

Współwystępowanie nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego u tego samego pacjenta — dwa opisy rzadkich przypadków

The coexistence of myeloid and lymphoid malignancies in the same patient — two rare case reports

Katarzyna Wicherska-Pawłowska^{1, 2}, Aleksandra Bogucka-Fedorczuk^{1, 2},
Justyna Rybka^{1, 2}, Tomasz Wróbel^{1, 2}

¹Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

²Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Współwystępowanie nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego u tego samego pacjenta jest rzadką sytuacją. W niniejszej pracy opisano dwa przypadki pacjentów, u których rozpoznano dwa nowotwory hematologiczne. U pierwszego, 25-letniego chorego, 12 miesięcy po leczeniu chłoniaka Burkitta rozwinęła się przewlekła białaczka szpikowa. U drugiej, 55-letniej pacjentki, równocześnie rozpoznano szpiczaka plazmocytoowego i czerwienicę prawdziwą. Do tej pory nie jest jasne, w jakim mechanizmie u tej samej osoby dochodzi do rozwoju chorób wywodzących się z dwóch linii komórkowych hematopoezy. Dalsze badania są niezbędne, by ustalić patogenezę, epidemiologię, rokowanie, a przede wszystkim prawidłowe algorytmy diagnozowania i leczenia pacjentów ze współwystępowaniem mieloproliferacji i limfoproliferacji.

Słowa kluczowe: nowotwory mieloproliferacyjne, nowotwory układu chłonnego, współwystępowanie

Hematologia 2019; 10, 1: 62–68

Abstract

The coexistence of myeloid and lymphoid malignancies in the same patient is a rare condition. In this article we describe two case reports of patients who developed these two hematological malignancies. The first patient was 25 years-old male, who developed chronic myeloid leukemia 12 months after Burkitt's lymphoma treatment. In the second patient, 55 years-old female, plasma cell myeloma and polycythemia vera was diagnosed simultaneously. It is still unclear what mechanisms lead to development of two hematological neoplasms originating from two separate cell lineages of hematopoiesis in one patient. Larger studies to establish pathogenesis, epidemiology, prognosis but primarily diagnosis and treatment methods are required.

Key words: myeloproliferative neoplasms, lymphoid malignancies, coexistence

Hematologia 2019; 10, 1: 62–68

Wprowadzenie

Współwystępowanie nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego u jednego pacjenta jest bardzo rzadką sytuacją. Niemniej w literaturze światowej znane są i co jakiś czas pojawiają się nowe opisy przypadków osób, u których współistnieją dwa nowotwory hematologiczne, wywodzące się z dwóch linii dojrzewania komórkowego. Do tej pory nie jest jasne, w jakim mechanizmie rozwijają się zaburzenia prowadzące do powstania chorób z grupy limfoproliferacji i mieloproliferacji u tego samego chorego. W niniejszej pracy przedstawiono 2 opisy przypadków. U pierwszego pacjenta po leczeniu chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*), u drugiej chorej natomiast jednocześnie rozpoznano czerwienicę prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) i szpiczaka plazmocytozowego (PCM, *plasma cell myeloma*).

Chłoniak Burkitta jest agresywnym chłoniakiem wywodzącym się z germinalnych lub postgerminalnych limfocytów B [1, 2]. To rzadki nowotwór; w Europie występuje w około 2,2 przypadku/mln osób/rok. Dotyka głównie mężczyzn, a około połowa chorych ma mniej niż 40 lat. Chłoniak ten wykazuje bardzo dużą zdolność naciekania tkanek i narządów oraz skrajnie szybki czas podwajania liczby swoich komórek (ok. 25 h). Jest także bardzo wrażliwy na leczenie cytostatykami. W przypadku zastosowania właściwej, wielolekowej, intensywnej chemioterapii oraz leczenia wspomagającego odsetek wyleczonych pacjentów wynosi około 90% [1].

Szpiczak plazmocytozowy jest nowotworem charakteryzującym się klonalną proliferacją atypowych plazmocytozów w szpiku kostnym produkujących nieprawidłowe immunoglobuliny, obecnością białka monoklonalnego we krwi i moczu oraz dysfunkcją narządów (zmiany osteolityczne kości, niewydolność nerek, niedokrwistość) i zaburzeniami metabolicznymi (hiperkalcemia) [3]. Schorzenie stanowi zaledwie kilkanaście procent nowotworów hematologicznych, a częstość jego występowania w Europie i Stanach Zjednoczonych szacuje się na około 5,5 przypadku/100 tys. osób/rok. W leczeniu stosuje się różne schematy chemioterapii, a wybór terapii zależy od wielu czynników — ryzyka cytogenetycznego, wieku pacjenta oraz współwystępujących chorób. Mimo opracowania wielu nowych leków PCM pozostaje nieuleczalny [3, 4].

