

Współistnienie dyskrazji komórek plazmatycznych i zespołu mielodysplastycznego — opisy przypadków i przegląd piśmiennictwa

Coexistence of plasma cell dyscrasias and myelodysplastic syndrome — study of cases and review of literature

Aleksandra Gołos¹, Anna Paczek¹, Ewa Lech-Marańda^{1, 2},
Krzysztof Warzocha¹, Joanna Góra-Tybor¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych terapii wpłynęło na istotne wydłużenie przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM). Dłuższa obserwacja pacjentów spowodowała ujawnienie odległych powikłań po leczeniu. Jednym z nich są wtórne nowotwory, między innymi zespoły mielodysplastyczne (MDS) i ostre białaczki szpikowe. Znacznie rzadziej MDS może współistnieć z PCM od momentu diagnozy albo się pojawić w przebiegu obserwacji u nieleczonych chorych. W artykule opisano 5 chorych: z wtórnym do terapii szpiczaka plazmocytozy MDS, ze współistnieniem obu jednostek chorobowych od początku diagnozy, z MDS poprzedzającym o kilka lat rozpoznanie PCM oraz z gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu z towarzyszącym MDS.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozy, ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Hematologia 2017; 8, 2: 144–151

Abstract

The improvement in plasma cell myeloma (PCM) treatment and much longer overall survival of the patients led to the observation of long-term complications of the therapy. These include secondary malignancies, such as myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia. Definitely less common is the co-occurrence of MDS at the point of diagnosis of PCM or MDS evolving during the observation of untreated patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. In the article we describe 5 patients: one with a therapy-related MDS, the co-occurrence of both diseases from the diagnosis and MDS preceding PCM for several years.

Key words: plasma cell myeloma, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome
Hematologia 2017; 8, 2: 144–151

Wprowadzenie

Przed pojawieniem się w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*) leków alkilujących całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) chorych nie przekraczało roku [1]. Wprowadzenie kolejnych nowych grup leków spowodowało znaczne przedłużenie OS, którego mediana obecnie wynosi 5–7 lat [2]. Zmiana naturalnego przebiegu choroby spowodowała zwiększenie częstości rozpoznań wtórnych nowotworów, zwłaszcza zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*).

Występowanie nowotworów układu krwiotwórczego jest najczęściej wtórne do wcześniejszej chemioterapii, przede wszystkim obejmującej leki alkilujące. Pierwsze opisy przypadków sugerujących związek przyczynowo-skutkowy między wcześniejszym leczeniem melfalanem w przebiegu PCM i rozwojem wtórnej AML opublikowali Kyle i wsp. w 1970 roku [3]. Obserwacje te potwierdzili inni autorzy [4]. W ostatnich latach jest podnoszony również problem zwiększonego ryzyka MDS/AML u chorych otrzymujących leki immunomodulujące (IMiD, *immunomodulating drugs*) [5]. W metaanalizie Mailankody i wsp. [5], obejmującej 3218 chorych na PCM leczonych w latach 2000–2012, wykazano, że 5-letnie skumulowane ryzyko wtórnych MDS/AML było istotnie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących lenalidomid (3,1% v. 1,4%), (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,15–12,6; $p = 0,03$). Natomiast w prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym Connect MM[®] nie wykazano zwiększonej częstości wtórnych nowotworów u chorych leczonych lenalidomidem [6]. Badanie objęło 1450 chorych, a średni czas obserwacji wynosił 33,5 miesiąca. Wtórne nowotwory obserwowano u 4% chorych, w tym 1,2% stanowiły nowotwory układu krwiotwórczego; 3-letnia skumulowana częstość nowotworów hematologicznych wynosiła 1,1% w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z 1,6% w grupie nieprzyjmującej tego leku.

Współwystępowanie dyskrazji plazmocyto- wych i nowotworów układu krwiotwórczego jest opisywane również u chorych niepoddanych wcześniej terapii. W dużym badaniu populacyjnym, obejmującym 5657 pacjentów z monoklonalną gammopatią o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), ryzyko zachorowania na MDS/AML było 8-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji [5]. Ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie takiej koincy-

dencji w porównaniu z wtórnymi MDS w literaturze są dostępne wyłącznie opisy pojedynczych chorych lub serii przypadków [7–9]. W niniejszym artykule opisano przypadki współwystępowania MDS wtórnego do terapii PCM, PCM i MDS, MGUS i MDS, a także MDS poprzedzającego rozpoznanie PCM.

