

# Spontánní remise akutní myeloidní leukemie – klinické případy jednoho centra

## Spontaneous Remission of Acute Myeloid Leukemia – a Single Center Case Reports

Pachner M., Vokurka S., Koza V., Svoboda T., Hrabětová M., Jindra P., Lysák D., Vozobulová V., Schützová M., Karas M.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

### Souhrn

**Východiska:** Akutní myeloidní leukemie je maligní onemocnění charakterizované klonální expanzí nezralých buněk krvetvorby – myeloblastů – v kostní dřeni. Léčba s využitím intenzivní chemoterapie u pacientů ve vyšším věku (nad 60 let) má však neuspokojivé výsledky. Do popředí zde vystupuje léčba konzervativní zahrnující náhradu deficitu trombocytů a erytrocytů transfuzemi a léčbu infekčních komplikací. Může být zvažována také léčba hypometylujícími látkami (azacytidine, decitabine). **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je popis fenoménu „spontánní remise“, o kterém v české literatuře dosud nebylo pojednááno. Uvádíme dvě kazuistiky z našeho centra, kdy pacienti splnili kritéria diagnózy akutní myeloidní leukemie, nebyli léčeni chemoterapií, a přesto došlo k remisi, resp. přechodné regresi základního onemocnění. **Závěr:** Základní mechanismy spontánní remise akutní myeloidní leukemie zůstávají nejasné, ale předpokládá se vztah k předchozím aplikacím krevních transfuzí nebo proběhlé těžké systémové infekci, kdy podíl na efektu mohou mít protilátky dárce obsažené v podávaných transfuzích nebo indukovaná silná imunitní odpověď, např. po sepsi.

### Klíčová slova

remise spontánní – leukemie myeloidní akutní – sepsis – infekce – cytologie – erytrocyty – transfuze – cytogenetika

### Summary

**Background:** Acute myeloid leukemia is a malignant disease characterized by clonal expansion of immature hematopoietic cells – myeloblasts – in the bone marrow. Intensive chemotherapy treatment in elderly patients (over 60) has disappointing results. In these patients, conservative treatment, including compensation of deficiency of red blood cells and platelets by transfusions and treatment of infectious complications is recommended. Also, relatively new treatment with hypomethyl agents (azacytidine, decitabine) could be used. **Design:** The idea of this article is to present a 'spontaneous remission' phenomenon, which has not been published in Czech literature yet. In this article, we present 2 case studies of our patients who were diagnosed with acute myeloid leukemia, were not treated with chemotherapy and spontaneously reached remission of acute myeloid leukemia. **Conclusion:** The mechanisms of the spontaneous remission remain unclear, but we assume positive effect of a severe systemic infection or previous applications of blood transfusions. Antibodies in blood transfusions and a strong immune response to sepsis may have contributed to spontaneous remission.

### Key words

spontaneous remission – acute myeloid leukemia – sepsis – infection – cytology – erythrocyte transfusion – cytogenetics

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Martin Pachner

Hematologicko-onkologické oddělení

FN Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: pachnerm@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 3. 2012

Přijato/Accepted: 20. 2. 2013

## Úvod

Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligní onemocnění krvetvorby, které vzniká maligní transformací hematopoetické buňky. Vytváří se klonální nezralé elementy – blasty, které již nejsou schopné další diferenciaci a jejich proliferace se zcela vymyká autoregulačním mechanismům. Dochází tak ke kumulaci těchto elementů v kostní dřeni a k jejich vyplavování do periferní krve. Zásadní význam pro patogenezi AML mají genetické změny, chromozomální aberace (prokazatelné cytogenetickým vyšetřením), na jejichž podkladě vznikají fúzní geny, které jsou součástí transkripčních faktorů. Výsledkem je deregulace vývoje krvetvorné buňky a vznik leukemie. Diagnostická kritéria AML a jednotlivých podskupin včetně prognostických znaků jsou definována podle kritérií aktuální WHO klasifikace nádorů hematopoézy [1,2].

