

Późny nawrót przewlekłej białaczki szpikowej po alogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych – opis przypadku

Late relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation – a case report

lek. Ryszard Wichary

*Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrz-Krzemień*



STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka szpikowa obecnie w większości przypadków jest chorobą dobrze poddającą leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej. Nadal jednak jedyną procedurą leczniczą dającą możliwość wyleczenia jest alop przeszczepienie komórek macierzystych. U 30-letniej pacjentki 18 lat po alop przeszczepieniu od dawcy rodzinnego z powodu przewlekłej białaczki szpikowej stwierdzono wznowę choroby. Po leczeniu cytoredukcyjnym włączono standardową dawkę imatynibu. Z powodu toksyczności hematologicznej zmniejszono ją do obecnej – 100 mg/24 h. Po 2,5 roku leczenia u pacjentki utrzymuje się pogłębiająca się większa odpowiedź molekularna.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła białaczka szpikowa, alop przeszczepienie komórek macierzystych, większa remisja cytogenetyczna

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia now is a disease which in the most cases is well manageable with tyrosine kinase inhibitors treatment. Still however the only potentially curable therapeutic approach is for chronic myeloid leukemia allogeneic stem cell transplantation. 30-years old woman was diagnosed as a relapse 18 years after sibling matched donor allotransplantation. After a short cytoreductive treatment imatinib was given in standard dose. Then due to hematological toxicities the dose was diminished to 100 mg. The patient has maintained major molecular response since 2,5 years.

KEY WORDS: chronic myeloid leukemia, allogeneic stem cell transplantation, major molecular remission

WSTĘP

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest klonalną chorobą nowotworową wywodzącą się ze zmutowanej komórki macierzystej krwiotworzenia. Komórka ta jednakże zachowuje zdolność do różnicowania się w poszczególne linie komórek szpikowych. W tej chorobie, co może stanowić model do poznania patogenezы chorób nowotworowych, określono dokładnie rodzaj charakterystycznej mutacji – translokacja wzajemna fragmentu DNA z chromosomu 9 pary na chromosom 22 pary – t(9:22) z utworzeniem nieprawidłowego chromosomu, nazwanego od miasta, gdzie dokonano odkrycia, chromosomem *Philadelphia*. Następnie odkryto transkrypt nieprawidłowego genu fuzyjnego (białko BCR-ABL) o aktywności niezależnej od wewnątrzkomórkowych mechanizmów regulacyjnych komórki, kinazy tyrozynowej. Ponadto dowiedziano inicjującej roli tego transkryptu w procesie nowotworzenia przez niekontrolowane stymulowanie proliferacji komórek szpikowych zawierających nieprawidłowy chromosom. Z czasem, przy wspomnianym zachowaniu zdolności tych komórek do różnicowania się dochodzi do utworzenia populacji Ph-dodatnich komórek szpikowych wypierających prawidłowe krwiotworzenie. Obecność we wszystkich komórkach klonalnych nieprawidłowego transkryptu, w dodatku o aktywności enzymatycznej, skłoniła badaczy do poszukiwania specyficznego inhibitora. Badania te zostały na początku XXI wieku uwieńczone sukcesem i w przypadku leczenia tej choroby można powiedzieć o prawdziwym przełomie. Dziś dysponujemy trzema inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) w leczeniu CML. Chociaż bardzo dobry efekt leczenia CML za pomocą TKI pozwolił na znaczne przedłużenie przeżycia wolnego od choroby, to jednak jedyną metodą leczenia pozwalającą w wielu przypadkach na eradykację klonu Ph+ (wyleczenie choroby) jest alogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (alo-SCT).

OPIS PRZYPADKU

U 12-letniej dziewczynki w 1991 r. zdiagnozowano CML w fazie przewlekłej. Zgodnie z ówczesnym stanem wiedzy rozpoczęto leczenie cytoredukcyjne z użyciem hydroksykarbamidu i interferonu α . Po roku uzyskano całkowitą remisję cytogenetyczną (CcyR). Jednocześnie dla pacjentki znaleziono zgodnego dawcę rodzinnego (brata) i wykonano procedurę przeszczepienia alogenicznego komórek macierzystych po uzyskaniu CcyR. Przebieg po przeszczepieniu był niepowikłany, regeneracja układu krwiotwórczego dziewczynki przebiegła prawidłowo i po 30 dniach została ona wypisana do domu. Późniejsza kontrola w ośrodku przeszczepowym i kilkuletnia obserwacja w poradni hematologii dziecięcej nie wykazały nawrotu cytogenetycznego ani molekularnego. Obserwacja trwała do 2000 r.

