano supresję klonu plazmocytozy, ale nastąpił wzrost odsetka komórek Ph+ do 100% w szpiku. Zmniejszenie intensywności leczenia ukierunkowanego na PCM spowodowało ponowny rozrost plazmocytozy. Nie uzyskano istotnej i trwałej regeneracji prawidłowych komórek układu krwiotwórczego. Zdecydowano o ponownym włączeniu chemioterapii według schematu CTD, bez nilotynibu, a po uzyskaniu supresji klonu szpiczakowego zaplanowano rozpoczęcie leczenia podtrzymującego za pomocą IFN α — leku aktywnego w leczeniu zarówno PCM, jak i CML, ewentualnie w połączeniu z minimalną dawką nilotynibu w przypadku wykazania jego dobrej tolerancji hematologicznej w leczeniu skojarzonym.

W podsumowaniu należy podkreślić, że możliwe jest jednoczesne wystąpienie dwóch nowotworów wywodzących się z różnych linii komórkowych, zatem w przypadku występowania objawów niecharakterystycznych dla danego zespołu rozrostowego należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia innej choroby nowotworowej. W przypadku rozpoznania dwóch nowotworów wywodzących się z różnych linii komórkowych należy rozważyć leczenie cytostatyczne w oparciu o leki działające specyficzenie na obie nowotworowe linie komórkowe.

Piśmiennictwo

1. Seferyńska I., Kopeć I., Gadomska G. i wsp. Współistnienie szpiczaka mnogiego i przewlekłego zespołu mieloproliferacyjnego — opis dwóch przypadków. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4: 1–46.
2. Ide M., Kuwahara N., Matsuishi E. i wsp. Uncommon case of chronic myeloid leukemia and multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* 2010; 91: 699–704.
3. Tanaka M., Kiura R., Matsutani A. i wsp. Coexistence of chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma. *Acta Haematol.* 1998; 99: 221–223.

4. Majhail N.S., Lichtin A.E. Rare coexistence of multiple myeloma with essential thrombocytopenia. *Haematologica* 2003; 88: ECR09.
5. Alvarez-Larran A., Rozman M., Cervantes F. Simultaneous occurrence of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2001; 86: 894.
6. Nitta M., Tsuboi K., Yamashita S. i wsp. Multiple myeloma preceding the development of chronic myelogenous leukemia. *Int. J. Hematol.* 1999; 69: 132–133.
7. Schwarzmeier J.D., Shehata M., Ackerman J. i wsp. Simultaneous occurrence of chronic myeloid leukemia and multiple myeloma: Evaluation by FISH analysis and *in vitro* expansion of bone marrow cells. *Leukemia* 2003; 17: 1426–1428.
8. Dincol G., Nalcaci M., Dogan O. i wsp. Coexistence of chronic neutrophilic leukemia with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 649–651.
9. Klenn P.J., Hyun B.H., Hee Lee Y., Zheng W. Multiple myeloma and chronic myelogenous leukemia. A case report with literature review. *Yonsei Med. J.* 1993; 34: 293–300.
10. Cehreli C., Undar B., Akkoc N. Coexistence of chronic neutrophilic leukemia with light chain myeloma. *Acta Haematol.* 1994; 91: 32–34.
11. Kim H.J., Kim M.J., Lee M.J. i wsp. Coexistence of chronic myeloid leukemia and pulmonary plasmocytoma mimicking primary lung cancer. *Int. J. Hematol.* 2010; 92: 651–654.
12. Guglielmi P., Davi F., Brouet C. Prevalence of monoclonal Ig with light chains in chronic myelocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1989; 73: 331–333.