

Nezvyklý a nepriaznivý priebeh chronickej myelocytovej leukémie – kazuistika a prehľad literatúry

Rare and unfavorable course of chronic myeloid leukemia – a case report and review of the literature

Rohoň P.¹, Markuseková V.¹, Bojtárová E.¹, Sopko L.¹, Majeský I.², Žákovičová A.³, Majerová E.³, Tatayová L.³, Blahová A.³, Krajčíková M.³, Bátorová A.¹

¹ Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Slovensko

² II. chirurgická klinika LF UK a UN Bratislava, Slovensko

³ Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a.s., Slovensko

SÚHRN: Pacienti s chronickou myelocytovou leukémiou (CML) v chronickej fáze choroby majú pri liečbe inhibítormi tyrozínových kináz očakávanú dĺžku života približujúcu sa veku prežívania bežnej populácie. Napriek týmto pokrokom zostáva pre hematológov veľkou výzvou určenie optimálnej liečebnej stratégie pre zriedkavé, pokročilé ochorenie – vznikajúce v podobe primárnej alebo terapiou indukovanej a spojené s klonovou evolúciou. Pokročilé ochorenie má pochopiteľne pestrejšie klinické prejavy a prináša aj niektoré neobvyklé a často i život ohrozujúce situácie. Popisujeme zriedkavý prípad pokračujúcej klinickej progresie CML počas liečby inhibítormi tyrozínových kináz so závažnou hemoragickou manifestáciou pri blastovom zvrate a potransplantačným návratom choroby. Je tiež doplnený prehľad niektorých publikovaných prác z tejto oblasti.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: chronická myelocytová leukémia – pokročilé fázy ochorenia – intraabdominálne krvácanie – ponatinib – alogénna transplantácia krvotvorných buniek

SUMMARY: Patients with chronic myeloid leukaemia (CML) in chronic phase have a life expectancy similar to the general population when treated with tyrosine kinase inhibitors. Despite these improvements, the major challenge for haematologists is to determine the optimal treatment approach in advanced CML phases (primary or therapy-induced and associated with clonal evolution). Advanced disease has varied clinical manifestations and may be associated with unusual and often life-threatening situations. We present here a rare case of continuous disease progression on tyrosine kinase inhibitor treatment with severe haemorrhagic manifestations in blast crisis, and posttransplant relapse. We also present a review of published literature.

KEY WORDS: chronic myeloid leukaemia – advanced phases of disease – intraabdominal bleeding – ponatinib – allogeneic stem cell transplantation

ÚVOD

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonové myeloproliferatívne ochorenie podmienené recipročnou translokáciou medzi chromozómami 9 a 22, t(9;22)(q34;q11) – chromozómom Philadelphia (Ph) a/alebo prítomnosťou fúzneho génu *BCR::ABL1*. Vzniknutý onkoproteín (tyrozínová kináza) je dôležitý v nádorovej transformácii pluri-potentných kmeňových buniek [1]. Izo-

lovaná prítomnosť Ph chromozómu je pri diagnóze CML určená asi v 90 % prípadov chronickej fázy (*chronic phase* – CP) ochorenia, pri progresii (klonová evolúcia) sa často vyskytujú ďalšie prídavné cytogenetické zmeny (*additional cytogenetic abnormalities* – ACA) v Ph+klone [2]. Klinické príznaky CML sú podmienené do istej miery štádiom ochorenia; v CP môžu byť veľmi nenápadné: tlak v horných brušných kvadrantoch

a tráviace komplikácie (pri hepato/splenomegálii) či zvýraznená metabolická aktivita. K zriedkavým prejavom, pozorovaným najmä pri akcelerácii choroby, patrí prítomnosť krvácania, ktoré však môže predstavovať život ohrozujúcu udalosť (napr. intracerebrálne či intraabdominálne krvácanie) [3,4]. V prípade vzácneho krvácania do dutiny brušnej u pacientov s CML je skôr pozorovaná spontánna atraumatická ruptúra sleziny,

Tab. 1. Vybrané laboratórne parametre pri diagnóze (pri prijatí k hospitalizácii).

parameter	diagnostické hodnoty	referenčné hodnoty
krvný obraz		
leukocyty	514,1 ×10 ⁹ /l	3,8...10,6
erytrocyty	2,74 ×10 ¹² /l	4,4...5,9
hemoglobín	106 g/l	130...180
MCV	93 fl	80...100
trombocyty	140 ×10 ⁹ /l	150...440
mikroskopický náter periférnej krvi		
blasty	1,5 %	
promyelocyty	12 %	
myelocyty	28,5 %	
metamyelocyty	23 %	
neutrofilné tyčinky	15,5 %	0...4
neutrofilné segmenty	10 %	48...70
monocyty	1 %	2...9
lymfocyty	1 %	23...45
eozinofily	6,5 %	0...4
bazofily	1 %	0...1
erytroblasty 2/200, bez toxickej granulácie neutrofilov		
základný koagulogram		
Quickov test (INR)	1,34	0,8...1,2
APTT	34,7 s	22...36
fibrinogén	1,42 g/l	1,8...4,2
d-diméry	5,5 mg/l	0...0,5
biochemické vyšetrenie		
urea	4,9 mmol/l	2,8...8
kreatinín	113,9 µmol/l	62...106
LD	18,3 µkat/l	0...4,1
draslík	2,1 mmol/l	3,5...5,5
kyselina močová	628,9 µmol/l	220...420
CRP	93 mg/l	0...5

LD – laktátová dehydrogenáza; MCV – stredný objem erytrocytu;
MPO – myeloperoxidáza

iné príčiny sú raritné [5]. Liečba CML patrí medzi najúspešnejšie kapitoly onkohematológie a očakávaná dĺžka života pacientov s novo diagnostikovanou CML v CP sa v súčasnosti vďaka inhibítom tyrozínových kináz (TKI) približuje veku prežívania bežnej populácie [6]. V popredí klinického záujmu je koncepcia ukončenia/prerušenia liečby (*treatment-*

free remission – TFR) [7]. Úplne iná situácia vzniká v prípade pokročilých fáz ochorenia (akcelerovaná fáza [*accelerated phase* – AP] a blastový zvrät [*blastic phase* – BP]) – či už ide o primárne ochorenie alebo dôsledok prebiehajúcej klonovej evolúcie [8]. Predložená kazuistika ukazuje, že napriek nesporným úspechom v starostlivosti o pacientov s CML

sa môžu vyskytnúť i závažné komplikácie vo forme spontánneho intraabdominálneho krvácania a nepriaznivého biologického vývoja choroby i po alogénnej transplantácii krvotvorných kmeňových buniek (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation* – aHSCT).

