

Izolowana wznowa pozaszpikowa w gruczole piersiowym u chorej na ostrą białaczkę szpikową z inv(16)(p13;q22) i genem fuzyjnym *CBFB-MYH11* po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

The isolated extramedullary breast relapse in patient with inv(16)(p13;q22) and *CBFB-MYH11* acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation — case report and review of the literature

Anna Szumera-Ciećkiewicz¹, Barbara Nasiłowska-Adamska²,
Monika Prochorec-Sobieszek¹, Katarzyna Borg¹, Joanna Sawczuk-Chabin³,
Bożena Mariańska², Ewa Lech-Marańda³, Krzysztof Warzocha³

¹Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

³Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa (AML) rzadko występuje w lokalizacji pozaszpikowej jako izolowany nowotwór nazywany mięsakiem granulocytarnym lub jako wznowa pozaszpikowa. W pracy przedstawiono przypadek chorej na AML z inwersją chromosomu 16 i genem fuzyjnym *CBFB-MYH11*, poddanej allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), u której wystąpiła wznowa pozaszpikowa w prawym gruczole piersiowym, równolegle ze wznową molekularną w szpiku. Zastosowana chemioterapia wraz z radioterapią pozwoliła na uzyskanie całkowitej remisji białaczki, potwierdzonej również w badaniach obrazowych za pomocą tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej. W dyskusji autorzy omawiają możliwe czynniki ryzyka wpływające na występowanie pozaszpikowych wznów oraz przytaczają najważniejsze wnioski z metaanalizy dotyczącej wyłącznie wznów pozaszpikowych AML w gruczole piersiowym.

Słowa kluczowe: mięsak granulocytarny, izolowana wznowa pozaszpikowa, ostra białaczka szpikowa, gruczoł piersiowy, allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Hematologia 2012; 3, 4: 359–366

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) occurs extramedullary very rarely as relapse or an isolated tumor called granulocytic sarcoma. We present a patient with AML and inversion of 16 chromosome including CFBF-MYH11 fusion gene after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The extramedullary relapse involving right breast was diagnosed simultaneously with molecular relapse in the bone marrow. The complete remission was achieved after combined treatment composed of chemo- and radiotherapy. The images in computed tomography and positron emission tomography confirmed total regression of tumor. The authors discuss the risk factors in extramedullary relapse occurrence and review major results of the latest meta-analysis concerning breast relapses of AML.

Key words: myeloid sarcoma, isolated extramedullary relapse, acute myeloid leukemia, breast, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2012; 3, 4: 359–366

Wprowadzenie

Pozaszpikowe nacieki ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*), określane inaczej jako mięsak granulocytarny (*granulocytic/myeloid sarcoma, chloroma*), występują dość rzadko jako izolowany nowotwór lub wznowa pozaszpikowa AML. Początkowo częstość występowania pozaszpikowej wznowy (EMR, *extramedullary relapse*) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) określano na poziomie 0,65% [1]. Niemniej jednak ostatnie badania wskazują na istotne niedoszacowanie odsetka EMR, który w najnowszych opracowaniach wynosi 5–12% [2–5]. Ponadto, według danych EBMT (*European Group for Bone Marrow Transplantation*), EMR stwierdza się o 5% częściej ($p = 0,02$) u pacjentów po allo-HSCT niż po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [6]. Lokalizacja wznów pozaszpikowych dotyczy obszarów immunologicznie predysponowanych, takich jak ośrodkowy system nerwowy, jądra i jajniki oraz niemal każdego innego narządu, między innymi: skóry, tkanki podskórnej, mięśni, kości, gruczołu piersiowego, jamy otrzewnej i opłucnej, trzustki, nadnerczy, układu pokarmowego czy moczowego [1, 7].

