

Súbežná bilineárna hematologická malignita u pediatrického pacienta – kazuistika

MUDr. Kristína Horváthová¹, MUDr. Helena Fillová¹, MUDr. Ivana Fedoráková¹, MUDr. Michal Šprlák¹, MUDr. Júlia Horáková, PhD.²

¹Klinika pediatickej onkológie a hematológie SZU, DFNSP Banská Bystrica

²Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH Bratislava

Úvod: Dve naraz prebiehajúce hematologické malignity u jedného pacienta sú mimoriadne raritné, o to viac, ak ide o detského pacienta. Liečba takýchto pacientov je nesmierne náročná, štandardizované liečebné protokoly neexistujú a celkové prežívanie týchto pacientov je všeobecne nižšie v porovnaní s pacientami s jednou malignitou.

Prípad: V kazuistike opisujeme prípad 10-ročného chlapca so súbežne prebiehajúcim T-lymfoblastovým lymfómom a akútnou myeloblastovou leukémiou. U pacienta bola podávaná chemoterapia spolu s cieľovou liečbou, na ktorej dosiahol kompletnú remisiu oboch ochorení a následne úspešne absolvoval alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek.

Záver: Vďaka použitiu kombinácie chemoterapie, cieľovej liečby a alogénnej transplantácie kostnej drene je pacient už 5 rokov v kompletnej remisii.

Kľúčové slová: súbežná malignita, akútna myeloidná leukémia, T-lymfoblastový lymfóm, FLT3-ITD, sorafenib

Simultaneous bi-lineage hematological malignancy in pediatric patient – case report

Introduction: Two concurrent hematological malignancies of one patient are extremely rare, even more so if the patient is a child. The treatment of such patients is extremely difficult, there are no standardized treatment protocols for them, and their overall survival is generally lower compared to patients with a single malignancy.

Case: In the case report, we describe the case of a 10-year-old boy with synchronous dual hematological malignancy - T-lymphoblastic lymphoma and acute myeloblastic leukemia. By using chemotherapy together with targeted treatment, we managed to achieve a complete remission of both diseases of patient and subsequently he successfully underwent an allogeneic hematopoietic cell transplant.

Conclusion: With the use of a combination of chemotherapy, targeted treatment and allogeneic bone marrow transplantation the patient achieved and has been in complete remission for 5 years.

Key words: simultaneous malignancy, acute myeloblastic leukemia, T-lymphoblastic lymphoma, FLT3-ITD, sorafenib

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(5):332-334

Úvod

Súbežný výskyt viac ako jednej hematologickej malignity u pacienta je mimoriadne zriedkavý, čo môže predstavovať diagnostickú aj terapeutickú výzvu. Prognóza pacientov s bilineárnou hematologickou malignitou je horšia v porovnaní s pacientami liečenými len na jedno z uvedených ochorení a pre týchto pacientov nie sú dostupné žiadne štandardizované liečebné protokoly. V literatúre sú opisované prípady súčasného výskytu niektorých onkologických ochorení, napríklad nádorov gastrointestinálneho traktu a pľúc u pacientov po liečbe hematologickej malignity. Súbežné hematologické malignity u predtým neliečeného pacienta sa považujú za veľmi raritné hlavne u pediatrických pacientov. Alogénna transplantácia krvotvorných buniek môže zlepšiť ich prežívanie (1, 6). Fu et al. (6) vo svojej práci z roku 2018 prináša prehľad všetkých publikovaných

pacientov z databázy PubMed so súbežným výskytom lymfómu a myeloidnej leukémie v rokoch 1976-2018. Celkovo ide o 24 pacientov, z toho dvaja pediatrickí pacienti s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) a T-lymfoblastovým lymfómom (T-LBL). Medián prežívania týchto pacientov bol 15 mesiacov.

U detského pacienta opisovaného v tejto kazuistike bola diagnostikovaná duálna malignita AML typu M2, s pozitívnou mutáciou FLT3-ITD (Internal tandem duplication of FMS-related tyrosine kinase 3) a T-LBL.

