

Een patiënt met chronische myeloïde leukemie presenterend in gevorderd ziektestadium met diverse klinische, cytogenetische en moleculaire epifenomenen

A patient with chronic myeloid leukemia presented in advanced disease with diverse clinical, cytogenetic and molecular epiphenomena

drs. I.G.P. Geelen¹, prof. dr. J.J. Cornelissen², dr. P.A. te Boekhorst², drs. S.A.S. van der Bent³, dr. P.J.M. Valk², dr. H.B. Beverloo⁴, drs. L. Makkus⁵ en dr. P.E. Westerweel¹

Samenvatting

Deze casus betreft een 54-jarige man met B-symptomen, opvallende huidafwijkingen en een leukocytose met 23% basofielen en myeloïde voorlopers, waaronder 21% blasten. De diagnose chronische myeloïde leukemie (CML) in blastenfase werd gesteld. Hierbij was sprake van een leukemische huidinfiltratie, 'major route' additionele cytogenetische afwijkingen in verschillende subklonen, *EV11* overexpressie en een mutatie in *RUNX1*. Met tyrosinekinaseremmer-monotherapie werd een snelle en diepe remissie geïnduceerd, waarna de patiënt een allogene stamceltransplantatie kon ondergaan. In dit artikel bespreken wij de betekenis van de genoemde epifenomenen bij CML in gevorderd ziektestadium en therapeutische overwegingen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:143-8)

Summary

This case concerns a 54-year-old man with B-symptoms, skin lesions, and a leucocytosis with 23% basophils and myeloid precursors including 21% blasts. A diagnosis chronic myeloid leukemia (CML) in blast phase was made. This was accompanied by leukemia cutis, 'major route' additional cytogenetic abnormalities in different subclones, *EV11* overexpression and a mutation in *RUNX1*. Tyrosine kinase inhibitor monotherapy resulted in a fast and deep remission, after which the patient proceeded to allogenic stem cell transplantation. In this article, we discuss the clinical implications of the various epiphenomena in advanced CML and therapeutic considerations.

Inleiding

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een relatief zeldzame hematologische ziekte met een incidentie van 0,94/100.000 personen per jaar, overeenkomend met ongeveer 160 nieuwe patiënten per jaar in Nederland.

Het merendeel hiervan (94%) presenteert zich in chronische fase, waarbij het blastpercentage in bloed en beenmerg minder dan 10% en het basofielenpercentage minder dan 20% is (WHO 2008-criteria). Een minderheid van de patiënten bevindt zich bij presentatie in

¹afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ²afdeling Hematologie, Erasmus MC, ³afdeling Dermatologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis, ⁴afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, ⁵afdeling Pathologie, Albert Schweitzer Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. P.E. Westerweel, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Albert Schweitzerplaats 25, 3318 AT Dordrecht, tel.: 078 654 64 32, e-mailadres: p.e.westerweel@asz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: additionele cytogenetische afwijkingen, chronische myeloïde leukemie, CML, *EV11* overexpressie, leukemische huidinfiltratie, *RUNX1* mutatie

Keywords: additional cytogenetic abnormalities, chronic myeloid leukemia, CML, *EV11* overexpression, leukemic infiltration of the skin, *RUNX1* mutation