POPIS PRÍPADU

34-ročný pacient bol odoslaný na naše pracovisko z rajónnej nemocnice, kde bol vyšetrený pre dlhodobé bolesti brucha, nechutenstvo a zhoršenú toleranciu námahy. V krvnom obraze bol náhodný záchyt hyperleukocytózy (leukocyty 382×10⁹/l), stredne ťažkej normocytovitej normochrómnej anémie (hemoglobín 91 g/l, MCV 91 fl), ľahkej trombocytopenie (trombocyty 127×10⁹/l). V rajónnom nemocničnom zariadení prebehlo vstupné hematologické vyšetrenie: 1. v krvnom nátere bol rovnomerný posun doľava až k blastom; 2. základný koagulogram ukazoval výhradne zvýšenú hladinu d-dimérov; 3. v biochemickom skríningu bola významne zvýšená koncentrácia laktátovej dehydrogenázy (LD) – 25 µkat/l a hyperurikémia; 4. ultrasonografia abdomenu potvrdila masívnu splenomegáliu s dosiahnutím ľavého mezogastria kaudálnym úsekom sleziny bez prítomnosti ložiskových parenchýmových zmien, mierne zväčšenú pečeň – tiež bez ložiskových zmien, ostatný nález bol normálny; 5. röntgenové vyšetrenie hrudníka potvrdilo nehomogénne tiene v pravom strednom pľúcnom poli. V predchorobí bolo popisované asi mesiac trvajúce nechutenstvo a ojedinele i zvracanie bez prímеси krvi. Inak sa pacient s ničím neliečil, z rodinnej anamnézy bol významný len údaj o leukémii u maternálnej starej matky – zomrela v 60 rokoch. V pracovnej anamnéze bola uvedená expozícia azbestu. Predbežná diagnóza bola určená ako myeloproliferatívna neoplázia (pravdepodobne typu CML).

Pacient bol pri prijatí kardiopulmonálne kompenzovaný, eupnoický a bez krvácajúcich prejavov či prejavov hyper-

viskózneho syndrómu. Bola doplnená aspirácia kostnej drene a určená diagnóza CML (zatiaľ s obrazom chronickej fázy), prehľad základných vstupných i neskôr doručených laboratórnych nálezov uvádza tab. 1, obr. 1a a obr. 2. Vyšetrenie očného pozadia neukazovalo edémy terčov zrakových nervov, boli však zachytené intraretinálne krvácania. U pacienta sa pokračovalo v začatej cytoredukčnej liečbe hydroxyureou v celkovej dennej dávke 4,5 g s prevenciou syndrómu z nádorového rozpadu, empiricky bolo podané i.v. antibiotikum (sulperazón). Po 4 dňoch hospitalizácie bol pacient prepustený vo veľmi dobrom klinickom stave s regresiou splenomegálie a nechutenstva, poklesom hladiny leukocytov ($207 \times 10^9/l$), bez prejavov hyperviskózneho syndrómu a po podaní 1 TU erytrocytov do ambulantnej starostlivosti s pokračovaním cytoredukcie v dávke 3 g hydroxyurey denne.

Pri 1. ambulantnej kontrole 7. deň od určenia diagnózy bol pacient klinicky vo veľmi dobrom stave s vymiznutím B-príznakov a ďalším ústupom splenomegálie, (slezina + 10 cm pod ľavým oblúkom rebra, ĽOR, vstupne +15 cm). V krvnom obraze bola pozorovaná redukcia leukocytovej nálože (leukocyty $73 \times 10^9/l$, hemoglobín 111 g/l, trombocyty $131 \times 10^9/l$). Pacient pokračoval v liečbe hydroxyureou. Po kompletizácii výsledkov bola diagnóza uzatvorená ako CML s akceleráciou pri zohľadnení ACA v Ph+ klone [9] a s prihliadnutím k revidovaným kritériám WHO 2016 a ELN odporúčaniam z roku 2020 [10].

Po poklese počtu leukocytov pod $30 \times 10^9/l$ bola iniciovaná liečba nilotinibom v dávke 300 mg 2x denne (14 dní po stanovení diagnózy). V liečbe pokračilého ochorenia sa odporúča podanie imatinibu, ponatinibu (ak je potvrdená mutácia T315I) alebo nilotinibu. Zároveň s ohľadom na biologickú charakteristiku ochorenia bola doplnená HLA typizácia pacienta a jeho súrodencov – bol identifikovaný HLA zhodný brat ako potenciálny darca krvotvorných buniek. Po 6 týždňoch od diagnózy bola dosiahnutá

Tab. 1 – pokračovanie. Vybrané laboratórne parametre pri diagnóze (pri prijatí k hospitalizácii).

cytológia kostnej drene

hypercelulárna kostná dreň s výrazným zastúpením granulopoézy a plynulým vyzrievaním k maturovaným formám, blasty nie sú akcentované (do 2 %), výraznejšie zastúpenie eozinofilov (4 %) a bazofilov (5 %), erytropoéza je významne redukovaná, identifikované mnohopočetné megakaryocyty (menšie formy, hypolobulizácia jadier) – obraz v kostnej dreni je kompatibilný s myeloproliferatívnym ochorením (pravdepodobne chronická myelocytová leukémia bez známk akcelerácie)

prietoková cytometria periférnej krvi (z CD45⁺ populácie)

1. Asi 1,5% populácia patologických myeloidných blastov CD34⁺ s nezrelým abernatným imunofenotypom (HLA-DR⁺⁺⁺, CD13^{+/+}, CD33⁺⁺⁺, CD34⁺⁺⁺, CD36⁺⁺, CD38^{+/+++}, CD71⁺⁺⁺, CD117^{+/+++}, CD123⁺⁺, cMPO 0% s abernatnou expresiou znakov CD7^{+/+} a CD11c⁺.
2. Asi 3 % populácie promyelocytov CD117+ s imunofenotypom HLA-DR^{negat}, CD13⁺⁺⁺, CD15⁺⁺⁺, CD33⁺⁺⁺, CD38⁺⁺⁺, CD64⁺⁺⁺, CD65⁺⁺⁺, CD71⁺⁺⁺, CD117⁺⁺⁺, CD123⁺⁺⁺, cMPO⁺⁺, bez aberantnej koexpresie znaku CD56.
3. Asi 90% populácia neutrofilných granulocytov so slabou abernatnou expresiou znaku CD56 na povrchu vyzrievajúcich myeloidných buniek, so zníženou hodnotou SSC a posunom smerom doľava k mladším maturačným štádiám. Pravdepodobný obraz myeloproliferatívnej neoplázie typu CML v chronickej fáze.

cytogenetické vyšetrenie kostnej drene

- **karyotyp:** 50, XY, +2,+6,t(9;22)(q34;q11),+8,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[2] / 46,XY [18]
- **FISH:**
 - pozitivita t(9;22): 97 % / +Ph: 2 %
 - pozitivita (len metafázy) CEP8
 - pozitivita (len metafázy) ALK(2p23)
 - pozitivita (len metafázy) 6q21/6q23