Opisy przypadków

Zespół mielodysplastyczny wtórny do chemioterapii z powodu PCM

U 55-letniej kobiety, w kwietniu 2007 roku, rozpoznano PCM IgA lambda. Stadium zaawansowania choroby określono jako IIIA według klasyfikacji Durie-Salmona. Stężenie białka całkowitego w surowicy wynosiło 9,55 g/dl, a białka monoklonalnego — 3,6 g/dl. W badaniu radiologicznym kośćca nie wykazano zmian osteolitycznych. W badaniu histopatologicznym szpiku stwierdzono 30-procentowy naciek z komórek plazmatycznych. W leczeniu pierwszej linii zastosowano 6 kursów chemioterapii według schematu VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), nie uzyskując remisji choroby. Następnie chora otrzymała 8 kursów według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Cztery ostatnie kursy podano, stosując zmniejszoną — ze względu na objawy polineuropatii obwodowej — dawkę bortezomibu. Po zastosowanym leczeniu uzyskano częściową odpowiedź (PR, *partial response*). Jako konsolidację podano wysokodawkowaną chemioterapię (melfalan 200 mg/m²) wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), po której stwierdzono bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*). Chora pozostawała pod obserwacją przez około 2 lata. W marcu 2011 roku zaobserwowano progresję choroby — pojawiły się zmiany osteolityczne, stężenie białka monoklonalnego wzrosło do 1,72 g/dl, a w badaniu trepanobiopsji naciek z plazmocyto- wów stanowił 30–40% komórek szpiku. Po zastosowaniu 6 kursów chemioterapii według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) uzyskano całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*). Po 2 latach obserwacji wystąpiły niedokrwistość, wzrost stężenia białka monoklonalnego w surowicy, białko monoklonalne w moczu, a ponadto nowe zmiany osteolityczne. W trepanobiopsji szpiku stopień nacieku z plazmocyto- wów wzrósł do 70%. Chorą zakwalifikowano do leczenia piątej linii lenalidomidem z deksametazonem oraz radioterapii. W trakcie leczenia obserwowano pogorszenie stanu ogólnego pacjentki i zmniejszenie

masy ciała. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono pancytopenię: leukocytoza (liczba krwinek białych [WBC, *white blood cells*]) 1,96 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) 6,5 g/dl, liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 32 G/l). Łącznie podano 8 cykli leczenia, po których stwierdzono VGPR. W mielogramie obserwowano cechy dyserytropoezy i dysplazji w układzie ziarnistokrwińkowym oraz prawidłową liczbę komórek plazmatycznych. W trepanobiopsji szpiku nie dostrzeżono nacieków PCM i potwierdzono zmiany dysplastyczne. W badaniu cytogenetycznym szpiku wykazano kariotyp złożony z monosomią chromosomów 7, 12, 13 i 21 pary, utratą chromosomu X, trisomią 14 i 22, addycją materiału nieznanego pochodzenia w chromosomach 5, 6, 12, del 20q. Rozpoznano wtórny do leczenia MDS o podtypie cytopenii odpornej na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*). Stadium zaawansowania MDS określono jako pośrednie-2 według Międzynarodowego Systemu Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*). Chorą zakwalifikowano do leczenia azacytydyną. Początkowo w trakcie leczenia obserwowano trwającą 11 miesięcy stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Po 9 cyklach leczenie zakończono ze względu na utratę odpowiedzi, w tym ponowną zależność od przetoczeń krwi i postępujące wyniszczenie. Wykluczono transformację do AML. Chora zmarła po 8 latach od rozpoznania PCM, 3 lata po rozpoznaniu MDS.

Zespół mielodysplastyczny w przebiegu tłącego się PCM

U dotychczas zdrowej 72-letniej kobiety rozpoznano tłąć się PCM (SMM, *smouldering multiple myeloma*) typu IgG kappa. W chwili rozpoznania stężenie białka monoklonalnego wynosiło 2,1 g/dl; nie stwierdzono cech uszkodzenia narządowego ani objawów CRAB (*calcium* [podwyższenie stężenia wapnia w surowicy], *renal insufficiency* (niewydolność nerek; stężenie kreatyniny > 2,0 mg/dl), *anemia* [niedokrwistość; stężenie Hb < 10 g/dl], *bones* [ubytki osteolityczne w kości lub osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi]). W trepanobiopsji szpiku odsetek komórek plazmatycznych wynosił 10% wszystkich komórek, innych patologii nie wykazano. Chora pozostawała pod obserwacją. Po 7 latach w morfologii krwi obwodowej obserwowano pancytopenię: liczbę WBC 1,4 G/l, stężenie Hb 10,6 g/dl, liczbę PLT 84 G/l. W mielogramie nie stwierdzono progresji SMM, natomiast opisano cechy dysplazji; mieloblasty stanowiły 2,8%, a plazmocyty — 3% wszystkich komórek. W trepanobiopsji szpiku odsetek plazmo-

cytów wzrósł do 20–25%, ponadto występowały cechy trójliniowej dysplazji, bez wzrostu odsetka blastów. W badaniu cytogenetycznym szpiku wykazano złożony kariotyp z obecnością delecji (11q21q23), delecji (5)(q31q35), addycji (9)(q22) i addycji (12)(p11.2). Rozpoznano MDS o podtypie RCMD i ryzyku pośrednim-2 według IPSS. Chorą zakwalifikowano do leczenia azacytydyną. Dotychczas pacjentka otrzymała 16 kursów leczenia; uzyskano stabilizację parametrów morfologii krwi, nie występują cechy progresji PCM.