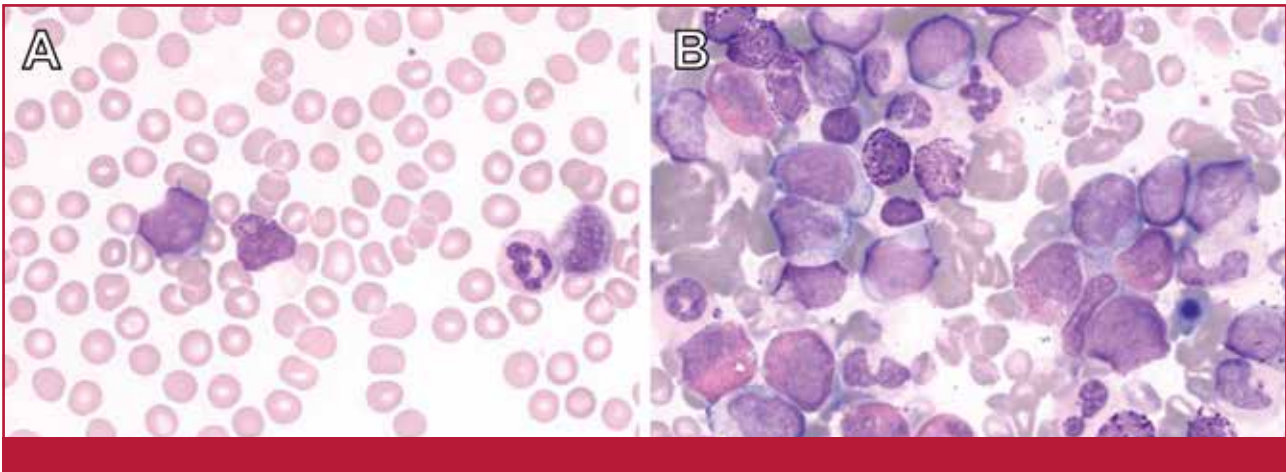
Figuur 1. Huidmanifestaties van CML op schouder/borst (A) en langs frontale haargrens (B) bij diagnose. Na 12 weken behandeling waren de huidafwijkingen niet meer waarneembaar op diezelfde locaties (C en D).

gevorderde stadia van de ziekte, respectievelijk 4% in acceleratiefase en 2% in blastenfase.¹ Kenmerkend voor gevorderde stadia van CML is niet alleen het percentage blasten en basofielen, maar ook het veranderde biologische gedrag van de *BCR-ABL1*-positieve cellen en uitingen van toegenomen genomische instabiliteit, waarbij additionele cytogenetische en moleculaire afwijkingen kunnen ontstaan naast de t(9;22)(q34;q11) Philadelphia-chromosoom (Ph⁺)-translocatie.² De hier beschreven casus vormt een illustratie van de epifenomenen van gevorderde CML en belicht meerdere aspecten met betrekking tot de classificatie en behandeling in dergelijke gevallen.

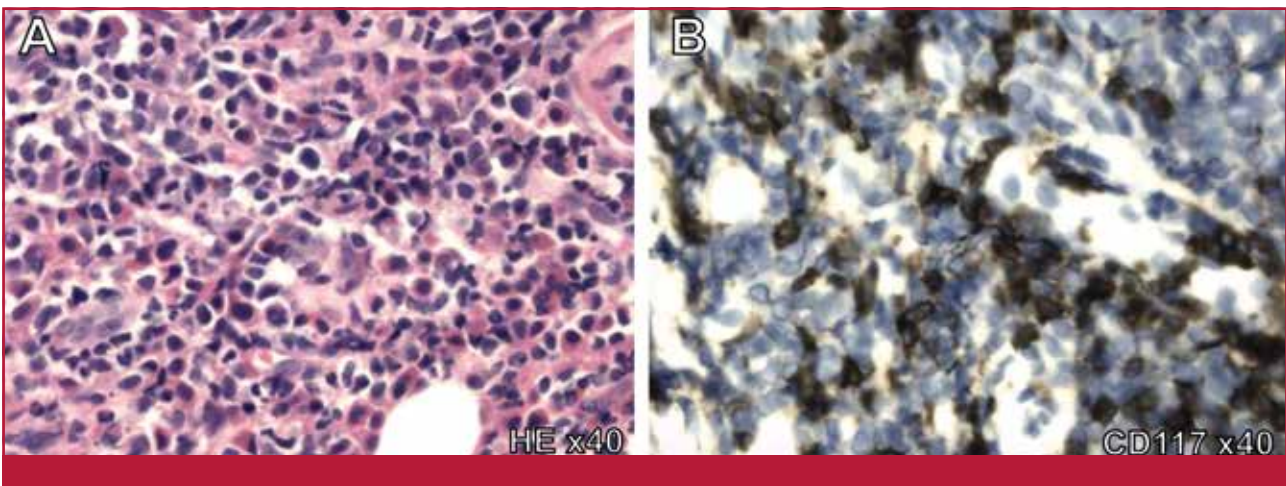
Casus

Een man van 54 jaar werd geanalyseerd vanwege reeds enkele maanden bestaande vermoeidheid, gewichtsverlies en nachtzweeten. Bij laboratoriumonderzoek werd een leukocytose van $50,6 \times 10^9/l$ (referentie $4,3-10,0 \times$

