

# Chemorezistentní myelosarkom reagující na záchrannou terapii kombinací azacitidin a venetoclax

Miloslava Hisemová, Václav Ptáčník

Ústav hematologie a krevní transfuze, Klinický úsek, Praha

Ústav nukleární medicíny, VFN a 1. LF UK, Praha

Kazuistika pojednává o pacientce s multifokálním myelosarkomem v měkkých tkáních, kůži a lymfatických uzlinách v přítomnosti konkomitantního myelodysplastického syndromu, který ani po dvou sériích indukční chemoterapie za hospitalizace (mitoxantron, vysocedávkovaný cytarabin, tzv. protokol HAM) nenavodil kompletní remisi a vymizení extramedulárních ložisek. Ukazuje potenciál kombinované ambulantní terapie azacitidinu (hypometylační látka) s venetoclaxem (bcl-2 inhibitor) překonat chemorezistenci nádoru.

**Klíčová slova:** myeloidní sarkom, leukemia cutis, chemoterapie, venetoclax, azacitidin.

## Chemoresistant myeloid sarcoma responding to salvage therapy with combined azacitidine and venetoclax

The case report presents a female patient with multifocal myeloid sarcoma in the soft tissues, skin, and lymph nodes in the presence of concomitant myelodysplastic syndrome in whom two series of inpatient induction chemotherapy (high-dose cytarabine and mitoxantrone, i.e. the HAM protocol) failed to induce complete remission and resolution of extramedullary lesions. Combined outpatient treatment with azacitidine (a hypomethylating agent) and venetoclax (a Bcl-2 inhibitor) has been shown to have a potential to overcome tumour chemoresistance.

**Key words:** myeloid sarcoma, leukaemia cutis, chemotherapy, venetoclax, azacitidine.

## Úvod

Akutní myeloidní leukemie (AML) je klonální maligní expanze a zástava diferenciaci nezralých myeloidních prekurzorů. Leukemické blasty charakteristické pro AML nemusí být omezeny na kostní dřeň a periferní krev, ale mohou infiltrovat jakoukoli tkáň mimoděrně jako extramedulární postižení, které dle WHO 2016 nazýváme myeloidní sarkom (MS). Název „myeloidní sarkom“ pocházející v roce 1965 nebo z řečtiny „chloroma“ používaný od 19. století nemusí být zcela přesný a vhodnějším by snad byl termín extramedulární tumor AML (eAML) (1). WHO 2016 definuje MS jako tumorózní masu myeloidních blastů s nebo bez maturace vyskytujících se v jiné

anatomické lokalizaci než je kostní dřeň. MS se může prezentovat izolovaně de novo, může se vyskytnout zároveň s postižením periferní krve a kostní dřeně, může se prezentovat jako relaps AML, nebo se může prezentovat jako progresse z předchozí diagnózy myelodysplastického syndromu (MDS), myeloproliferativního syndromu (MPN) nebo překryvného syndromu MDS/MPN (2).

## Incidence a lokalizace

Incidence MS je 2,5–9,1 % u pacientů s AML a incidence MS relapsu po allogenní transplantaci tvoří 0,2–1,3 %. Leukemia cutis (LC) postihne kolem 3 % pacientů s AML. Cytogenetická abnormalita typu t(8;21) s fúzí

ním genem RUNX1-RUNX1T1 je asociována s vyšší incidencí MS u AML (3). LC se může objevit konkomitantně se záchytem nebo následně po záchytu systémové AML. LC se také může vyskytnout izolovaně dříve než systémová leukemie jako „aleukemická leukemia cutis“ (3). LC postihuje kůži difúzně nebo papulonodulárně a nejvíce predisponovanými jsou dolní končetiny, následují horní končetiny, záda, trup a obličej. V dětském věku může vytvořit obraz tzv. „borůvkového muffinu“ (3). Nejčastější lokalizaci eAML kromě lymfatických uzlin, sleziny a jater zobrazuje tabulka 1. Nejčastější výskyt MS je ve věku 46 až 59 let, což je méně než 68 let u de novo zachycených systémových AML (1).