Jednoczesowe rozpoznanie MGUS i MDS

Kobieta w wieku 75 lat została przyjęta do kliniki hematologii w celu przeprowadzenia diagnostyki niedokrwistości makrocytarnej, którą stwierdzono podczas wykonywanych rutynowo badań kontrolnych. Parametry morfologii krwi obwodowej były następujące: liczba WBC 3,87 G/l, stężenie Hb 7,3 g/dl, średnia objętość krwinki (MCV, *mean corpuscular volume*) 124 fl, średnia zawartość hemoglobiny (MCH, *mean cell hemoglobin*) 40,6 pg, średnie stężenie hemoglobiny w krwince (MCHC, *mean cell hemoglobin concentration*) 32,6 g/dl, liczba PLT 189 G/l. Wykluczono niedoborowe przyczyny niedokrwistości i hemolizę. W badaniach biochemicznych stwierdzono podwyższone stężenia białka monoklonalnego (1,59 g/dl) oraz β_2 -mikroglobuliny (3,09 mg/l). W badaniu immunofiksacji surowicy krwi potwierdzono obecność białka monoklonalnego klasy IgG lambda oraz nieprawidłowy stosunek kappa/lambda wynoszący 0,09. W immunofiksacji moczu wykryto wolne łańcuchy typu lambda. Nie stwierdzono zmian osteolitycznych. W mielogramie opisano zwiększony odsetek komórek blastycznych (do 8%) oraz plazmocytów (do 8%). W badaniu histopatologicznym szpiku komórki blastyczne stanowiły około 5% wszystkich komórek, plazmocyty — 4%, a ponadto były obecne cechy trójliniowej dysplazji. W badaniu cytogenetycznym szpiku wykazano złożony kariotyp z obecnością trzech monosomii chromosomów 11, 19 i 21 pary. Rozpoznano MGUS ze współistnieniem MDS typu odpornej niedokrwistości z nadmiarem blastów 1 (RAEB-1, *refractory anemia with excess of blasts 1*) o ryzyku pośrednim-2 według IPSS. Chorą zakwalifikowano do leczenia azacytydyną. W ocenie po 16 kursach leczenia stwierdzono poprawę hematologiczną — uniezależnienie od przetoczeń. W ocenie MGUS stwierdzono transformację do SMM, w tym wzrost odsetka plazmocytów do 20% komórek szpiku i zwiększenie stężenia białka monoklonalnego (bez objawów CRAB). Pacjentka kontynuuje leczenie azacytydyną.

Jednoczesowe rozpoznanie PCM i MDS

U 68-letniej chorej w 2010 roku rozpoznano PCM IgG kappa. W morfologii krwi stwierdzono pancytopenię (liczba WBC 1,27 G/l, stężenie Hb 8,3 g/dl, liczba PLT 109 G/l), natomiast w surowicy krwi wykryto białko monoklonalne IgG kappa w stężeniu 2,4 g/dl. W trepanobiopsji szpiku opisano 10–15% plazmocytozów oraz cechy trójliniowej dysplazji z odsetkiem komórek blastycznych wynoszącym 1% wszystkich komórek. W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego stwierdzono prawidłowy kariotyp żeński. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano PCM w stadium IIA według Durie-Salmona. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia według schematu talidomid–deksametazon, wspomagająco stosowano czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) oraz darbepoetynę. Ze względu na ciężkie powikłania infekcyjne, począwszy od trzeciego cyklu leczenia stosowano wyłącznie deksametazon (łącznie 6 cykli). W ocenie hematologicznej nie stwierdzono cech progresji PCM i utrzymywanie się cech trójliniowej dysplazji w trepanobiopsji szpiku. Obraz odpowiadał rozpoznaniu MDS typu RCMD. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia objawowego.

