

# Két myeloproliferatív betegség egy betegben – klónok együttélése és vetélkedése

Fekete Sándor dr.<sup>1</sup> ■ Reichardt Judit dr.<sup>1</sup> ■ Kozma András<sup>2</sup>  
Kapócs Katalin<sup>2</sup> ■ Meggyesi Nóra dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,  
Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,  
Molekuláris Genetikai Laboratórium, Budapest

A myeloproliferatív betegségeket genetikai hátterük alapján Philadelphia-kromoszóma-pozitív krónikus myeloid leukaemia, illetve Philadelphia-kromoszóma-negatív klasszikus myeloproliferatív neoplasia csoportokra bonthatjuk. Az utóbbiak hátterében a Janus-kináz-2 vagy a calreticulin gének mutációi állnak. Egy betegben a Philadelphia-kromoszóma-negatív és -pozitív myeloproliferatív neoplasziák együttes előfordulása irodalmi ritkaságnak számít. Munkánk során az elmúlt 20 év alatt mintegy 120, krónikus myeloid leukaemiás beteg hosszú távú követése kapcsán azon betegek klinikumát vizsgáltuk, akikben Philadelphia-kromoszóma-negatív myeloproliferatív neoplasziát is igazoltunk. A Philadelphia-kromoszóma jelenlétét klasszikus citogenetikai és/vagy fluoreszcens *in situ* hibridizációval mutattuk ki, majd a képződött *BCR-ABL* fúziós RNS mennyiségét kvantitatív, valós idejű polimeráz-lánreakcióval követtük. A Janus-kináz-2 és a calreticulin gének mutációit szintén molekuláris genetikai módszerekkel, mennyiségi allélspecifikus polimeráz-lánreakcióval, illetve fragmensanalízissel mutattuk ki. A mutáns klónok mennyiségének időbeli változásának, valamint a klinikai adatoknak a segítségével következtettünk a betegségek kialakulásának dinamikájára. Munkánk során négy, Philadelphia-kromoszómát és a Janus-kináz-2/calreticulin gén mutációját is hordozó esetet azonosítottunk. Egyes esetekben a klónok vetélkedése, más esetben közös klónban együttes előfordulásuk volt megfigyelhető. Az izolált thrombocytosis a diagnóziskor, valamint a célzott kezelés hatására javuló genetikai eltérés mellett a perzisztáló vagy a fokozódó thrombocytosis hívhatja fel a figyelmet a két ritka hematológiai betegség társulásának lehetőségére. Eseteink felhívják a figyelmet arra, hogy a myeloproliferatív neoplasziák társulása kevésbé ritka, mint ahogy az irodalmi adatok sugallják. Ha a betegség szokatlan megjelenésű, vagy viselkedése ezt indokolttá teszi, felmerülhet a Philadelphia-kromoszóma-pozitív és -negatív myeloproliferatív neoplasziák társulásának gyanúja. *Orv Hetil.* 2022; 163(28): 1123–1129.

**Kulcsszavak:** myeloproliferatív neoplasia, krónikus myeloid leukaemia, mutáció

## Two myeloproliferative diseases in one patient – co-occurrence of clones

Classical myeloproliferative diseases can be divided into Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm. The driver mutations of the latter occur in the Janus kinase 2 or calreticulin genes. The coincidence of Philadelphia chromosome-negative and -positive myeloproliferative neoplasms in the same patient is exceptionally rare in the literature. During the long-term follow-up of our 120 patients with chronic myeloid leukemia, we investigated the clinical data of patients in whom Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disease was also confirmed. Philadelphia chromosome was detected by classical cytogenetic methods and/or fluorescence *in situ* hybridization. The amount of *BCR-ABL* fusion RNA was monitored by quantitative real-time polymerase chain reaction. Mutations in the Janus kinase 2 and calreticulin genes were detected by quantitative allele-specific polymerase chain reaction and fragment analysis. The dynamics of disease development were inferred from the change in the amount of mutant clones over time and from the clinical data. We identified four cases carrying both Philadelphia chromosome and Janus kinase 2/calreticulin gene mutation. In some cases, competition between the clones, in other cases their co-occurrence in a common clone was observed. Isolated thrombocytosis at the time of diagnosis or persisting thrombocytosis during targeted therapy with good molecular response may call attention to the possibility of the co-occurrence of the two diseases. Co-occurrence of Philadelphia chromosome-positive and -negative myeloproliferative neoplasms is more frequent than the literature suggests. If the disease has an unusual appearance, the association of the two myeloproliferative diseases may be suspected.

**Keywords:** myeloproliferative neoplasia, chronic myeloid leukemia, mutation

Fekete S, Reichardt J, Kozma A, Kapócs K, Meggyesi N. [Two myeloproliferative diseases in one patient – co-occurrence of clones]. *Orv Hetil.* 2022; 163(28): 1123–1129.

(Beérkezett: 2022. március 1.; elfogadva: 2022. április 13.)