$10^9/l$) en geringe trombopenie van $125 \times 10^9/l$ (referentie $150-400 \times 10^9/l$) vastgesteld. Bij algemeen lichamenlijk onderzoek waren opvallende huidafwijkingen aanwezig, maar geen splenomegalie of andere relevante afwijkingen. De huidafwijkingen bestonden uit rood-paars hard aanvoelende nodi en plaques tot ongeveer 2,5 cm in diameter verspreid over borst, bovenarmen en frontale haargrens (zie *Figuur 1A* en *1B*). In het perifeerbloedbeeld werden myeloïde voorlopers gezien, waaronder 21% blasten en een opvallend hoog percentage van 23% basofielen met atypische korreling (zie *Figuur 2A*). Het beenmergaspiraats toonde een hypercellulair beenmerg met toename van het myeloïde ten opzichte van het erytroïde compartiment, toename van basofielen en eosinofielen en morfologisch 25% blasten (zie *Figuur 2B*). Bij immunofenotypering bleek 21% van het beenmergingenomen door blasten, die positief waren voor CD34, CD117, CD13, CD33, HLA-DR en MPO. Moleculair onderzoek bevestigde de vermoede diagnose van CML



Figuur 2. Morfologie van bloed (A) toont een leukocytose met myeloïde voorlopers in diverse rijpingsstadia, blasten en een toename van basofielen met atypische korreling. Ook in het beenmerg (B) wordt een hypercellulair aspiraats gezien met toename van het myeloïde compartiment in diverse rijpingsstadia, een toename van blasten en een toename van basofielen en met name eosinofielen.



Figuur 3. Histologisch biopsie dat huidlokalisatie van CML toont. Hierbij wordt op HE-coupees het beeld gezien van infiltratie van myeloïde cellen in diverse rijpingsstadia, maar zonder blasten (A). Er zijn CD117-positieve cellen (B), maar deze hebben geen morfologisch aspect passend bij blasten en zijn CD34-negatief. Meest waarschijnlijk betreft het mestcellen.

door het t(9;22)-gerelateerde *BCR-ABL1*-genfusieproduct aan te tonen. Cytogenetisch onderzoek toonde de aanwezigheid van een t(9;22) door middel van karyotypering en FISH. Daarbij werden additionele cytogenetische afwijkingen gevonden in verschillende Ph^+ -subklonen: 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[2]/46,sl,idic(17)(p11)[7]/47,sdl,+8[9]/47,sl,+21[2]. Bij aanvullend moleculair onderzoek werd overexpressie van het oncogen *EVII* en een *RUNX1* mutatie (*RUNX1*:NM_001754:exon6:c.611G>A:p.R204Q) gedetecteerd. Een biopsie van een van de huidafwijkingen toonde de aanwezigheid van een uitgebreid infiltraat van myeloïde cellen in verschillende rijpingsstadia en een opvallende aanwezigheid van CD34-CD117⁺-mestcellen, maar geen blasten (zie

Figuur 3A en 3B).

Besloten werd om de patiënt te behandelen met dasatinib 1 dd 140 mg zonder toevoeging van intensieve chemotherapie, onder strikte monitoring van respons. Reeds na enkele dagen behandeling werden de huidafwijkingen zichtbaar kleiner en al snel waren ze volledig verdwenen (zie *Figuur 1C en 1D*). Na 4 weken was er een complete hematologische respons op basis van de perifere bloedwaarden en een beenmergonderzoek na 12 weken behandeling toonde een morfologisch normaal beenmerg met 1% blasten. Metafase-analyse van beenmergcellen na 12 weken behandeling liet een complete cytogenetische respons zien zonder cytogenetische afwijkingen in de Ph^- -cellen. Geheel in lijn met deze

bevindingen daalde het *BCR-ABL1*-niveau in het perifere bloed van 39% op de internationale schaal (IS) bij diagnose naar 21% IS na 4 weken, 14% IS na 8 weken en vervolgens snel naar 0,0071% IS op 12 weken na start van de behandeling.