Zespół mielodysplastyczny poprzedzający rozpoznanie PCM

U 49-letniego chorego w 1999 roku rozpoznano MDS pod postacią odpornej na leczenie niedokrwistości (RA, *refractory anemia*). Chory pozostawał pod obserwacją; okresowo wymagał przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). W latach 2006–2012 pacjent nie zgłaszał się do poradni. Ze względu na wystąpienie dolegliwości bólowych kręgosłupa w 2012 roku wykonano u niego badanie radiologiczne kręgosłupa lędźwiowego, w którym opisano liczne ogniska osteolityczne oraz złamania kompresyjne kręgów. Chorego skierowano do kliniki hematologii z podejrzeniem PCM. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: liczbę WBC 5,3 G/l, stężenie Hb 8,5 g/dl, liczbę PLT 149 G/l. W badaniach biochemicznych wykazano hiperkalcemię i stężenie białka całkowitego równe 11,5 g/dl; w badaniu immunofiksacyjnym surowicy krwi i moczu wykryto białko monoklonalne klasy IgG kappa, stosunek wolnych łańcuchów lekkich typu kappa/lambda wynosił 58,4, stężenie β_2 -mikroglobuliny — 5,61 mg/l, a aktywność endogennej erytropoetyny — 40 j.m./l. W mielogramie opisano 23,5% plazmocytozów. W trepanobiopsji szpiku kostnego stwierdzono 50-procentowy naciek PCM oraz cechy dyserytropoezy. Na podstawie wykonanych

badań dodatkowych rozpoznano PCM IgG kappa, w stadium IIIA według Durie-Salmona i III według IPSS, oraz MDS o podtypie RA. Ze względu na liczne obciążenia pacjenta zakwalifikowano do leczenia cyklofosfamidem i deksametazonem; łącznie otrzymał 6 cykli. Jako leczenie wspomagające stosowano darbepoetynę oraz kontynuowano terapię bisfosfonianami. W ocenie hematologicznej przeprowadzonej w lutym 2014 roku stwierdzono SD i rozpoczęto leczenie według schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid), jednocześnie kontynuując leczenie wspomagające. Do listopada 2014 roku podano 6 cykli, po których uzyskano PR z jednoczesnym pogłębieniem stopnia niedokrwistości. Wykluczono niedoborowe przyczyny niedokrwistości i poszerzono diagnostykę MDS: w trepanobiopsji nacieki PCM stanowiły około 20% wszystkich komórek, w linii czerwonej stwierdzono cechy dyserytropoezy, komórki blastyczne stanowiły poniżej 1% wszystkich komórek. W badaniu cytogenetycznym stwierdzono prawidłowy kariotyp męski. Na podstawie obrazu mikroskopowego rozpoznano MDS typu RA towarzyszący PCM. Do września 2016 roku pacjent pozostawał pod opieką ambulatoryjną, kontynuowano u niego leczenie wspomagające, nie wymagał przetoczeń krwi. Po kilku miesiącach ponownie obserwowano pogłębienie stopnia niedokrwistości. Powtórzono trepanobiopsję szpiku, w której stwierdzono około 70-procentowy naciek PCM. Rozpoznano progresję choroby, rozpoczęto leczenie trzeciej linii według schematu VD (bortezomib, deksametazon). Dotychczas pacjent otrzymał 2 cykle leczenia.

Dyskusja

Spiczak plazmocytozowy jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem hematologicznym [10]. W ostatnich latach odsetek uzyskiwanych odpowiedzi i OS znacząco się zwiększyły. Doskonalenie metod terapii, wprowadzanie nowych leków oraz wydłużanie się czasu przeżycia chorych skutkuje obserwacjami częstszego występowania u pacjentów z PCM wtórnych nowotworów, w tym również MDS i AML [5].

Lekami o największym potencjale leukemogennym są leki alkilujące. Częstość występowania MDS/AML u chorych leczonych melfalanem wynosi około 3% po 5 latach od zakończenia terapii i 25% po 10 latach [11]. W analizie przeprowadzonej przez Bergsagel i wsp. [12] potwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju wtórnej AML u pacjentów leczonych wcześniej lekami alkilującymi. W badaniu wzięło udział ponad 300 chorych na PCM otrzymujących

schematy zawierające melfalan, cyklofosfamid, kar-mustynę i prednizon. Porównywano skuteczność schematu MP (melfalan, prednizon) i schematu czterolekowego; 4-letnie ryzyko rozwoju AML oszacowano na 17% w całej grupie, a częstość występowania AML nie różniła się istotnie między grupami [13]. Wyniki kolejnych badań były zbieżne z pierwszymi obserwacjami [14, 15]. W badaniu Cuzick i wsp. [15] analizowano 648 chorych na PCM. Chorzy zostali poddani randomizacji do dwóch grup, w tym leczonych melfalanem i cyklofosfamidem. Łącznie szacowane 5-letnie ryzyko wystąpienia MDS/AML wynosiło 3%, natomiast 8-letnie — 10%. W grupie otrzymującej melfalan najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia wtórnego MDS/AML była dawka leku ($p = 0,0001$). Oszacowano, że w 10-letniej obserwacji ryzyko wtórnego MDS/AML wynosi 3% na każdy rok leczenia melfalanem i jest najwyższe w pierwszych 3 latach po zakończeniu leczenia. Nie wykazano związku z czasem leczenia cyklofosfamidem ani występowaniem MDS/AML [15].