molekulovo-genetické vyšetrenie kostnej drene

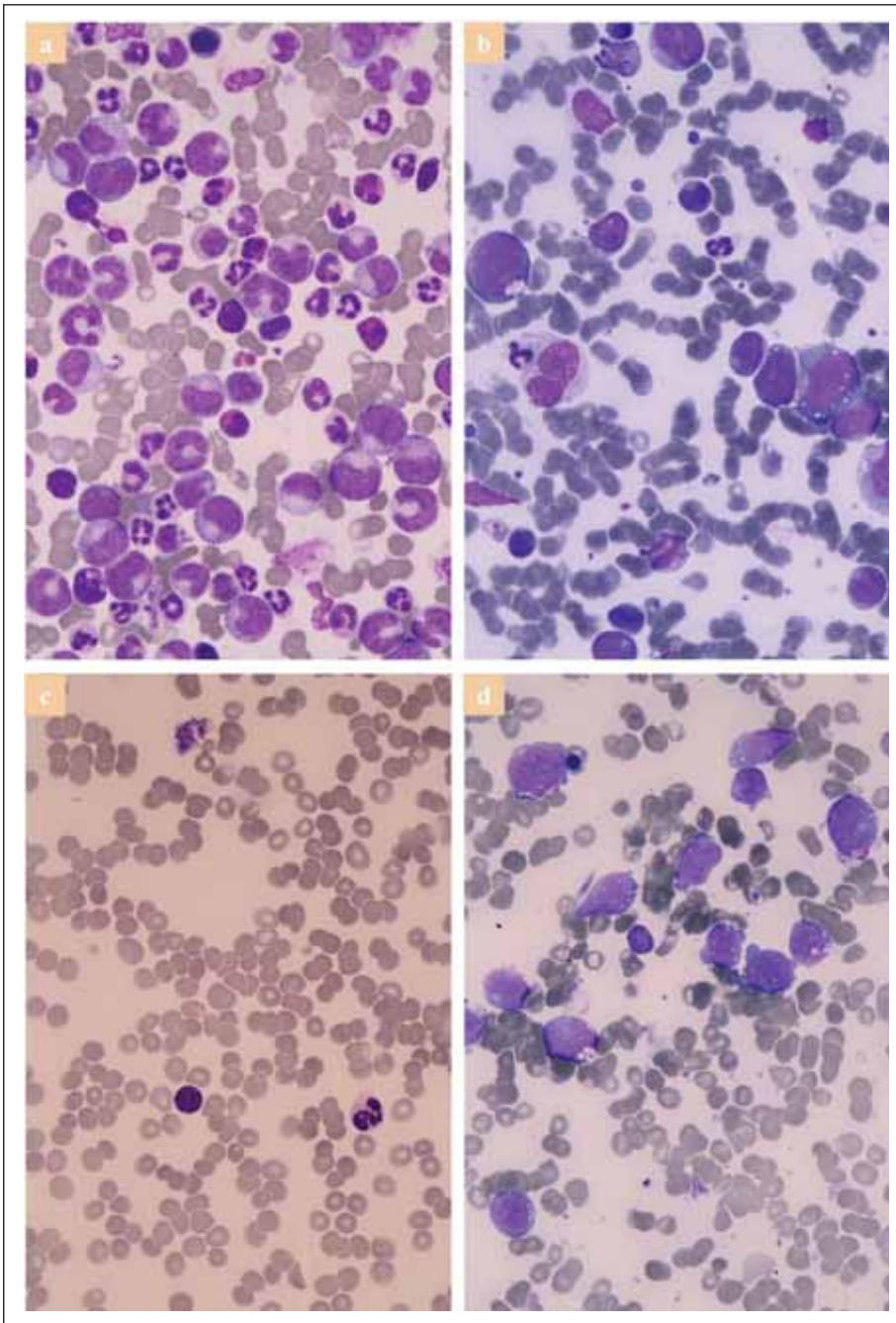
- major (*BCR::ABL1*) zlom (transkript) b3a2

SSC – bočný rozptyl (*side scatter*)

kompletná hematologická odpoveď. Pacient prišiel neplánovane na kontrolu po 2,5 mesiacoch liečby TKI pre celkové zhoršenie stavu, tlak pod ĽOR a oligúriu. Neboli prítomné známky krvácania, kardiopulmonálne bol kompenzovaný. V laboratórnom obraze bolo prítomné akútne renálne zlyhanie. V doplnenom aspiráte kostnej drene bol obraz monoblastového zvratu CML, boli potvrdené vstupné cytogenetické zmeny vrátane zdvojenia Ph chromozómu, novo bola určená delécia exónu 7 v heterozygotnej forme v oblasti ABL1 kinázovej domény, podrobne (tab. 2, obr. 1b).

Po zaistení centrálného žilového vstupu bola realizovaná neodkladne he-

modialýza a zároveň prebiehala cytoredukcia hydroxyureou. Po 3 dňoch dochádza k postupnej úprave renálnych funkcií a zároveň k normalizácii počtu leukocytov. Abdominálna sonografia popisovala významnú hepatosplenomegáliu (hepar bez ložiskových zmien, v MCL asi 18 cm, dilatácia vena portae, slezina v najväčšom rozmere 22,7 cm, vo všetkých intraperitoneálnych priestoroch je prítomná voľná tekutina – významný ascites i so septovanými oddielmi). Pred podaním indukčnej chemoterapie bola indikovaná punkcia ascitu s cieľom zlepšiť respiračne nevýhodné postavenie bránice a znížiť prípadnú akumuláciu cytostatík vo výpotkoch. Punkcia ascitu



Obr. 1. Prehľad cytológie kostnej drene v rôznych štádiách ochorenia (farbenie podľa May-Grünwald a Giemsa, zväčšenie 1 000×).

(a) Diagnostická fáza, hypercelulárna kostná dreň s dominujúcou granulopoézou, parciálna degranulácia zrelých foriem, zachytená i eozinofilová populácia – obraz chronickej fázy CML.

(b) 1. blastový zvrät – masívna infiltrácia blastovými bunkami rôznej veľkosti s dobre identifikovateľnou vakuolizáciou (monoblasty).

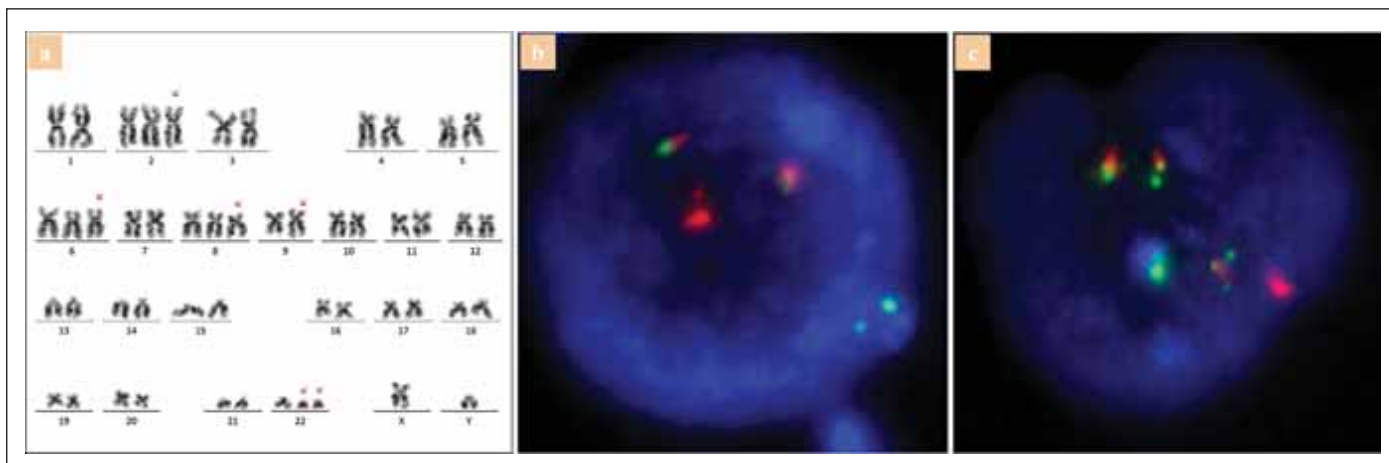
(c) Dosiahnutie kompletnej hematologickej remisie po indukčnej liečbe, hypocelulárna kostná dreň bez prítomnosti patologických blastov.