Intenzivní léčba AML zahrnuje ve svém úvodu indukční chemoterapii využívající kombinaci cytosinarabosidu (Ara-C) a antracyklinů s cílem navodit kompletní remisi nemoci, tj. potlačit leukemickou populaci pod hranici morfologické detekce a dosáhnout regenerace fyziologické krvetvorby. Další fázi léčby pak představuje doplnění několika cyklů chemoterapie s vysokými dávkami Ara-C a v řadě případů pak podle individuální rizikovosti také alogenní transplantace krvetvorných buněk. Takto intenzivní léčba pacientů ve vyšším věku (nad 60 let) je však poměrně riziková a má neuspokojivé výsledky z důvodu nižší tolerance intenzivní chemoterapie a současně také z důvodů vyšší rezistence AML na podávaná cytostatika [2]. Pro starší pacienty s AML s myelodysplastickými změnami, pro které není vhodná léčba intenzivní vysokodávkovanou chemoterapií, existuje poměrně nová léčba hypometylačními látkami (azacytidine, decitabine). Paliativní terapie pak sestává z nízkých dávek cytarabinu, cytoredukční léčby hydroxyureou a komplexní podpůrné péče [3].

V dostupné zahraniční literatuře byl již opakovaně popsán fenomén tzv. spontánní remise (SR) AML, kdy u pacientů, kteří nebyli léčeni chemoterapií (např. z důvodu věku, přidružených nemocí, celkově nepříznivého stavu), došlo

k spontánní regresi a vymizení blastů z periferní krve i kostní dřeni. SR má obvykle krátké trvání (v průměru 7,7 měsíce) a byly zdokumentovány dokonce i kompletní cytogenetické remise [4].

Z důvodu zajímavosti tématu a jeho absence v české literatuře jsme se rozhodli ověřit případy výskytu spontánních remisí AML u pacientů našeho pracoviště během posledních pěti let. V období 2006–2010 bylo na našem pracovišti diagnostikováno 268 pacientů s AML, z nichž 61 nepodstoupilo intenzivní léčbu chemoterapií. Ze skupiny těchto 61 konzervativně léčených pacientů popisujeme následující případy.

### Případ 1

66letá pacientka M. H. po parciální resekci levého prsu s exenterací axily pro karcinom v roce 2005, s následně podstupenou aktinoterapií a hormonální léčbou (anastrozol, pak exemestan pro suspektní metastázy do skeletu, které se však nepotvrdily, pacientka od operace v kompletní remisi karcinomu prsu), léčená pro arteriální hypertenzi a stav po infarktu myokardu s nestabilní anginou pectoris, byla odeslána na naše pracoviště v květnu 2009 pro leukopenii – leukocyty  $1,8 \times 10^9/l$  (10 % blasty), mírnou anémii – hemoglobin 114 g/l, trombocyty  $230 \times 10^9/l$ . V aspirátu kostní dřeni byla zastižena 75% infiltrace myeloidními blasty (peroxidáza pozitivní) s expresí antigenů CD 34, 71, 117. Cytogeneticky byly prokázány komplexní změny s klonálním vývojem, metodikou FISH v 80 % interfázních jader trizomie *MLL* (Mixed-Lineage Leukemia) genu. Vyšetření molekulárně genetické nebylo provedeno (biologický materiál pro vyšetření již není k dispozici). S ohledem na věk, celkový stav a přidružená onemocnění byla indikována symptomatická léčba. V následném období pěti měsíců v 6–10/2009 docházela pacientka na pravidelné kontroly a hodnoty krevního obrazu se pohybovaly v rozmezí: leukocyty  $1,0\text{--}3,4 \times 10^9/l$ , hemoglobin 85–115 g/l, trombocyty  $187\text{--}200 \times 10^9/l$  a ke korekcím anémie bylo podáno postupně celkem 8 transfuzních jednotek erytrocytární resuspenze. V říjnu 2009 byla pacientka pět měsíců od diagnózy komplikována frakturou kotníku, rozvo-

jem flebotrombózy dolní končetiny, stafylokokovou pneumonií a pancytopeonií: leukocyty  $0,3 \times 10^9/l$ , hemoglobin 86 g/l, trombocyty  $20 \times 10^9/l$ . Byla zajištěna dlouhodobá kombinovaná intenzivní antimikrobiální léčba (postupně použit ciprofloxacin, ceftriaxon, imipenem, teikoplanin, klarithromycin, vancomycin, amphotericin B) a opakovaně aplikovány transfuze erytrocytů. Stav se postupně stabilizoval a byla možná opět domácí a ambulantní péče. V lednu 2010 dosahovaly parametry krevního obrazu hodnot: leukocyty  $10,0 \times 10^9/l$ , hemoglobin 80 g/l, trombocyty  $370 \times 10^9/l$  a v aspirátu kostní dřeni byla zastižena populace jen 4 % blastů a dle cytogenetického vyšetření jen ve 3 mitózách z 20 nalezeny komplexní změny popisované při záchytu. Dle FISH analýzy byla přítomna jen 4 % jader s trizomií *MLL* genu. Další průběh byl komplikován periproktálním abscesem s nutností chirurgického řešení. Pacientka zemřela v květnu 2010, dvanáct měsíců od stanovení diagnózy AML, na progresi AML a přidružené infekční komplikace s hodnotami krevního obrazu: leukocyty  $96 \times 10^9/l$  (80 % blasty), hemoglobin 107 g/l, trombocyty  $130 \times 10^9/l$ .