Wprowadzenie do leczenia chorych na PCM wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT znacznie wydłużyło OS [16]. Jednocześnie dłuższa obserwacja umożliwiła analizę odległych powikłań, w tym między innymi częstszego występowania wtórnych MDS/AML. Pierwsze analizy opublikowali jeszcze w latach 90. XX wieku Govindarajan i wsp. [17]. Spośród 188 chorych poddanych auto-HSCT wyodrębniono dwie grupy — pierwszą, z medianą czasu terapii lekami alkilującymi przed auto-HSCT wynoszącą 7,4 miesiąca oraz drugą, w której okres ten wynosił 24 miesiące. W grupie, która dłużej otrzymywała leki alkilujące, u 7 pacjentów doszło do rozwoju MDS. Autorzy konkludują, że w analizie czynników ryzyka wystąpienia wtórnego MDS bardziej niż wielkość dawki istotny jest okres terapii lekami alkilującymi [17]. W innym badaniu, obejmującym 3077 chorych na PCM poddanych auto-HSCT, szacowane ryzyko rozwoju wtórnego MDS/AML wynosiło około 1% [18]. Oceniano również seryjnie wykonywane badania cytogenetyczne szpiku po auto-HSCT. U 6% chorych wykryto zaburzenia cytogenetyczne związane z MDS, najczęściej del20, -7/7q-, t(1;7)(q10;p10) i -5/5q-. U części chorych zaburzenia te były przejściowe, co może tłumaczyć mniejszą częstość klinicznie jawnego MDS w porównaniu z częstością występowania aberracji cytogenetycznych. Najważniejszymi czynnikami determinującymi występowanie zaburzeń cytogenetycznych były: liczba przeszczepionych komórek CD34+ poniżej $3 \times 10^6/\text{kg mc.}$, wiek powyżej 70 lat,

czas od diagnozy PCM do przeprowadzenia auto-HSCT przekraczający 30 miesięcy [18].

W analizie wtórnych do terapii MDS/AML przeprowadzonej przez Pemmaraju i wsp. [19], obejmującej 1386 chorych leczonych w latach 1993–2011, u 3,4% zdiagnozowano wtórne do terapii (w kolejności częstości występowania) MDS, AML i przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). U około 40% chorych wykonano auto-HSCT. Średni czas od diagnozy do wystąpienia wtórnego nowotworu wynosił 7 lat. W większości przypadków stwierdzono złożony kariotyp albo zmiany cytogenetyczne o wysokim ryzyku (78,8% w MDS, 81,8% w AML i 33,3% w CMML). Najczęściej stwierdzano aberracje chromosomów 5 i 7. Mediana OS u pacjentów z wtórnym nowotworem hematologicznym wynosiła 6,3 miesiąca.

Dane dotyczące kancerogennego wpływu nowych leków w terapii PCM, IMiD i inhibitorów proteasomu, są niepełne ze względu na stosunkowo krótki czas ich stosowania w terapii PCM. Istnieją doniesienia o zwiększonej częstości występowania MDS i AML po leczeniu lenalidomidem [20, 21]. Usmani i wsp. [21] oceniali trzy grupy pacjentów — leczonych talidomidem ($n = 668$), leczonych talidomidem z bortezomibem ($n = 303$) oraz leczonych lenalidomidem z bortezomibem ($n = 177$) — pod względem częstości występowania wtórnych MDS i AML. U 11% chorych stwierdzono zmiany w kariotypie charakterystyczne dla MDS, u 3% — klinicznie jawny MDS. U połowy chorych obecność aberracji chromosomalnych wyprzedzała rozpoznanie MDS o co najmniej 6 miesięcy. Czynniki ryzyka rozwoju mielodysplazji były stosowanie lenalidomidu, wiek powyżej 65 lat, płeć męska, stężenie β_2 -mikroglobuliny przekraczające 5,5 mg/dl i liczne wznowy PCM w wywiadzie.