**Tab. 1.** Frekvence výskytu myelosarkomu ve specifických lokalizacích (kromě lymfatických uzlin, sleziny a jater), převzato z Shallis RM, et al. (1)

| Lokalizace              | Frekvence výskytu |
|-------------------------|-------------------|
| Měkké tkáně/spojiva     | 31–35 %           |
| Kůže/prsa               | 11–46 %           |
| GIT                     | 10–19 %           |
| Kosti                   | 5–16 %            |
| Hlava a krk             | 6–14 %            |
| CNS                     | 4–11 %            |
| Reprodukční orgány      | 1–10 %            |
| Kardiopulmonární systém | 2–7 %             |
| Ledviny/močový systém   | 2–7 %             |

**Tab. 2.** Frekvence výskytu chromozomálních aberací a somatických mutací v biotické tkáni myelosarkomu (kromě lymfatických uzlin, sleziny a jater), převzato z Shallis RM, et al. (1)

| Abnormalita     | Frekvence výskytu | Abnormalita     | Frekvence výskytu |
|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| NPM1 mutace     | 11–54 %           | Trizomie 8      | 11–15 %           |
| NRAS mutace     | 11–31 %           | KRAS mutace     | 11–15 %           |
| IDH2 mutace     | 11–31 %           | PTPN11 mutace   | 11–15 %           |
| DNMT3A mutace   | 8–28 %            | FLT3-ITD mutace | 6–15 %            |
| t(8;21)         | 2–23 %            | CBL mutace      | 11 %              |
| TET2 mutace     | 17–22 %           | BRAF mutace     | 11 %              |
| TP53 mutace     | 8–22 %            | Monozomie 7     | 8–11 %            |
| FLT3-TKD mutace | 17 %              | KMT2A přestavba | 7–11 %            |
| CBFB-MYH11      | 9–17 %            | Del(5q)         | 5–8 %             |
| IDH1 mutace     | 15 %              | Trizomie 4      | 4 %               |

## Etiologie a patogeneze

Etiologicky a v patogenezi MS hraje roli exprese chemokininových receptorů a ligandů na leukemických blastech a v mikroprostředí. V malé studii na 11 dětských pacientech s LC pomocí flowcytometrie v kožní tkáni byla prokázána exprese CCR5. Tato exprese nebyla přítomna v kostní dřeni ani periferní krvi. Krevní leukemické blasty zvýšeně exprimovaly CCR2. Tato data podporují hypotézu, že exprese CCL3 na leukemických blastech přes chemokininovou interakci CCL3/CCR5 „tahá“ leukemické blasty do kůže. Také chemokiny CXCR4, CXCR7 zvýšeně exprimované na leukemických blastech „tahající“ buňky do kostní dřene interagují s ligandem CXCL12 v kůži (4, 5).

## Diagnóza

Pro stanovení diagnózy je nejdůležitější biopsie s imunohistochemickým vyšetřením tkáně. Tenkojehlová biopsie je nepřítomná. Trepanobiopsie odhalí přítomnost nebo nepřítomnost infiltrace kostní dřene. Molekulární genetika a cytogenetika může variabilně odhalit mutace a genetické abnormality jako u AML. Tabulka 2 zobrazuje frekvenci výskytu chromozomálních aberací a somatických mutací v biopsii tkáně myelosarkomu. eAML buňky demonstrují klonální cytogenetické abnormality v 54–70 % případů (1). Ze zobrazovacích vyšetření je pro detekci eAML ložisek (1) nejlepší modalitou FDG-PET/CT.

## Prognóza

Dle recentních studií přítomnost extramedulární AML nemá inferiorní nebo superiorní impakt na prognózu (6).

