

Transformacja białaczkowa czerwienicy prawdziwej — opis 2 przypadków i przegląd piśmiennictwa

Leukemic transformation of polycythemia vera — 2 case reports and review of literature

Olga Dobrzyńska, Tomasz Lonc, Karolina Korolik, Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

Streszczenie

Czerwienica prawdziwa (PV) jest jednym z nowotworów mieloproliferacyjnych. Wśród licznych powikłań w przebiegu choroby do najpoważniejszych należy transformacja do ostrej białaczki. W artykule opisano dwa przypadki chorych na PV, u których wystąpiła transformacja do ostrej białaczki szpikowej.

Słowa kluczowe: czerwienica prawdziwa, ostra białaczka, transformacja białaczkowa, hydroksymocznik, pipobroman

Hematologia 2014; 5, 4: 349–352

Abstract

Polycythemia vera is one of the myeloproliferative neoplasms. There are many complications of disease, but the gravest is leukemic transformation. In this report, we describe two cases of patients with polycythemia vera transformed to acute myeloid leukemia.

Key words: polycythemia vera, acute leukemia, leukemic transformation, hydroxyurea, pipobroman

Hematologia 2014; 5, 4: 349–352

Wprowadzenie

Transformacja w ostrą białaczkę (AL, *acute leukemia*) jest jednym z najpoważniejszych powikłań w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*). Ewolucja do AL wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Wynika to głównie z szybkiej progresji objawów klinicznych i oporności na standardową terapię. Choć mechanizm transformacji nie został dokładnie poznany, to istnieją dowody na to, że niektóre czynniki mogą

wpływać na wcześniejsze wystąpienie tego powikłania. Do czynników zwiększających ryzyko transformacji należą wiek, czas trwania choroby oraz obecność aberracji chromosomowych. W licznych badaniach potwierdzono także leukemogenne działanie terapii cytoredukcyjnej.

W artykule przedstawiono dwa przypadki chorych na PV leczonych hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*), a następnie pipobromanem (PB, *pipobroman*), u których wystąpiła transformacja do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*).

Adres do korespondencji: Olga Dobrzyńska, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Uniwersytet Medyczny, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 71 784 25 76, faks: 71 327 01 12, e-mail: odobrzynska@gmail.com

Opis przypadku

Przypadek 1.

We wrześniu 2012 roku do Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu została przyjęta 45-letnia kobieta z rozpoznaną w 2004 roku PV *JAK2* V617F (+). Pacjentka była leczona upustami krwi od chwili rozpoznania, a także za pomocą HU w dawkach 0,5–1,5 g/dobę w latach 2004–2009. Ze względu na trudności w utrzymaniu wartości hematokrytu (Ht) poniżej 45% w latach 2007–2012 dołączono PB w dawkach 50–75 mg/dobę.

Przy przyjęciu do kliniki chora była w średnim stanie ogólnym, gorączkowała do 38,5°C. W badaniu przedmiotowym stwierdzono nieznaczne powiększenie śledziony i wątroby oraz zmiany zapalne nad płucami. W morfologii krwi wykazano leukocytozę z głęboką niedokrwistością i małopłytkowością. W badaniach biochemicznych stwierdzono podwyższone parametry zapalne oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) do wartości 897 j.m./l. Analiza cytogenetyczna ujawniła monosomię z licznymi aberracjami chromosomalnymi o niekorzystnym rokowaniu — del(3)(p13), del(5)(q13), -7, dic(8;17)(p11;p11), del(17)(p13). W szpiku średniej gęstości układ erytroblastyczny stanowił 55%, a w układzie granulocytarnym obserwowano odmłodzenie (19% mieloblastów). Fenotypowo potwierdzono rozrost linii mieloidalnej. Zastosowano antybiotykoterapię oraz leczenie przeciwgrzybicze. Po ustąpieniu gorączki i poprawie stanu ogólnego pacjentki zastosowano indukcję według programu DA 3+7 (daunorubicyna, cytarabina). W 4. dobie chemioterapii stan chorej stopniowo się pogarszał; dołączyły się objawy wstrząsu septycznego, przerwano leczenie cytostatyczne. W ciągu 2 dni rozwinęły się objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej, które były bezpośrednią przyczyną zgonu pacjentki.

Przypadek 2.