### Případ 2

66letá pacientka J. D. byla původně hospitalizována v červenci 2006 pro tachykardii, bolesti na hrudi a dekompenzaci diabetu. Z důvodu změn v krevním obraze – leukocyty  $16,0 \times 10^9/l$  (posun doleva bez přítomnosti blastů), hemoglobin 93 g/l, trombocyty  $54 \times 10^9/l$  – byla provedena sternální punkce a v aspirátu dřeni zastižena 70% infiltrace myeloidními blasty (peroxidáza pozitivní) s přítomností Auerových tyčí, s expresí antigenů CD 11, 13, 14, 15, 33, 56, 71, se zvýšenou expresí P-glykoproteinu a s průkazem komplexních aberací karyotypu. Zpětně bylo provedeno vyšetření molekulárně genetické, kde *NPM1* pozit., *FLT3/ITD* negat., *FLT 3* mutace neprokázána, *MLL-PTD* negat., *BAALC* nízká exprese. S ohledem na celkový stav, věk a přidružená onemocnění byla indikována symptomatická léčba. V období 7–9/2006 byly opakovaně aplikovány transfuze erytrocytů a trombocyto-  
V říjnu 2006, tři měsíce od diagnózy,

byla pacientka hospitalizována pro kardiální dekompenzaci, uroinfekt (Enterococcus faecalis), pneumonii (ve sputu Enterococcus faecalis a Stenotrophomonas maltophilia), flebotrombózou dolní končetiny a následně přechodnou těžkou pancytopenií: leukocyty  $0,5 \times 10^9/l$ , hemoglobin 65 g/l, trombocyty  $1 \times 10^9/l$ . Při zajištěné antimikrobiální léčbě (ceftriaxon, ketokonazol, trimethoprim-sulfamethoxazol) a po opakovaných transfuzích erytrocytů a trombocytů se krevní obraz stabilizoval: leukocyty  $25,0 \times 10^9/l$  s posunem doleva a bez přítomnosti blastů, hemoglobin 115 g/l, trombocyty  $203 \times 10^9/l$ . Kontrolní vyšetření kostní dřeně nebylo provedeno. V období následných dvaceti měsíců v 11/2006–11/2007 byly pacientce ke korekci anémie opakovaně podávány transfuze erytrocytů a hodnoty krevního obrazu kolísaly v hodnotách: leukocyty  $15–30 \times 10^9/l$  bez průkazu blastů v diferenciálním rozpočtu, hemoglobin 50–80 g/l, trombocyty  $60–80 \times 10^9/l$ . V prosinci 2007, 17 měsíců od diagnózy, pacientka zemřela na prudkou progresi AML se vzestupem leukocytů o  $330 \times 10^9/l$  během deseti dní (vzestup leukocytů z  $13,1 \times 10^9/l$  na hodnotu  $343,6 \times 10^9/l$ ).

Přehled popsaných příčin spontánní remise dle literárních údajů ukazuje tab. 1.

## Diskuze

Základní mechanismy SR AML zůstávají nejasné, ale předpokládá se vztah k předchozím aplikacím krevních transfuzí nebo proběhlé těžké systémové infekci [5]. Existuje však i řada případů bez těchto souvislostí [6–8]. Při transfuzích krve se může na efektu podílet přímý cytotoxický vliv protilátek v séru dárce, stejně jako např. zvýšené množství NK (natural killers) buněk a alogenních lymfocytů indukujících reakci štěpu proti leukemii (graft versus leukemia – GVL). V souvislosti s proběhlou těžkou systémovou infekcí a sepsí může významnou roli sehrát indukce silné imunitní odpovědi vedoucí ke zvýšení hladiny TNF-alfa (tumor necrosis factor-alfa), INF-gama (interferon-gama), gamaglobulinů, IL-2 (interleukin-2) a zvýšení aktivity NK buněk, cytotoxických T lymfocytů a makrofágů [5].

Tab. 1. Přehled popsaných příčin spontánní remise dle literárních údajů.

