

Autológna transplantácia PKB u pacienta s mnohopočetným myelómom a folikulovým lymfómom

MUDr. Mária Králiková¹, MUDr. Veronika Ballová², Mgr. Andrea Mlčáková³, RNDr. Michaela Leitnerová⁴, MUDr. Jozef Mičák, PhD.⁵, MUDr. Andrej Vranovský¹, PhD.

¹Oddelenie onkohematológie I, Národný onkologický ústav, Bratislava

²Hämatologie/Onkologie Kantonsspital Baden

³Oddelenie laboratórnej hematológie a transfuziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

⁴Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

⁵Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine

Ciel: Hlavným cieľom publikácie je poukázať na význam autológnej transplantácie v liečbe mnohopočetného myelómu a na potrebu multidisciplinárneho prístupu pri diagnostike onkologického pacienta.

Prípád: Prezentujeme kazuistiku v tom čase 67-ročného pacienta so synchronným mnohopočetným myelómom (MM) a folikulovým lymfómom (FL). Pri vyšetrení kostnej drene sme zistili prítomnosť oboch uvedených hematologických malignít. Podľa GELF (Groupe d-Etude des Lymphomes Folliculaires) kritérií pacient nespĺňal podmienky na začatie liečby folikulového lymfómu. Indikáciou na začatie liečby bol symptomatický myelóm. Po štyroch cykloch štandardnej indukčnej liečby kombináciou VCD (bortezomib, dexametazón, cyklofosamid) sme konštatovali podľa IMWG (International Myeloma Working Group) kritérií stabilizáciu ochorenia. Následne pacient podstúpil liečbu vysokodávkovanou chemoterapiou s autológnu transplantáciou periférnych kmeňových buniek, po ktorej dosiahol kompletnú remisiu FL a parciálnu remisiu (PR) MM.

Záver: Autológna transplantácia bola účinnou liečebnou modalitou oboch súčasne prítomných ochorení. Táto liečebná modalita má aj v ére nových liečiv stále dôležité postavenie v liečbe mnohopočetného myelómu.

Kľúčové slová: mnohopočetný myelóm, folikulový lymfóm, autológna transplantácia

Autologous stem cell transplantation in patient with multiple myeloma and follicular lymphoma

The aim of our case presentation is to point out a need of multidisciplinary approach in a diagnostic process of oncological patients and an importance of autologous stem cell transplantation in treatment of multiple myeloma.

Clinical case: We present a clinical case of 67 years old man with synchronous multiple myeloma (MM) and follicular lymphoma (FL). Bone marrow examination revealed the presence of two clonal cell populations. According to GELF (Groupe d-Etude des Lymphomes Folliculaires) criteria, the patient did not meet criteria for follicular lymphoma treatment. The treatment decision was determined by symptomatic multiple myeloma. After four cycles of a standard induction therapy with VCD (bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide) he achieved a stable disease according to IMWG (International Myeloma Working Group). He underwent subsequently autologous stem cell transplantation. After the treatment, he achieved a complete remission of FL and partial remission (PR) of MM.

Conclusion: Autologous stem cell transplantation is an effective treatment modality for both diseases. Even in the era of novel agents is the autologous stem cell transplantation still important part of the treatment of myeloma patients.

Key words: multiple myeloma, follicular lymphoma, autologous stem cell transplantation

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(4): 422–425

Úvod

Manažment onkologického pacienta si vyžaduje komplexný pohľad a interdisciplinárny prístup. Na dosiahnutie dobrého výsledku liečby je okrem samotného liečebného postupu dôležitá aj precízna diagnostika. Význam autológnej transplantácie hematopoetických kmeňových buniek v liečbe myelómu je v ére nových liečiv často diskutovanou témou. Výsledky viacerých nedávno publikovaných štúdií potvrdzujú dôležité postavenie transplantácie kmeňových buniek v liečbe tohto ochorenia (1, 2). Identifikácia

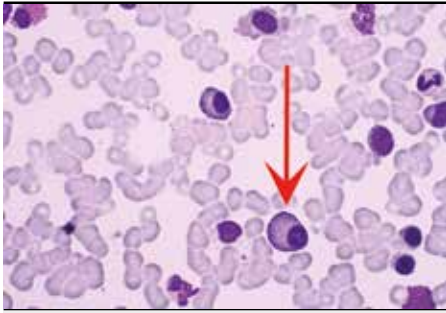
vhodných pacientov a skúsenosť transplantáčného pracoviska sú významné faktory, ktoré majú vplyv na výsledky liečby a prežívanie pacientov.