## Terapie

Optimální terapie MS není určena. Do úvahy je třeba vzít, zda jde o izolovaný MS versus MS s infiltrací kostní dřene, místo vzniku MS, je-li přítomna eAML u de novo AML nebo jde o MS při relapsu před nebo po alogenní transplantaci, také prediktivními faktory typické pro systémovou AML jako je věk, cytogenetika a molekulární genetika (1). Pro pacienty s MS jsou doporučeny tyto možnosti terapie: systémová chemoterapie s AML režimy, lokální terapie a alogenní transplantace. Chemoterapii je možno kombinovat s radioterapií (RT) involved field v dávce 10–30 Gy frakcionované v průběhu 1–3 týdnů na zbytkový tumor, ve specifických případech LC nebo jen u povrchového MS kůže lze užít elektronovou sprchu, kde dávky od 6–4 Gy ukazují dostatečný efekt. Významnou metodou je alogenní transplantace kostní dřene s pětiletým přežitím bez leukemie a OS 36 % a 48 %, což nejsou úplně uspokojivá čísla (1).

## Kazuistika

53letá pacientka byla vyšetřena v srpnu 2021 pro záchyt blastů v periferní krvi (PK). V anamnéze bylo sledování spádovým hematologem v roce 2020 pro bicytopenii, trombocytopenii 80 G/l a anémii hemoglobinu 100 g/l. V květnu 2021 je řešena na chirurgii pro nekrotický defekt na přední straně bérce a vnitřní straně stehna levé dolní končetiny. Defekty na kůži se postupně zvětšovaly a byly opakovaně přeléčeny antibiotikem (klindamycinem). V krevním obraze (KO) byla zachycena leukocytóza, trombocytopenie 3. stupně, anémie 1. stupně, ve flowcytometrii v PK záchyt 14 % myeloidních blastů.

Byla doplněna trepanobiopsie s molekulární genetikou a cytogenetikou, PET/CT vyšetření a histologizace nekrotických hmot kůže na dolní končetině.

Histologie z trepanobiopsie potvrdila diagnózu myelodysplastického syndromu MDS-EB1 s přítomností 7,8 % myeloblastů.

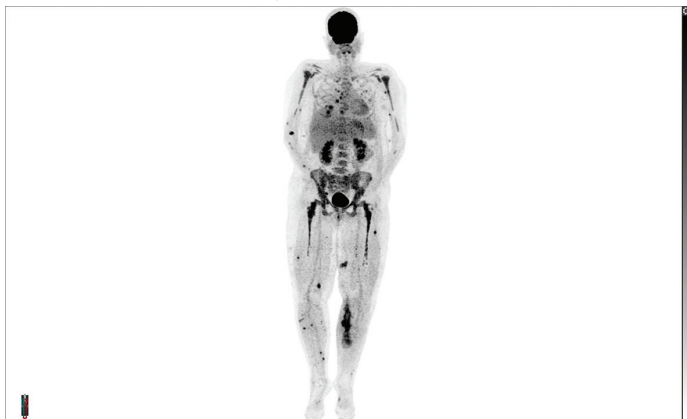
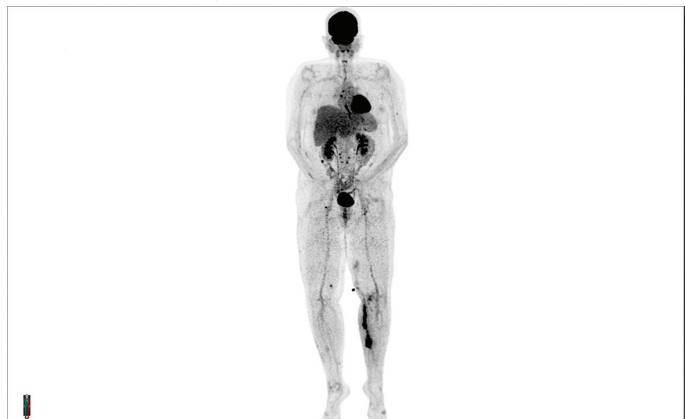
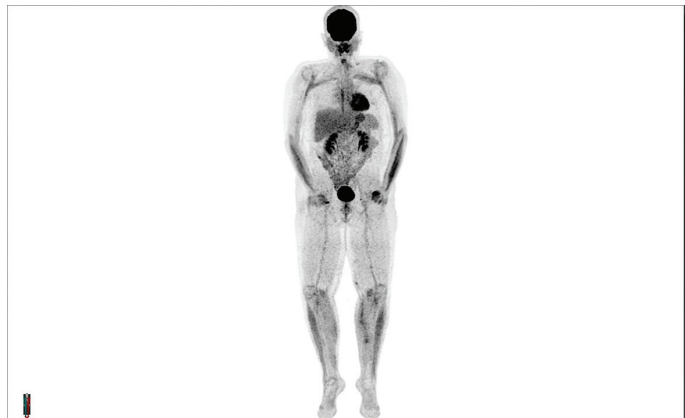
Histologie s imunohistochemií vzorky kůže z bérce a stehna – potvrdila diagnózu MS.