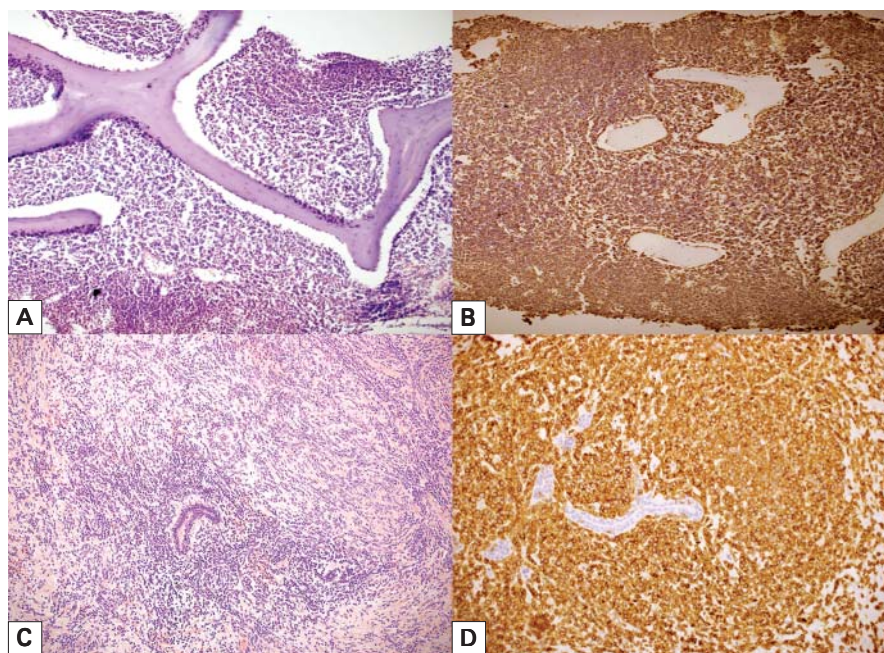
W najnowszej metaanalizie obejmującej dane z piśmiennictwa opublikowanego w latach 1969–2010 Cunningham i wsp. [7] zgromadzili 163 przypadki EMR AML umiejscowionych w gruczole piersiowym. W pracy tej oceniono, że badanie kariotypu udokumentowano jedynie w 55 przypadkach stanowiących 36% badanej grupy. W bazie *PubMed*

wyszukiwanie prac w języku angielskim, wydanych w latach 2011 i 2012, z uwzględnieniem słów kluczowych: „*acute myeloid leukemia*” and „*extramedullary relapse*” and „*breast*”, pozwoliło na znalezienie kolejnych 5 opisów przypadków wznów pozaszpikowych AML w gruczole piersiowym.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na AML z $inv(16)(p13;q22)$ i genem fuzyjnym *CBFB-MYH11*, u której stwierdzono EMR w prawym gruczole piersiowym, równocześnie ze wznową molekularną w szpiku po allo-HSCT od dawcy rodzinnego. Po zastosowaniu chemioterapii i radioterapii uzyskano całkowitą remisję (CR, *complete remission*) białaczki, potwierdzoną również w badaniach obrazowych tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). W dyskusji autorzy omawiają możliwe czynniki ryzyka wpływające na występowanie EMR oraz przytaczają najważniejsze wnioski z metaanalizy dotyczącej wznów AML w gruczole piersiowym [7].

Opis przypadku

W lipcu 2008 roku 33-letnią kobietę skierowano do Poradni Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w Warszawie z podejrzeniem białaczki. Przy przyjęciu stwierdzono dobry stan ogólny (ECOG = 1 pkt.), a w wywiadzie utrzymującą się od tygodnia gorączkę do 39 °C oraz bóle głowy. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych, hepatosplenomegalii ani innych istotnych nieprawidłowości. W badaniach dodatkowych wykazano podwyższoną do 100,9 G/l liczbę krwinek białych (WBC, *white blood cells*), obniżone do 9,5 g/dl stężenie he-

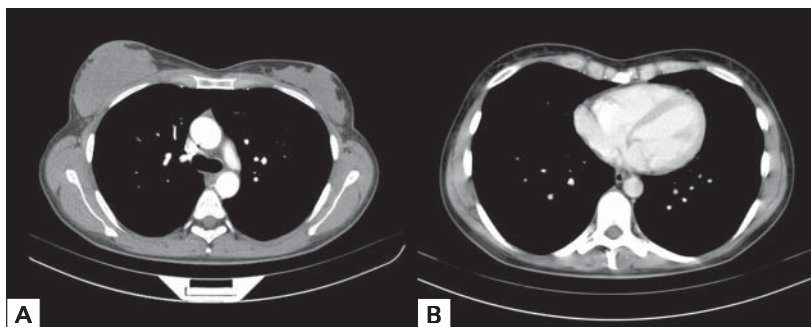


Rycina 1. Obraz histopatologiczny i immunohistochemiczny ostrej białaczki szpikowej w trepanobiopsji; **A.** Szpik bogato-komórkowy z cechami proliferacji z komórek blastycznych (barwienie hematoksyliną i eozyną [HE], $\times 100$); **B.** Komórki blastyczne wykazujące ekspresję mieloperoksydazy (barwienie *EnVision*, $\times 100$); **C.** Mięsak granulocytarny piersi. Rozlane nacieki z komórek blastycznych w piersi (barwienie hematoksyliną i eozyną [HE], $\times 100$); **D.** Komórki blastyczne wykazujące ekspresję mieloperoksydazy (barwienie *EnVision*, $\times 200$)