Kazuistika

V čase diagnózy mal pacient 67 rokov a bol dlhodobo sledovaný pre normocytovú normochrómnu anémiu. V auguste 2013 si všimol prominujúcu masu v hornej časti hrudníka. CT vyšetrenie odhalilo expanziu v oblasti rukoväte hrudnej kosti (manubrium sterni) veľkosti 61

krát 74 krát 47 mm. Pacient bol konzultovaný na ortopedickom pracovisku, kde bola vykonaná parciálna resekcia sternu a kľúčových kostí a plastika sieťkou. Histologicky bola prítomná infiltrácia klonálnymi plazmatickými bunkami. Pre uvedený bioptický nález a nález proteínu v moči bol pacient odoslaný v januári 2014 na naše pracovisko. Medzi subjektívnymi ťažkosťami dominovali bolesti hrudníka po rozsiahlom ortopedickom resekčnom výkone, udával aj malátnosť, B symptómy neboli prítomné. Pri klinickom vyšetrení bola nápadná generali-

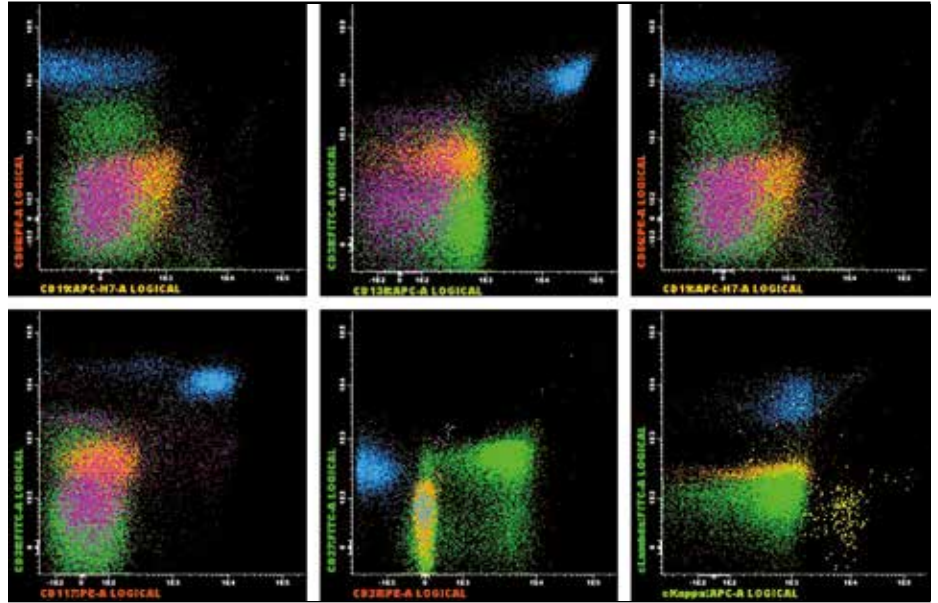
Obrázok 1. Morfológia kostnej drene – infiltrácia kostnej drene mnohopočetným myelómom (11,5 %) pri relatívne dobre zachovanej normálnej hemopoéze



Oddelenie laboratórnej hematológie a transfúziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