Molekulární biologie z kostní dřene pomocí sekvenace next generation (NGS) zachytila ASXL1 27 %, BCOR 30 %, NRAS 8 %, RUNX1 43 %, SRSF2 47 %, STAG2 28 %.

Cytogenetika z kostní dřene – karyotyp 46, XX, FISH bez patologie.

FDG-PET/CT zobrazovací vyšetření potvrdilo FDG avidní multi-ložiskové postižení nádorových expanzí. Hyperakumulující uzliny v mediastinu do 15 × 18 mm, metastatické postižení obou plicních křídel, největší ložisko v S10 velikosti 22 × 29 mm, LDK ventromediálně léze levého bérce 18 × 43 × 184 mm (SUV 7,1), léze levého stehna 22 × 22 × 25 mm. Další hyperakumulující fokusy ve svalu obou HK a DK (Obr. 1).

Pacientka za hospitalizace zahájila indukční chemoterapii. 1. cyklem HAM (vysokodávkovaný cytarabin a mitoxantron) od začátku července 2021, který vedl k parciální regresi víceložiskového postižení dle PET/CT (Obr. 2), v kontrolní kostní dřeni byla shledána hypoecularita a vymizení blastů s velmi protáhlou reparací KO. Tento cyklus byl komplikovaný febrilní neutropenií stupně 3–4. Defekty na levé dolní končetině (LDK) byly kolonizovány *Klebsiela pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium* a *Fusarium* sp. Od začátku bylo o ránu pečováno ve spolupráci s chirurgickou klinikou

**Obr. 1.** FDG-PET/CT vstupní vyšetření 8/2021**Obr. 2.** FDG-PET/CT vyšetření po 1. cyklu HAM chemoterapie 9/2021**Obr. 3.** FDG-PET/CT vyšetření po 2. cyklu HAM chemoterapie 11/2021**Obr. 4.** FDG-PET/CT vyšetření po 2 cyklech ambulantního režimu AZA/VEN 1/2022

a ambulancí hojení chronických ran. Pacientka byla přeléčena antibiotiky (tigecyklin, amikacin, ceftazidim/avibactam) dle výše popsaných kultur a antimykotikem (vorikonazol). Dále byl zvolen 2. cyklus HAM od srpna 2021 s efektem další parciální regrese ložisek dle PET/CT zobrazení (Obr. 3), trepanobiopsie byla bez infiltrace kostní dřeně, 66. den trvá pancytopenie v KO – WBC 3,02 G/l, NEU 1,97 G/l, HB 112 g/l, PLT 26 G/l. Defekt na bérce LDK není zhojen, kontrolní mykologie z defektu je bez jasného nálezu *Fusaria sp.*, avšak ponechána sekundární profylaxe vorikonazolem u rizikové pacientky a otevřený defekt na kůži přeléčen ještě 10denním podáváním linezolidu per os, neboť nebyl použit v přeléčení defektu, pokrývá G+ patogenní floru dle kultivace z rány a je indikován u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání. Tento lék se ukázal jako efektivní ke zhojení kožního defektu. Dále byla pro pacientku plánovaná allogení transplantace kostní dřeně v případě dosažení kompletní remise (CR) a zhojení defektu na končetině. Toho se ani v den 70 po 2. cyklu HAM nepodařilo dosáhnout, stav byl hodnocen jako parciální regrese myelosarkomových ložisek (listopad