(d) Návrat ochorenia po transplantácii (3. monoblastový zvrät) – masívna infiltrácia uniformnou populáciou blastov (monoblastov) s výraznými cytoplazmovými výbežkami (blebs) a diskretnou vakuolizáciou.

pod sonografickým značením však nebola úspešná. Počas krátkeho časového úseku u pacienta došlo k významnému

prehlbeniu anémie a zväčšeniu ascitu; kontrolné zobrazenie dutiny brušnej (CT) ukázalo výrazné krvácanie z nejas-

ného zdroja bez súvislosti s predchádzajúcou punkciou s veľkoobjemovým ascitom tiahnuccim sa od subfréna až do oblasti malej panvy. Po konzultácii chirurga bola indikovaná akútna revízia dutiny brušnej, pretože konzervatívne postupy neboli účinné. Predoperačne, s ohľadom na hemogram/koagulogram (leukocyty $2,84 \times 10^9/l$, hemoglobín 72 g/l, trombocyty $41 \times 10^9/l$, Quickov test (INR) 0,96, APTT-R 1,04, fibrinogén 3,5 g/l), bola podaná hemosubstitúcia (2 TU trombocytov a 2 TU erytrocytov) a hemostatiká (kyselina tranexámová). V priebehu operácie po odstránení veľkoobjemového ascitu (denznej tekutiny) bolo sledovateľné difúzne krvácanie z oblasti appendixu (realizovaná appendektómia, histologicky: neutrofilový zápal celej steny), omentum majus a minus (histologicky: potvrdená leukemická infiltrácia). Počas revízie však nastalo ďalšie masívne a neutišiteľné krvácanie do dutiny brušnej (život ohrozujúce krvácanie s objemovými stratami presahujúcimi 5 l). Bol podaný protrombínový komplex $2 \times 1\,500$ IU, hemostatiká a intenzívna podporná hemosubstitúcia. Tento postup nevedol k zastaveniu difúzneho krvácania z oblasti omenta. Peroperačný základný koagulogram bol intaktný. K tvorbe krvného koagula a postupnému zastaveniu difúzneho krvácania viedla až aplikácia rekombinantného koagulačného faktora VIIa (NovoSeven®) v celkovej dávke 7 mg (90 $\mu\text{g/kg}$). Počas výkonu i po jeho ukončení prebiehala ďalej intenzívna hemosubstitúcia (celkovo 5 TU erytrocytov, 7 TU trombocytov) a širokospektrálna antiinfekčná liečba (piparacilín/tazobaktám, amikacín a metronidazol). Ďalšie epizódy krvácania už neboli pozorované (ani vo forme krvácania do brušnej drenáže či laboratórne vo forme poklesu hladiny hemoglobínu). Po 4 dňoch bolo možné u pacienta odstrániť brušnú drenáž, zdravotný stav bol stabilizovaný bez nutnosti ďalšej bezprostrednej hemosubstitúcie (leukocyty $2,88 \times 10^9/l$, hemoglobín 90 g/l, trombocyty $92 \times 10^9/l$, CRP 33,6 mg/l, prokalcitonín 0,5 ng/ml). Kon-



Obr. 2. Vstupné cytogenetické vyšetrenie kostnej drene.

(a) Konvenčné cytogenetické vyšetrenie s určením prítomnosti patologického klonu s t(9;22), ďalším Ph chromozómom a trizómiou chromozómov č. 2, 6 a 8 (označené červenými šípkami); fluorescenčná *in situ* hybridizácia s nálezom 97 % buniek s fúziou BCR::ABL1 (b) s aditívnou zmenou – extra Ph chromozómom (c).

Poznámka: pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie boli confirmované i ďalšie sekundárne chromozómové zmeny v Ph-klone, ktoré ukázali evolúciu ochorenia.

trolné CT brucha neukazovalo známky hemoperitonea či plynovej kolekcie. Rozšírené hemostazeologické vyšetrenie realizované s časovým odstupom v pooperačnom období ukazovalo fyziologické hodnoty.

18 dní po revíznej operácii a odstránení stehov zo zhojenej operačnej rany (*per secundam*) bola podaná indukčná chemoterapia (tab. 3). Do liečby bol pridaný dasatinib s cieľom zaistiť účinný spôsob prechodu liečiva cez hematoencefalickú bariéru [11]. I pri redukcii dávky na 70 mg/denne a forsírovanej diuréze boli pozorované významné, limitujúce pleurálne výpotky. Dasatinib bol pre nežiaduce účinky nahradený ponatinibom v dávke 45 mg/deň.

V kontrolnom aspiráte kostnej drene bola mesiac po indukcii dosiahnutá kompletná hematologická remisia choroby (obr. 1c), neboli prítomné ani prídavné cytogenetické zmeny, hladina BCR::ABL1 transkriptu dosiahla 2 % IS (medzinárodná stupnica) – 2. chronická fáza CML. U pacienta bola plánovaná aloHSCT od príbuzného darcu, predtransplantačne bol podaný 1. cyklus konsolidačnej chemoterapie HIDAC (tab. 3).

Pacient bol prijatý s krátkym časovým odstupom od 1. konsolidácie v klinicky

Tab. 2. Vybrané laboratórne parametre pri 1. blastovom zvrate choroby.

parameter	diagnostické hodnoty	referenčné hodnoty
krvný obraz		
leukocyty	108,6×10 ⁹ /l	3,8...10,6
erytrocyty	4,3×10 ¹² /l	4,4...5,9
hemoglobín	123 g/l	130...180
MCV	88 fl	80...100
trombocyty	34×10 ⁹ /l	150...440
mikroskopický náter periférnej krvi		
blasty	48 %	
promyelocyty	2 %	
myelocyty	1 %	
metamyelocyty	1 %	
neutrofilné tyčinky	3 %	0...4
neutrofilné segmenty	2 %	48...70
monocyty	40 %	2...9
lymfocyty	3 %	23...45
eozinofily	0 %	0...4
bazofily	0 %	0...1
erytroblasty 2/100, bez toxickej granulácie neutrofilov		
základný koagulogram		
Quickov test (INR)	1,18	0,8...1,2
APTT	35,8 s	22...36
fibrinogén	3,8 g/l	1,8...4,2
d-diméry	9,9 mg/l	0...0,5

Tab. 2 – pokračovanie. Vybrané laboratórne parametre pri 1. blastovom zvrate choroby.