Figure 1. Bone marrow trephine biopsy — histopathologic and immunohistochemical findings of acute myeloid leukemia; **A.** Hypercellular bone marrow with blasts proliferation carcinoma (hematoxylin and eosin [H&E] staining, $\times 100$); **B.** Blasts showing myeloperoxidase expression (*EnVision* stain, $\times 100$); **C.** Myeloid sarcoma of the breast. Diffuse infiltration of blast cells in the breast (H&E stain, $\times 100$); **D.** Blast cells revealed expression of myeloperoxidase (*EnVision* stain, $\times 200$)

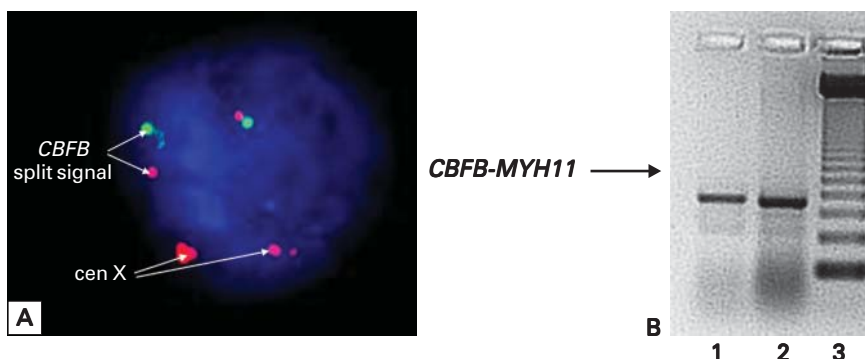
moglobiny oraz zmniejszoną do 25 G/l liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*). We wzorze odsetkowym WBC stwierdzono 42% komórek blastycznych, a w badaniu cytologicznym szpiku — 78% komórek blastycznych i 7% promielocytów. W badaniach cytochemicznych i cytoenzymatycznych szpiku stwierdzono, że 6% komórek blastycznych wykazywało dodatnią reakcję na obecność peroksydazy, a 57% — w barwieniu sudanem czarnym B. Badanie fluorocytometryczne szpiku wykazało obecność 65% komórek blastycznych o immnofenotypie: CD13 (97,1%), CD14 (0,8%), CD15 (63%), CD33 (40,4%), CD34 (99%), CD56 (0,2%), CD64 (27%), CD117 (95,5%), HLA-DR (86,4%), TdT (1,8%), mieloperoksydaza (92,2%). Obraz szpiku w trepanobiopsji przedstawiono na rycinie 1. W badaniach cytogenetycznych i molekularnych szpiku wykazano *inv(16)(p13;q22)* i gen fuzyjny *CBFB-MYH11*, bez obecności wewnątrzrandemowej duplikacji genu *FLT3 (FLT3-ITD, FMS-like tyrosine kinase 3 — internal tandem duplication)* i bez mutacji *c-KIT*. U chorej ostatecznie rozpoznano AML M2 według

klasyfikacji FAB (FAB, *French-American-British*) z obecnością *inv(16)(p13;q22)* i genu fuzyjnego *CBFB-MYH11*. Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pacjentkę włączono do grupy o korzystnym ryzyku cytogenetycznym i molekularnym. Chora otrzymała indukcję według schematu DAC-7 (daunorubicyna 60 mg/m²/d. dożylnie [*i.v., intravenous*], dni 1.–3.; arabinozyd cytozyny 200 mg/m²/d., dni 1.–7. *i.v.*; kladrybina 5 mg/m²/d *i.v.* dni 1.–5.) oraz konsolidację — cykl I według schematu HAM (arabinozyd cytozyny 1,5 g/m²/d *i.v.*, dni 1.–3.; mitoksantron 10 mg/m² *i.v.* dni 3.–5.) i w cyklu II arabinozyd cytozyny 2 g/m² *i.v.*, dni 1., 3., 5. Osiągnięto CR hematologiczną i molekularną. Następnie zastosowano 4 cykle leczenia podtrzymującego, po których wystąpiła wznowa molekularna i pacjentkę zakwalifikowano do allo-HSCT od w pełni zgodnego w zakresie antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcy rodzinnego płci męskiej. Procedurę przeprowadzono u chorej w momencie wznowy molekularnej AML w Klinice Trans-