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) to heterogenna grupa chorób szpiku kostnego obejmująca zarówno zespoły, w których nie występuje chromosom

Filadelfia, (Ph, *Philadelphia*), takie jak PV, nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocytopenia*) i pierwotna osteomielfibroza (PMF, *primary myelofibrosis*), jak i CML, w przypadku której chromosom Ph jest obecny u około 90% chorych. Ujmując rzecz najogólniej, MPN charakteryzują się klonalną proliferacją komórek krwiotwórczych w szpiku, co skutkuje nieefektywną hemopoezą oraz powikłaniami pod postacią zwiększonego ryzyka zakrzepicy żyłnej i tętniczej, skłonnością do krwawień, splenomegalii i jej powikłaniami oraz ryzykiem rozwoju ostrych białacek [5, 6]. Zespoły mieloproliferacyjne Ph-ujemnie (Ph-) są chorobami stosunkowo rzadkimi; częstość występowania PV i ET wynosi 1–3 przypadków/100 tys. osób/rok, zaś PMF — jedynie 1–2 przypadki/100 tys. osób/rok [5]. Podobnie jest z CML, w odniesieniu do której roczna zapadalność to 1–2 przypadki/100 tys. osób/rok, co stanowi 7–20% wszystkich białacek u dorosłych [6]. Leczenie poszczególnych chorób zależy od stadium zaawansowania nowotworu oraz od obecności specyficznych markerów molekularnych/cytogenetycznych [5, 6].

Opisy przypadków

Przypadek 1.

W styczniu 2016 roku 25-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) we Wrocławiu w celu leczenia BL. Początek objawów pod postacią narastających bólów brzucha, osłabienia i duszności nastąpił około 2 tygodni przed zgłoszeniem się chorego na izbę przyjęć miejscowego szpitala. W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyień od wartości referencyjnych poza podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — 896 j./l (norma 125–220 j./l). W wykonanych w trybie pilnym badaniach obrazowych (rentgenogramie [RTG] klatki piersiowej oraz tomografii komputerowej [CT, *computed tomography*] jamy brzusznej i miednicy) uwidocznił się płyn w prawej jamie opłucnowej grubości do 7,5 cm oraz wolny płyn w jamie otrzewnej i masę miękkotkankową o wymiarach 5 × 7 × 6,5 cm, a dodatkowo zwiększenie gęstości tkanki tłuszczowej międzypłtowej oraz obecność licznych powiększonych węzłów chłonnych. Podobne zmiany zaobserwowano w okolicy serca tkance tłuszczowej (okolice tę objęto badaniem CT). Pacjenta z powodu podejrzenia niedrożności i perforacji jelit operowano w klinice chirurgii metodą laparotomii, wykonując biopsję chirurgiczną guza

węzłowego krezki jelita cienkiego i omentektomię. Pobrane w trakcie zabiegu próbki przesłano do badania histopatologicznego. Obraz histologiczny był charakterystyczny dla BL — bardzo liczne figury mitotyczne i makrofagi wypełnione ciałkami apoptotycznymi dawały obraz „rozwieżdżonego nieba”. Immunofenotyp komórek chłoniaka był następujący: CD45+, CD20+, CD79a+, CD43+, CD10+, BCL6+, BCL2–, Ki-67 — 100%. W klinice hematologii, w celu oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego przeprowadzono badania obrazowe, a także biopsję szpiku kostnego (w mielogramie i badaniu immunofenotypowym nie wykazano nacieku komórek chłoniakowych, a w badaniu cytogenetycznym szpiku stwierdzono prawidłowy kariotyp 46, XY) oraz zbadano płyn mózgowo-rdzeniowy w celu wykrycia nacieku BL w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Wynik tego badania był prawidłowy. Ostatecznie ustalono rozpoznanie BL w stopniu zaawansowania IIIB według klasyfikacji z Ann Arbor.

Przed rozpoczęciem leczenia w badaniach laboratoryjnych wykluczono współistnienie zakażeń wirusowych (ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirusem wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*], wirusem wątroby typu C [HCV, *hepatitis C virus*]), wyniki morfologii krwi mieściły się w zakresach norm, natomiast w badaniach biochemicznych uwagę zwracały wysoka aktywność LDH 580 j./l, wysokie stężenie kwasu moczowego — 11,3 mg/dl (norma 3,5–7,2 mg/dl) i podwyższona wartość kreatyniny — 1,91 mg/dl (norma 0,6–1,3 mg/dl), które świadczyły o występowaniu spontanicznego zespołu lizy guza (TLS, *tumour lysis syndrome*).