parameter	diagnostické hodnoty	referenčné hodnoty
erytroblasty 2/100, bez toxickej granulácie neutrofilov		
základný koagulogram		
Quickov test (INR)	1,18	0,8...1,2
APTT	35,8 s	22...36
fibrinogén	3,8 g/l	1,8...4,2
d-diméry	9,9 mg/l	0...0,5
biochemické vyšetrenie		
urea	24,5 mmol/l	2,8...8
kreatinín	400,7 µmol/l	62...106
LD	14,1 µkat/l	0...4,1
draslík	4,2 mmol/l	3,5...5,5
kyselina močová	1001 µmol/l	220...420
CRP	281 mg/l	0...5
cytológia kostnej drene		
hypercelulárna kostná dreň s výrazným zastúpením uniformnej populácie blastov/monoblastov (~ 40 %) a redukcii ostatných zložiek hematopoézy, pozitivita MPOX – obraz v kostnej dreni je kompatibilný s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML), monoblastový zvrát CML		
prietoková cytometria kostnej drene (z CD45 ⁺ populácie, zložitá analýza, kompaktná skupina buniek)		
1. Asi 55% populácia patologických monoblastov s aberantným imunofenotypom (HLA-DR ⁺⁺⁺ , CD4 ⁺⁺⁺ , CD11b ^{negat.} , CD11 ^{+/+} , CD13 ^{negat.} , CD14 ^{negat.} , CD15 ^{+/-} , CD33 ⁺⁺⁺ , CD35 ^{negat.} , CD36 ^{negat.} , CD38 ⁺⁺⁺ , CD64 ⁺⁺⁺ , CD65 ⁺⁺⁺ , CD123 ⁺⁺⁺ , CD300e ^{negat.} , cMPO ⁺⁺⁺ s aberantnou expresiou znaku CD56 ⁺⁺⁺ .		
2. Asi 0,3 % populácie myeloidných blastov CD34 ⁺ s imunofenotypom HLA-DR ⁺⁺ , CD13 ^{+/+} , CD33 ^{+/+} , CD34 ⁺⁺⁺ , CD36 ^{dim} , CD38 ⁺⁺⁺ , CD117 ⁺⁺⁺ a cMPO ⁺ .		
3. Asi 22 % abnormálnej populácie neutrofilných granulocytov so zníženou expresiou znaku CD33, bez prítomnosti aberantnej expície znaku CD56 na povrchu vyzrievajúcich myeloidných buniek, so zníženou hodnotou SSC. Infiltrácia kostnej drene bunkami zo spektra AML (AML5a podľa FAB).		
molekulovo-cytogenetické vyšetrenie kostnej drene		
• FISH:		
• pozitivita t(9;22): 7 % / +Ph: 67 %		
• pozitivita CEP8 (+8) 74 %		
• negativita ALK (2p23)		
• pozitivita 6q21/6q23 +MYB: 78 %		
molekulovo-genetické vyšetrenie kostnej drene		
• major (<i>BCR::ABL1</i>) 41,3% (IS)		
• heterozygotná mutácia ABL kinázovej domény, delécia exónu 7 (c.1086-1270del1185)		
AML – akútna myeloblastová leukémia; FISH – fluorescenčná <i>in situ</i> hybridizácia; IS – medzinárodná stupnica; LD – laktátová dehydrogenáza; MCV – stredný objem erytrocytu; MPOX – myeloperoxidáza; SSC – bočný rozptyl (<i>side scatter</i>)		

uspokojivom stave (6 mesiacov od vstupnej diagnózy) k realizácii príbuzenskej aloHSCT. Žiaľ, v čase prijatia bola u pa-

cienta bicytopenia s vyplavením blastov do periférnej krvi (leukocyty 8,5×10⁹/l, hemoglobín 80 g/l, MCV 83 fl, trombo-

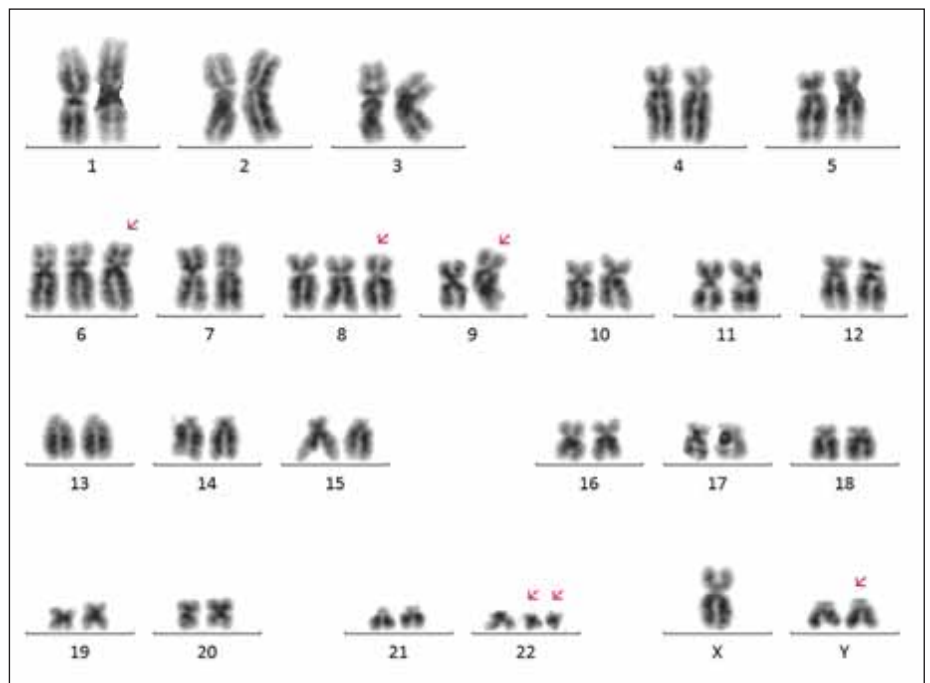
cyty 42×10⁹/l, blasty 59 %) s potvrdením významnej infiltrácie kostnej drene (77 % blastov – monoblastov – s pôvodným imunofenotypom, AML M5, 2. monoblastový zvrát), znova bola prítomná splenomegália (22 × 7 cm) bez prítomnosti voľnej tekutiny v dutine brušnej. Pri zohľadnení základného ochorenia ako *ultimum refugium* bol zvolený prípravový režim FLAMSA-RIC s dobrou toleranciou (tab. 3). Bol podaný štep krvotvorných kmeňových buniek s celkovou výťažnosťou 7,63×10⁶ CD34⁺ buniek/kg hmotnosti príjemcu. Profylaxia GvHD po transplantácii bola zabezpečená kombináciou cyklosporín-A (CS-A) a mykofenolát mofetil (MMF). Sekundárny imunodeficit bol korigovaný pravidelným podaním IVIG. Odo dňa+13 bola zaznamenaná regenerácia v hemograme pacienta (neutrofilly > 0,5×10⁹/l deň +15, trombocyty > 20×10⁹/l deň +20). Pacient bol deň +28 prepustený do ambulantnej starostlivosti (leukocyty 1×10⁹/l, hemoglobín 82 g/l, trombocyty 30×10⁹/l, neutrofilly 0,5×10⁹/l), bez klinických prejavov choroby štepu proti hostiteľovi (GvHD) v dobrom klinickom stave s dostatočnou hladinou CS-A, konverziou krvnej skupiny, štandardnou protiinfekčnou profylaxiou. Po reštitúcii krvotvorby bola pridaná potransplantačná profylaxia pomocou TKI (ponatinib, redukcia dávky pri trombocytopénii s postupným navýšením na 30 mg/deň). V kontrolnom aspiráte kostnej drene bola pozorovaná kompletná hematologická remisia choroby, chimérizmus ukazoval 99,1 % donor špecifických markerov a zníženie hladiny *BCR::ABL1* transkriptu na úroveň 0,04 % (IS). V deň +35 bol zaznamenaný jednoznačný trend postupnej normalizácie krvného obrazu (leukocyty 2,5×10⁹/l, hemoglobín 98 g/l, trombocyty 122×10⁹/l, neutrofilly 1,5×10⁹/l) V súlade s liečebným protokolom bolo podanie MMF ukončené do dňa +50 s plánovanou detrakciou CSA medzi dňom +60 až +90 a pripravovaným podaním infúzie darcovských lymfocytov (DLI). V deň +50 bol pozorovaný nárast hladiny *BCR::ABL1* transkriptu na úro-