AML tvorí približne 25 % zo všetkých leukémií u pediatrických pacientov. Napriek pomerne nízkemu výskytu ochorenia je liečba týchto pacientov pre zlú prognózu veľakrát výzvou. V posledných dekádach došlo k výraznému zlepšeniu prežívania detských pacientov s AML, najmä vďaka zintenzívneniu liečebných režimov, zlepšeniu podpornej starostli-

vosti a v neposlednom rade pre presnejšiu stratifikáciu pacientov. Celkové prežívanie týchto pacientov však nepresahuje 70 %, s rizikom relapsu približne 25 – 35 % (2). Stále sa rozširujúce možnosti genetickej diagnostiky nám pomáhajú lepšie pochopiť biologickú a molekulárnu podstatu AML, čo umožňuje lepšiu stratifikáciu pacientov, rozvíja možnosti použitia cieľovej liečby a zvyšuje prežívanie pacientov (3). Mutácia v FLT3-ITD géne je jedna z najčastejších somatických mutácií u pacientov s AML a u detských pacientov sa vyskytuje v 10 – 30 % prípadov. Vo všeobecnosti je asociovaná so zlou prognózou, najmä u pacientov s postihnutím oboch aliel, alebo s veľkou alelickou záťažou (pomer variantnej alely k normálnej alele). Rovnako významne ovplyvňuje prognózu pacienta výskyt ďalších pridružených mutácií (napr. mutácia WT1 alebo NUP98::NSD1 fúzia) (4). Najnovšie štúdie naznačujú, že pridanie

FLT3 inhibítorov (napríklad sorafenibu) k štandardnej liečbe môže zlepšiť prežívanie u časti pacientov s FLT3-ITD mutáciou (5).

Lymfoblastový lymfóm (LBL) je druhý najčastejšie sa vyskytujúci typ non-Hodgkinových lymfómov (NHL) u detí, adolescentov a mladých dospelých. Tvorí približne 25 – 35 % všetkých prípadov, z čoho 70 – 80 % zodpovedá T-LBL a 20 – 30 % predstavuje prekursorový B-lymfoblastový lymfóm (pB-LBL). Celkové prežívanie pacientov s LBL prevyšuje 80 %, avšak v prípade relapsu alebo refraktérneho ochorenia je prognóza nepriaznivá. Liečebná stratégia je vo všeobecnosti veľmi podobná liečbe ALL. V súčasnosti je snaha o lepšie pochopenie biologickej podstaty LBL, identifikáciu molekulárnych prognostických faktorov, zlepšenie stratifikácie na základe rizikovosti pacienta a objavenie nových možností liečby. Toto by malo viesť k zlepšeniu prežívania pacientov, prevencii relapsu a k zníženiu akútnej aj dlhodobej toxicity liečby (7).

Kazuistika

V kazuistike opisujeme prípad pediatrického pacienta s diagnostikovanou súbežnou bilineárnou hematologickou malignitou – AML a T-LBL. Ide o chlapca, ktorý mal v čase diagnózy 10 rokov, v predchorobí pacienta neboli prítomné významnejšie zdravotné riziká a ochorenia. Bol hospitalizovaný s 2-týždňovou anamnézou respiračného infektu, ktorý sa krátkodobo zlepšil po antibiotickej liečbe. Posledné tri dni pred hospitalizáciou opisoval zvýšenú únavu a bolesti na hrudníku – najmä v prekordiu. Pri prijatí vyžadoval pre desaturácie oxygenoterapiu cestou kyslíkových okuliarov s prietokom 3L/min a vyhľadával ortopnoickú polohu. Na vstupnom RTG pľúc bolo prítomné zatienenie ľavého pľúcneho pola v rozsahu celého dolného pľúcneho laloku a rozšírený tieň mediastína. Ultrasonograficky bol verifikovaný ľavostranný pleurálny výpotok a perikardiálny výpotok. Následne bolo pacientovi realizované CT angiografické vyšetrenie hrudníka s nálezom rozsiahleho tumorózneho infiltrátu predného mediastína, so zavzatím cievnych štruktúr, s miernym postkontrastným vysyco-