### Rövidítések

CALR = calreticulin; CML = (chronic myeloid leukemia) krónikus myeloid leukaemia; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; JAK2 = 2-es típusú Janus-kináz; LDH = laktátdehidrogenáz; MPL = trombopoietinreceptor; MPN = myeloproliferatív neoplasia; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; TKI = tirozin-kináz-inhibitor

A *Dameshek* [1] által egy csoportba gyűjtött klasszikus myeloproliferatív betegségeket a citogenetikai vizsgálatok Philadelphia-kromoszóma-pozitív krónikus myeloid leukaemiára (CML) és Philadelphia-kromoszóma-negatív, mai nevén myeloproliferatív neoplasiára (MPN) osztották. A dichotomiát tovább erősítette a 2-es típusú Janus-kináz (*JAK2*) V617F-mutációjának felfedezése, amely különösen polycythaemia verában (>95%-ban pozitív), de más MPN-ben (esszenciális thrombocythaemiában és primer myelofibrosisban) is diagnosztikus értékű. A mutáció megismerésének évében (2005-ben) Houstonban 374 beteg vérmintájából végzett vizsgálatok szerint a polycythaemia verás betegek 86%-a, a myelofibrosisos betegek 95%-a volt pozitív, de 99 CML-beteg egyikében sem találtak *JAK2*V617F-mutáció-pozitivitást [2]. Ezt az eredményt úgy általánosították, hogy a Philadelphia-kromoszómán jelen levő *BCR-ABL1* génfúzió és az MPN-ek molekuláris „markerei” kölcsönösen kizárják egymást: egy betegben vagy az egyik-, vagy a másikféle mutáció fordul elő. Az Egészségügyi Világszervezetnek (WHO) a haematopoeticus malignitásokra vonatkozó, jelenleg is érvényben levő, 2016. évi osztályozása a *BCR-ABL1* jelenlétében kizárja az esszenciális thrombocythaemia és a primer myelofibrosis lehetőségét, míg az MPN-ek „driver” mutációinak jelenléte (a *JAK2*, kalreticulin [*CALR*] vagy trombopoietinreceptor [*MPL*] géneket érintve) megerősíti a *BCR-ABL1*-negatív neoplasia jelenlétét. De van együttélés a válás után? Négy esetünk nemcsak a társulást, hanem a hematológiai diagnosztika és a kezelési lehetőségek negyedszázados fejlődését is illusztrálja.

### Esetismertetések

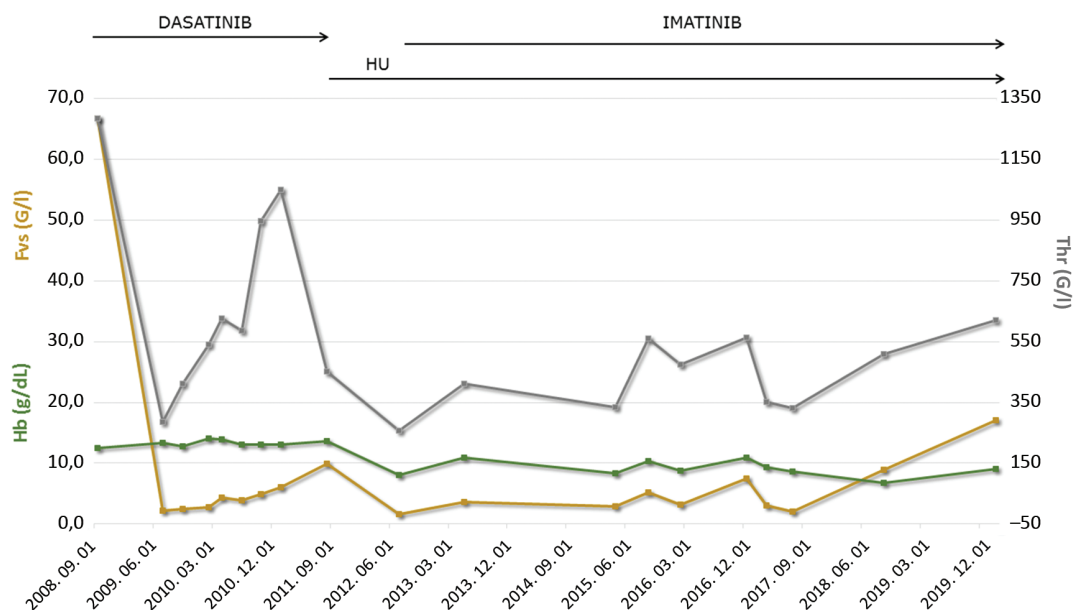
#### *Első eset*

A kezei évek óta tartó zsibbadásáról panaszkodó, 47 éves nőbeteget vérvékeltérései miatt először 1996 februárjában láttuk ambulanciánkon. Lépe nem volt tapintható. Vérvékét izolált thrombocytosis jellemezte (hemoglo-

bin: 110 g/l, fehérvérsejtszám: 4,9 G/l, thrombocytaszám: 713 G/l, LDH: 468 U/l; kvalitatív vérképe normális volt). A csontvelő aspirátumában körjelző eltérést nem láttunk, azonban a kromoszómavizsgálatnál talált összes mitózis Philadelphia-kromoszóma-pozitív volt. (Az eredményt a fél évvel későbbi vizsgálat is megerősítette.) Az ezek alapján CML-nek minősülő betegséget az 1996-ban a leghatékonyabbnak tartott interferonnal kezdtük kezelni. A beteg a kezelés alatt nem lett anaemiás, enyhe leukocytopeniája volt, thrombocytaszáma normalizálódott. 2001-től a szájában észlelt lichen ruber planusnak megfelelő eltérések (interferon-mellékhatás?) és a közel normális perifériás sejtszámok miatt az interferonkezelést elhagytuk. A negyedévente, majd egyre ritkábban végzett ellenőrzéseknél 2016-ban II. típusú *CALR*-mutációt igazoltunk, de ezt korábbi vérmintáiból visszamenőleg is kimutattuk 2007-ben. (2002-től 2010-ig a *BCR-ABL1* ismételt PCR-negatív volt.) Utolsó, 2019-ben végzett kontrolljakor a vérképe normális, nincs thrombocytosisa.