Terapię BL rozpoczęto 4 dni po przeprowadzeniu laparotomii. Ze względu na rozległość zmian chłoniakowych jak pierwsze zastosowano przedleczenie (cyklofosfamid i prednizon) oraz leczenie TLS. Następnie rozpoczęto chemioterapię według schematu GMALL (*German Multicenter Study Group for Adult ALL*). Łącznie pacjent otrzymał sześć cykli chemioterapii, ponadto w trakcie całego leczenia wykonano sześć punkcji lędźwiowych z dokanałowym podaniem cytostatyków (metoteksat, arabinozyd cytozyny, deksametazon). Leczenie zakończyło się w sierpniu 2018 roku; w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)/CT stwierdzono obraz całkowitej remisji metabolicznej.

Pacjent pozostawał pod stałą kontrolą Poradni Hematologicznej USK; do sierpnia 2017 roku wyniki zarówno badań laboratoryjnych, jak i obrazowych (kontrolne ultrasonografia [USG], PET/CT) pozostawały prawidłowe.

W sierpniu 2017 roku, po 12 miesiącach od zakończenia leczenia BL, w badaniu morfologii krwi ujawniły się liczne nieprawidłowości: liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) wynosiła $55,32 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma $4\text{--}10 \times 10^3/\mu\text{l}$), liczba neutrofilów — $47,31 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma $1,6\text{--}7,5 \times 10^3/\mu\text{l}$), liczba monocytów — $3,82 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma $0,04\text{--}1 \times 10^3/\mu\text{l}$), liczba eozynofiliów — $1,29 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma $0,1\text{--}0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$), a liczba bazofiliów — $0,67 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma $0,00\text{--}0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$). W badaniach biochemicznych ponownie zwracała uwagę podwyższona aktywność LDH (565 j/l). W badaniu przedmiotowym stwierdzono nieznacznie powiększoną śledzionę (w badaniu USG brzucha śledziona o wymiarze dwubiegunowym 13,1 cm), poza tym bez innych odchyień. Ze względu na podejrzenie wystąpienia procesu mieloproliferacyjnego wykonano biopsję szpiku kostnego. Mielogram okazał się charakterystyczny dla fazy przewlekłej (CP, *chronic phase*) CML, w badaniu molekularnym reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) wykryto translokację *BCR-ABL1* p210, a w badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego ujawniono obecność chromosomu Ph, kariotyp 46, XY, t(9;22). W badaniu molekularnym krwi obwodowej metodą RQ-PCR (*quantitative RT-PCR*) określono ilość genu fuzyjnego *M-BCR-ABL1* (p210). Na podstawie wykonanych badań rozpoznano CML Ph(+), *BCR-ABL1* +. We wrześniu 2017 roku pacjent rozpoczął leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę. W jego trakcie wyniki morfologii krwi wróciły do wartości prawidłowych, a w badaniu USG jamy brzusznej śledziona się zmniejszyła.

Skuteczność leczenia monitorowano, wykonując badanie metodą RQ-PCR we krwi obwodowej dla genu fuzyjnego *M-BCR-ABL1* (p210). Po 12 miesiącach leczenia pacjent nie uzyskał większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*). We wrześniu 2018 roku chory rozpoczął leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji — nilotynibem.

Przypadek 2.

W lipcu 2013 roku 55-letnia pacjentka została skierowana do Poradni Hematologicznej przy Klinice Hematologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu z powodu podejrzenia PCM oraz MPN. Początek wywiadu sięgał 2002 roku, kiedy to w morfologii krwi po raz pierwszy zaobserwowano podwyższony poziom płytek krwi. W 2011 roku pacjentka przeżyła udar niedokrwieniny mózgu. W badaniach podstawowych wykonanych po epizodzie niedokrwieniny wykazano nadpłytko-

wość oraz podwyższoną leukocytozę. Ze względu na obraz mogący sugerować MPN, rozszerzono diagnostykę o badania molekularne stwierdzające obecność mutacji V617F w genie *JAK2*. Ponadto w trepanobiopsji, w bogatokórkowym szpiku z cechami włóknienia opisano skupiska komórek z prezentacją antygeny powierzchniowego CD138+. Badania obrazowe uwidocznily ogniska osteolityczne w obrębie czaszki (RTG głowy), a także hepatosplenomegalie (rezonans magnetyczny).