W artykule opublikowanym na łamach „Hematologii” w 2016 roku przedstawiono opis przypadku chorego z PCM, u którego po roku rozpoznano MDS 5q- [22]. Chory początkowo nie wymagał leczenia PCM, następnie otrzymał 3 cykle chemioterapii według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Leczenie zostało przerwane ze względu na wystąpienie polineuropatii i utrzymywanie się głębokiej niedokrwistości wymagającej przetoczeń. W wyniku dalszej diagnostyki w badaniu szpiku, oprócz nacieku komórek plazmatycznych stanowiącego 15–20% wszystkich komórek, opisano zmiany dysplastyczne w liniach erytroidalnej i megakariocytarnej. W badaniu cytogenetycznym szpiku we wszystkich analizowanych metafazach stwierdzono delecję fragmentu

ramienia długiego chromosomu 5 pary, del(5)(q22q34), jako jedyną zmianę w kariotypie [22]. W leczeniu zastosowano lenalidomid, który pozwolił uzyskać częściową remisję cytogenetyczną MDS i częściową remisję PCM. Dokładne określenie charakteru MDS (współwystępujący od początku PCM *v.* wtórny do terapii) nie jest możliwe. Należy jednak przypuszczać, że w tym przypadku bardziej prawdopodobne jest współwystępowanie obu nowotworów niż wtórny charakter MDS po 3 cyklach leczenia CTD.

U opisanej przez autorów niniejszej pracy pacjentki (przypadek 1.) do rozwoju MDS doszło po 6 latach od rozpoznania PCM, 4 lata po auto-HSCT. Chora otrzymała 5 linii chemioterapii. W leczeniu stosowano zarówno leki alkilujące (cyklofosamid, melfalan), jak i IMiD (talidomid, lenalidomid). W przedstawionych opisach przypadków 3 chorych (80%) miało złożony kariotyp i MDS o ryzyku pośrednim-2 według IPSS. Wszyscy otrzymali leczenie azacytydą. W pierwszym przypadku czas przeżycia chorej od rozpoczęcia terapii demetylującej wyniósł 11 miesięcy, a w kolejnych (przypadki 2. i 3.) obserwowano SD; pacjenci w chwili zakończenia obserwacji nadal byli leczeni azacytydą, a czasy przeżycia od momentu rozpoczęcia terapii wynosiły, odpowiednio, 20 i 19 miesięcy. Mediana OS w grupie chorych opisywanych przez Pemmaraju i wsp. [19] wyniosła zaledwie 6,3 miesiąca; 70% chorych otrzymało klasyczną chemioterapię. Różnica w zakresie OS w obu tych grupach może sugerować istotną rolę mechanizmów epigenetycznych w rozwoju i leczeniu chorych na MDS/AML.

Opisywane jest również częstsze występowanie nowotworów układu krwiotwórczego u nieleczonych chorych z dyskrazjami komórek plazmatycznych [5]. W analizie Mailankody i wsp. [5] wykazano, że w grupie chorych z MGUS ryzyko zachorowania na MDS/AML było 8-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Do rozwoju MDS/AML doszło wyłącznie w MGUS nie-IgM i było ono istotnie częstsze przy stężeniu białka monoklonalnego przekraczającym 1,5 g/dl. W innym badaniu populacyjnym oceniano ryzyko wystąpienia MDS/AML u 605 chorych z MGUS i 16710 zdrowych osób [23]. Ryzyko rozwoju MDS było istotnie wyższe w grupie MGUS w porównaniu z grupą kontrolną (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 2,4). Ryzyko wystąpienia AML było nieznacznie zwiększone (RR 1,36). W innej analizie u 16 spośród 80 nieleczonych pacjentów z MGUS i SMM stwierdzono zmiany dysplastyczne w trepanobiopsacie szpiku [24].

Największą grupę pacjentów ze współistnieniem dyskrazji komórek plazmatycznych i MDS

opisali Copplestone i wsp. [7]. Spośród 20 chorych u 8 rozpoznano PCM, 3 MGUS, a u 1 — SMM. W większości przypadków jako współistniejący MDS rozpoznano RA. Yoshida i wsp. [8] opisali 14 chorych — u 12 z nich rozpoznano MGUS, a u 2 SMM; wśród podtypów MDS najczęściej stwierdzano podtyp RCMD. W badanej grupie tylko jeden pacjent był obciążony niekorzystnym ryzykiem według IPSS [25], w pozostałych przypadkach stwierdzono ryzyko pośrednie-1 lub niskie.

Przyczyna współwystępowania dyskrazji plazmacytowych i nowotworów układu krwiotwórczego nie jest jasna. Podnosi się udział metylacji genów biorących udział w regulowaniu apoptozy i cyklu komórkowego (*DAPK-1*, *death-associated protein kinase 1* i *CDKN2B*, *cyclin-dependent kinase inhibitor 2B*) [26]. Mutacja *TP53* jest również opisywana w obu nowotworach [26]. Jej częstość szacuje się na 5–10% we wczesnych stadiach MDS i PCM i w obu chorobach jest czynnikiem pogarszającym rokowanie [26]. Wzrastająca częstość tej mutacji w bardziej zaawansowanych stadiach MDS i PCM sugeruje jej istotne znaczenie w progresji choroby, jednak opisane aberracje stanowią niewielki odsetek mutacji występujących w MDS i PCM. Większość stwierdzanych mutacji jest różna w przypadku obu nowotworów, co sugeruje ich różne podłoże genetyczne [26].