2021) dle PET/CT (Obr. 3) a inkompletní remise v kostní dřeni (CRI) s nezreparovanými hodnotami krevních destiček. Kontrolní histologizace hmot defektu levého bérce z listopadu 2021 je bez průkazu MS. Vzhledem k detekci ložisek na PET/CT po 2 cyklech indukční chemoterapie lze MS hodnotit jako chemorezistentní. Pacientka je ale afebrilní, aktivní, ECOG 0, cítí se dobře a sama si ve spolupráci se sestřičkou z ambulance chronických ran dle návodu ošetřuje defekt na bérce. Na základě literární rešerše byl zvolen neintenzivní protokol kombinací léčivých přípravků azacitidin a venetoclax (AZA/VEN) v ambulantním režimu. Zahajuje tedy 1. sérii AZA/VEN (polovina listopadu 2021) v redukováné dávce pro hypocelularitu v kostní dřeni a těžkou pancytopenii po chemoterapii s konkomitantním užíváním sekundární antimykotické profylaxe vorikonazolem v dávce venetoclax 100 mg/denně per os (75 % redukce doporučené dávky 400 mg/denně venetoclaxu pro současné užívání vorikonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4) 21 dní a azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup> podkožně na 5 dní. Ramp-up nasycovací fáze venetoclaxu probíhala následovně s podáním 100 mg/d ob den prvních 6 dnů,

za kontroly mineralogramu a renálních funkcí. Ve 2. sérii AZA/VEN od poloviny prosince 2021 je vysazen vorikonazol, protože nebyla potvrzena fusariová kolonizace z kontrolní kultivace rány a pacientce stoupaly jaterní testy. Ve druhé sérii tedy dostávala pacientka plnou dávku venetoclaxu 400 mg/denně bez potřeby ramp-up fáze. Kontrolní zobrazovací vyšetření PET/CT z ledna 2022 (Obr. 4) ukázalo další regresi ložisek. Ložisko v pravé plicí je zmenšeno na 14 × 10 mm bez avidity FDG, v celém rozsahu bez lymfadenopatie, fokus pravého femuru je stacionární bez CT korelátu, infiltrát kůže levého bérce opět se sníženou akumulací, stopová akumulace v ložisku na levém stehně. Stav byl hodnocen jako remise myelosarkomových mas. V kostní dřeni trvá stav bez zmnožení blastů, avšak trvající myelosuprese jako hematologická toxicita stupně 3–4 po léčbě. Kožní defekty jsou k polovině ledna 2022 hodnoceny jako suché, epidermis zhojena, hyperpigmentace po zhojení defektu postupně vybledává (Obr. 5). Poté, co se pacientka dostala do kompletní remise v kostní dřeni, PET/CT remise myelosarkomových mas a zhojení defektu, si přála allogení transplantaci (HSCT) nepodstupovat.

Aktuálně není možné 3. sérii AZA/VEN z důvodu hematologické toxicity podat.