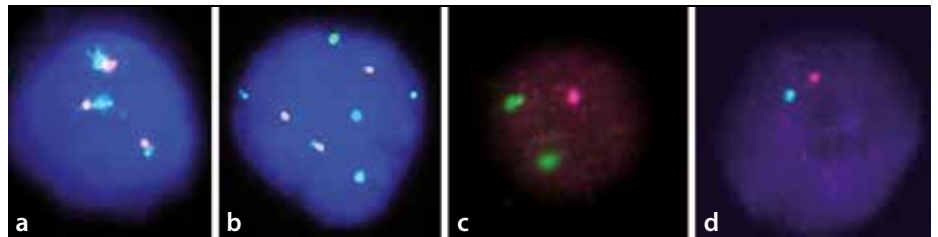
zovaná periférna lymfadenopatia s veľkosťou uzlín do 3 cm. Výkonnostný stav pacienta bol 2 podľa ECOG/WHO kritérií. V krvnom obraze sme zaznamenali normocytovú normochrómnu anémiu stredne ťažkého stupňa a ľahký stupeň leukopénie s neutropéniou ľahkého stupňa (celkový počet leukocytov bol 3,0 G/L; absolútny počet neutrofilov bol 1,4; hemoglobín 98g/L). V biochemických parametroch bola prítomná hypoalbuminémia (sérový albumín – 24 g/L) a zvýšená hladina celkových bielkovín (celkové bielkoviny – 97 g/L). V sére sa potvrdila prítomnosť paraproteínu IgG lambda, zvýšená hladina lambda ľahkých voľných reťazcov a patologický pomer kappa/lambda (κ/λ – 0,05). Ostatné biochemické parametre boli v norme. Na konvenčných röntgenových snímkach skeletu sa zobrazila difúzna demineralizácia kostí, bez ložiskových lytických zmien. V kostnej dreni bola cytologicky prítomná infiltrácia kostnej drene plazmatickými bunkami (11,5 %) pri relatívne dobre zachovanej normálnej hemopoéze (obrázok 1). Prietokovou cytometriou sme potvrdili v kostnej dreni prítomnosť dvoch patologických klonálnych populácií, populácie klonálnych plazmatických buniek s koexpresiou CD56 a CD117 a reštrikciou povrchových lambda reťazcov (6 %) a súčasne prítomnosť minimálnej klonálnej populácie lymfocytov s expresiou CD19 a jasnou reštrikciou povrchových kappa reťazcov do 0,4 % (obrázok 2). FISH vyšetrenie odhalilo prestavbu IgH v 93,5 % CD 138 pozitívnych buniek, deléciu Rb1 v 90,5 % a trizómiu chromozómov 5 (80 % buniek), 9 (79 % buniek), 15 (10 % buniek). Mutácia TP 53 nebola prítomná (obrázok 3). V bioptickom vyšetrení kostnej drene bola popisovaná klonálna proliferácia plazmocytov zodpovedajúca lambda plazmocytovému myelómu (stupeň diferenciácie 1 – G1) v rozsahu najmenej 60 % (obrázok 4), bez prítomnosti infiltrácie nízko-

Obrázok 2. Vo vyšetrenej vzorke kostnej drene nachádzame patologickú populáciu plazmocytov s koexpresiou CD56 a CD117 na úrovni do 6 % a pri doplňujúcom vyšetrení (10. 1. 2014): pri opätovnej analýze nachádzame minimálnu populáciu CD19+ elementov s jasnou klonalitou (kappa) na úrovni do 0,4 %.



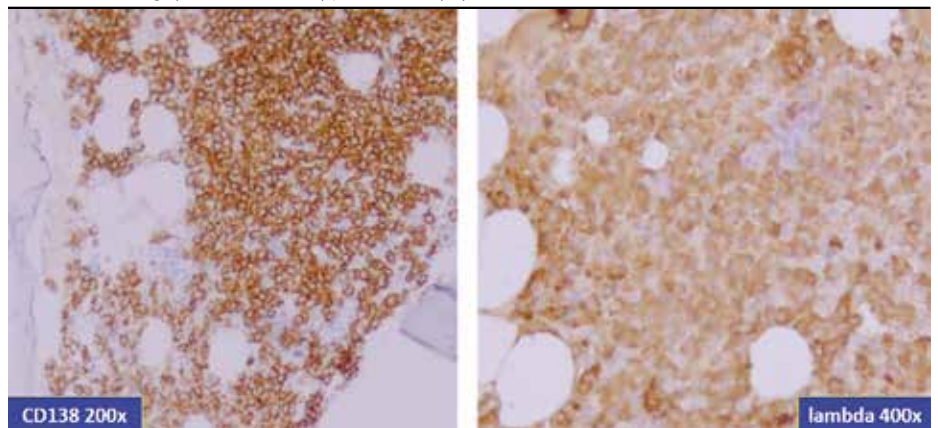
Oddelenie laboratórnej hematológie a transfúziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Obrázok 3. FISH (separácia CD138+ buniek kostnej drene); a) získ IgH; b) trizómia chromozómov 5/9/15; c) delécia Rb1; d) monozómia chromozómu 13



Oddelenie laboratórnej hematológie a transfúziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Obrázok 4. Vzorka kostnej drene s obrazom klonálnej proliferácie plazmocytov zodpovedajúcou plazmocytovému myelómu v rozsahu prinajmenej 60 %, nenachádzame jednoznačné známky infiltrácie nízkomalígnym B-NHL (v.s. typu folikulový lymfóm).