#### *Második eset*

2001-ben egy 43 éves nőbetegnél thrombocytosis és magasabb LDH-szintet találtak. Az emiatt végzett csontvelővizsgálatnál extrém mértékű és kifejezett morfológiai változatosságot mutató dysplasticus megakaryocytosis, valamint diffúz, finom, helyenként vaskos rostokat is tartalmazó fibrosist láttak. A *BCR-ABL1* jelenlétét kizárták. A 2002-től ambulanciánkon gondozott beteg lépe nem volt tapintható, hemoglobinszintje és fehérvérsejtszáma normális, thrombocytaszáma emelkedett (619 G/l) volt. Thrombocytosisa miatt aszpirin és kis adag (500–1000 mg) hidroxürea szedését ajánlottuk. Diagnózisunk esszenciális thrombocythaemia volt. 2014-re a korábban alig tapintható lép a bordaívét 2 harántujjal meghaladó nagyságot ért el. Ekkor fehérvérsejtszáma mérsékelten emelkedett (19,74 G/l), thrombocytaszáma 371 G/l volt. A molekuláris genetikai vizsgálat a *JAK2* V617F-mutáció jelenlétét kizárta, és *CALR*-mutáció jelenlétét igazolta. Normális thrombocytaszámára tekintettel hidroxürea-adagját napi 500 mg-ra csökkentettük. 2016-ra a thrombocytaszám emelkedése nélkül jelentős leukocytosis (60,95 G/l), a kvalitatív vérképben balra tolódást és LDH-emelkedést észleltünk. A csontvelő-aspirátumból történt citogenetikai vizsgálat a mitózisok 95%-ában Philadelphia-átrendeződést igazolt. Imatinibkezelést kezdtünk. Ennek hatására a fehérvérsejtszám 5 hét múlva

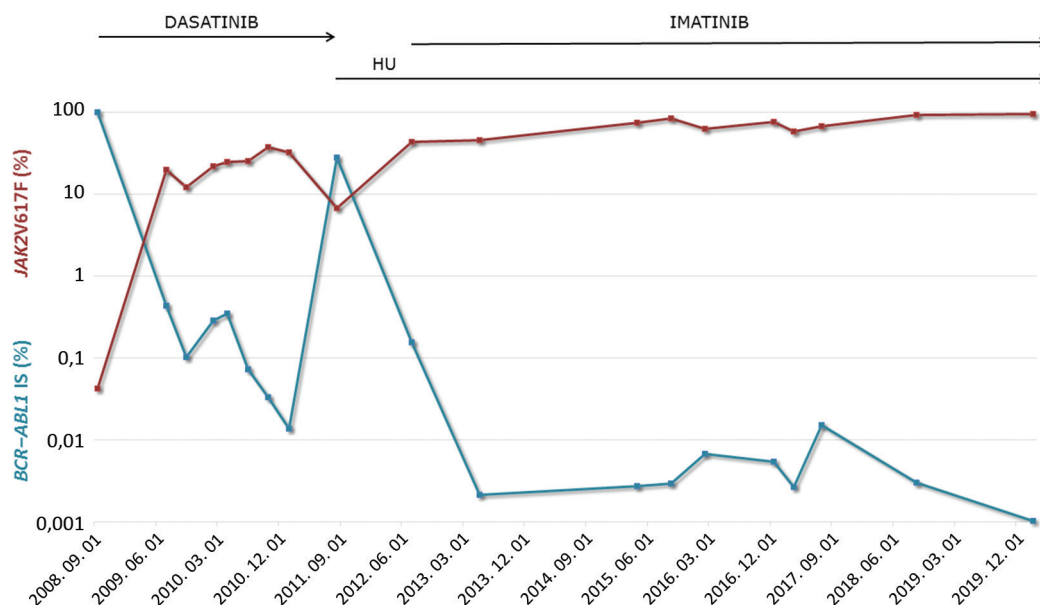


1. ábra A fehérvérsejtszám, a hemoglobín és a thrombocytaszám mennyiségi változása a harmadik beteg esetében  
 Fvs = fehérvérsejtszám; Hb = hemoglobín; HU = hidroxürea; Thr = thrombocytaszám

9,5 G/l-re csökkent, de a fenntartott hidroxürea-adás ellenére thrombocytaszáma 957 G/l-re emelkedett. Legutóbbi (2021. január) ellenőrzésekor splenomegaliát (2u) és anaemiát észleltünk, a periférián dacryocytosist, normoblastokat és néhány myelocytát láttunk. Kombinált célzott kezeléssel *BCR-ABL1*-gátló imatinib, *JAK*-gátló ruxolitinib, valamint hidroxürea mellett időnként transzfúziós kezelésre szorul. CML-je major molekuláris remisszióban van (*BCR-ABL1*-szint <0,1% a nemzetközi skálán), míg *CALR*-mutációja magas allélfrekvenciával (mintegy 50%-ban) van jelen.