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: **A.** Obraz mięsaka granulocytarnego prawej piersi o największym wymiarze poprzecznym 70 mm; **B.** Kontrola po zakończeniu leczenia — całkowita remisja

Figure 2. Computed tomography of the chest: **A.** Myeloid sarcoma of right breast, 70 mm in size; **B.** Complete remission after treatment



Rycina 3. Identyfikacja genu fuzyjnego *CBFB-MYH11* w wycinku guza piersi u chorej z izolowaną wznową pozaszpikową: **A.** Wynik analizy fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z zastosowaniem sondy specyficznej dla genu *CBFB* (Vysis) obrazujący rozdzielenie sygnałów (wskazano strzałkami) charakterystyczne dla *inv(16)(p13;q22)*; **B.** Transkrypt *CBFB-MYH11* typ A zidentyfikowany w materiale badanym (pozycja 1), kontrola pozytywna *CBFB-MYH11* (pozycja 2)

Figure 3. Identification of *CBFB-MYH11* fusion gene in breast tumor sample from a patient with isolated extramedullary relapse; **A.** Result of interphase fluorescence *in situ* hybridization analysis with *CBFB DC Break Apart Probe* and *CEPX(DXZ1)/Y(DYZ1)* (Vysis) show separate signals of *CBFB* gene splitted apart due to the inversion; **B.** Fusion transcript *CBFB-MYH11* type A detected by RT-PCR in examined material (line 1), positive control with RNA isolated from BM cells of another AML M4 patient (line 2)

plantacji Komórek Krwiotwórczych IHT. Zastosowano kondycjonowanie mieloablacyjne w oparciu o busulfan dożylny (3,2 mg/kg mc./d., 4 dni) i cyklofosfamid (60 mg/kg mc./d., 2 dni). W dniu 26 lutego 2010 roku chorej przetoczono $9,5 \times 10^6$ /kg mc. komórek CD34+. W profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) zastosowano cyklosporynę A (3 mg/kg mc./d. *i.v.* od dnia -1) i metotreksat (15 mg/m² *i.v.* w dniu +1 i 10 mg/m² *i.v.* w dniach +3, +6, +11). Przed transplantacją podano profilaktycznie, dokanałowo, metotreksat i deksametazon. W okresie potransplantacyjnym nie stwierdzono objawów GvHD. Regeneracja układu krwiotwórczego przebiegała prawidłowo:

liczba WBC przekraczała 1,0 G/l w +13. dobie, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) wynosiła ponad 0,5 G/l w +17. dobie, a liczba PLT — powyżej 20 G/l w +9. dobie oraz ponad 50 G/l w +11. dobie po allo-HSCT. W +25. dobie po przeszczepieniu pacjentkę wypisano do domu i skierowano pod dalszą opiekę do Poradni Potransplantacyjnej IHT.

W badaniach kontrolnych wykonywanych w okresie potransplantacyjnym utrzymywały się remisja cytogenetyczna, molekularna oraz 100-procentowy chimeryzm dawcy w badaniu krótkich powtórzeń tandemowych metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (STR-PCR, *short tandem repeats-polymerase*