Bij afwezigheid van een geschikte verwante donor werd een allogene stamceltransplantatie uitgevoerd met een transplantaat van een 12/12 HLA-‘matched unrelated donor’ na conditionering met cyclofosfamide, fludara-bine en lage dosis totale lichaamsbestraling. De patiënt participeerde in de HOVON 96-studie, in welk kader hij ‘graft-versus-host-disease’ (GvHD)-profylaxe kreeg bestaande uit intraveneus cyclofosfamide en oraal ciclosporine (groep C). De patiënt ontwikkelde graad 1 GvHD van de huid, die met topische corticosteroiden succesvol werd behandeld. Zes weken na transplantatie bleek de patiënt in complete moleculaire remissie, waarbij het *BCR-ABL1*-genfusieproduct niet meer aantoonbaar was met een detectielimiet van 0,00042% IS. De behandeling met dasatinib was 1 week voor start van de conditionering gestaakt en zal 3 maanden na transplantatie worden hervat gedurende de duur van 1 jaar ter consolidering.

Beschouwing

De hier beschreven patiënt bevond zich duidelijk in een gevorderd CML-ziektestadium bij diagnose. Of dit een acceleratie- of blastenfase moet worden genoemd hangt af van de gebruikte definitie, want de criteria van de WHO uit 2008 verschillen van die van het ‘European Leukemia Network’ (ELN) uit 2013 (zie *Tabel 1*).^{3,4} Omdat de ELN-criteria een blastenfase definiëren op basis van een blastpercentage $\geq 30\%$, terwijl de grens op basis van de WHO 2008-criteria $\geq 20\%$ is gelegd, zou de door ons beschreven patiënt op basis van de ELN-criteria dus als acceleratiefase worden beschouwd, maar als blastenfase op basis van de WHO 2008-criteria. De cutane manifestatie van de CML is een kenmerk van CML in een gevorderd ziektestadium, maar aangezien het geen infiltratie van blasten betrof, helpt dit niet om het onderscheid tussen acceleratie- en blastenfase te maken.⁵ Leukemia cutis is beschreven bij 5% van de CML-patiënten, maar is zelden al aanwezig ten tijde van diagnosticering.⁶ Papels, plaques en nodi zijn de frequentst voorkomende typen huidafwijking beschreven bij CML met hoofd, nek en romp als voorkeurslokalisaties.^{5,7}

Alle additionele cytogenetische afwijkingen van de beschreven patiënt, met een +8, +21 en isodicentrisch afwijkend chromosoom 17 in verschillende subklonen, zijn frequent voorkomende additionele cytogenetische

afwijkingen bij CML in een gevorderd ziektestadium. Omdat deze specifieke afwijkingen bij 5% of meer van de CML-patiënten met additionele cytogenetische afwijkingen aantoonbaar zijn, worden deze niet als willekeurige gebeurtenissen beschouwd, maar maken zij deel uit van een ‘major route’ van additionele cytogenetische afwijkingen waar de translocatie (9;22) blijkbaar toe predisponeert.⁸

Een overexpressie van *EVII* is een veelvoorkomend fenomeen bij CML in een gevorderd ziektestadium, dat zowel voorkomt bij manifeste cytogenetische afwijkingen op de lange arm van chromosoom 3, waarop het *EVII/MECOM*-gen is gelegen, als ook bij Ph^+ -klonen zonder afwijkingen op chromosoom 3.⁹ Waarschijnlijk is *EVII* overexpressie dus een epifenomeen van CML in een gevorderd ziektestadium. Een *RUNX1* mutatie komt minder vaak voor, behalve bij een trisomie 21 als additionele cytogenetische afwijking in een Ph^+ -kloon, waarbij de *RUNX1* mutatie in 33% van de gevallen aantoonbaar is.¹⁰ Ook bij de door ons beschreven casus was een *RUNX1* mutatie aantoonbaar in de context van een trisomie 21 als additionele cytogenetische afwijking in een Ph^+ -subkloon.