### Harmadik eset

A jelentős leukocytosis (>100 G/l), basophilia, thrombocytosis és splenomegalia miatt már elkezdett hidroxürea-kezelésben részesülő 74 éves férfi beteget 2008-ban további vizsgálatok végzése céljából utalták ambulanciánkra. (Ekkor a hemoglobín 125 g/l, a fehérvérsejtszám 66,7 G/l, a thrombocytaszám 1285 G/l, az LDH 941 U/l volt.) A csontvelő citogenetikai vizsgálatok mind a 20 vizsgált mitózisban Philadelphia-kromoszómát találtunk. Az immár citogenetikai vizsgálattal is igazolt



2. ábra A *BCR-ABL1* és a *JAK2* mennyiségi változása a harmadik beteg esetében  
 BCR-ABL1 IS = *BCR-ABL1*-expresszió a nemzetközi skálán; HU = hidroxürea; *JAK2* = 2-es típusú Janus-kináz

CML miatt az addig alkalmazott hidroxürea-kezelést a *BCR-ABL1*-tirozin-kináz-inhibitor (TKI) dasatinib adására váltottuk. Hat hét alatt a fehérvérsejtszám (4,46 G/l) és a thrombocytaszám (284 G/l) is normalizálódott, az LDH 348 U/l-re csökkent. A panaszmentessé vált beteg vérképe két évig normális volt, és *BCR-ABL1/ABL1* szintje fél év alatt 0,683%-ra, majd 0,061%-ra csökkent. 2010 őszétől azonban fél év alatt a thrombocytaszám jelentős emelkedését (2011 januárjára 1086 G/l) észleltük. A *BCR-ABL1*-TKI folytatólagos adása ellenére észlelt terápiás kudarc miatt a CML-től független okot keresve *JAK2* V617F-mutációt sikerült igazolnunk. A betegnek a *BCR-ABL1*-TKI imatinibbel való kezelését a hidroxürea (vissza)adásával egészítettük ki. 2011 júliusára a beteg thrombocytaszáma 320 G/l-re csökkent. A gyógyszerek rendelkezésére miatt háromhavonta ellenőrzött beteg vérképe lényegében mindvégig normális maradt, CML-je mély molekuláris remisszióban van (*BCR-ABL1* <0,01% a nemzetközi skálán). 2018-tól a korábbi kezelése alatt tapinthatatlanná vált lépe növekedni kezdett, mérsékelt leukocytosis mellett a perifériás kenetében dacryocytákat és magvas vörösvérsejteket láttunk. Anaemiája miatt ismételt transzfúzióra szorult. A splenomegáliája és leukocytosis miatt megkísérelt *JAK*-inhibitor ruxolitinibet nem bírta szedni, jelenleg hidroxüreat, anagrelidet és 300 mg imatinibet kap.

A beteg hematológiai és genetikai változásait az 1. és 2. ábra mutatja.

#### Negyedik eset

2007-ben a 64 éves nőbeteg tervezett szív műtété (aorta billentyű-stenosis) előtt végzett vizsgálatok során észlelték a vérképeltérését. Fizikális vizsgálattal a szív felett holosystolés zörejt lehetett hallani és surranást tapintani. A lép 4 ujjal ért a bordaív alá. Anaemiás volt (hemoglobin: 96 g/l), a reticulocytarány 24,8% volt; a normális fehérvérsejt- és thrombocytaszám ellenére vérképében polychromasia, dacryocyták, néhány fiatalabb granulopoetikus sejt és thrombocytosis volt látható. A primer myelofibrosis fennállását a *JAK2*V617F-mutáció erősítette. Megfelelő előkészítést javasolva, hematológiai betegségét nem találtuk a tervezett műtétet kontraindikáló súlyosságúnak. 2008-ban a betegnél hidroxürea-kezelést kezdtünk, amely anaemiáját, splenomegáliáját és LDH-ját átmenetileg csökkentette. 2012 augusztusában azonban fehérvérsejtszáma a myelofibrosisban szokásos mértéket jelentősen meghaladó szintre (71,72 G/l) emelkedett. A CML-gyanút fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH: 180/200 *BCR-ABL1*-pozitív) és molekuláris vizsgálat (b3a2 *BCR-ABL1*) igazolta. Ugyanakkor IgG $\lambda$  monoklonális gammopathiát is észleltünk. A beteg az elkezdett imatinibkezelést szemhéjduzzanat miatt elutasította, a dasatinibet pedig rossz közérzetre hivatkozva nem szedte. Bár a hidroxürea-kezelés a hematológiai paramétereit javította, a *BCR-ABL1*-gátló

kezelést szükségesnek tartva nilotinib adására tértünk át. A 2017-től anaemiája miatt transzfúziós kezelésre szoruló beteg leukocytosis fokozódott, kenetében leukoerythroblastosist láttunk, thrombocytopeniás volt. A csontvelő szövettani vizsgálata fibroticus átépülést, hipocellularitást, polymorph megakaryocytákat, valamint csont-újonnan képződést mutatott. Eközben a véres székletürítés miatt végzett rektoszkópia neuroendokrin carcinomát igazolt. Az elkezdett onkológiai kezelést sok panasszal viselte, majd otthonában 2020 januárjában exiált.

#### Megbeszélés

A klasszikus myeloproliferatív betegségek diagnózisa a beteg panaszai, fizikális vizsgálata és a vérkép mikroszkopos megtekintése alapján nagy pontossággal megállapítható. Ám a CML diagnózisának immár évtizedek óta a Philadelphia-kromoszóma kimutatása és/vagy a *BCR-ABL1* fúziós gén igazolása a *sine qua non*ja. Genetika és betegség ilyen kizárólagosnak mondható összekapcsolódása a többi myeloproliferatív kórképre nem jellemző, de a *JAK2*-, a *CALR*-, illetve a *MPL*-mutáció igazolása a diagnózisukat döntő módon erősíti. A CML és egyik vagy másik Philadelphia-kromoszóma-negatív myeloid neoplasia társulását genetikai nyelvre lefordítva jellemző aberrációik (*BCR-ABL1*-transzlokáció, illetve a *JAK2*- vagy a *CALR*- vagy az *MPL*-mutáció) azonos időben vagy egymást követően történő kimutatása teszi kikezdehetővé.