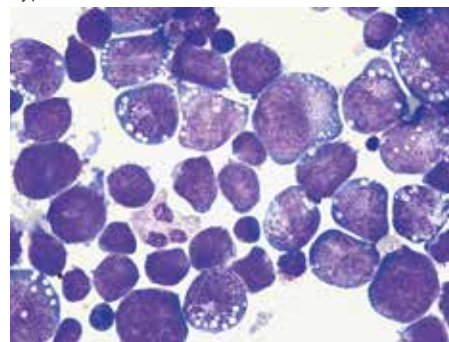
vaním. V krvnom obraze bola prítomná mierna leukocytóza neutrofiliiou, bez nálezu anémie alebo trombocytopenie. Vnútorne prostredie bolo v norme. V biochemických parametroch bola zvýšená kyselina močová, NT-proBNP a vysoká laktátdehydrogenáza. Koagulácia bez významnejších posunov. Terapeutickou punkciou pleurálneho výpotku bolo odsatých vyše 900 ml tmavožltej tekutiny. Cytomorfologický nález z pleurálneho výpotku by mohol zodpovedať lymfoblastovému lymfómu (obrázok 1). U pacienta bolo doplnené vstupné PET/CT vyšetrenie a MR vyšetrenie mozgu. Po realizácii stagingových vyšetrení bola u pacienta z vitálnej indikácie začatá predfáza podľa protokolu NHL-BFM Registry 2012 (prednizón a intratekálny metotrexát) s adekvátnou podpornou liečbou (hyperhydratácia, rasburikáza) a prísnyim sledovaním parametrov vnútorného prostredia.

Výsledok prietokovej cytometrie z pleurálneho výpotku potvrdil prítomnosť blastových buniek charakteru T-LBL, nezrelého fenotypu (59 %), neskôr bola molekulárno-geneticky potvrdená klonálna prestavba na úrovni TCRG a TCRD génov. V pleurálnom výpotku bolo zachytených aj 29 % atypických myeloidných buniek. Na PET/CT boli viditeľné rozsiahle FDG-avidné infiltráty nadbránične aj podbránične a infiltrácia kostnej drene (obrázok 2). Vyšetrenie kostnej drene preukázalo 0,6 % infiltráciu T-LBL, prekvapivým nálezom však bola rozsiahla infiltrácia bunkami charakteru AML – M2 (49 % podľa prietokovej cytometrie) (obrázok 3), s geneticky dokázanou FLT3-ITD mutáciou s alelickou záťažou 1,2.

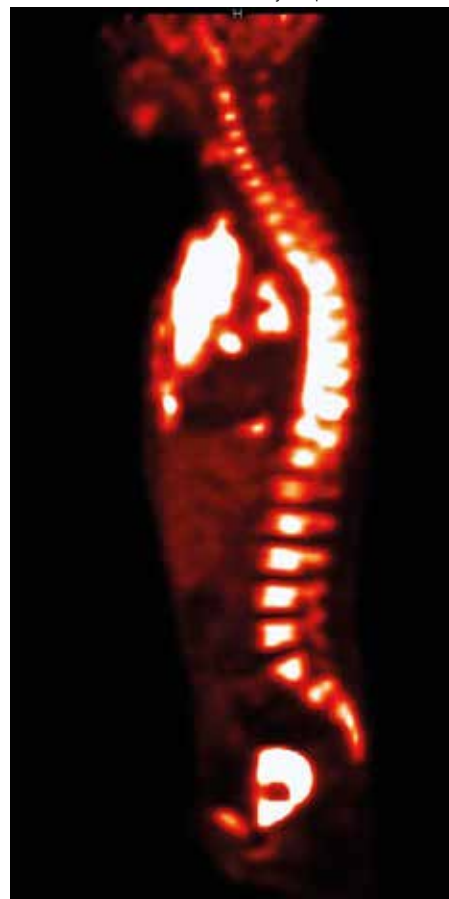
V ďalšom priebehu došlo k rýchlemu zhoršovaniu klinického stavu, s rozvojom bolestí kostí v kombinácii s pancytopeniou v krvnom obraze. U pacienta bola preto zmenená liečebná stratégia s podaním prvého bloku chemoterapie podľa protokolu AML-BFM 2012 – vysokorizikové rameno, spolu s FLT3 inhibítorom sorafenibom. Následne bol zaznamenaný klinický efekt, rovnako aj zmenšenie mediastinálnej masy.