Samenvattend toonde de door ons beschreven patiënt klinische, morfologische, cytogenetische en moleculaire afwijkingen, die alle passen bij een patroon zoals dat bij CML in een gevorderd ziektestadium kan worden gezien. Hoewel de individuele kenmerken elk correleren met een slechtere respons op therapie en slechtere algehele prognose, staat niet vast of er prognostische betekenis is als al vast is komen te staan dat sprake is van CML in acceleratie- of blastenfase. Er is daarmee ook geen aanleiding om de aanwezigheid van 1 of meerdere van deze kenmerken te laten meewegen in de keuzes met betrekking tot de behandeling.²

De Europese ELN-richtlijn adviseert voor de behandeling van CML in gevorderd stadium een onderscheid te maken tussen acceleratie- en blastenfase. Deze therapeutische consequentie was nieuw in de richtlijn van 2013 ten opzichte van de voorgaande richtlijn uit 2009. Bij een CML in acceleratiefase, aldaar gedefinieerd door onder andere een blastpercentage van 15-29%, is het huidige ELN-advies in uitgangspunt géén inductiechemotherapie toe te voegen en bij optimale respons op tyrosinekinaseremmer (TKI)-behandeling géén allogene stamceltransplantatie uit te voeren. Voor een CML in blastenfase wordt gesteld dat combinatie met intensieve chemotherapie gebruikelijk is en er wél een transplantatie-indicatie is.⁴ In onze landelijke richtlijn zijn deze adviezen overgenomen, maar wordt voor het onder-

Tabel 1. Criteria WHO 2008 en ELN 2013 voor acceleratie- en blastenfase. Discrepancies zijn dikgedrukt.

	WHO 2008	ELN 2013
Acceleratiefase	<ul style="list-style-type: none"> • Blasten in beenmerg of perifeer bloed 10-19% • Basofielen in bloed $\geq 20\%$ • Persisterende trombopenie ($<100 \times 10^9/l$) ongerelateerd aan behandeling • Klonale chromosomale afwijkingen in Ph⁺-cellen (CCA/Ph⁺), 'major route', onder behandeling • Trombocytose ($>1.000 \times 10^9/l$) persisterend onder behandeling • Toename van miltgrootte en toename van leukocytose persisterend onder behandeling 	<ul style="list-style-type: none"> • Blasten in beenmerg of perifeer bloed 15-29%, of blasten plus promyelocyten in bloed of beenmerg $>30\%$ met blasten $<30\%$ • Basofielen in bloed $\geq 20\%$ • Persisterende trombopenie ($<100 \times 10^9/l$) ongerelateerd aan behandeling • Klonale chromosomale afwijkingen in Ph⁺-cellen (CCA/Ph⁺), 'major route', onder behandeling
Blastenfase	<ul style="list-style-type: none"> • Blastpercentage in bloed of beenmerg $\geq 20\%$ • Extramedullaire blastproliferatie, buiten de milt • Grote foci of clusters van blasten in het beenmergbipt 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastpercentage in bloed of beenmerg $\geq 30\%$ • Extramedullaire blastproliferatie, buiten de milt

scheid tussen acceleratie- en blastenfase gerefereerd aan de WHO 2008-criteria.¹¹ Overigens zijn de keuzes van de ELN om dit onderscheid te maken voor de therapie-keuzes bij een CML in gevorderd stadium niet te herleiden tot gepubliceerde gegevens, maar is dit op basis van 'expert opinion' opgenomen in de ELN-richtlijn. Dit maakt moeilijk herleidbaar welke behandelstrategie nu daadwerkelijk optimaal is voor patiënten met een blastpercentage tussen 15 en 30%. De klinische ervaring is dat zich hieronder patiënten bevinden die op TKI-behandeling in een duurzame remissie komen en de prognose gemiddeld duidelijk beter is dan bij patiënten met een blastpercentage $>30\%$.^{2,4}

Wij hebben ervoor gekozen bij de initiële remissie-inductie van de hier beschreven casus geen intensieve chemotherapie te geven, maar monotherapie met een tweedegeneratie-TKI in hoge dosering onder strikte monitoring. Een meta-analyse van CML-patiënten met een blastencrisis in de Duitse CML I-IIIa-studies uit het tijdperk van voor de komst van de TKI's, toonde zeer slechte klinische uitkomsten. Deze patiënten waren veelal met intensieve inductiechemotherapie behandeld en dit suggereert dat de toegevoegde waarde van inductiechemotherapie relatief beperkt is.² Het lijkt dan ook redelijk de respons op TKI-behandeling af te wachten en pas bij onvoldoende respons intensieve chemotherapie te geven. Hiermee kan veel toxiciteit gedurende de inductiebehandeling worden vermeden.