Jedną z hipotez wyjaśniających powstawanie wtórnych do terapii MDS/AML jest hipoteza o klonalnej hematopoezie obecnej przy rozpoznaniu pierwotnego nowotworu [27]. Mutacje w genach *DNMT3A*, *TET2* czy *ASXL1* opisywano w próbkach krwi zdrowych ochotników i określono mianem klonalnej hematopoezy o nieustalonym znaczeniu (*CHIP*, *clonal hemopoiesis of indeterminate potential*) [28–30]. Osoby, u których stwierdzono CHIP, cechowało zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego [29, 31]. W analizie Takahashi i wsp. [27] przebadano próbki szpiku 14 chorych, u których rozwinął się t-MDS/AML, pobrane przed rozpoczęciem chemioterapii stosowanej z powodu pierwotnego nowotworu. U 13 chorych (92%) zidentyfikowano 29 mutacji wiodących w 16 genach. Najczęściej występowała mutacja *TP53* (36%), a następnie: *TET2* (21%), *DNMT3A*, *IDH2*, *RUNX1* (14%). W grupie kontrolnej, którą stanowiło 142 chorych po leczeniu nowotworu, ale bez rozwiniętego t-MDS/AML, również stwierdzono klonalną hematopoezę, jednak w istotnie mniejszym odsetku (30%). Skumulowane ryzyko t-MDS/AML po 5 latach wynosiło odpowiednio 30% (95% CI 16–51) w grupie badanej i 7% (95% CI 2–21; $p = 0,016$) w grupie kontrolnej.

Podsumowanie

W dobie coraz dłuższego OS obserwowanego u chorych na PCM występowanie wtórnych nowotworów jest istotnym problemem klinicznym. Wtórny charakter nowotworu wiąże się ze złym rokowaniem niezależnie od rodzaju uprzednio zastosowanego leczenia. W obserwacji chorych z dyskrazjami komórek plazmatycznych, niewymagającymi leczenia, w różnicowaniu przyczyn cytopenii w morfologii krwi należy pamiętać o możliwości współwystępowania MDS z MGUS/SMM. Rozpoznanie MDS należy również brać pod uwagę w przypadku przetrwałych cytopenii po leczeniu PCM. Bardzo istotne dla diagnozy MDS jest badanie cytogenetyczne, które często wykazuje złożony kariotyp. W przypadku rozpoznania MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku skuteczne może się okazać leczenie azacytydyną.