A bevezetésben már idézett 2005-ös közleményben *Jelinek és mtsai* [2] egymást kölcsönösen kizárónak (mutually exclusive) tartják a *BCR-ABL1*-transzlokáció és a *JAK2*-mutáció egy betegben történő megjelenését. A dolgozat publikálása óta ez a kategorikus megállapítás cáfoló írárok célpontja. Összekapcsolódásuk ritkaságát azonban jól mutatja, hogy napjainkig a legtöbbször csak egy-egy, legfeljebb néhány saját esetről szóló beszámolót olvashatunk [3, 4]. A szerzők ezért előszeretettel katalogizálják a korábbi eseteket vagy a „szomszédságból” gyűjtenek hasonlókat. Raritásukra példa, hogy *Soderquist és mtsai* három intézet 10 éves adatbázisában szereplő 1570 CML-beteg közül 6 esetben találtak *BCR-ABL1*-hez társultan *JAK2*-pozitivitást (0,4%) [5], majd három másik intézetből további 5 ilyen esetet bányásztak elő. A Münchener Leukaemia Laboratóriumban 10 év alatt (2005–2014) vizsgált 10 875 myeloproliferatív beteg mintáiból 23 esetben (0,2%) észleltek hasonló kettős pozitivitást [6]. 8 saját eset alapján azonban ezeket az eseteket *Kandarpa és mtsai* már szignifikáns gyakoriságúnak mondják [7]. *Lorenzo és mtsai* az irodalomban talált közlések alapján a betegségek egymásutánosságát is vizsgálták, és azt találták, hogy több a myeloproliferatív betegséget (sokszor polycythaemia vera, de esszenciális thrombocythaemia és primer myelofibrosis is lehet) követő CML (n = 15), mint a fordítottja (n = 9) és sok az egy időben felismert CML/MPN eset (21) [4]. Rokon



vonásaik miatt az egy időben felismert esetekben nehéz, néha csaknem lehetetlen egy definitív klinikai diagnózis megállapítása. A másodikként felismert, immár minden esetben kettős betegség besorolására ez fokozottan igaz. *Bader és Dreiling* áttekintéséből az derült ki, hogy a Philadelphia-kromoszóma-negatív myeloproliferatív betegség után átlagosan 10,6 év telik el az ezt követő CML felismeréséig, míg a CML-t átlagosan 5,4 évvel követi a *BCR-ABLI*-negatív myeloproliferatív betegség (a legtöbbször myelofibrosis) diagnózisa [3].

A Glivec hazai bevezetése óta az általunk gondozott mintegy 120 CML-beteg közül (eddig) 4 kettős esetet észleltünk. Egyik betegünkönél (2. eset) esszenciális thrombocythaemia után 13, egy másikonál (4. eset) primer myelofibrosis után 5 évvel diagnosztizáltunk CML-t. Harmadik esetünk nagyon nagy thrombocytaszámmal járó CML-jét rövid időn belül (~2 év) *JAK2*-pozitív esszenciális thrombocythaemia, majd myelofibrosis követte. E két körülmény miatt a két betegség egyidejű indulását feltételezzük. Az erősebb betegség (CML) dominanciája nehezítette a gyengébb (esszenciális thrombocythaemia) felismerését, de a CML eredményes kezelése segítette a diagnózis későbbi pontosítását. A kettős betegségek gyakran – mint három betegünkönél is – myelofibrosisra végződnek.

Négyből három betegünk thrombocytosisra induló története miatt is indokolt a 'CML és thrombocythaemia', illetve a 'CML-es thrombocytosis' megbeszélése. 1998-ban a londoni Hammersmith Kórházból John Goldman társszerzőségével 7 Philadelphia-kromoszóma-pozitív esszenciális thrombocythaemiás esetet közöltek [8]. Azt találták, hogy az ilyen betegek prognózisa kedvezőtlenebb, mint a citogenetikai eltérést nem mutató thrombocythaemiásoké, és előrelátóan feltételezték, hogy klinikai különbségeiket más genetikai eltérések is magyarázhatják. *Pajor és munkacsoportja* miskolci klinikusokkal (Radványi Gáspár és Nagy Zsolt) együttműködve az esszenciális thrombocythaemia jellegzetes morfológiai eltéréseivel induló Philadelphia-kromoszóma- és/vagy *BCR-ABLI*-pozitív eseteket közöltek 2003-ban [9]. *Rice és mtsa* a két típusos esszenciális thrombocythaemiás betegünkönél (igaz, mindkettőnél négy év elteltével) diagnosztizált CML miatt minden esszenciális thrombocythaemiás betegnél rutinkövetelménynek tartják a Philadelphia-kromoszóma-aberráció kizárását [10]. *Findakly és mtsai* a 2000 és 2020 közötti angol nyelvű irodalomban mindössze 20 olyan, izolált thrombocytosisos beteget találtak, akiknél a genetikai vizsgálatokkal CML volt megállapítható [11]. A betegek thrombocytaszámának átlaga 1923 G/l volt, de 7 betegnél „csak” 584 és 746 G/l közé eső értékek voltak. A betegek közel fele (7/17) tünetmentes volt. Egyetlen betegnél sem találtak *JAK2*-, *CALR*-, illetve *MPL*-mutációt. A betegek többsége fiatal (átlagéletkor 40,5 év) és nő (13 nő és 7 férfi) volt. *Liu és mtsai* a CML-es thrombocytosis prognosztikai jelentőségét vizsgálták [12]. 22 olyan beteg kórlefolását elemezték, akiknek a diagnózisuk ide-

jén extrém thrombocytosisuk (>1000 G/l) volt. Ezek a betegek TKI-kezelés hatására a kisebbnek induló thrombocytaszámú betegekénél később kerültek molekuláris remisszióba, és eseménymentes túlélésük is rövidebb volt.