Deň 28 bola potvrdená kompletná remisia AML, bez záchytu FLT3-ITD mutácie. Pacient pokračoval v protokolárnej liečbe v kombinácii s FLT3 inhibítorom.

Obrázok 1. Bunky AML-M2 a T-LBL v pleurálnom výpotku



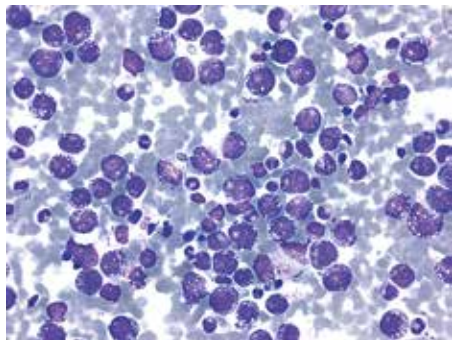
Obrázok 2. Vstupné PET/CT vyšetrenie – rozsiahly FDG-avidný infiltrát horného a dolného mediastína zasahujúci do jugula a ľavej supraklavikuly, s infiltráciou pleury bilaterálne a bránice vľavo. Retrokrurálna, periocekálna FDG-avidná lymfadenopatia. Kompletná vysoko FDG-avidná infiltrácia kostnej drene axiálneho skeletu a väčšej časti zachyteného apendikulárneho skeletu. Fluidotorax a hydroperikard.



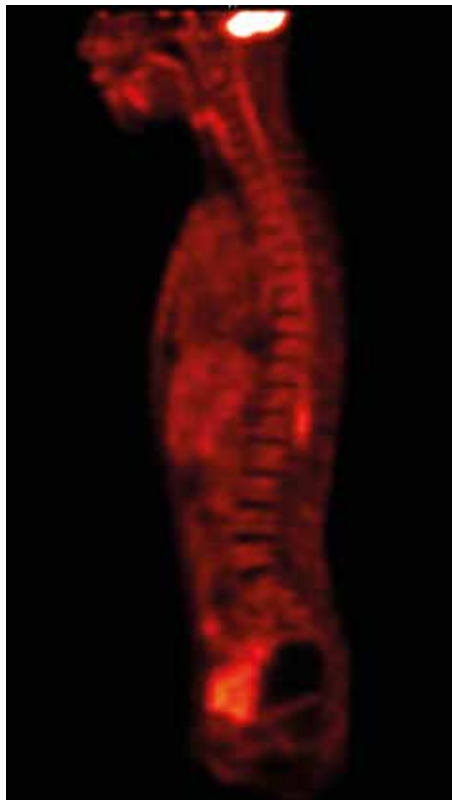
Pred tretím blokom chemoterapie bolo realizované kontrolné PET/CT vyšetrenie s nálezom významnej až úplnej morfometabolickej regresie v iníciaľne postihnutých lokalitách, Deauville skóre 2-3 (obrázok 4). V kostnej dreni pretrvávajú kompletná remisia AML.

Po dosiahnutí kompletnej remisie pacient absolvoval alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek, s primeraným

Obrázok 3. Bunky charakteru AML-M2 v kostnej dreni



Obrázok 4. Kontrolné PET/CT vyšetrenie – významná až úplná morfológická a úplná metabolická regresia iniciálne popisovanej lymfadenopatie v dolných etážach krku, supraklavikulárne a v celom rozsahu mediastína a pľúcnych hilov. Hranične FDG-avidná tkanivová štruktúra v prednom mediastíne, ktorá môže zodpovedať rezíduu tumorózneho infiltrátu alebo reaktivovanému týmu. Deauville skóre 2-3. Úplná regresia infiltrátov pleury a perikardu a infiltrácie sleziny. Úplná metabolická regresia difúzne infiltrovanej kostnej drene v celom zobrazenom rozsahu.



prihobením štepu a bez závažných prejavov reakcie štepu voči hostiteľovi. Odo dňa + 100 po transplantácii pokračoval v užívaní sorafenibu, celkovo jeden rok. Aktuálne je pacient päť rokov po transplantácii v pretrvávajúcej prvej kompletnej remisii.