W 2013 roku, podczas pierwszej wizyty w Poradni Hematologicznej, w morfologii krwi stwierdzono leukocytozę z neutrofilia $15,96 \times 10^3/\mu\text{l}$, erytrocyty (RBC, *red blood count*) w mianie $5,94 \times 10^6/\mu\text{l}$, zwiększony do 48,6% hematokryt. Poziom hemoglobiny wynosił 15,1 g/dl, płytek krwi (PLT, *platelets*) 347 G/l. Obniżone było stężenie erytropoetyny. W wykonanej immunofiksacji surowicy krwi wykazano obecność białka monoklonalnego klasy IgG, łańcuch lekki typu lambda. Stężenie białka monoklonalnego we krwi wynosiło 19,67 g/l, immunoglobuliny IgG 29,7 g/l (zakres normy 8,0–17,0 g/l), zaś wolnych łańcuchów (FLC, *free light chain*) lambda 136,0 mg/l (zakres normy 5,71–26,3 mg/l), FLC kappa/FLC lambda 0,08, w badaniu przedmiotowym nie zaobserwowano powiększenia śledziony. Na podstawie całości obrazu rozpoznano PV oraz PCM IgG lambda w stadium IA według Durie-Salomona.

W kolejnym roku pacjentka znajdowała się pod opieką innego ośrodka. Realizowała leczenie chemioterapią według schematu CTD (cyklofosamid, talidomid, deksametazon) uzyskując częściową odpowiedź (PR, *partial response*) oraz okresowo upustami krwi. W tym czasie przeżyła dwa kolejne udary niedokrwienne mózgu, mimo stosowania profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego heparyną drobnocząsteczkową. Do Kliniki we Wrocławiu powtórnie trafiła we wrześniu 2014 roku. Wówczas zgłaszała bóle kostne, ogólne osłabienie i zawroty głowy. Powtórne badanie histopatologiczne trepanobiopsji potwierdziło cechy włóknienia (MF3) z obecnością licznych skupisk nieprawidłowych megakariocytów oraz nielicznych komórek plazmatycznych. Fizycznie nie obserwowano hepato- ani splenomegalii. Progresji uległy parametry czerwonekrwinkowe — liczba RBC we krwi wynosiła $6,58 \times 10^6/\mu\text{l}$, hematokryt 52,4%, hemoglobina 15,9 g/dl. Stężenie białka monoklonalnego w surowicy wynosiło 11,69 g/l co stanowiło wzrost w stosunku do momentu oceny odpowiedzi na leczenie CTD. Kontynuowano upusty krwi co 3 miesiące, włączono hydroksykarbamid (HU, *hydroxycarbamide*) w dawce 500 mg co drugi dzień. Ze

względu na ponownie pojawiającą się splenomegalie dawkę leku zwiększono po dwóch miesiącach do 500 mg codziennie. W grudniu 2014 roku ponownie rozpoczęto terapię talidomidem, który pacjentka przyjmowała w dawce 100 mg co drugi dzień. W maju 2015 roku u chorej pojawiły się objawy nasilonej polineuropatii obwodowej wymagającej modyfikacji leczenia, w związku z czym odstawiono talidomid. W badaniach laboratoryjnych stężenie białka monoklonalnego w surowicy wzrosło do 13,44 g/l, liczba RBC wynosiła $3,42 \times 10^6/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny 11,4 g/dl, a hematokryt 34,6%. Włączono kolejną linię leczenia PCM w postaci chemioterapii według schematu Rd (lenalidomid, deksametazon). Ze względu na normalizację poziomu hemoglobiny oraz hematokrytu zaprzestano stosowania upustów krwi oraz HU. W kontrolnych badaniach wykonanych po sześciu miesiącach nie wykazano obecności białka monoklonalnego w surowicy, stężenie FLC lambda wynosił 21 mg/l, stosunek FLC kappa/FLC lambda 1,54. W badaniach obrazowych nie opisano nowych ognisk osteolitycznych ani złamań, w badaniu przedmiotowym bez zaobserwowano powiększenia śledziony. Całość obrazu sugerowała całkowitą odpowiedź na leczenie w zakresie PCM. Stwierdzono małopłytkowość w stopniu 2. według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0 występującą prawdopodobnie jako toksyczność hematologiczna leczenia. W trepanobiopsji wciąż obecne były cechy włóknienia (MF2), bez nacieku plazmocytów jednak z licznymi skupiskami komórek szeregu czerwonekrwinkowego.