W październiku 2012 roku do Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu został przyjęty 71-letni pacjent w celu leczenia AML. W 1995 roku u chorego rozpoznano PV, zgodnie z obowiązującymi kryteriami Grupy Badawczej Czerwienicy Prawdziwej (PVSG, *Polycythaemia Vera Study Group*) z 1995 roku. W leczeniu stosowano upusty krwi od chwili rozpoznania oraz HU w dawce 0,5–1,0 g/dobę w latach 2009–2010. W 2009 roku wykonano badania cytogenetyczne i molekularne, w których nie stwierdzono aberracji chromosomowych ani obecności mutacji

JAK2 V617F. Z powodu małopłytkowości, w styczniu 2010 roku, HU zastąpiono PB w dawce 25 mg 3 razy/dobę. Uzyskano stabilizację parametrów układu czerwono-krwinkowego i wyeliminowano konieczność upustów krwi.

Przy przyjęciu do kliniki pacjent był w dobrym stanie ogólnym, nie gorączkował, w badaniu przedmiotowym nie wykazano odchyłań od stanu prawidłowego. W morfologii krwi obserwowano głęboką pancytopenię. Mielogram był ubogokomórkowy. Fenotypowo potwierdzono obecność 8,5% mieloblastów z ekspresją CD34+. W trepanobiopsji stwierdzono bogatokomórkowy szpik z całkowitą dominacją form młodych granulocytów. W badaniu cytogenetycznym wykazano kariotyp złożony z licznymi nie zrównoważonymi aberracjami chromosomowymi, w tym der(7), i(9)(p10), -16, del(17)(p13), -18, -20. Chorego zakwalifikowano do leczenia według protokołu DA w zredukowanych dawkach ze względu na wiek. Okres po chemioterapii był powikłany gorączką neutropeniczną. Zastosowano empiryczną antybiotykoterapię o szerokim spektrum, uzyskując normalizację temperatury ciała. Chory wymagał substytucji masy erytrocytarnej i płytkowej. W +23. dobie nie obserwowano cech regeneracji. W +45. dobie pacjent zmarł z objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Dyskusja

Czerwienica prawdziwa należy do nowotworów mieloproliferacyjnych Filadelfia (Ph, *Philadelphia*)-ujemnych o dość dobrym rokowaniu. Typowo występuje w 6. dekadzie życia. W miarę trwania może ewoluować do mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*), AL lub zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Mediana czasu od rozpoznania choroby do rozwoju AL wynosi 8,4–11 lat, natomiast 10-letnie ryzyko transformacji białaczkowej u pacjentów z PV waha się od 5% do 15%, przy czym z każdym rokiem trwania choroby ryzyko to jest wyższe [1–3]. Choć mechanizm progresji PV pozostaje niejasny, to istnieją doniesienia potwierdzające wpływ leczenia cytostatycznego na częstość występowania transformacji.

W randomizowanym badaniu francuskiej grupy FPSG (*French Polycythemia Study Group*) z 1997 roku porównano skuteczność HU z PB w leczeniu I rzutu u pacjentów z PV poniżej 65. roku życia [4]. Przy medianie obserwacji 7 lat w grupie 292 chorych u 13 zaobserwowano transformację białaczkową. Nie wykazano różnic między stosowaną terapią a ryzykiem transformacji. Dopiero w aktualizacji tego badania, opublikowanej w 2011 roku,

z czasem obserwacji ponad 16 lat, dowiedziono, że w przypadku stosowania PB ryzyko transformacji w AL jest znacznie wyższe w porównaniu z terapią HU. U pacjentów leczonych HU całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) było dłuższe i wynosiło 20,3 roku, natomiast w grupie leczonej PB — 15,4 lata ($p = 0,008$). W grupie leczonej PB 10-, 15- i 20-letnie ryzyko wystąpienia AL wynosiło odpowiednio 13%, 34% i 52%, natomiast w przypadku stosowaniu HU — odpowiednio 6,6%, 16,5% i 24%. Mimo że zastosowanie HU wydaje się strategią bezpieczniejszą pod względem transformacji białaczkowej, to jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MF. W 20-letniej obserwacji ryzyko MF u pacjentów leczonych HU wynosi 32% [5].