## Diskuze

Léčba MS nemá standardní guidelines z důvodu malého počtu randomizovaných kontrolovaných studií. Management MS je ovlivněn větším počtem faktorů, kam patří velikost a lokalizace tumoru a jeho vztah k okolním strukturám, věk pacienta a výkonostní stav (7). Kazuistika tří případů starších pacientů s MS nevhodných ke standardní chemoterapii prokázala účinnost hypometylační látky decitabinu (8), který navodil dlouhodobou remisi myelosarkomových ložisek na 8–15 měsíců. V kazuistice Kanate et al. dokázala monoterapie venetoclastem navodit PET/CT remisi u extramedulárního (multifokální MS ložiska, levé hýždě a pravého ramena) potransplantačního refrakterního druhého relapsu AML, kde radioterapie s gemtuzumab-ozogamicinem byla bez efektu a tentýž pacient byl v prvním potransplantačním dřeňovém relapsu zaléčen azacitidinem s úvodním efektem dosažení remise v kostní dřeni (9). Základní postup u léčby MS všech typů je systémová chemoterapie u fit pacientů (používají se různé AML režimy). Další terapeutickou možností je lokální RT, event. i v kombinaci se systémovou chemoterapií na zbytkový tumor. V případě použití alogenní transplantace kostní dřene v první kompletní remisi nemáme žádné kontrolované studie vyhodnocující její benefit u izolovaného MS (7). Některé retrospektivní studie ale podporují HSCT v první

kompletní remisi (7). Také imunohistochemicky, kromě typických myeloidních markerů, podporuje přítomnost exprese BCL-2 markeru v bioptické tkáni myelosarkomu v 80 % tezi, že venetoclast může být účinný i v této indikaci (10). U naší pacientky se lze domnívat, že kombinace AZA/VEN překonala chemorezistenci a podpořila dosažení CR za snížení frekvence infekčních komplikací v ambulantním režimu. Nicméně jasné potvrzení standardního používání hypometylační látky či bcl-2 inhibitoru je potřeba potvrdit za pomoci kontrolovaných studií.

## Závěr

Prezentovaná kazuistika poukazuje na svízelnou terapii MS. Po velmi dlouhé hospitalizaci trvající přibližně 2,5 měsíce, kdy intenzivní chemoterapie nedosáhla žádoucí efektu kompletní remise a vyhojení kožního defektu, prokázaly účinnost nové typy léků. Ambulantní režim azacitidin s venetoclastem dopřál pacientce lepší kvalitu života v domácím prostředí a překvapivě dokázal navodit vymizení ložisek MS. Hematologická toxicita této kombinace se dá upravit delšími rozestupy mezi cykly a redukcí dávky dle buněčnosti kostní dřene potvrzené trepanobiopsií. Benefit konsolidace alogenní transplantací v CR pro pacientku s diagnózou MDS a multifokálními ložisky eAML je zřejmý, ale toho času si ji pacientka nepřaje. Nicméně, kdyby se jednalo o izolovaný MS bez postižení kostní dřene, pak benefit konsolidace alogenní transplantací na OS není úplně jednoznačný.

## LITERATURA

- Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev.* 2021;47:100773.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
- Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3785-3793.
- Faaij CM, Willemze AJ, Révész T, et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):344-348.
- Burger JA, Bürkle A. The CXCR4 chemokine receptor in acute and chronic leukaemia: a marrow homing receptor and potential therapeutic target. *Br J Haematol.* 2007;137(4):288-296.
- Ganzel C, Manola J, Douer D, et al. Extramedullary Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia Is Common but Lacks Independent Significance: Analysis of Patients in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trials, 1980-2008. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3544-3553.
- Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(5):263-267.
- Gornicec M, Wölfler A, Stanzel S, et al. Evidence for a role of decitabine in the treatment of myeloid sarcoma. *Ann Hematol.* 2017;96(3):505-506.
- Kanate AS, Vos J, Chargualaf MJ. Venetoclast for Refractory Myeloid Sarcoma. *J Oncol Pract.* 2019;15(7):413-415.
- Wang HQ, Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: Report of 39 cases and literature review. *Pathol Res Pract.* 2016;212(9):817-824.

**Obr. 5.** Kožní defekty MS v období od 7/2021–1/2022  
Před léčbou: A) levé stehno, B) levý bércec  
Po léčbě 2 cykly chemoterapie: C) stehno, D) bércec  
Po léčbě 2 cykly ambulantního režimu azacitidin  
a venetoclast: E) bércec