Chora kontynuuje leczenie lenalidomidem z utrzymującą się stabilną małopłytkowością nie wymagającą substytucji preparatami płytkowymi ani redukcji dawki lenalidomidu. W kontrolnych badaniach nadal nie obserwuje się obecności białka monoklonalnego. Ponadto, w dalszym ciągu nie wymaga upustów krwi a także nie demonstruje incydentów naczyniowych.

Dyskusja

Jak wykazano w retrospektywnym, wielo- ośrodkowym włoskim badaniu przeprowadzonym w ośrodkach GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell' Adulto*), współwystępujące u jednego pacjenta nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego mają zazwyczaj przebieg indolentny, wolniejszy niż można się spodziewać w przypadku każdego z tych nowotworów osobno, a rokowanie jest korzystne [7]. W dotychczas opisanych przypadkach współwystępowania MPN i nowotworu

układu chłonnego oraz w przeprowadzonych analizach w większych grupach takich pacjentów ujawnia się charakterystyczna zależność czasowa — u 50% chorych rozpoznanie mieloproliferacji poprzedza wystąpienie limfoproliferacji, zaś odwrotna sytuacja występuje u 20% pacjentów. Pozostałe 30% to jednoczesne rozpoznanie takich nowotworów [8]. W opisanym drugim przypadku pacjentki obie choroby rozpoznano równocześnie, dlatego ustalenie chronologii ich rozwoju nie było możliwe. Przebieg nowotworów jest rzeczywiście wolniejszy i mniej agresywny niż można by zakładać, gdyż czas od wystąpienia pierwszych objawów do ostatecznej diagnozy wynosi 9 lat, podczas których chorej nie poddano żadnemu leczeniu, a mimo to objawy PCM nie występowały, a współwystępująca PV spowodowała tylko jednokrotne wystąpienie udaru niedokrwiennego mózgu.

Zupełnie inna była sytuacja opisanego przypadku pierwszego chorego, u którego pierwszym zdiagnozowanym nowotworem był BL. Wywiad chorobowy obejmował około 2 tygodnie, podczas których komórki chłoniaka rozprzestrzeniły się w wielu tkankach i narządach. Pacjent wymagał natychmiastowej intensywnej chemioterapii. Po roku od zakończonego leczenia rozwinęła się u niego CML, która nie powodowała żadnych objawów poza odchyleniami w badaniach laboratoryjnych. Podobnie jak w większości przypadków nowych rozpoznań, CP-CML zdiagnozowano przypadkowo [6]. Marchetti i wsp. [8] przeprowadzili analizę danych różnych grup pacjentów ze współwystępowaniem mieloproliferacji i limfoproliferacji. Wynikiem tej analizy było stwierdzenie, że u 14% pacjentów z wcześniej rozpoznany MPN rozwija się chłoniak nie-Hodgkina, przy czym nie dokonano rozróżnienia na konkretne typy chłoniaków, większość z nich określając jako „agresywne”. Najczęściej z chłoniakami współwystępowała PV. Opisany pierwszy przypadek jest przykładem wystąpienia najpierw limfoproliferacji, a później mieloproliferacji, przy czym opisany pacjent znajduje się w nielicznej grupie chorych, u których wystąpiła Ph(+) mieloproliferacja — CML. W tej samej pracy autorzy opisali grupę pacjentów z MPN, u których zdiagnozowano PCM. U większości chorych na MPN i jednocześnie PCM nie wykrywano mutacji *JAK2* V617F w komórkach linii mieloidalnej, a współwystępowanie PV było najrzadsze spośród innych mieloproliferacji. Opisana w drugim przypadku chora znajduje się w bardzo nielicznym gronie pacjentów z PV, z obecnością mutacji *JAK2* V617F i równocześnie rozpoznany PCM.

Dotychczas nie udało się znaleźć przyczyny, która wyjaśniałaby współwystępowanie u jednego chorego nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. Większość badaczy na podstawie badań molekularnych u pacjentów z MPN i przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) wskazuje, że mutacja *JAK2* V617F obecna w komórkach mieloidalnych nie występuje w komórkach linii limfoidalnej [9–13], co sugeruje, że nowotwory rozwijają się z różnych pluripotentjalnych komórek krwiotwórczych dających początek dwóm nieprawidłowym liniom komórkowym. Z jednej strony Ragupathi i wsp. [14] opisali przypadek pacjentki ze współwystępującymi PCM i CML, u której w komórkach szpiku kostnego podczas diagnozy PCM translokacja *BCR-ABL1* nie występowała, ale później u tej chorej rozwinęła się *BCR-ABL1*(+) CML. Autorzy wykluczyli zatem możliwość rozwoju obu nowotworów z jednej hematopoetycznej komórki macierzystej. Z drugiej strony niektórzy badacze jako potencjalną przyczynę ich współwystępowania u tego samego chorego wskazują proliferację prymitywnej, wspólnej dla linii mieloidalnej i limfoidalnej, komórki macierzystej szpiku [15, 16]. Jako trzecią, najrzadszą, opcję dopuszcza się hipotezę o przypadkowej koincydencji zdarzeń. W wielu badaniach udowodniono, że obecność mutacji *JAK2* V617F u pacjentów, zwłaszcza płci męskiej, z rozpoznany MPN zwiększa ryzyko wystąpienia innych nowotworów. Dotyczy to przede wszystkim nowotworów litych, ale także chłoniaków [8, 9, 17].