W innym badaniu prospektywnym Finazzi i wsp. [2], obejmującym 1638 chorych, transformacja białaczkowa wystąpiła u 22 pacjentów. Wykazano, że terapia fosforem radioaktywnym (^{32}P), busulfanem, PB wyraźnie koreluje z ryzykiem rozwoju AL. Odsetek zachorowań na AML był zbliżony w grupach leczonych HU, upustami, interferonem alfa ($\text{INF}\alpha$) i wyniósł 0,29 na 100 osób rocznie. Wśród chorych leczonych ^{32}P , busulfanem, PB lub polichemioterapią, także z zastosowaniem HU, odsetek ten był wyższy i wyniósł 1,8 na 100 osób rocznie. Na uwagę zasługuje fakt, że średni czas obserwacji w tym badaniu wynosił 2,8 roku, natomiast średni czas od momentu rozpoznania do włączenia do badania — 3,5 roku. Wynika z tego, że u pacjentów ze średnim czasem trwania choroby i leczonych krócej niż 10 lat jedynie monoterapia HU jest porównywalna do zastosowania upustów czy $\text{INF}\alpha$ pod względem ryzyka transformacji białaczkowej. W badaniu podkreślono również, że starszy wiek to jeden z głównych czynników ryzyka transformacji. Wykazano także wyższy odsetek progresji do AL u kobiet, czego dotychczas nie potwierdzono w innych pracach [2].

W badaniu Bjorkholm i wsp. [6] autorzy podkreślają kluczową rolę wieloletniego przebiegu choroby w rozwoju transformacji. Dłuższy czas trwania choroby, a co za tym idzie — narażenie na większe dawki leków i polichemioterapię, zwiększa ryzyko progresji do AML/MDS. Badaniem objęto 402 chorych, w tym 68% z PV [6].

W licznych pracach część pacjentów, u których nastąpiła transformacja białaczkowa, nie była poddawana terapii cytoredukcyjnej lub przyjęte dawki były zbyt małe, by można było je uznać za leukemogenne. Na tej podstawie można wnioskować, że istnieją także inne czynniki, związane bezpośrednio z pacjentem, predysponujące do wystąpienia tego

powikłania. Okazuje się, że istnieje korelacja między określonym genotypem a zwiększonym ryzykiem transformacji w AL. Polimorfizm genów naprawy może się wiązać z różną skłonnością chorych do progresji. Pacjenci o genotypie homozygotycznym Gln/Gln w genie naprawy *XPD* wykazują znacząco wyższe prawdopodobieństwo transformacji białaczkowej (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 4,4; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*], 1,8–10,9; $p = 0,001$) w porównaniu z osobami o genotypie w wariancie Lys/Lys i Lys/Gln [7].

Istnieją doniesienia potwierdzające zwiększone ryzyko rozwoju AL u chorych z nieprawidłowościami genetycznymi. Aberracje chromosomowe w przebiegu PV można podzielić na dwie grupy. Jedna obejmuje grupę aberracji stwierdzanych przy rozpoznaniu oraz w przewlekłej fazie choroby i dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów. Do najczęstszych należą +1, +8, +9 oraz del(13), del(20) [8, 9]. Druga grupa aberracji łączy się z klonalną ewolucją choroby i występuje u większości pacjentów, u których rozwijają się późne powikłania. Nieprawidłowości kariotypu mogą się także wiązać z długoletnią terapią cytoredukcyjną. Nabycie aberracji chromosomów 5, 7 i 17p koreluje z transformacją białaczkową (OR 5,9, 95% CI, 1,2–27,7; $p = 0,006$). Jednocześnie ich obecność łączy się ze skróconym czasem przeżycia.

Opisano także inne czynniki korelujące ze zwiększonym ryzykiem transformacji białaczkowej. Tefferi i wsp. [10] sugerują, że leukocytoza powyżej 15 G/l przy rozpoznaniu świadczy o odmiennym fenotypie mieloproliferacji i koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju białaczki. Badano także inne czynniki, takie jak powiększenie śledziony przy rozpoznaniu, incydenty krwotoczne w wywiadzie czy niskie stężenia cholesterolu korelujące z zaawansowaniem chorób proliferacyjnych [11, 12]. Doniesienia takie są jednak pojedyncze, a wymienione czynniki trudno jednoznacznie uznać za wiarygodne wskaźniki rokownicze.

Ewolucja do AL w przebiegu PV to najczęstsza (54%) przyczyna zgonu pacjentów poniżej 65. roku życia [1]. Mediana przeżycia od rozpoznania AL to 4 miesiące [4]. Niepowodzenie terapii wynika głównie z oporności na standardowe cytostatyki oraz obecność chorób współistniejących. Prowadzone są liczne badania, których celem jest ustalenie optymalnej strategii terapii w przypadku transformacji PV do AL.

Poznanie zjawiska hipermetylacji genów *p15INK4b* i *p16INK4a* w przebiegu transformacji białaczkowej przyczyniło się do podjęcia prób zastosowania inhibitora metylacji — azacytydyny [13, 14].