Tab. 3. Zloženie indukčnej, konsolidačnej liečby a prípravného režimu.

indukčná liečba („7 + 3“)	1. konsolidácia (HIDAC)	prípravný režim (FLAMSA-RIC)
cytarabín 200 mg/m ² /deň (400 mg deň 1–7)	cytarabín 3 000 mg/m ² každých 12 hodín (6 000 mg deň 1, 3, 5)	fludarabín 30 mg/m ² (60 mg deň –12 až –9)
daunorubicín 60 mg/m ² /deň (120 mg deň 1–3)		amsakrín 100 mg/m ² (200 mg deň –12 až –9)
		cytarabín 2 000 mg/m ² (4 000 mg deň –12 až –9)
		cyklofosamid 40 mg/kg (3 000 mg deň –4 a –3)
		TBI 2 × 2 Gy (deň –5)

TBI – celotelové ožiarenie

veľ 0,8 % (IS) a preto bola skrátaná i de-trakcia CSA s ukončením v deň +65 bez obrazu rozvoja GvHD. 75 dní po transplantácii bol pozorovaný relaps ochorenia (leukocyty $8,24 \times 10^9/l$, hemoglobín 105 g/l, trombocyty $73 \times 10^9/l$, prietoková cytometria CD45⁺ gate: 7 % monoblastov, 6 % patologických monocytov, 53 % neutrofilov – pôvodný imunofenotyp leukemických buniek, bol určený komplexný karyotyp pacienta s ďalšou chromozómovou zmenou, 3. monoblastový zvrat, obr. 1d, obr. 3). Ochorenie ihneď vykazovalo agresívny priebeh a napriek cytoredukčnej liečbe pacient zomiera v deň +80 s obrazom hyperleukocytózy a ťažkej trombocytopenie. Schému priebehu ochorenia a sledovanie genetických markerov ukazuje obr. 4.



Obr. 3. Konvenčné cytogenetické vyšetrenie kostnej drene pri relapse ochorenia po transplantácii. Komplexný karyotyp pacienta, navyše bola identifikovaná prítomnosť extra kópie Y chromozómu, ktorý sa nachádzal výlučne v klone s aditívnym Ph chromozómom.

ISCN: 47,XY,+8,t(9;22)(q34;q11)[3] / 50,idem,+Y,+6,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[10] / 46,XY [7].

Poznámka: pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie boli potvrdené všetky sekundárne chromozómové zmeny, ktoré potvrdili ďalšiu evolúciu ochorenia.

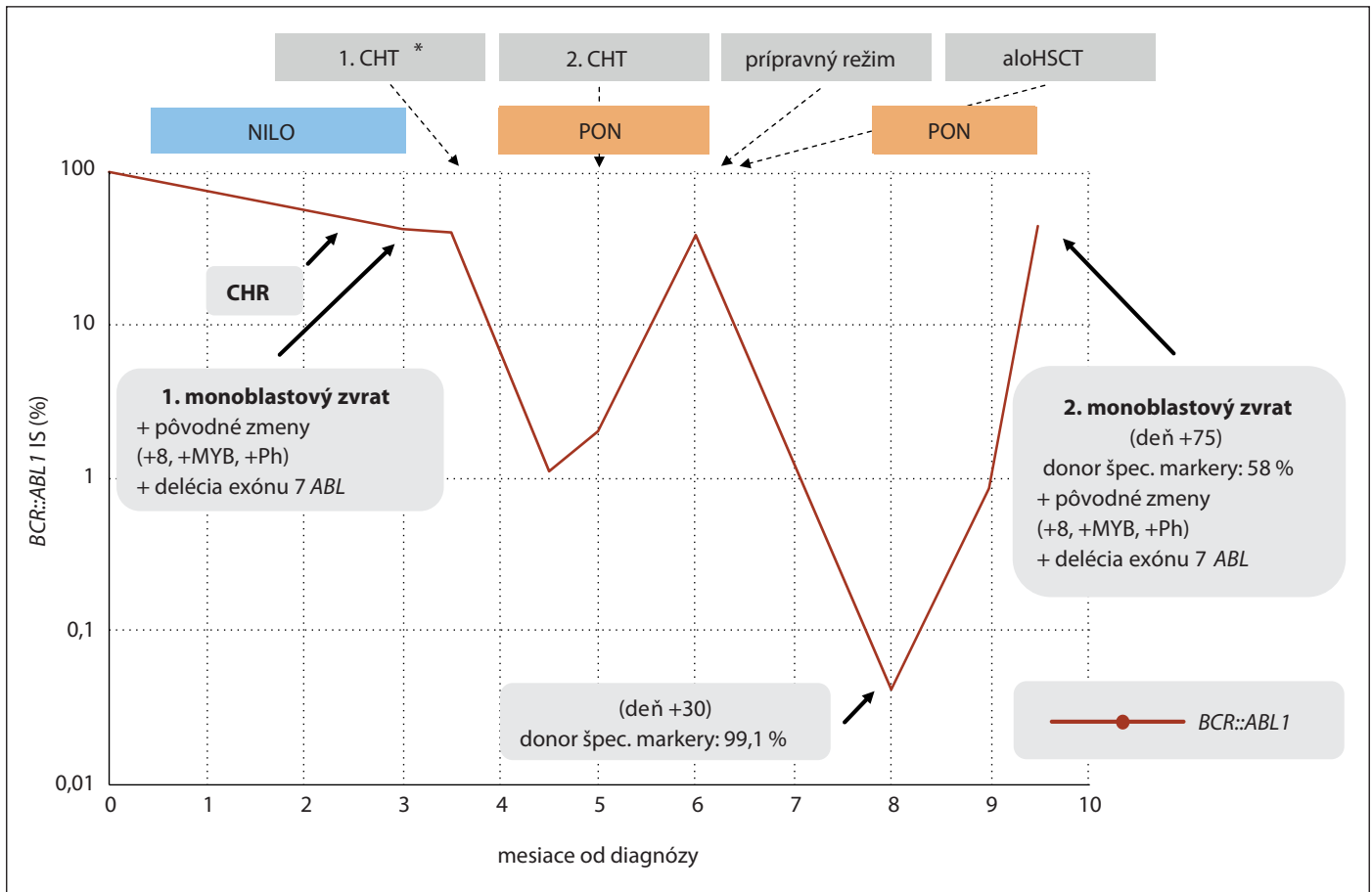
DISKUSIA

Predložená kazuistika ukazuje obraz veľmi nepriaznivej situácie fulminantnej progresie CML s epizódami krátkodobých remisí (presnejšie redukcí leukemickej populácie), význam ponatinibu v pred- a potransplantačnom období a vlastné postavenie aloHSCT. Zároveň nastoľuje niekoľko dôležitých otázok týkajúcich sa priebehu pokročilých fáz CML: prítomnosť neobvyklého intraabdominálneho krvácania, význam ACA pri diagnóze ochorenia a súčasné prístupy k blastovému zvratu (kríze) pri liečbe TKI.