Pacjentka pozostawała w dobrym stanie zdrowia aż do stycznia 2010 r., kiedy to została przyjęta do szpitala rejonowego z powodu osłabienia. W badaniu fizykalnym stwierdzono błądź powłok i splenomegalię sięgającą 3 cm poniżej łuku żebrowego. W morfologii stwierdzono niedokrwistość z Hb 9 g/dl, nadpłytkowość 1000 G/l oraz leukocytozę 89 G/l z przesunięciem obrazu w lewo do mieloblastu (1%). Pacjentkę przekazano do naszej kliniki, gdzie wykonano diagnostykę, w tym biopsję szpiku (obraz odpowiadający fazie przewlekłej CML), badanie cytogenetyczne, wykazujące obecność chromosomu Ph w 100% metafaz, bez dodatkowych anomalii, oraz obecność transkryptu BCR-ABL p210 w badaniu RT-PCR. Całość obrazu klinicznego potwierdzała wznowę CML w fazie przewlekłej, wskaźnik Sokala wynosił 0,73, EUTOS 26 (niskie ryzyko).

Po krótkim leczeniu cytoredukcyjnym hydroksykarbamidem z dobrą reakcją (HGB 11,4 g/l, WBC 4,14 G/l, PLT 772 G/l) i potwierdzeniu rozpoznania włączono do leczenia imatynib w standardowej dawce 400 mg/24 h. Jednak z uwagi na toksyczność hematologiczną leczenia pod postacią łagodnej niedokrwistości i leukopenii stopnia II/III wg WHO po 7-dniowej przerwie kontynuowano leczenie imatynibem w dawce 200 mg/24 h (od maja 2010 r.).

Po kilku miesiącach leczenia ponownie wystąpiła niedokrwistość i leukopenia stopnia III. Po ponownej przerwie w leczeniu trwającej 7 dni kontynuowano leczenie, ale dawkę 100 mg/24 h, którą pacjentka otrzymuje do dziś. Nadal jednak utrzymuje się izolowana łagodna leukopenia (WBC 3–3,5 G/l) bez pozahematologicznych działań niepożądanych leku.

Pacjentka od początku leczenia nie ma żadnych objawów choroby, splenomegalia nie występuje. Odpowiedź na leczenie jest bardzo dobra: po 3 miesiącach osiągnęła CCyR, po kolejnych 3 miesiącach większą odpowiedź molekularną (MMR), co według kryteriów ELN z 2009 r. stanowi odpowiedź optymalną. W powtarzanych co 3 miesiące ocenach biochemicznych i biomolekularnych utrzymuje się pogłębiająca się MMR (ostatni wynik z października 2012 r. BCR-ABL IS 0,02%, poprzednio 0,04%), bez biochemicznych cech uszkodzenia narządowego.

U pacjentki nie planujemy kolejnej allotransplantacji z uwagi na bardzo dobry efekt leczenia. Ponadto dawca, czyli brat pacjentki, zmarł kilka lat temu z powodu wrodzonej dystrofii mięśniowej.

WNIOSKI

Na przykładzie tej pacjentki można, moim zdaniem, wysnuć kilka ważnych wniosków dotyczących przebiegu CML:

1. Nawrót CML nawet potencjalnie pozwalającej na eradykację klonu Ph+ terapią, jaką jest alo-SCT, może nastąpić nawet po bardzo długim czasie (w tym przypadku 18 lat).

2. Inhibitory kinazy tyrozynowej pozwalają na bardzo dobrą kontrolę nad klonem Ph+ nawet w przypadku tak późnej wznowy choroby.
3. Przypadek tej chorej wskazuje na możliwość uzyskania odpowiedzi optymalnej wg ELN 2009 nawet w przypadku konieczności znacznej redukcji dawki imatynibu.
4. Pogłębiająca się odpowiedź na leczenie z realną perspektywą redukcji poniżej 4,5 log poziomu transkryptu BCR-ABL w świetle toczących się na świecie badań nad odstawieniem imatynibu (badanie STIM) może w przyszłości stanowić dla tej pacjentki istotną szansę na długie przeżycie bez leczenia, czyli tzw. *functional cure*.

Piśmiennictwo

1. Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al.: Chronic Myeloid Leukemia. An update of concepts and management. Recommendations of the European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009 Dec 10; 27(35): 6041-51.
2. Mahon F.X., Pellegriin C.: In how many patients can we discontinue TKI therapy now and in the future. CML GOLS Basel 2011.
3. Goldman J.M.: Chronic Myeloid Leukemia (CML). ELN Frontiers Congress Istanbul 2012.
4. Niederwieser D.: Allo-SCT for CML. Patient stratification, technique and Timing. CML GOLS Dresden 2010.

Adres do korespondencji:

lek. Ryszard Wichary
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Dąbrowskiego 25, 40-750 Katowice
e-mail: dickv@poczta.onet.pl