Mimo że wyniki jedyne opublikowanego badania wydają się zachęcające — łączny odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 52%, w tym całkowitych remisji (CR) 24% — to jednak okres odpowiedzi jest krótki (mediana 9 miesięcy). Efektywnym postępowaniem wydaje się zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Większość pacjentów jednak nie kwalifikuje się do tej procedury z powodu zaawansowanego wieku.

Jednym z celów leczenia PV jest zminimalizowanie ryzyka transformacji. Duże nadzieje są związane z zastosowaniem inhibitorów JAK. Pierwszy inhibitor JAK — ruksolitynib — został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia pacjentów z MF w 2011 roku [15]. Mimo że mutacja genu *JAK2* nie jest bezpośrednio odpowiedzialna za rozwój AL, to najnowsze badania sugerują, że inhibitory JAK2 mogą opóźnić transformację [16]. Ich zastosowanie w PV jest obecnie badane w postaciach opornych na leczenie HU. W fazie badań pozostają także inne leki, takie jak pomalidomid czy inhibitory szlaku *Hedgehog* [17]. Nowe metody leczenia stanowią obiecującą alternatywę dla dotychczasowej strategii terapeutycznej stosowanej u chorych na PV. Cechują się one mniejszą toksycznością przy zbliżonej skuteczności leczenia.

Podsumowanie

Transformacja białaczkowa w opisanych wyżej przypadkach dotyczy chorych z grup podwyższonego ryzyka. Długoletni przebieg choroby, obecność złożonego kariotypu z charakterystycznymi zmianami w chromosomach 5, 7 oraz del(17p) i przede wszystkim leczenie II linii (PB w monoterapii oraz skojarzenie HU z PB) to czynniki, które mogły mieć wpływ na rozwój AL. W obu przypadkach obserwowano gwałtowny postęp choroby i brak odpowiedzi na leczenie.

W licznych publikacjach podkreślano, że transformacja białaczkowa może stanowić naturalne następstwo choroby. Nie bez wpływu na rozwój AL pozostaje jednak stosowane leczenie. Celem terapii pacjentów z PV powinno być obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowo-krwotocznych przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka transformacji białaczkowej. Lepsze poznanie mechanizmu samej transformacji może się przyczynić do wcześniejszego wykrycia grup podwyższonego ryzyka i zastosowania efektywnej strategii leczenia tego nowotworu w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M. i wsp. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica* 2000; 85: 1011–1018.
2. Finazzi G., Caruso V., Marchioli R. i wsp. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005; 105: 2664–2670.
3. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. i wsp. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2224–2232.
4. Najean Y., Rain J.D. Treatment of polycythemia vera: The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997; 90: 3370–3377.
5. Kiladijan J.J., Chevret S., Dosquet C., Chomienne C., Rain J.D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3907–3913.
6. Björkholm M., Derolf A.R., Hultcrantz M. i wsp. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2410–2416.
7. Hernandez-Boluda J.-C., Pereira A. i wsp. A polymorphism in the XPD gene predisposes to leukemic transformation and new nonmyeloid malignancies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2012; 119: 5221–5228.
8. Rumi E., Harutyunyan A., Elena C. i wsp. Identification of genomic aberrations associated with disease transformation by means of high-resolution SNP array analysis in patients with myeloproliferative neoplasm. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 974–979.
9. Sever M., Quintas-Cardama A., Pierce S. i wsp. Significance of cytogenetic abnormalities in patients with polycythemia vera. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54: 2667–2670.
10. Tefferi A. Annual clinical updates in hematological malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 292–301.
11. Gangat N., Strand J., Chin-Yang Li i wsp. Leucocytosis in polycythemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br. J. Haematol.* 2007; 138: 354–358. (SAML) *Blood* 2010; 116: abstrakt 509.
12. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 285–93.
13. Wang J.C., Chen W., Nallusamy S. i wsp. Hypermethylation of the P15INK4b and P16INK4a in agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and AMM in leukaemic transformation. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 582–586.
14. Thepot S., Itzykson R., Seegers V. i wsp. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood* 2010; 116: 3737–3742.
15. Eghtedar A., Verstovsek S., Cortes J.E. i wsp. Phase II study of the JAK2 inhibitor, INCB018424, in patients with refractory leukemias including post-myeloproliferative disorder (MPD) acute myeloid leukemia (SAML) *Blood* 2010, 116: abstrakt 509.
16. Gregory S.A., Mesa R.A., Hoffman R., Shammo J.M. Clinical and laboratory features of myelofibrosis and limitations of current therapies. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2011; 9: 1–16.
17. Donner K., Stegelmann F., Schlenk R.F., Grieshammer M. Novel therapeutic options in the treatment of BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2012; 137: 2171–2178.