chain reaction). W styczniu 2011 roku, 25 miesięcy od rozpoznania AML i 11 miesięcy po allo-HSCT, stwierdzono palpacyjnie niebolesny guz w prawej piersi. W CT uwidocznił się policykliczną, litą masę o wymiarach 70 × 65 × 32 mm (ryc. 2A). W pobranym do badania mikroskopowego wycinku z guza stwierdzono nacieki z komórek blastycznych wykazujących ekspresję mieloperoksydazy, CD34, CD117, CD15, CD43 i rozpoznano pozaszpikową wznowę AML (ryc. 1C, D). Badanie techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) komórek guza wykazało wzór sygnałów odpowiadający *inv*(16)(p13;q22), a obecność genu fuzyjnego *CBFB-MYH11* potwierdzono metodą RT-PCR (ryc. 3A, B). Równocześnie stwierdzono wznowę molekularną w szpiku przy 100-procentowym chimeryzmie dawcy. Podano chemioterapię według schematu Ida-FLAG (idarubicyna 12 mg/m² *i.v.* dni 2.–4.; fludarabina 30 mg/m² *i.v.* dni 1.–4.; arabinozyd cytozyny 2000 mg/m² *i.v.* dni 1.–4. i G-CSF 400 µg/m² podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) do wartości ANC > 1 G/l). W wyniku leczenia reindukującego uzyskano całkowitą odpowiedź molekularną w szpiku i częściową regresję guza gruczołu piersiowego w CT. Leczenie kontynuowano według protokołu HAM (arabinozyd cytozyny 1,5 g/m²/d *i.v.*, dni 1.–3.; mitoksantron 10 mg/m² *i.v.*, dni 3.–5.), uzyskując dalsze zmniejszanie się rozmiarów guza. Obserwowano długi okres regeneracji hemopoezy (ok. 8 tygodni). Ostatnia chemioterapia była powikłana prawostronnym zapaleniem płuc oraz bakteriami *Staphylococcus epidermidis* i *Hafnia alvei*. Następnie chorą zakwalifikowano do poszukiwania niespokrewnionego dawcy szpiku.

W czerwcu 2011 roku stwierdzono utrzymywanie się CR w szpiku i 100-procentowy chimeryzm dawcy, ale w badaniu ultrasonograficznym piersi w górnym zewnętrznym kwadrancie nadal była widoczna lita, hipoechogeniczna zmiana o lekko policyklicznych zarysach i wymiarach 50 × 45 × 11 mm. W lipcu 2011 roku pacjentkę poddano uzupełniającej radioterapii na okolicę prawej piersi w Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie. Zmianę napromieniono łączną dawką 4000 cGy w 20 frakcjach podzielonych. W grudniu 2011 roku potwierdzono utrzymywanie się CR w szpiku i 100-procentowy chimeryzm dawcy. W CT ze stycznia 2012 roku stwierdzono całkowitą regresję guza gruczołu piersiowego (ryc. 2B), natomiast w badaniu PET nie uwidocznił się wzmożonego metabolizmu w żadnym obszarze ciała. Pacjentka pozostaje pod kontrolą Poradni Chorób Krwi IHT; obecnie nadal jest w CR.

Dyskusja

Wyniki analiz czynników ryzyka EMR AML u chorych po allo-HSCT podsumowano w pracy Cunningham i wsp. [8]. Z analiz tych wynika, że EMR najczęściej występują bez równoczesnej wznowy w szpiku i są zlokalizowane w tkankach miękkich (skóra i tkanka podskórna), w podtypach AML M3, M4, M5 według FAB oraz u chorych ze złożonym kariotypem [3, 8, 9]. Wydaje się, że na częstość występowania EMR nie wpływa sposób kondycjonowania przed allo-HSCT, tj. schematy mieloablacyjne lub niemieloablacyjne, skojarzone z napromienianiem całego ciała lub oparte wyłącznie na chemioterapii [4].

Najczęstszą opisywaną zmianą cytogenetyczną w przebiegu EMR jest *t*(8;21)(q22;q22) i gen fuzyjny *RUNX1-RUNX1T1*, które występują w około 7% wszystkich przypadków AML [10, 11]. Według najnowszej klasyfikacji WHO do grupy AML o korzystnym rokowaniu należy również *inv*(16)(p13;q22) lub *t*(16;16)(p13;q22) z genem fuzyjnym *CBFB-MYH11*, występujące u 5–8% chorych na AML [12]. W kilku pracach potwierdzono, że rokowanie u chorych z *inv*(16)(p13;q22) poddanych allo-HSCT jest korzystniejsze niż w przypadkach z *t*(8;21)(q22;q22) [13–15]. Wykazano, że występowanie *t*(8;21)(q22;q22) u pacjentów z EMR wpływa na znamienne obniżenie odsetka CR oraz skrócenie czasu całkowitego przeżycia [9], natomiast obecność *inv*(16)(p13;q22) nie wpływa na wyniki leczenia takich chorych [16]. Opisano przypadki EMR AML z *inv*(16)(p13;q22) i genem fuzyjnym *CBFB-MYH11* w różnych lokalizacjach, między innymi w jelicie cienkim i grubym, jajnikach, trzustce, krezce [16].