W przypadku pierwszego pacjenta, biorąc pod uwagę chronologię rozwoju dwóch nowotworów hematologicznych, można brać pod uwagę rozwój CML jako nowotworu wtórnego i wpływ wielolekowej, intensywnej chemioterapii na komórki krwiotwórcze szpiku. W opracowaniach dotyczących współwystępowania nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego uwagę zwraca się głównie na wpływ leczenia mieloproliferacji na rozwój limfoproliferacji. Ruksolitynib (inhibitor *JAK1/2* stosowany w leczeniu PMF i opornych postaci PV) oraz inhibitory kinaz tyrozynowych stosowane w leczeniu CML zwiększają ryzyko wystąpienia przede wszystkim chłoniaków nie-Hodgkina wywodzących się z linii limfocytów B CD19+ w porównaniu z chorymi nieleczonymi tymi substancjami [18, 19]. Rozwój *BCR/ABL1*(+) CML jako nowotworu wtórnego po leczeniu nowotworu z limfocytów B opisał Aguiar [20]. Większość z 33 pacjentów, u których później zdiagnozowano CML, była leczona z powodu chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem chemioterapii z radioterapią lub

bez niej. Mediana czasu od zakończenia leczenia wcześniejszego nowotworu do diagnozy CML wynosiła 35 miesięcy (24–148 mies.). Wykazano związek między stosowaniem środków alkilujących i inhibitorów topoisomerazy II z wyższym ryzykiem wystąpienia CML. Środki te wykazują zwiększoną zdolność do indukowania uszkodzeń podwójnej nici DNA, co może skutkować powstaniem na przykład translokacji genów *BCR* i *ABL1* charakterystycznej dla CML. Opisany drugi przypadek pacjenta, u którego CML zdiagnozowano po 12 miesiącach od zakończenia chemioterapii, wydaje się nie należeć do grupy, w których CML jest traktowana jako nowotwór wtórny. Czas do rozwoju nowotworu wtórnego jest w tym przypadku zbyt krótki, choć nie można do końca wykluczyć takiej możliwości. Inną przyczyną wystąpienia MPN tak krótko po leczeniu nowotworu układu chłonnego może być osobnicza genetyczna predyspozycja do rozwoju nowotworów hematologicznych lub wrażliwość na onkogenne działanie wcześniej stosowanych chemioterapeutyków. W badaniach nad skłonnością do występowania wielu nowotworów u jednego pacjenta wykazano, że różne warianty onkogenów (np. *p53*, *VHL*) oraz polimorfizmów pojedynczych nukleotydów SNP (*single nucleotide polymorphisms*) są skojarzone z wyższym ryzykiem rozwoju kilku pierwotnych nowotworów u tego samego chorego. Związek ten jest szczególnie zauważalny w odniesieniu do wariantu rs2736100_C genu dla odwrotnej transkryptazy telomerowej (*TERT*) — obecność w genomie pacjenta tego wariantu warunkuje dużą podatność na MPN, nowotwory limfoidalne oraz nowotwory lite [21–23]. Niemniej nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań genetycznych służących wykryciu tych skłonności u przedstawionych w niniejszym artykule pacjentów.

Leczenie chorych ze współwystępującymi mieloproliferacją i limfoproliferacją jest wyzwaniem dla hematologów. W przypadku współwystępowania PCM i Ph(–) mieloproliferacji zazwyczaj przyjmuje się strategię intensywnego leczenia PCM, z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) włącznie, natomiast mieloproliferacja pozostaje pod obserwacją. Na podstawie kilku wcześniej opisanych przypadków współwystępowania PCM i Ph(–) MPN zaobserwowano, że leki stosowane w leczeniu PCM wpływają korzystnie także na nowotwór mieloidalny — najistotniejsza zależność występuje w przypadku melfalanu, a także schematu chemioterapii złożonej z winkrystyny, cyklofosfamidu, melfalanu i prednizonu [24, 25].