Een volgende belangrijke vraag is of er een indicatie bestaat voor allogene stamceltransplantatie bij de beschreven patiënt. Hij toonde weliswaar een uitgebreide initiële presentatie van CML in een gevorderd stadium, maar ervaaarde hierna op TKI-behandeling een optimale klinische, hematologische, cytogenetische en moleculaire respons in de eerste 3 maanden. De complete cytogenetische en diepe moleculaire remissie op dit vroege tijdstip waren zelfs verrassend goed. Toch kan worden getwijfeld of deze gunstige respons zich zal bestendigen. Ook in het TKI-tijdperk is de ziektegerelateerde mortaliteit van CML in acceleratie- of blastenfase hoog en wordt langdurige overleving met name gerealiseerd bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan.² Daarom kozen wij bij onze patiënt voor consoliderende therapie met een allogene stamceltransplantatie. De beschikbare gegevens voor behandeling van CML in gevorderd stadium in het TKI-tijdperk zijn hoofdzakelijk retrospectief en betreffen veelal CML-acceleratie- of blastenfase die tijdens TKI-behandeling zijn ontstaan en dus geen de-novo-presentaties. Het is daarmee duidelijk dat er een behoefte bestaat aan verdere studies om te identificeren voor welke CML-patiënten met een gevorderd ziektestadium het noodzakelijk is inductiechemotherapie te geven en voor welke patiënten de risico's van een allogene stamceltransplantatie gunstig afwegen tegen het risico op ziekte-progressiegerelateerd overlijden tijdens TKI-behandeling.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Naast blastpercentage in bloed en beenmerg, zijn ook een hoog basofielenpercentage, additionele moleculaire en cytogenetische afwijkingen en leukemische huidlokalisatie kenmerken van een gevorderde ziektestadium bij chronische myeloïde leukemie (CML).
2. Bij CML in acceleratiefase kan monotherapie met tyrosinekinaseremmers worden gegeven onder strikte monitoring, waarmee de toxiciteit van toevoeging van inductiechemotherapie kan worden vermeden.
3. Bij CML in blastenfase geeft een consoliderende behandeling met allogene stamceltransplantatie de beste overlevingskansen.
4. Patiënten met een blastpercentage tussen 20 en 30% hebben een betere prognose dan patiënten met een blastpercentage >30%, maar de verschillende richtlijnen zijn niet eenduidig of dit een andere classificatie en behandeladvies rechtvaardigt.

Conclusie

Een presentatie in gevorderd ziektestadium van CML kan gepaard gaan met epifenomenen zoals tussen leukemische huidmanifestaties, additionele 'major route' cytogenetische afwijkingen en additionele moleculaire afwijkingen, zoals *EVII* overexpressie en *RUNX1* mutatie. Vooral bij patiënten met een blastpercentage tussen 20 en 30% kan TKI-monotherapie effectief een ziekteremissie induceren. De ELN-richtlijn 2013 houdt hiermee rekening in haar classificatie, in tegenstelling tot de WHO 2008. Vanwege een hoog risico op TKI-refractaire progressie en CML-gerelateerd overlijden, dient een allogene stamceltransplantatie te worden overwogen bij patiënten presenterend in acceleratie- of blastenfase.

Referenties

1. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015;29:1336-43.
2. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012;120:737-47.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recom-

mendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.

5. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, et al. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:966-78.
6. Hussein MR, Al Bshabshe AA, Dalati T. Leukemia cutis: case report and review of literature. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:190-1.
7. Kang YS, Kim HS, Park HJ, et al. Clinical characteristics of 75 patients with leukemia cutis. *J Korean Med Sci* 2013;28:614-9.
8. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002;107:76-94.
9. Ogawa S, Kurokawa M, Tanaka T, et al. Increased Evi-1 expression is frequently observed in blastic crisis of chronic myelocytic leukemia. *Leukemia* 1996;10:788-94.
10. Roche-Lestienne C, Deluche L, Corm S, et al. *RUNX1* DNA-binding mutations and *RUNX1-PRDM16* cryptic fusions in BCR-ABL+ leukemias are frequently associated with secondary trisomy 21 and may contribute to clonal evolution and imatinib resistance. *Blood* 2008;111:3735-41.
11. Janssen JJ, Cornelissen JJ, Posthuma EF, et al. Richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2014. *Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:185-98.

Ontvangen 23 december 2015, geaccepteerd 16 februari 2016.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

www.aries.nl

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.