A közleményünkben szereplő első, 1996-ban Philadelphia-kromoszóma-pozitív thrombocythaemiásnak (713 G/l) mondott beteg CML-je interferonkezelésre gyógyult, és thrombocytosisa is megszűnt. Thrombocytosisát az évtizeddel később igazolt *CALR*-mutációval magyarázzuk, de ez a kezdettől meglévő aberráció változatlan kimutathatósága ellenére klinikai-hematológiai szempontból néma maradt. Lehetséges, hogy a TKI-kezelések miatt a CML terápiájából kiszorult interferon az MPN kezelésében kaphat szerepet [13, 14]?

A harmadikként bemutatott idős férfi betegünk thrombocytosisát CML-tünetnek gondoltuk, amit a daszatinibkezelés hatására normalizálódó sejtszám is erősített. Két évvel később a normális fehérvérsejtszám és major molekuláris válasz ellenére újra megjelenő thrombocytosis háttérében *JAK2V617F*-mutációt igazoltunk, ami a CML esszenciális thrombocythaemiával való társulását bizonyította. A betegnek a TKI-kezelésre refrakter thrombocytosisa a két betegség különállását valószínűsíti.

Második betegünk 2001-ben diagnosztizált betegségét a perifériás vércép adatai alapján thrombocythaemiának mondtuk, amit a szövettani vizsgálatnál talált megakaryocita-kép és a később felfedezett és kimutatott *CALR*-mutáció igazolt. A hidroxürea a perifériás sejtszámait tartósan normális szinten tartotta, de az indulást követő 13. évben kezdődő leukocytosis háttérében CML-t igazoltunk. Esetünkhöz hasonlóan *Curtin és Wahlin* is egy hidroxüreával tartósan és eredményesen blokkolt thrombocythaemia CML-es „áttörését” közli [15, 16]. Imatinibkezelésre a fehérvérsejtszám normális értékre (60,95-ről 6,3 G/l-re) csökkent, de egyidejűleg a thrombocytaszám jelentősen (333-ról 553 G/l-re) emelkedett. A csak *BCR-ABLI*-pozitív klónt gátló TKI-kezelés a libikókat visszafordította: fehérvérsejtszáma normalizálódott, a CML major molekuláris remisszióig jutott, de thrombocytaszáma emelkedett. Ez az eset is a klónok és ezek gyógyszer indukálta ellentétes viselkedését igazolja.

Négy betegünk közül kettőnél *CALR*-mutáció volt a CML „partnere”. Ez az irodalomban olvasható kettős betegségekben talátnál nagyobb arány. 2013-ban a *CALR*-mutációt és klinikai jelentőségét felismerő *Klampfl és mtsai* [17] a *JAK2*- és *MPL*-mutáció-negatív thrombocythaemiás betegek 67%-ában találtak *CALR*-mutációt, ami jól egyezik a 289 esszenciális thrombocythaemiás betegünkönél kimutatott 33%-os incidenciával [18]. Az MPN-ek közül az esszenciális thrombocythaemia a legjobb prognózisú betegség, a betegek életkilátásai alig rosszabbak a korban és nemből illesztett csoportokénál [19]. A *CALR*-pozitív thrombocythaemiás betegek thrombosishajlama nagyobb thrombocytaszá-

muk ellenére kisebb, és ezért betegségük is kedvezőbb lefolyású, mint a *JAK2*-pozitív betegeké. *Liu és mtsai* a PubMed adatbázisában saját esetükkel együtt 13 *CALR*- és *BCR-ABL1*-pozitív beteg közül 8 esetben találtak *CALR*-pozitív thrombocythaemiát vagy myelofibrosist első betegségnek, melyet 2–23 évvel követett a CML [20].

A társuló mutációk a legtöbbször nem egyformán „erősek”. A CML gyakran szekunder, de még szubklónálisan is sokszor domináns mutáció. A CML „expresszivitását” a *BCR-ABL1*-gátlók jelentősen csökkenthetik, akár eliminálhatják [21, 22]. *Inami és mtsai* egy hat éven át interferonnal és hidroxüreával kontrollált CML-beteg kezelését daszatinibre cserélték, ami a krónikus myeloid lekaemia regresszióját, de az addig vélhetően elnyomott polycythaemia aktiválódását idézte elő [23]. A gyanút a beteg tárolt mononukleáris sejtjeiben a betegség kezdettől kimutatható *JAK2*-pozitivitás igazolta. Íme egy hat éven át versengő társbérlet. A *CALR* sokszor gyengébb, olykor szubklinikai eltérés. A myelofibroszisba transzformálódó esetekben a csontvelői megakaryocytosis jelentős szerepére utal, hogy az esszenciális thrombocythaemia (ritkábban a polycythaemia vera) terminális, alig befolyásolható végstádiuma [24].