Liečba CML v pokročilých fázach ochorenia má aj v súčasnej ére TKI

veľmi neuspokojivé výsledky. Cytogenetická klonová evolúcia a vývoj rezistentných mutácií v leukemickej kmeňovej bunke predstavujú kľúčové udalosti, ktoré sa podieľajú na progresii ochorenia. Existujú v podstate 3 základné scenáre: 1. pacienti s akceleráciou choroby vystavení vyššiemu riziku zlyhania TKI

v porovnaní s pacientmi v CP – ak je však dosiahnutá optimálna odpoveď v 1. línii, liečebný výsledok môže byť priaznivý; 2. pacienti s BP môžu byť liečení TKI alebo TKI spolu s konvenčnými režimami chemoterapie a rozhodnutia o aloHSCT by sa malo opierať o kinetiku odpovede a individuálne transplantačné riziko; 3.



Obr. 4. Schéma priebehu liečby pacienta a vývoj hladiny BCR::ABL1 transkriptu v periférnej krvi.

aloHSCT – alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek; CHR – kompletná hematologická odpoveď; CHT – chemoterapia (indukčná/konsolidačná); IS – medzinárodná stupnica; NILO – nilotinib; PON – ponatinib, *krátkodobé podanie dasatinibu po indukcii

pacienti s CP/AP progredujúci pri liečbe TKI predstavujú z pohľadu voľby liečebnej stratégie veľmi zložitú situáciu [8,12]. Ako už bolo uvedené, pri AP môžeme uvažovať o výbere z viacerých TKI, v prípade progresie pri liečbe sa zo zrejmých dôvodov odporúča voľba iného TKI ako pred progresiou so zohľadnením mutačného stavu; po zlyhaní TKI 2. generácie v 1. línii je výhodné uprednostniť ponatinib. Je snaha o dosiahnutie chronickej fázy/kontroly ochorenia. Najnovšie poznatky o BP ukazujú, že kombinácia intenzívnej chemoterapie a TKI (príp. hypometylačných molekúl a TKI) zlepšuje podiel liečebných odpovedí, celkové prežitie (*overall survival* – OS) a prežitie bez definovanej príhody (*event-free survival* – EFS) – najmä pri použití TKI 2. a 3. generácie [13]. Pri hodnotení rozsiahlych súborov pacientov s BP sa tiež ukazuje, že najlepšie výsledky sú dosiahnuté

pri kombinácii TKI a intenzívnej chemoterapie nasledovanej aloHSCT, medián OS tejto skupiny je však iba 12 mesiacov. Signifikantne vyšší podiel dlhodobo prežívajúcich je ovplyvnený dosiahnutím (kompletnej hematologickej alebo cytogenetickej či veľkej molekulovej) odpovede na liečbu 1. línie, naopak aktívne ochorenie je najsilnejším negatívnym prediktívnym faktorom [12,14]. Asi 70–80 % prípadov BP sa vyskytuje v myeloblastovej, 20–30 % v lymfoblastovej a zvyšok v zmiešanej forme blastovej krízy. Pacienti s lymfoblastovou krízou majú najlepšiu prognózu [15].

Výskyt krvácania ako vstupného klinického prejavu pri CML zvyčajne naznačuje, že ochorenie je akcelerované; ak krvácanie vzniká v priebehu liečby ukazuje skôr na progresiu ochorenia, hoci sú popisované i závažné hemoragie v CP (napr. pri spontánnej ruptúre zväč-

šenej, infiltrovanej sleziny s hemoperitoneom) [16]. Krvácanie spojené s CML nie je časté (< 10 % prípadov), obvyčajne je nezávažné (kožné prejavy) a predpokladá sa, že je spôsobené dvoma zásahmi do hemostázy, ktoré sa môžu kombinovať: kvantitatívnu/kvalitatívnu poruchou funkcie trombocytov, dysfunkciou koagulácie najmä pri hyperleukocytóze spojenej s leukostázou a vaskulárnou mikrotrombózou [17]. Rozvoj krvácania môže súvisieť i s podaním TKI [18]. Krvácanie sa môže objaviť (odhliadnuc od ruptúry sleziny) prakticky kdekoľvek – v literatúre sú uvedené viaceré anatomicky presne lokalizované miesta i difúzne krvácanie: napr. intramuskulárny či mediastinálny hematóm, intracerebrálne krvácanie, subdurálny hematóm, krvácanie z oblasti čriev či do hlbokých mäkkých tkanív. Pri vzniku krvácania je dôležité myslieť okrem vlastnej orgáno-

vej infiltrácie/metastáz leukemických buniek i na raritné príčiny: napr. získaná Glanzmannova trombasténia [19]. Intra-abdominálne krvácanie u pacienta bolo zrejme výsledkom kombinácie viacerých faktorov: monoblastového zvratu ochorenia i s infiltráciou dutiny brušnej, trombocytopenie a trombocytopenie.

Významným ukazovateľom progresie či zlyhania liečby je prítomnosť ACA v Ph+ bunkách. Tieto zmeny vo všeobecnosti odzrkadľujú stupeň genómovej nestability a majú pochopiteľne negatívny prognostický význam. Posledné ELN odporúčanie považuje prítomnosť ACA (napr. +8, +Ph, -7/7q, komplexný karyotyp) za vysoko rizikovú zmenu a objavenie sa počas liečby TKI za jej zlyhanie [10,20,21]. Hoci sa ACA v Ph+ klone považujú za znak evolúcie ochorenia a používajú sa ako jedno z kritérií pre akceleráciu, rozdielny prognostický vplyv jednotlivých ACA nie je známy a chýba klasifikačný systém, ktorý by túto skutočnosť v ére TKI reflektoval [22].

Mutácie v ABL1 kinázovej doméne (KD) sú vo väčšine prípadov príčinou rezistencie k liečbe TKI. Vyskytujú sa asi u 1/3 pacientov v CP a 2/3 v pokročilejších fázach choroby [10]. Ich analýza sa odporúča (okrem ďalších indikácií) vždy pri progresii CML do AP/BP [23]. Mutácie sú prítomné v celom rozsahu ABL1 KD, majú rôznu *in vivo* a *in vitro* senzitivitu k TKI. Použitie sekvenovania novej generácie patrí medzi preferované a dostatočne citlivé nástroje pre odhalovanie a monitorovanie mutácií [24]. U pacienta v uvedenej kazuistike bola pri progresii CML odhalená heterozygotná zmena v oblasti ABL1 KD – delícia exónu 7 (c.1086-1270 del1185). Ukazuje sa však, že táto mutácia je relatívne často pozorovaná u pacientov s CML pri použití citlivých techník. Zdá sa, že je výsledkom alternatívneho zosťrihového mechanizmu a je nezávislá od výskytu rezistencie k TKI [25].