Piśmiennictwo

- Osgood EE. The survival time of patients with plasmocytic myeloma. *Cancer Chemother Rep.* 1960; 9: 1–10, indexed in Pubmed: [13731417](#).
- Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Survival of multiple myeloma patients in the era of novel therapies confirms the improvement in patients younger than 75 years: a population-based analysis. *Br J Haematol.* 2013; 163(1): 40–46, doi: [10.1111/bjh.12465](#), indexed in Pubmed: [23889344](#).
- Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1970; 283(21): 1121–1125, doi: [10.1056/NEJM197011192832101](#), indexed in Pubmed: [5273282](#).
- Rosner F, Grünwald H. Multiple myeloma terminating in acute leukemia. Report of 12 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1974; 57(6): 927–939, indexed in Pubmed: [4611209](#).
- Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood.* 2011; 118(15): 4086–4092, doi: [10.1182/blood-2011-05-355743](#), indexed in Pubmed: [21795746](#).
- Rifkin RM, Abonour R, Shah JJ, et al. Connect MM[®] — the Multiple Myeloma Disease Registry: incidence of second primary malignancies in patients treated with lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57(9): 2228–2231, doi: [10.3109/10428194.2015.1132419](#), indexed in Pubmed: [26766599](#).
- Copplestone JA, Mufti GJ, Hamblin TJ, et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. II. Coexistent lymphoid or plasma cell neoplasms: a report of 20 cases unrelated to chemotherapy. *Br J Haematol.* 1986; 63(1): 149–159, indexed in Pubmed: [3707860](#).
- Yoshida Y, Oguma S, Ohno H, et al. Co-occurrence of monoclonal gammopathy and myelodysplasia: a retrospective study of fourteen cases. *Int J Hematol.* 2014; 99(6): 721–725, doi: [10.1007/s12185-014-1570-6](#), indexed in Pubmed: [24687918](#).
- Mufti GJ, Hamblin TJ, Klein GP, et al. Coexistent myelodysplasia and plasma cell neoplasia. *Br J Haematol.* 1983; 54(1): 91–96, indexed in Pubmed: [6849839](#).
- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5): 277–300, doi: [10.3322/caac.20073](#), indexed in Pubmed: [20610543](#).
- Disenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple myeloma. In: Greer J, Foerster J, Rodgers G. ed. *Wintrob's clinical hematology.* Wolters Kluwer Health/Liippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 2417–2418.
- Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, et al. The chemotherapy on plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N Engl J Med.* 1979; 301(14): 743–748, doi: [10.1056/NEJM197910043011402](#), indexed in Pubmed: [481481](#).
- Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, et al. The chemotherapy on plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N Engl J Med.* 1979; 301(14): 743–748, doi: [10.1056/NEJM197910043011402](#), indexed in Pubmed: [481481](#).
- Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, et al. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med.* 1986; 105(3): 360–367, indexed in Pubmed: [3740675](#).
- Cuzick J, Erskine S, Edelman D, et al. A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. A report to the Medical Research Council's working party on leukaemia in adults. *Br J Cancer.* 1987; 55(5): 523–529, indexed in Pubmed: [3300761](#).
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med.* 1996; 335(2): 91–97, doi: [10.1056/NEJM199607113350204](#), indexed in Pubmed: [8649495](#).
- Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, et al. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1996; 95(2): 349–353, indexed in Pubmed: [8904891](#).
- Barlogie B, Tricot G, Haessler J, et al. Cytogenetically defined myelodysplasia after melphalan-based autotransplantation for multiple myeloma linked to poor hematopoietic stem cell mobilization: the Arkansas experience in more than 3,000 patients treated since 1989. *Blood.* 2008; 111(1): 94–100, doi: [10.1182/blood-2007-06-097444](#), indexed in Pubmed: [17895401](#).
- Pemmaraju N, Shah D, Kantarjian H, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma who develop therapy-related myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia, or acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(2): 110–114, doi: [10.1016/j.clml.2014.07.001](#), indexed in Pubmed: [25107338](#).
- Monaghan SA, Dai L, Mapara MY, et al. Longitudinal bone marrow evaluations for myelodysplasia in patients with myeloma before and after treatment with lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(9): 1965–1974, doi: [10.3109/10428194.2012.755177](#), indexed in Pubmed: [23216269](#).
- Usmani SZ, Sexton R, Hoering A, et al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood.* 2012; 120(8): 1597–1600, doi: [10.1182/blood-2012-04-421883](#), indexed in Pubmed: [22674807](#).
- Malenda A, Kolkowska-Leśniak A, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. Skuteczność lenalidomidu u chorego na szpiczaka plazmocytozowego współistniejącego z zespołem mielodysplastycznym związanym z izolowaną delecją chromosomu 5q-. *Hematologia.* 2016; 7(1): 77–84, doi: [10.5603/hem.2016.0006](#).
- Roeker LE, Larson DR, Kyle RA, et al. Risk of acute leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with monoclonal gammo-

- pathy of undetermined significance (MGUS): a population-based study of 17,315 patients. *Leukemia*. 2013; 27(6): 1391–1393, doi: [10.1038/leu.2013.34](https://doi.org/10.1038/leu.2013.34), indexed in Pubmed: [23380709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380709/).
24. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*. 2011; 117(21): 5573–5581, doi: [10.1182/blood-2011-01-270140](https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-270140), indexed in Pubmed: [21441462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441462/).
 25. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454–2465, doi: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489), indexed in Pubmed: [22740453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740453/).
 26. Nolte F, Mossner M, Jann JC, et al. Concomitant MDS with isolated 5q deletion and MGUS: case report and review of molecular aspects. *Eur J Haematol*. 2017; 98(3): 302–310, doi: [10.1111/ejh.12827](https://doi.org/10.1111/ejh.12827), indexed in Pubmed: [27862375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862375/).
 27. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, et al. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 100–111, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30626-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30626-X), indexed in Pubmed: [27923552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923552/).
 28. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic *TET2* mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012; 44(11): 1179–1181, doi: [10.1038/ng.2413](https://doi.org/10.1038/ng.2413), indexed in Pubmed: [23001125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001125/).
 29. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2488–2498, doi: [10.1056/NEJMoa1408617](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617), indexed in Pubmed: [25426837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426837/).
 30. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015; 126(1): 9–16, doi: [10.1182/blood-2015-03-631747](https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631747), indexed in Pubmed: [25931582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931582/).
 31. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2477–2487, doi: [10.1056/NEJMoa1409405](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409405), indexed in Pubmed: [25426838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426838/).