A két betegség viszonyát, összekapcsolódásuk idejét és módját *in vitro* sejtenyésztés és molekuláris genetikai vizsgálatok segítették. A kettős betegségek egymástól függetlenek, csak egymás mellett létező kórképek vagy egymáshoz szorosan, sőt egymásba kapcsolódó szubklónális (a második betegség egy már meglévő elsőre felkapaszkodó) betegségek is lehetnek. Az előbbi meggyőzően mutatja *Zhou és mtsai* [25] eredménye, akik polycythaemia verában és CML-ben együttesen szenvedő betegük egy sejtéből (*CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>* sejtéből) induló kolóniáiban vagy csak *BCR-ABL1*-, vagy csak *JAK2*-aberrációt találtak. Ez a két betegség egymástól független viszonyát mutatja. *Bornhäuser és kollégái* viszont a myelofibroszis és CML miatt vizsgált betegük perifériás véréből növő granulocytakolóniákban a *JAK2*-mutáció mellett *BCR-ABL1*-átrendeződést is, de az erythroid kolóniákban csak *JAK2*-mutációt találtak, *BCR-ABL1*-t egyben sem [26]. Ebből arra következtettek, hogy a *JAK2*-pozitív klón korábban indult, és a CML erre csak második lépcsőben (second hit), már a myelopoiesis irányába differenciálódó progenitorok szintjén kapaszkodott fel. Hasonló szubklónális CML-eseteket más csoportok is közöltek [27–29]. A két betegség indulhat egymást követően, szekvenciálisan [30], de szinkron is [31]. Viszonyuk jellemző vonása a klónok vetélkedése, ami különösen a „társbérletben” élő betegségek eseteiben és a legtöbbször a célzott gyógyszeres kezelések alkalmazása kapcsán szembetűnő: az egyik szuppressziója a másiknak proliferációs előnyt biztosít. Többször egy „hibernált” MPN a domináns CML eredményes kezelése után manifesztálódik. Még „mélyebbre” vezetnek a sejtek jellemző „driver” mutációi mellett található, patogenetikailag fontos vagy csak

társutas (?) aberrációk. Újgenerációs módszerekkel epigenetikai vagy onkogén mutációk CML- vagy MPN-klónhoz kötődését vagy mindkettőben a kimutathatóságukat igazolták [6, 7]. Segítségükkel képet kaphatunk a CML, illetve MPN „driver” mutációinak megjelenését megelőző (alkalmanként követő) genominstabilitásnak jelölt történésekről és ezeknek a betegségek fejlődésében játszott szerepéről. Egyszerűbben fogalmazva: a CML és a Philadelphia-kromoszóma-negatív MPN-ek egy már létező klonális sejt populáció későbbi lépésben induló betegségei [26, 32, 33].

## Következtetés

A józanul gondolkodó klinikus, ha perifériás cytozis miatt vizsgált betegénél Philadelphia-kromoszóma- vagy *JAK2*-pozitivitást talál, akkor ezzel megelégszik, diagnózist mond, és nem keresi a többi aberrációt. De keresse, ha a betegség szokatlan megjelenésű, vagy viselkedése ezt indokoltá teszi. Korábban sokan a kettős esetek rosszabb kezelési eredményeit panaszták, többen (mi is) a rendelkezésünkre álló gyógyszerekkel az egyedi esetekben jó hatásosságot észlelhetünk. A CML klonális evolúciójának ismeretében és a hatékony TKI-kezelések eredményei miatt különösen a CML, de a szövődmények elhárítása és a progresszió lassítása miatt minden társult betegség időben történő felismerése és a helyzethez igazodó kezelése kötelező feladat. A *BCR-ABL1*-célzás kiváló hatása mellett néhány *JAK2*-antagonista szerrel elért reménykeltő eredményről és a pegilált interferonok MPN-ekben való alkalmazásáról is olvashatunk [13, 14, 23–25]. Az elsőként bemutatott beteget negyedszázada diagnosztizáltuk. Betegségét sokáig interferonra gyógyult CML-es thrombocytosisnak gondoltuk. Ma ez *per definitionem* kizárt. Második, először 20 éve vizsgált betegünk thrombocythaemiájának okát a 12 évvel később felfedezett *CALR*-mutáció erősítette meg. Harmadik, közel 15 éve gondozott betegünk thrombocytosisának hátterében két motort (driver): *BCR-ABL1*-et és a korábban megismert *JAK2*-mutációt feltételeztük. Dolgozatunk a hematológiai diagnosztika és terápia negyedszázados fejlődésének egy szeletét is mutatja. Az onkohematológiai betegségek megismerésében a molekuláris genetika, kezelésükben a célzott terápiás lehetőségek megnyílása a hematológia „rendszerátalakítását” jelentik.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* F. S.: A betegek kezelése, adatgyűjtés, a klinikai adatok elemzése, a kézirat megírása. R. J.: A betegek kezelése, adatgyűjtés. K. A.: A citogenetikai vizsgálati eredmények értékelése. K. K.: A moleku-