Příčina	Mechanismy
infekční (sepsis)	TNF-alfa, IL-2, INF-gama hypergamaglobulinemie (spojená s lepším imunitním rozpoznáním nádorových buněk) faktory vedoucí k proliferaci NK buněk zvýšení aktivity NK buněk, cytotoxických T lymfocytů a makrofágů
polytransfuze	protilátky v transfuzních přípravcích přímé cytotoxické protilátky v séru dárce allogenní lymfocyty s efektem podobným GVL zvýšené množství NK buněk obsažené v transfuzích

Spontánní remise AML jsou vzácným fenoménem a např. v období od prvního popisu případu v roce 1878 [9] do roku 1955 bylo referováno okolo stovky pacientů, od roku 1955 pak okolo padesáti [10]. Ze skupiny našich 61 pacientů, u kterých jsme v období let 2006–2010 indikovali konzervativní symptomatologický postup, jsme vysledovali celkem dva případy, u kterých byla jasně diagnostikována nesporná AML. U prvního případu, kdy šlo o prognosticky nepříznivou AML (cytogeneticky komplexní aberace, trizomie *MLL* genu), došlo jistě ke spontánní remisi onemocnění (dle cytologie z kontrolní sternální punkce včetně provedení cytogenetického vyšetření kostní dřeně). Předchozí karcinom prsu léčený hormonální terapií nemohl korelovat s množstvím blastů v kostní dřeni, jelikož od stanovení diagnózy AML byla pacientka po této stránce zcela v remisi (bez průkazu metastáz dle PET CT). Lze tedy v tomto smyslu uvažovat pouze o vlivu předchozí aktinoterapie na vznik AML (sekundární AML). U případu 2 šlo o nepříznivou AML dle cytogenetického vyšetření (komplexní aberace), dle molekulární genetiky byla prokázána *NPM1* mutace a *negat. FLT3/ITD*, což je spojeno s dobrou prognózou v případě, že cytogeneticky nebyly prokázány komplexní aberace. Kontrolní vyšetření kostní dřeně nebylo provedeno, proto lze hovořit pouze o přechodném zlepšení parametrů krevního obrazu s poměrně dlouhotrvající (17 měsíců) přechodnou regresí AML. Remise, resp. regrese AML, následovaly po období infekčních komplikací, s nutností podávání transfuzí. U obou případů byla remise, resp. regrese AML provázená alespoň přechodnou pancytopenií.

V literatuře [4] dále existuje úvaha o vlivu hypergamaglobulinemie, která může hrát roli v mechanismech spontánní remise – vzrůst protilátek, které produkují NK buňky, cytotoxické T lymfocyty a aktivované makrofágy s lepším „rozpoznáním“ patologických buněk, opsonizací a adhezí. Elfo séra však nebylo v obou případech provedeno.

## Závěr

Přesné poznání mechanismů spontánní remise u AML by mohlo být přínosem pro vývoj nových způsobů léčby této malignity, např. s využitím buněčné terapie. Vzhledem k nízké frekvenci výskytu tohoto fenoménu však nelze cílit prospektivní studie.

## Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris NL et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, France: IARC 2008: 111–147.
2. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al (eds). Hematologie, přehled maligních hematologických nemocí. 2. vyd. Praha: Grada 2008: 29–37.
3. Češka R, Tesář V, Dítě P et al (eds). Interna. 1. vyd. Praha: Triton 2010.
4. Fozza C, Bellizzi S, Bonfigli S et al. Cytogenetic and hematological spontaneous remission in a case of acute myelogenous leukemia. Eur J Haematol 2004; 73(3): 219–222.
5. Trof RJ, Beishuizen A, Wondergem MJ et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukaemia after recovery from sepsis. Neth J Med 2007; 65(7): 259–261.
6. Tsukada T, Kobayashi K, Otsuji N et al. Spontaneous transient remission in adult acute myeloid leukemia. Rinsho Ketsueki 1989; 30(2): 227–231.
7. Spadea A, Latagliata R, Martinelli E et al. Transient spontaneous remission in a case of adult acute myelogenous leukemia. Br J Haematol 1990; 76(1): 154.
8. Paul R, Remes K, Lakkala T et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukemia. Br J Haematol 1994; 86(1): 210–212.
9. Eisenlohr C. Leuemia lialis: Lymphatic and medullaris mit multiplen Gehirnnervenlähmungen. Virchows Arch A 1878; 73: 56–73.
10. Maywald O, Buchheidt D, Bergman J et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection – case report and review of the literature. Ann Hematol 2004; 83(3): 189–193.