CASE REPORT

Coexistence of BCR-ABL1 Translocation and JAK2 V617F Mutation in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia Under Long-term Treatment with Imatinib and Nilotinib: A Case Report

Fatemeh Ranjbarnejad[1],
Mozafar Aznab[2],
Kamran Mansouri[3],
Alireza Farrokhi[4],
Tayebeh Ranjbarnejad[5],
Davood Rezazadeh[6]

[1] MSc in Human Genetics, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2] Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3] Associate Professor, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4] MSc in Biophysics, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[5] MSc in Medical Biotechnology, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[6] Assistant Professor, Department of Molecular Medicne, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received May 8, 2020 ; Accepted November 21, 2020)

Abstract

This report describes an 89-year-old woman diagnosed with Philadelphia positive Chronic Myeloid Leukemia in 2007 who was initially treated with 200 mg/day imatinib. The patient demonstrated complete molecular response (CMR) in two tests in 2015 and 2018. During treatment between 2007 and 2019, despite increased dosage of imatinib and switching her therapy to nilotinib, complete hematological response was not obtained. ARMS-PCR was performed to find the possible cause of this failed response and JAK2 V617F mutation was detected. The patient with no BCR/ABL1 transcript showed a relatively good molecular response to nilotinib, although the complete hematological response was not observed. According to our findings, tyrosine kinase inhibitor could not be an effective therapy in this JAK2 V617F-positive MPN patient with a BCR/ABL1 mutation.

Keywords: imatinib, chronic myeloid leukemia, nilotinib, BCR-ABL1, JAK2 V617F

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 172-177 (Persian).

* **Corresponding Author: Davood Rezazadeh** – Department of Molecular Medicine, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran (E-mail: d-rezazadeh@kums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره ۲۰۱۴ دی سال ۱۴۰۰ (۱۷۷-۱۷۳)

رویداد همزمان جابجایی *BCR-ABL1* و جهش JAK2 V617F در بیماری مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن تحت درمان طولانی مدت با ایماتینیب و نیلوتینیب: یک گزارش موردی

فاطمه رنجبرنژاد[۱]
مظفر ازنب[۲]
کامران منصوری[۳]
علیرضا فرخی[۴]
طیبه رنجبرنژاد[۵]
داوود رضازاده[۶]

چکیده

در این گزارش، بیمار، زنی ۸۹ ساله مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن با تشخیص کروموزوم فیلادلفیا می‌باشد که در سال ۱۳۸۶ و تحت درمان اولیه با ۴۰۰ میلی‌گرم ایماتینیب در روز قرار گرفت. این بیمار در دو تست در سال ۱۳۹۴ و ۱۳۹۷ پاسخ مولکولی کامل (Complete molecular response, CMR) را نشان داد. در طی درمان از سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۸ با وجود افزایش دوز مصرفی ایماتینیب و تغییر درمان به نیلوتینیب، پاسخ هماتولوژیک کامل مشاهده نشد. به منظور یافتن علت این پاسخ ناموفق، ARMS-PCR برای این بیمار انجام و جهش JAK2 V617F یافت شد. این بیمار دارای بازآرایی *BCR-ABL1* پاسخ مولکولی نسبتاً خوبی را به نیلوتینیب نشان داد، اگرچه پاسخ هماتولوژیک بهینه‌ای دیده نشد. براساس یافته‌های این مطالعه، مهارکننده تیروزین کیناز نمی‌تواند درمان موثری در این بیمار با نئوپلاسم میلوپرولیفراتیو (MPN) و دارای جهش JAK2 V617F و *BCR-ABL1* باشد.

واژه های کلیدی: ایماتینیب، لوسمی میلوئیدی مزمن، نیلوتینیب، *BCR-ABL1*، JAK2 V617F

مقدمه

لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) یک بدخیمی میلوپرولیفراتیو است که مشخصه آن جابه‌جایی فیلادلفیا (Ph) به‌صورت t (9;22) (q34;q11) یا ژن ادغامی *BCR-ABL1* می‌باشد. محصول *BCR-ABL1* یک انکوپروتئین است که مسئول فعال‌سازی چندین مسیر پیام‌رسانی در CML شامل Ras، PI-3 kinase، STAT3، STAT5 و Janus kinase 2 (JAK2) می‌باشد. گزارش‌های بسیاری حضور جهش سوماتیک V617F را در ژن *JAK2* در تمام بیماری‌های میلوپرولیفراتیو فیلادلفیا منفی (-Ph) مانند پلی‌سیتمی ورا (PV) و ترومبوسیتمی بنیادی (ET) نشان داده‌اند. اما تعدادی از موارد CML ممکن است هر دو جهش +Ph و JAK2 V617F را نشان دهند. در مطالعات