Odrębną analizę przeprowadzono u chorych na AML z EMR w gruczole piersiowym [7]. Wydaje się, że ryzyko nawrotu w tej lokalizacji zwiększa się z wiekiem chorych. W największej dotychczas analizowanej grupie 163 chorych na AML z EMR w gruczole piersiowym wiek pacjentów wynosił od roku do 75 lat, a odsetek młodych chorych poniżej 22. roku życia był równy 24% [7]. Jak wynika z analizy, ryzyko EMR w gruczole piersiowym jest porównywalne we wszystkich podtypach AML według klasyfikacji FAB [7]. W opisanych przypadkach dane dotyczące kariotypu były dostępne jedynie u 55 (36%) chorych. Prawidłowy kariotyp występował u 16 (29%) pacjentów, u 10 (18%) chorych potwierdzono obecność *t*(8;21)(q22;q22) [7]. Z powyższych danych wynika, że *inv*(16)(p13;q22) jest stosunkowo często opisywaną aberracją cytogenetyczną u chorych na AML z EMR w gruczole piersiowym, a prezen-

towany przypadek potwierdza te obserwacje. Wydaje się zatem, że w przebiegu tej cytogenetycznie sklasyfikowanej grupy białaczek CBF (*core-binding factor*), czyli białaczek z t(8;21)(q22;q22) i inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22), stosunkowo często obserwuje się wznowy o lokalizacji pozaszpikowej. Dotychczas nie stwierdzono takich korelacji w odniesieniu do innych, powszechnie uznanych za ważne, czynników rokowniczych w AML mutacji i/lub nadekspresji genów. Jedną z najczęściej występujących u chorych na AML mutacji jest mutacja ITD genu *FLT3*. Stwierdza się ją u 20–30% chorych na AML w momencie rozpoznania, a jej występowanie wiąże się z niekorzystnym przebiegiem białaczki. Ansari-Lari i wsp. [17] wykazali obecność *FLT3*-ITD w wycinkach z ognisk pozaszpikowych AML u 3 (15%) analizowanych chorych. Autorzy wskazali ponadto, że ekspresja cząsteczki adhezyjnej CD56 na komórkach białaczkowych wiąże się z większym ryzykiem powstania ognisk pozaszpikowych w AML, zarówno w momencie rozpoznania, jak i w momencie nawrotu białaczki [18, 19]. Powyższych czynników ryzyka EMR nie obserwowano u prezentowanej chorej, u której w momencie rozpoznania nie stwierdzono *FLT3*-ITD, zaś jedynie 0,2% komórek blastycznych w szpiku wykazywało ekspresję antygenu CD56.

Czas od transplantacji do wystąpienia EMR średnio ocenia się na 10–17 miesięcy, natomiast dla wznowy szpikowej na 3–7 miesięcy [3, 4, 8]. Wczesny nawrót AML, tj. szybciej niż 6 miesięcy po allo-HSCT, wiąże się z gorszym rokowaniem [4]. W opisywanym przypadku do EMR doszło po 11 miesiącach od allo-HSCT. Wznowa nie była poprzedzona GvHD, chociaż podkreśla się, że EMR występują częściej w przebiegu ostrej lub przewlekłej GvHD [4, 20]. Solh i wsp. [4] podkreślili, że zarówno ostra GvHD występowała istotnie częściej u chorych na AML z EMR niż u chorych z nawrotem w szpiku lub z nawrotem równocześnie w szpiku i EMR (odpowiednio, 77% v. 49% v. 25%), jak i przewlekła GvHD (odpowiednio, 46% v. 15% v. 17%). Reakcja przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft versus leukemia*) towarzysząca GvHD jest efektywniejsza w szpiku, a mniej skuteczna w odniesieniu do lokalizacji pozaszpikowych [2, 3, 8, 20–22]. Kluczowe znaczenie w tych procesach mają limfocyty T CD8+ oraz komórki naturalnej cytotoksyczności. Przypuszcza się, że w przypadku EMR alloreaktywność tych komórek jest istotnie mniejsza w miejscach białaczkowych ognisk pozaszpikowych [4, 23–25].