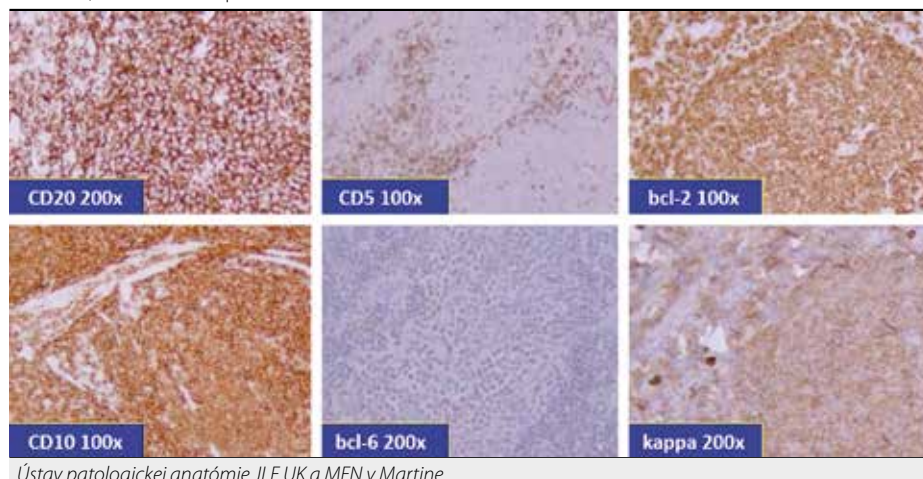
Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine

malígnym B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (B-NHL). Vzhľadom na prítomnú hmatnú periférnu lymfadenopatiu a nález patologickej populácie CD19+ elementov v kostnej dreni sme indikovali biopsiu lymfatickej uzliny. V lymfatickej uzline sa potvrdila infiltrácia CD20+ nodulárnym B-NHL zo spektra

folikulového lymfómu so stupňom diferenciácie 1 (FL G1) s primeranou proliferáčnou aktivitou (obrázok 5).

Na základe výsledkov vyšetrení sme u pacienta stanovili diagnózu symptomatického MM, štádium III DS (podľa Durie-Salmon kritérií), ISS II (International staging system) a asymptomatic-

Obrázok 5. Histologizácia lymfatickej uzliny z inguiny – infiltrácia uvedenej štruktúry CD20+ nodulárnym B-NHL zo spektra folikulového lymfómu, stupeň diferenciácie 1 s primeranou proliferačnou aktivitou, IV. A štádium podľa Ann Arbor klasifikácie.



Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine

kého FL G1 štádium IVA podľa Ann Arbor kritérií. U pacienta sme indikovali liečbu symptomatického MM. Plánovali sme štandardnú indukčnú liečbu režimom VCD s následnou autológnu transplantáciou. Po štyroch cykloch VCD sme na základe výsledkov kontrolného vyšetrenia kostnej drene a výsledkov laboratórných vyšetrení konštatovali stabilizáciu ochorenia. Pacient následne podstúpil vysokodávkovanú chemoterapiu (melfalan 200 mg/m²) s autológnu transplantáciou kmeňových hematopoetických buniek, ktorá sa uskutočnila v septembri 2014. Potransplantačný priebeh nebol komplikovaný. Po ukončení liečby sme znova vykonali kontrolné vyšetrenia vrátane CT a konštatovali sme dosiahnutie kompletnej remisie FL (podľa revídovaných Cheson kritérií) aj parciálnej remisie MM podľa IMWG kritérií (3). Pacient je doteraz sledovaný na našom pracovisku. Aktuálne je opätovne liečený režimom VCD pre symptomatickú progresiu mnohopočetného myelómu, diagnostikovanú v marci 2017 (t. j. 30 mesiacov od prvej autológnej transplantácie). Plánovaná je aj druhá autológna transplantácia kmeňových hematopoetických buniek. Z hľadiska folikulového lymfómu je pacient bez prejavov relapsu ochorenia naďalej v remisii.

Diskusia

V kazuistike prezentujeme prípad pacienta, u ktorého sme diagnostikovali súčasne dve hematologické malignity, asymptomatický FL a symptomatický MM. V úvode diagnostického procesu u pacienta s prominujúcou tumoróznou masou v oblasti hrudnej kosti bolo vykonané CT vyšetrenie a pacient bol odoslaný na ortopédiu. Jednoduché laboratórne vyšetrenia ako sedimentácia a stanovenie celkových bielkovín mohli včas viesť k diagnóze MM a zabrániť tak

zbytočnému a bolestivému resekčnému ortopedickému výkonu u 67-ročného pacienta s ľahkou anémiou, tumoróznou masou a lytickým postihnutím sternu. Uvedený prípad poukazuje na potrebu interdisciplinárneho manažmentu onkologických pacientov a komunikáciu medzi odborníkmi.