lárís genetikai vizsgálati eredmények értékelése. M. N.: A vizsgálati eredmények értékelése, a kézirat megírása. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes (editorial). *Blood* 1951; 6: 372–375.
- [2] Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, et al. *JAK2* mutation 1849 G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 3370–3373.
- [3] Bader G, Dreiling B. Concurrent *JAK2*-positive myeloproliferative disorder and chronic myelogenous leukemia: a novel entity? A case report with review of the literature. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2019; 7: 232470961983232.
- [4] Lorenzo M, Grille S, Stevenazzi M. Emergence of *BCR-ABL1* chronic myeloid leukemia in a *JAK2*-V617F polycythemia vera. *J Hematol.* 2020; 9: 23–29.
- [5] Soderquist CR, Ewalt MD, Czuchlewski DR, et al. Myeloproliferative neoplasms with concurrent *BCR-ABL1* translocation and *JAK2* V617F mutation: a multi-institutional study from the bone marrow pathology group. *Mod Pathol.* 2018; 31: 690–704.
- [6] Martin-Cabrera P, Haferlach C, Kern W, et al. *BCR-ABL1*-positive and *JAK2* V617F-positive clones in 23 patients with both aberrations reveal biologic and clinical importance. *Br J Haematol.* 2016; 176: 135–139.
- [7] Kandarpa M, Wu YM, Robinson D, et al. Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2017; 92: 555–561.
- [8] Martiat P, Ifrah N, Rassool F, et al. Molecular analysis of Philadelphia positive essential thrombocythemia. *Leukemia* 1989; 3: 563–565.
- [9] Pajor L, Kereskai L, Zsdrál K, et al. Philadelphia chromosome and/or *BCR-ABL* mRNA-positive primary thrombocytosis: morphometric evidence for the transition from essential thrombocythaemia to chronic myeloid leukaemia type of myeloproliferation. *Histopathology* 2003; 42: 53–60.
- [10] Rice L, Popat U. Every case of essential thrombocythemia should be tested for the Philadelphia chromosome. *Am J Hematol.* 2005; 78: 71–73.
- [11] Findakly D, Arslan W. Clinical features and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia presenting with isolated thrombocytosis: a systematic review and a case from our institution. *Cureus* 2020; 12: e8788.
- [12] Liu Z, Fan H, Li Y, et al. Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 3515–3520.
- [13] Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol.* 2019; 41: 5–19.
- [14] Verger E, Cassinat B, Chauveau A, et al. Clinical and molecular response to interferon- $\alpha$  therapy in essential thrombocythemia patients with *CALR* mutations. *Blood* 2015; 126: 2585–2591.
- [15] Curtin NJ, Campbell PJ, Green AR. The Philadelphia translocation and pre-existing myeloproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2005; 128: 734–736.
- [16] Wahlin A, Golovleva I. Emergence of Philadelphia positive chronic myeloid leukaemia during treatment with hydroxyurea for Philadelphia negative essential thrombocythaemia. *Eur J Haematol.* 2003; 70: 240–241.
- [17] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2379–2390.
- [18] Andrikovics H, Krahling T, Balassa K, et al. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica* 2014; 99: 1184–1190.
- [19] Accurso V, Santoro M, Mancuso S, et al. The essential thrombocythemia in 2020: what we know and where we still have to dig deep. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2020; 13: 2634853520978210.
- [20] Liu C, Hu R, Du Z, et al. Atypical myeloproliferative neoplasm with concurrent *BCR-ABL1* fusion and *CALR* mutation. A case report and literature review. *Medicine* 2020; 99: e18811.
- [21] De Roeck L, Michaux L, Debackere K, et al. Coexisting driver mutations in MPN: clinical and molecular characteristics of a series of 11 patients. *Hematology* 2018; 23: 785–792.
- [22] Hussein K, Bock O, Seegers A, et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting *BCR-ABL* translocation and *JAK2*<sup>V617F</sup> mutation. *Blood* 2007; 109: 4106–4107.
- [23] Inami M, Inokuchi K, Okabe M, et al. Polycythemia associated with the *JAK2*V617F mutation emerged during treatment of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 2007; 21: 1103–1104.
- [24] Li Y, Zhu S, Liu W, et al. Ruxolitinib-based combinations in the treatment of myelofibrosis: worth looking forward to. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1161–1176.
- [25] Zhou A, Knoche EM, Engle EK, et al. Concomitant *JAK2* V617F-positive polycythemia vera and *BCR-ABL*-positive chronic myelogenous leukemia treated with ruxolitinib and dasatinib. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e351.
- [26] Bornhäuser M, Mohr B, Oelschlaegel U, et al. Concurrent *JAK2*(V617F) mutation and *BCR-ABL* translocation within committed myeloid progenitors in myelofibrosis. *Leukemia* 2007; 21: 1824–1826.
- [27] Cabagnols X, Cayuela JM, Vainchenker W. A *CALR* mutation preceding *BCR-ABL1* in an atypical myeloproliferative neoplasm. *N Engl J Med.* 2015; 372: 688–690.
- [28] Yamada O, Mahfoudhi E, Plo I, et al. Emergence of a *BCR-ABL* translocation in a patient with the *JAK2*V617F mutation: evidence for secondary acquisition of *BCR-ABL* in the *JAK2*V617F clone. *J Clin Oncol.* 2014; 32: e76–e79.
- [29] Wang X, Tripodi J, Kremyanskaya M, et al. *BCR-ABL1* is a secondary event after *JAK2*V617F in patients with polycythemia vera who develop chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121: 1238–1239.
- [30] Pingali SR, Mathiason MA, Lovrich SD, et al. Emergence of chronic myelogenous leukemia from a background of myeloproliferative disorder: *JAK2*V617F as a potential risk factor for *BCR-ABL* translocation. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: E25–E29.
- [31] Bee PC, Gan GG, Nadarajan VS, et al. A man with concomitant polycythemia vera and chronic myeloid leukemia: the dynamics of the two disorders. *Int J Hematol.* 2010; 91: 136–139.
- [32] Fialkow PJ, Martin PJ, Najfeld V, et al. Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1981; 58: 158–163.
- [33] Kralovics R, Teo SS, Li S, et al. Acquisition of the V617F mutation of *JAK2* is a late genetic event in a subset of patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2006; 108: 1377–1380.

(Fekete Sándor dr.,  
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097  
e-mail: s.fekete@t-online.hu)