مولف مسئول: داوود رضازاده – کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، موسسه تکنولوژی سلامت E-mail: davoodrez@gmail.com
۱. کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، موسسه تکنولوژی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. استاد، گروه پزشکی داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان طالقانی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، موسسه تکنولوژی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۴. کارشناس ارشد بیوفیزیک، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، موسسه تکنولوژی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ایران
۵. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، موسسه تکنولوژی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ایران
۶. استادیار، گروه پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۸/۳۰

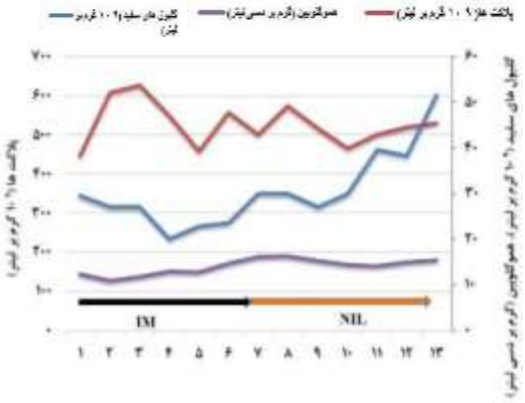
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

اخیر، درون چندین مطالعه کوهورت بزرگ از بیماران CML، موارد کمی بازآرایی *BCR-ABL1* و جهش JAK2 V617F را با هم نشان داده‌اند(۱).

این گزارش مربوط به بیماری با تشخیص CML، با نتیجه مثبت برای تست جهش *BCR-ABL1* در ۱۳۸۶ و تحت درمان اولیه با ایماتینیب می‌باشد. شش سال پس از درمان، به دلیل افزایش گلبول‌های سفید(WBC) و پاسخ هماتولوژیک ناموفق به مهارکننده تیروزین کیناز، نیلوتینیب جایگزین ایماتینیب گردید. به‌منظور یافتن علت این پاسخ ناموفق به مهارکننده تیروزین کیناز در این بیمار، رایج‌ترین جهش‌ها در دامین تیروزین کینازی *BCR-ABL1* و حضور جهش JAK2 V617F بررسی گردید(۲).

شرح مورد

بیمار، یک زن ۸۹ ساله با نژاد قفقازی بود که در بخش اورژانس در تیر ۱۳۸۶، با علائم تب، عرق و بی حسی پذیرش شدکه معاینه بالینی او هپاتواسپانومگالی و عدم وجود آدنوپاتی را نشان داد. این بیمار هیچ سابقه خانوادگی، دارویی و پزشکی قابل توجهی نداشت. نتایج اولیه آزمایشگاهی، افزایش WBC (25×10^9/L) همراه با ۱۵/۶ g/dL هموگلوبین و تعداد 430×10^9/L پلاکت را نشان داد. هم‌چنین، تشخیص افتراقی، ۷۱/۳ درصد گرانولوسیت، ۱۷/۶ درصد لنفوسیت و ۱۱/۱ درصد سلول با اندازه متوسط (medium sized, MID) را نشان داد. در مرحله بعد، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز رونوشت بردار معکوس (RT-PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای رونوشت ادغامی *BCR-ABL1* (نوع b3a2) انجام شده و تشخیص CML تایید شد. درمان اولیه شامل ۴۰۰ میلی‌گرم ایماتینیب در روز است که پیگیری ماهانه تا سال ۱۳۹۱ کاهش در تعداد WBCرا نشان داد و سپس الگوی افزایشی در شمار WBC مشاهده شد. اگر چه تعداد پلاکت‌ها تا حدی افزایش را نشان داد اما سطح Hb (هموگلوبین) در محدوده طبیعی باقی ماند. براساس یافته‌های آزمایشگاهی ذکر شده، با وجود افزایش دوز ایماتینیب (۸۰۰–۶۰۰ میلی‌گرم در روز) پاسخ مناسبی در بیمار دیده نشد. به منظور بررسی رایج‌ترین علت مقاومت به مهارکننده تیروزین‌کیناز (ایماتینیب)، توالی یابی مستقیم دمین تیروزین کینازی ژن ادغامی *BCR-ABL1* انجام شده و هیچ جهشی را برای این ناحیه نشان نداد. بیمار پس از نشان دادن مقاومت به ایماتینیب، کاندید دریافت نیلوتینیب در سال ۱۳۹۲ شد (شروع با دوز ۲۰۰ و افزایش به ۴۰۰ میلی‌گرم در روز). این بیمار پاسخ مولکولی کامل یا عدم بیان *BCR-ABL1* را در دو تست RQ-PCR (Real-time Quantitative-polymerase Chain Reaction) در ۱۳۹۴ و ۱۳۹۷و با وجود افزایش میزان WBC نشان داد. متاسفانه، هیچ بررسی از میزان بیان *BCR-ABL1* قبل از این دو دوره صورت نگرفته است. با وجود ادامه درمان از سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۸، پاسخ هماتولوژیک کاملی (Complete Hematological Response, CHR) دیده نشد (تصویر شماره ۱). به عنوان راهی دیگر برای یافتن علت این پاسخ ناموفق، تست ARMS-PCR (Amplification-refractory Mutation System-PCR) برای تشخیص جهش JAK2 V617F با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام شد که وجود این جهش در بیمار تایید گردید(۳).