Diskusia

Pre pacientov so súbežnou hematologickou malignitou neexistujú vzhľadom na ich zriedkavý výskyt žiadne štandardizované liečebné protokoly. Títo pacienti majú horšiu prognózu v porovnaní s pacientami s jednou malignitou. Náš pacient mal súčasne diagnostikovaný T-LBL a AML, bol liečený podľa liečebného protokolu pre pacientov s AML spolu v kombinácii s FLT3 inhibítorom. Tento postup mal dobrý efekt a pacient dosiahol kompletnú remisiu oboch ochorení.

Pediatrickí pacienti s FLT3-ITD mutáciou a alelickým pomerom viac ako 0,4 majú veľmi zlú prognózu s preživaním približne 25 – 30 %. Prežívanie týchto pacientov môže zlepšiť alogénna transplantácia krvotvorných buniek, ktorú absolvoval aj náš pacient, pričom v literatúre je udávané zlepšenie prežívania na 50 – 65 %. Títo pacienti môžu benefitovať aj so súbežnej liečby FLT3 inhibítorom. V prípade nášho pacienta sme sa priklonili k použitiu sorafenibu počas indukcie a aj ako udržiavaciu liečbu. Sorafenib zabraňuje proliferácii nádorových buniek a angiogénne prostredníctvom ovplyvnenia početných serín/treonínových a tyrozínových kináz (RAF1, BRAF, VEGFR 1,2,3, PDGFR, KIT, FLT3, FGFR1 a RET) v niekoľkých onkogénnych signálnych dráhach. V štúdiu uverejnenej v The Journal of Clinical Oncology v roku 2022 sa uvádza, že použitie sorafenibu u det-ských pacientov s FLT3-ITD pozitívnou AML počas indukcie a ako udržiavacej liečby po alogénnej transplantácii viedlo k výraznému zlepšeniu prežívania bez udalosti, rizika relapsu a prežívaniu bez ochorenia (8, 9).

Záver

Liečba pacienta so súbežnou bilineárnou hematologickou malignitou môže byť výzvou. Vďaka najnovším vedeckým poznatkom a najmä vďaka multidisciplinárnej spolupráci sa nám podarilo skombinovať protokolárnu a cieleňú liečbu a následne pacient úspešne absolvoval alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek. Vzhľadom na veľmi raritný vý-

skyt takýchto ochorení nie je predpoklad vzniku štandardizovanej liečby, preto pre úspešný manažment pacienta zostáva nevyhnutnosťou zdieľanie skúseností medzi jednotlivými pracoviskami a tak tiež medzinárodná spolupráca.

Vyhlasujem, že nemám žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

- Haddad RY, Attri N, Kawar Y. Double Hematological Malignancy: An Unusual Presentation in Three Cases. *Blood*. 2008;112(11):5294.
- Lonetti A, Pession A, Masetti R. Targeted Therapies for Pediatric AML: Gaps and Perspective. *Front. Pediatr.* 2019;7:463.
- Tosic N, Marjanovic I, Lazic J. Pediatric acute myeloid leukemia: Insight into genetic landscape and novel targeted approaches. *Biochem. Pharm.* 2023;215:115705.
- PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Acute Myeloid Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [Online] Available at: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq>. Accessed <12.11.2024>.
- Antoniou E, Puschnig A, Hoffmeister LM, et al. Characteristics of FLT3-ITD and Efficacy of Sorafenib Treatment in Pediatric AML: A Report from AML-BFM Study Group. *Blood*. 2023;142:4217-4218.
- Fu X, Shang Y, Zhang L, et al. Analyses and treatment of simultaneous bi-lineage malignancies of myeloid leukemia and lymphoma: Two case reports and a literature review. *Oncology letters*, 2018; 16(5):6624-6632.
- Temple WC, Mueller S, Hermiston ML, et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2023;36(1):101449.
- Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(18):2023-2035.
- Gong L, Giacomini MM, Giacomini C, et al. PharmGKB summary: Sorafenib Pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Jun;27(6):240-246.

MUDr. Kristína Horváthová

Klínika pediatickej onkológie a hematológie SZU DFNSP Banská Bystrica
Nám. L. Svobodu 4, 974 09, Banská Bystrica
kristina.horvathova@dfnbb.sk