Obecnie nie ma wytycznych pozwalających na opracowanie jednolitego schematu monitorowania chorych pod względem wystąpienia EMR. Rozpo-

znania zwykle dokonuje się późno, w chwili pojawienia się objawów wynikających z ucisku masy guza na inne, ważne struktury anatomiczne lub wystąpienia dolegliwości bólowych. Wyniki ostatnich badań z zastosowaniem PET/CT w monitorowaniu EMR wydają się zachęcające. W obserwacji Stölzela i wsp. [26], w grupie 9 (90%) chorych na AML, za pomocą badania PET/CT wykazano obecność ognisk EMR, co potwierdzono także histologicznie. Należy zwrócić uwagę, że wychwytywanie ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy nie jest swoisty, dlatego za każdym razem rozpoznanie EMR wymaga weryfikacji. W związku z nielicznymi grupami pacjentów badanych tą techniką nie można jednoznacznie wynioskować, kiedy należy te badania wykonywać. Oczywiście, pomocne w wykryciu wznowy jest monitorowanie określonej mutacji lub aberracji jakościowymi i/lub ilościowymi metodami PCR [25, 27, 28]. Pojawienie się określonych mutacji i/lub aberracji w badaniach molekularnych przy utrzymującej się remisji hematologicznej u chorych po allo-HSCT może być pierwszym sygnałem wskazującym na konieczność przeprowadzenia szczegółowych badań obrazowych i poszukiwania potencjalnych ognisk EMR.

Głównym problemem w przypadku EMR w przebiegu AML jest wybór optymalnej terapii. Podstawą terapii EMR jest leczenie systemowe, takie jak: chemioterapia, auto-/allo-HSCT, infuzja limfocytów dawcy, oraz miejscowe, tj. leczenie chirurgiczne i radioterapia. W metaanalizie dotyczącej EMR w gruczole piersiowym dane na temat leczenia były dostępne w 137 przypadkach [7]. U 80 (58%) chorych nie stwierdzono równoczesnego zajęcia szpiku. W tej grupie u 58 (71%) chorych wykonano resekcję chirurgiczną guza (w większości przypadków była to mastektomia). Czas do kolejnej wznowy w szpiku i/lub w gruczole piersiowym po tej samej i/lub przeciwnej stronie wynosił średnio 2 lata w przypadku niezastosowania dodatkowo innej metody terapii. Leczenie skojarzone, chirurgiczne i chemioterapię przeprowadzono u 34 (42%) chorych, a przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease free survival*) wynosiło w tej grupie 2–26 lat. W przypadku 57 chorych z równoczesnym zajęciem szpiku w momencie rozpoznania EMR rokowanie było istotnie gorsze. U 48 chorych zastosowano chemioterapię, ale CR uzyskało tylko 10 (20%) z nich, przy czym aż u 90% doszło do nawrotu w ciągu 16 miesięcy [7]. U 34 z 137 pacjentów przeprowadzono HSCT, w tym u 6 chorych auto-HSCT, a u pozostałych allo-HSCT. Jednak u 19 (55%) doszło do nawrotu białaczki, a DFS wynosił 1–9 lat. Na podstawie powyższej analizy wyciągnięto wnioski,

że w przypadku EMR zastosowanie intensywnego, skojarzonego leczenia — miejscowego i systemowego — poprawia wyniki leczenia, a przeżycie chorych jest dłuższe, jeśli nie dojdzie do równoczesnego zajęcia szpiku [4, 7, 29].

W leczeniu EMR w przebiegu AML zastosowanie może również znaleźć terapia celowana. W przypadku EMR ze stwierdzoną mutacją ITD genu *FLT3* skuteczność standardowej terapii mogą poprawić inhibitory kinazy FLT3 [17], a w przypadku EMR w postaci mnogich guzów o różnej lokalizacji u chorej na AML M0 według klasyfikacji FAB po allo-HSCT, odpornej na inne metody terapii, skuteczne okazało się przeciwciało monoklonalne anti-CD33 (gemtuzumab ozogamycyny) [30].

Podsumowanie

Prezentowany przypadek potwierdza skuteczność leczenia skojarzonego (chemio- i radioterapia) u chorej z EMR w gruczole piersiowym w przebiegu AML z *inv(16)(p13;q22)* i genem fuzyjnym *CBFB-MYH11*. Czas od rozpoznania białaczki i od przeprowadzenia allo-HSCT do EMR wynosił odpowiednio 2 lata i niespełna rok. Obecnie mija 10 miesięcy od uzyskania kolejnej CR, którą udokumentowano również w badaniach obrazowych CT i PET/CT. W celu ustalenia optymalnego sposobu postępowania w przypadku wystąpienia EMR u chorych na AML po allo-HSCT konieczna jest ocena wyników leczenia w większej grupie chorych.