Ponatinib je TKI 3. generácie a je najúčinnším z dostupných inhibítorov v reálnej klinickej praxi. Bol schválený pre pacientov s mutáciou

BCR::ABL1 T315I a pre pacientov rezistentných na dva alebo viac TKI. U pacientov s rezistenciou na TKI 2. generácie sa uprednostňuje podanie ponatinibu pred inými TKI 2. generácie [26,27]. Významnou limitáciou pri liečbe ponatinibom sú cievne nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú najmä u osôb s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. V súčasnosti sú už dostupné údaje z klinických štúdií optimalizujúcich dávkovanie ponatinibu (OPTIC, OPUS) [28]. Doposiaľ nie je jednoznačne určená úloha ponatinibu ako udržiavacieho lieku po aloHSCT. Zdá sa, že je jednoznačne racionálne podanie pri molekulovom relapse choroby. Publikované práce vo väčšine prípadov potvrdzujú i fakt, že profylaktická liečba prináša pacientom jednoznačný ošoh, hoci nie je stanovená optimálna dávka ani presný čas začiatku po aloHSCT. Dávkovací rozptyl je 15–45 mg/deň, najskorší termín iniciácie je deň +30. Na druhej strane je potrebné zdôrazniť, že niektorí pacienti s CML (bez ohľadu na prítomnosť mutácie T315I), sú na podanie ponatinibu rezistentní i z iných príčin a preto by potransplantačná profylaxia mala byť zhodnotená vo väčšej skupine pacientov [14,29,30]. V prípade relapsu CML po aloHSCT sú možnosti veľmi obmedzené – môžeme použiť TKI so zohľadnením mutačného profilu ABL1 kinázy, predtransplantačného typu liečiva a pridružených chorôb pacienta. Je výhodná kombinácia s infúziou darcovských lymfocytov.

Naša kazuistika prezentuje menej obvyklú komplikáciu pacienta s pokročilou CML, sekvenciu liečebných postupov (TKI, aloHSCT, potransplantačná profylaxia) a žiaľ, infaustný priebeh, ktorý je dôsledkom výraznej genómovej nestability choroby.

Literatúra

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691–709.
- Chen Z, Cortes JE, Jorgensen JL, et al. Differential impact of additional chromosomal abnormalities in myeloid vs lymphoid blast phase of chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia.* 2016;41:327–328.

- Wang H, Cao F, Li J, et al. Intracerebral hemorrhage as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: a case report and review of the literature. *Front Neurol.* 2020;11:571576.
- Padmanabhan V, Shahin MM, Abdallah K. Chronic myeloid leukaemia manifesting as a gynecological emergency in a young woman. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(8):3655–3656.
- Jafferbhoy S, Chantry A, Atkey N, et al. Spontaneous splenic rupture: an unusual presentation of CML. *BMJ Case Rep.* 2011;bcr0220113879.
- Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol.* 2015;2:e186–e193.
- Čičáková P, Žáčková D. Vysazování inhibitorů tyrozinkináz u pacientů s chronickou myeloidní leukemií ve studiích a klinické praxi. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2020;26(4):279–291.
- Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, et al. Management of chronic myeloid leukemia in advanced phase. *Front Oncol.* 2019;25(9):1132.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122:872–884.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. Chronic myelogenous leukemia. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34:966–984.
- Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood.* 2008;112(4):1005–1012.
- Hehlmann R, Saussele S, Voskanyan A, et al. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29:295–307.
- Saxena K, Jabbour E, Issa G, et al. Impact of frontline treatment approach on outcomes of myeloid blast phase CML. *J Hematol Oncol.* 2021;14:94.
- Žáčková D. Ponatinib v léčbě pacienta s lymfoblastickým zvratem chronické myeloidní leukemie – význam před- a potransplantačního podání inhibitorů tyrosinkinázy. In Rohoň P, et al. *Hematologie a hematooonkologie v kazuistikách.* Praha, Maxdorf 2020, 118–122.
- Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol.* 2015;94(S2):107–121.
- Vemulakonda SHP, Subramaniyan S, Jain A, et al. A rare case of spontaneous splenic rupture as the index presentation of chronic myeloid leukemia. *Cureus.* 2021;13(11):e19647.
- Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytotic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymph.* 2000;39:1–18.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic

myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer*. 2009;115:2482–2490.

19. Kartthik S, Mandal PK, Abdullah SM. An unusual cause of bleeding in a patient with chronic myeloid leukemia chronic phase. *Case Rep Hematol*. 2019; Article ID:5674 193.

20. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: Long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760–6768.

21. Vinhas R, Lourenco A, Santos S, et al. A double Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patient, co-expressing P210BCR-ABL1 and P195BCR-ABL1 isoforms. *Hematologica*. 2018;103(11):e549–e552.

22. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127(22):2742–2750.

23. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208–1215.

24. Soverini S, Abruzzese E, Bocchia M, et al. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia: a position paper. *J Hematol Oncol*. 2019;12:131.

25. Gaillard J-B, Arnould C, Bravo S, et al. Exon 7 deletion in the bcr-abl gene is frequent in chronic myeloid leukemia patients and is not correlated with resistance against imatinib. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(11):3083–3089.

26. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393–404.

27. Demitrovičová Ľ, Chudej J, Mikušková E, et al. Odporúčania pre manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou v Slovenskej republike *Onkol Supl*. 2021;16:S3–S22.

28. Cortes JE, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021;138(21):2042–2050.

29. Kishida Y, Najima Y, Otsuka Y, et al. Post-transplant maintenance treatment with ponatinib for Philadelphia chromosome positive leukemia. *Blood*. 2019;134:S5694.

30. Kucukyurt S, Kelezoglu A, Elverdi T, et al. Ponatinib both as an effective bridge to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and as posttransplant maintenance therapy in a chronic myeloid leukemia patient with myeloid blast crisis. *Hematol Transfusion Cell Ther*. 2021;16:S2531–1379(21)00082–1.

POĎAKOVANIE

Poďakovanie za poskytnutie morfologickej dokumentácie patrí O. Jánošovej a S. Kostkovej

z cytochemického laboratória, nálezy z prietokovej cytometrie analyzovala a doplnila Mgr. D. Harrachová.

PODIEL AUTOROV NA PRÍPRAVE RUKOPISU

PR – príprava rukopisu

VM, LS, EB, IM, ABá – liečba pacienta, podiel na príprave rukopisu, revízia rukopisu

AŽ, ĽM, LT, ABI, MK – realizácia cytogenetických a molekulovo-genetických vyšetrení, revízia rukopisu

ČESTNÉ PREHLÁSENIE

Autori práce deklarujú, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nemajú konflikt záujmov a vznik ani publikácia článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou.

Do redakcie doručeno dne: 25. 6. 2022.

Prijato po recenzii dne: 16. 9. 2022.

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.

Klinika hematológie a transfúziológie

LF UK, SZU a UN Bratislava

Nemocnica sv. Cyrila a Metoda

Antolská 11

SK851 07 Bratislava

e-mail: peter.rohon@upol.cz