Ponadto leki z grupy immunomodulujących stosowanych w leczeniu PCM, tj. talidomid, lenalidomid i pomalidomid, wykazują korzystne działanie w MPN i mogą być rozważane jako opcja terapeutyczna u chorych na oba nowotwory [26–28]. Przytoczony przypadek drugiej chorej pokazuje, że leczenie pacjentów ze współwystępującymi nowotworami układów krwiotwórczego i chłonnego przysparza wielu trudności. Po początkowym leczeniu według schematu CTD u tej chorej nie uzyskano kontroli ani nad PCM, ani nad PV. Późniejsza terapia talidomidem przyniosła za sobą działania niepożądane, które wymagały odstawienia tego leku, dopiero zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wykazało skuteczność zarówno wobec PCM, jak i PV oraz uniezależnienie się pacjentki od uciążliwych regularnych upustów krwi.

Podsumowanie

Współwystępujące u jednego chorego nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego, mimo powiększającej się grupy pacjentów dotkniętych tymi dwoma schorzeniami, nadal stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Niezbędne są dalsze wielośrodkowe badania w celu ustalenia patogenez, epidemiologii i rokowania, a przede wszystkim wytycznych dotyczących leczenia w takich przypadkach. Badania genetyczne i molekularne służące wyjaśnieniu współwystępowania dwóch nowotworów szpiku u tego samego chorego mogą dostarczyć cennych informacji na temat rozwoju mieloproliferacji i limfoproliferacji także w ogólnej populacji osób z chorobami hematologicznymi, bez współistnienia tych dwóch stanów.

Konflikt interesów

Autorzy pracy nie wskazują konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther.* 2017; 8: 11–29, doi: [10.2147/AHMT.S94170](https://doi.org/10.2147/AHMT.S94170), indexed in Pubmed: [28096698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096698/).
2. Grimm KE, O'Malley DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 38: 6–10, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014), indexed in Pubmed: [30380402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380402/).
3. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv41–iv51, doi: [10.1093/annonc/mdx219](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219).
4. Castella M, Fernández de Larrea C, Martín-Antonio B. Immunotherapy: a novel era of promising treatments for multiple