Piśmiennictwo

- Bekassy A.N., Hermans J., Gorin N.C., Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey. *Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant.* 1996; 17: 801–808.
- Chong G., Byrnes G., Szer J., Grigg A. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 1011–1015.
- Lee K.H., Lee J.H., Choi S.J. i wsp. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 835–842.
- Solh M., DeFor T.E., Weisdorf D.J., Kaufman D.S. Extramedullary relapse of acute myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: better prognosis than systemic relapse. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 106–112.
- Yoshihara S., Ikegame K., Kaida K. i wsp. Incidence of extramedullary relapse after haploidentical SCT for advanced AML/myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 669–676.
- Potenza L., Luppi M., Riva G. i wsp. Isolated extramedullary relapse after autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 45–50.
- Cunningham I. A basis for updating our approach to resistant acute leukemia. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 251–257.
- Cunningham I. Extramedullary sites of leukemia relapse after transplant. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 1754–1767.
- Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C. i wsp. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 466–475.
- Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J., Dawson N.A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 1800–1816.
- Tallman M.S., Hakimian D., Shaw J.M., Lissner G.S., Russell E.J., Variakojis D. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 690–697.
- Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019–5032.
- Kurosawa S., Yamaguchi T., Miyawaki S. i wsp. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica* 2010; 95: 1857–1864.
- Kuwatsuka Y., Miyamura K., Suzuki R. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* 2009; 113: 2096–2103.
- Schlenk R.F., Benner A., Krauter J. i wsp. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3741–3750.
- Zhang X.H., Zhang R., Li Y. Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. *Leuk. Res.* 2010; 34: 958–961.
- Ansari-Lari M.A., Yang C.F., Tinawi-Aljundi R. i wsp. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *Br. J. Haematol.* 2004; 126: 785–791.
- Scott A.A., Kopecky K.J., Grogan T.M. i wsp. CD56: A determinant of extramedullary and central nervous system involvement in acute myeloid leukemia. Presented at United States and Canadian Academy of Pathology Meeting, San Francisco 1994.
- Baer M.R., Stewart C.C., Lawrence D. i wsp. Expression of the neural cell adhesion molecule CD 56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood* 1997; 90: 1643–1648.
- Lee J.H., Choi S.J., Seol M. i wsp. Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease on bone marrow and extramedullary relapses in acute leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 1380–1388.
- Jiang Y.Z., Cullis J.O., Kanfer E.J., Goldman J.M., Barrett A.J. T cell and NK cell mediated graft-versus-leukaemia reactivity following donor buffy coat transfusion to treat relapse after marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 11: 133–138.
- Takami A., Okumura H., Yamazaki H. i wsp. Prospective trial of high-dose chemotherapy followed by infusions of peripheral blood stem cells and dose-escalated donor lymphocytes for relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2005; 82: 449–455.

23. Farag S.S., Fehniger T.A., Ruggeri L., Velardi A., Caligiuri M.A. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2002; 100: 1935–1947.
24. Lee K.H., Lee J.H., Kim S., Lee J.S., Kim S.H., Kim W.K. High frequency of extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 147–152.
25. Nasilowska-Adamska B., Majewski M., Seferynska I. i wsp. Predictive value of RT-PCR PML-RARA transcript monitoring for extramedullary relapse of acute promyelocytic leukemia in the pleura, heart and pericardium after allogeneic SCT. *Ann. Transplant.* 2007; 12: 33–38.
26. Stölzel F., Rollig C., Radke J. i wsp. ¹⁸F-FDG-PET/CT for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96: 1552–1556.
27. Tamaki H., Yoshihara S., Fujioka T., Kawakami M., Oka Y., Ogawa H. Molecular detection of AML1-MTG8-positive cells in peripheral blood from a patient with isolated extramedullary relapse of t(8;21) acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 424–426.
28. Kwon M., Martinez-Laperche C., Infante M. i wsp. Evaluation of Minimal Residual Disease by Real-Time Quantitative PCR of Wilms' Tumor 1 Expression in Patients with Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Correlation with Flow Cytometry and Chimerism. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1235–1242.
29. Shimoni A., Rand A., Hardan I. i wsp. Isolated extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: different kinetics and better prognosis than systemic relapse. *Blood* 2008; 112: 2148 [abstrakt].
30. Owonikoko T., Agha M., Balassanian R., Smith R., Raptis A. Gemtuzumab therapy for isolated extramedullary AML relapse following allogeneic stem-cell transplant. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4: 491–495.