Nemenej dôležitá je aj precíznosť diagnostiky. V tomto prípade bola dôležitá biopsia lymfatickej uzliny, ktorú sme indikovali z dôvodu nálezu klonálnej populácie B-lymfocytov s expresiou kappa VLR v kostnej dreni u pacienta s MM IgG lambda a tiež prítomnosti periférnej lymfadenopatie, ktorá je len raritne prejavom MM (4). Symptomatický myelóm predstavoval indikáciu na začatie liečby. Pacient bol liečený štandardnou indukčnou liečbou na báze proteazómového inhibítora bortezomibu (5, 6). Liečbu pre folikulový lymfóm sme neindikovali (7). U pacientov s asymptomatickým FL sa odporúča stratégia starostlivého sledovania, do objavenia sa symptómov a prejavov progresie ochorenia – stratégia watch and wait (8 – 11). Po ukončení indukčnej liečby pacient dosiahol stabilizáciu ochorenia podľa IMWG kritérií. Po následnej intenzifikácii vysokodávkovanou chemoterapiou s autológnu transplantáciou dosiahol kompletnú remisiu FL a parciálnu remisiu MM. Autológna transplantácia hematopoetických kmeňových buniek má aj v ére neustále pribúdajúcich nových liekov dôležité postavenie v liečbe pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sú schopní podstúpiť intenzívnu liečbu. U pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú remisiu po prvej autológnej transplantácii a u pacientov s vysokým rizikom, možno zvážiť tandemovú autológnu transplantáciu (12 – 14). Vzhľadom na vek a odmietavý postoj k ďalšej liečbe sme u pacienta druhú transplantáciu nevykonali.

Na základe nedávno publikovaných výsledkov randomizovaných štúdií sa v súčasnosti po autológnej transplantácii odporúča udržiavacia liečba lenalidomidom (15 – 17).

V prípade folikulového lymfómu je transplantácia hematopoetických kmeňových buniek indikovaná pri relabovanom/refraktérnom ochorení a jej benefit závisí od agresivity ochorenia (18).

Kazuistika poukazuje na chýbajúci interdisciplinárny prístup v úvode diagnostiky, čo mohlo zabrániť rozsiahlemu resekčnému výkonu. Takzvané „tumor boards“ predstavujú účinný nástroj na optimalizáciu a štandardizáciu diagnostického a terapeutického postupu onkologických pacientov. Poukazuje aj na možnosť výskytu duplicity B-NHL u pacienta s MM. S narastajúcim vekom je potrebné u onkologických pacientov myslieť aj na zriedkavejšie duplicity, najmä v prípade nejasných nálezov. Na stanovenie správnej diagnózy je okrem samotných vyšetrení dôležitá komunikácia a výmena informácií medzi klinickými a laboratórnymi pracovníkmi.

Záver

V manažmente onkologického pacienta je dôležitá precízna diagnostika v rámci diferenciálnej diagnostiky prípadných duplicít. Základom je podrobná anamnéza a klinické vyšetrenie, ako aj úzka spolupráca medzi klinikmi a laboratórnymi pracovníkmi. Vysokodávkovaná chemoterapia s autológnu transplantáciou periférnych kmeňových buniek je účinnou liečebnou modalitou a viedla k navodeniu remisie oboch malignít.

Literatúra

1. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:895-905.
2. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1617-1629.
3. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011;117:4691-4695.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
5. P. Moreau, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;00:1-11.
6. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3076-3084.
7. Bende RJ, Smit LA, Bossenbroek JG, et al. Primary follicular lymphoma of the small intestine: alpha4beta7 expression and immunoglobulin configuration suggest an origin from local antigen-experienced B cells. *Am J Pathol.* 2003;162:105-113.

8. Krikorian JG, Portlock CS, Cooney P, Rosenberg SA. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. *Cancer*. 1980;46:2093-2099.
9. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:3368-3375.
10. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:516-522.
11. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012;30:3848-3853.
12. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2434-2441.
13. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10:CD004626.
14. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:100-106.
15. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791.
16. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781.
17. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:895-905.
18. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. M. Dreyling, M. Ghilmini, S. Rule, G. Salles, U. Vitolo & M. Ladetto. *Ann Oncol*. 2016;27:83-90.

MUDr. Mária Králiková
Oddelenie onkohematológie I,
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
majka.medicka@gmail.com