- myeloma. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11), doi: [10.3390/ijms19113613](https://doi.org/10.3390/ijms19113613), indexed in Pubmed: [30445802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445802/).
5. Nangalia J, Green AR, Nangalia J, et al. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Blood.* 2017; 130(23): 2475–2483, doi: [10.1182/blood-2017-06-782037](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-782037), indexed in Pubmed: [29212804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212804/).
 6. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer.* 2003; 98(3): 437–457, doi: [10.1002/cncr.11520](https://doi.org/10.1002/cncr.11520), indexed in Pubmed: [12879460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12879460/).
 7. Laurenti L, Tarnani M, Nichele I, et al. The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: a retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am J Hematol.* 2011; 86(12): 1007–1012, doi: [10.1002/ajh.22171](https://doi.org/10.1002/ajh.22171), indexed in Pubmed: [21953617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953617/).
 8. Marchetti M, Carobbio A, Capitoni E, et al. Lymphoproliferative disorders in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: a systematic review. *Am J Hematol.* 2018; 93(5): 698–703, doi: [10.1002/ajh.25049](https://doi.org/10.1002/ajh.25049), indexed in Pubmed: [29377227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377227/).
 9. Trifa AP, Cucuianu A, Popp RA, et al. Concomitant myeloproliferative and lymphoid neoplasms in two patients positive for JAK2 V617F mutation. Case report and literature review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30(Suppl 1): 120–123, doi: [10.1007/s12288-013-0281-0](https://doi.org/10.1007/s12288-013-0281-0), indexed in Pubmed: [25332555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332555/).
 10. Crescenzi B, Sacchi S, Marasca R, et al. Distinct genomic events in the myeloid and lymphoid lineages in simultaneous presentation of chronic myeloid leukemia and B-chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2002; 16(5): 955–956, doi: [10.1038/sj.leu.2402490](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402490), indexed in Pubmed: [11986962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986962/).
 11. D'Arena G, Gemei M, Luciano L, et al. Chronic lymphocytic leukemia after chronic myeloid leukemia in the same patient: two different genomic events and a common treatment? *J Clin Oncol.* 2012; 30(32): e327–e330, doi: [10.1200/JCO.2012.42.6767](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.6767), indexed in Pubmed: [23008321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008321/).
 12. Henry L, Carillo S, Jourdan E, et al. Association of essential thrombocythemia and chronic lymphocytic leukemia: absence of the V617F JAK2 mutation in the lymphoid compartment. *Am J Hematol.* 2007; 82(6): 500–501, doi: [10.1002/ajh.20870](https://doi.org/10.1002/ajh.20870), indexed in Pubmed: [17301972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17301972/).
 13. Swierczek S, Nausova J, Jelinek J, et al. Concomitant JAK2 V617F-positive polycythemia vera and B-cell chronic lymphocytic leukemia in three patients originating from two separate hematopoietic stem cells. *Am J Hematol.* 2013; 88(2): 157–158, doi: [10.1002/ajh.23362](https://doi.org/10.1002/ajh.23362), indexed in Pubmed: [23280542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280542/).
 14. Ragupathi L, Najfeld V, Chari A, et al. A case report of chronic myelogenous leukemia in a patient with multiple myeloma and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13(2): 175–179, doi: [10.1016/j.cml.2012.09.010](https://doi.org/10.1016/j.cml.2012.09.010), indexed in Pubmed: [23168212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168212/).
 15. Wang X, Prakash S, Lu M, et al. Spleens of myelofibrosis patients contain malignant hematopoietic stem cells. *J Clin Invest.* 2012; 122(11): 3888–3899, doi: [10.1172/JCI64397](https://doi.org/10.1172/JCI64397), indexed in Pubmed: [23023702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023702/).
 16. Tabaczewski P, Nadesan S, Lim HS. Zap-70 positive chronic lymphocytic leukemia co-existing with Jak 2 V617F positive essential thrombocytopenia: a common defective stem cell? *Leuk Res.* 2009; 33(6): 854–855.
 17. Korkmaz S, Kulakoglu S, Gorkem H, et al. Coexistence of chronic lymphocytic leukemia and polycythemia vera: a case report and review of the literature. *Ann Saudi Med.* 2016; 36(5): 364–366, doi: [10.5144/0256-4947.2016.364](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.364), indexed in Pubmed: [27710990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27710990/).
 18. Miranda MB, Lauseker M, Kraus MP, et al. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV. *Leukemia.* 2016; 30(6): 1255–1262, doi: [10.1038/leu.2016.20](https://doi.org/10.1038/leu.2016.20), indexed in Pubmed: [26859076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859076/).
 19. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood.* 2018; 132(7): 694–706, doi: [10.1182/blood-2017-10-810739](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-810739), indexed in Pubmed: [29907599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907599/).
 20. Aguiar RC. Therapy-related chronic myeloid leukemia: an epidemiological, clinical and pathogenetic appraisal. *Leuk Lymphoma.* 1998; 29(1-2): 17–26, doi: [10.3109/10428199809058378](https://doi.org/10.3109/10428199809058378), indexed in Pubmed: [9638972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9638972/).
 21. Berndt SI, Camp NJ, Skibola CF, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2016; 7: 10933, doi: [10.1038/ncomms10933](https://doi.org/10.1038/ncomms10933), indexed in Pubmed: [26956414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956414/).
 22. Krahling T, Balassa K, Kiss KP, et al. Co-occurrence of myeloproliferative neoplasms and solid tumors is attributed to a synergism between cytoreductive therapy and the common TERT polymorphism rs2736100. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(1): 98–104, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-15-0805](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0805), indexed in Pubmed: [26487696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26487696/).
 23. Park SL, Caberto CP, Lin Yi, et al. Association of cancer susceptibility variants with risk of multiple primary cancers: The population architecture using genomics and epidemiology study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(11): 2568–2578, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-14-0129](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0129), indexed in Pubmed: [25139936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139936/).
 24. Meerkin D, Ashkenazi Y, Gottschalk-Sabag S, et al. Plasma cell dyscrasia with marrow fibrosis. A reversible syndrome mimicking agnogenic myeloid metaplasia. *Cancer.* 1994; 73(3): 625–628, indexed in Pubmed: [8299083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8299083/).
 25. Malhotra J, Kremyanskaya M, Schorr E, et al. Coexistence of myeloproliferative neoplasm and plasma-cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14(1): 31–36, doi: [10.1016/j.cml.2013.09.015](https://doi.org/10.1016/j.cml.2013.09.015), indexed in Pubmed: [24220620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220620/).
 26. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshoury T, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4760–4766, doi: [10.1200/JCO.2009.22.6548](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6548), indexed in Pubmed: [19720904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720904/).
 27. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia.* 2007; 21(8): 1827–1828, doi: [10.1038/sj.leu.2404711](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404711), indexed in Pubmed: [17460705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460705/).
 28. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(3): 424–431, doi: [10.1200/JCO.2004.08.160](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.160), indexed in Pubmed: [14752066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752066/).