تصویر شماره ۱: پارامترهای خون محیطی در طی درمان با ایماتینیب و نیلوتینیب در بیماری با لوسمی میلوئیدی مزمن و دارای جهش *BCR-ABL1*، (IM: imatinib, NIL: nilotinib).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

این بیمار با در نظر گرفتن عدم بیان *BCR-ABL1*، پاسخ مولکولی مطلوبی را به نیلوتینیب نشان داد هر چند پاسخ هماتولوژیک موفقی نداشت. این بیمار در سال ۱۳۹۸ به‌دلیل حمله قلبی درگذشت. براساس این یافته‌ها، فرض بر این شد که درمان با مهارکننده تیروزین کیناز در این بیمار میلوپرولیفراتیو دارای جهش *BCR-ABL1* و JAK2 V617F نمی تواند روش درمانی مناسبی باشد.

بحث

نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو (MPN) شامل دو دسته اصلی CML فیلادلفیا مثبت و MPNهای فیلادلفیا منفی همچون PV و ET می باشد. براساس معیارهای WHO (سازمان بهداشت جهانی) رویداد جهش *JAK2* و بازآرایی *BCR-ABL1* همراه با هم منحصر به فرد است. در عصر پس از JAK2 V617F، تعداد کمی بیمار MPN با رویداد همزمان جابه‌جایی *BCR-ABL1* و جهش JAK2 V617F گزارش شده‌اند(۴). شیوع این بیماری دوگانه ناشناخته است. در هر حال، به دلایل حدس و بررسی نادر این جهش، احتمال عدم تشخیص آن محتمل است. اخیراً، چندین گزارش موردی ایزوله و گزارش‌های گروهی کوچک از حضور همزمان جهش *BCR-ABL1* و JAK2 V617F گزارش شده است(۱۵-۵). بیمار که یک زن ۸۹ ساله مبتلا به CML فیلادلفیا مثبت است به مدت ۱۲ سال مورد پیگیری قرار گرفته است. در این مدت، هیچ پاسخ هماتولوژیک کاملی به درمان با ایماتینیب به مدت ۶ و نیلوتینیب به مدت ۶ سال دیده نشد. به منظور بررسی رایج‌ترین علت مقاومت به مهارکننده تیروزین کیناز (ایماتینیب) توالی‌یابی مستقیم دامین تیروزین کینازی ژن ادغامی *BCR-ABL1* برای جهش‌های T315I، E255K و Y253H انجام شده و هیچ جهشی را برای این ناحیه نشان نداد. این بیمار در دو تست RQ-PCR که در سال ۱۳۹۴ و ۱۳۹۸ صورت گرفت، پاسخ مولکولی کاملی (CMR) را نشان داد. از آن‌جایی‌که این بیمار پاسخ مولکولی مطلوب و پاسخ هماتولوژیک ناموفقی را به مهارکننده تیروزین کیناز نشان داد، بنابراین فرض بر این شد که دلیل این پاسخ ناموفق به درمان، حضور یک تغییر ژنتیک ثانویه می‌باشد. نتیجه بررسی حضور جهش JAK2 V617F در این بیمار مثبت بود.

در مطالعات اخیر، ارتباط میان جهش JAK2 V617F و تغییرات هموگرام بحث برانگیز بوده است. Qin و همکاران در مطالعه‌ای برای ۸۰۶ بیمار ET نشان دادند که شمار پلاکت‌ها در بیماران با این جهش پایین‌تر بوده است(۱۶). Tefferi و همکاران در مطالعه‌ای شامل ۱۳۰ بیمار ET یافتند که شمار WBCها با وجود جهش *JAK2* مرتبط نیست(۱۷). مطالعه Toogeh همزمانی جهش *JAK2* با *BCR-ABL1* رادر خانم باردار مبتلا به پلی سیتمی ورا نشان داد (۱۸). این تفاوت میان مطالعات ممکن است در بخشی به علت زمینه نژادی و یا اندازه نمونه در مطالعه باشد. گزارش مطالعه حاضر لوکوسیتوز، شمار پلاکت بالاتر از حد طبیعی و میزان هموگلوبین طبیعی در طولانی مدت را در یک بیمار دارای جهش *BCR-ABL1* و JAK2 V617F نشان داد(۴). در همراهی با گزارش‌های قبلی، پیشنهاد می گردد که پزشکان باید حضور همزمان جهش JAK2 V617F و *BCR-ABL1* را در بیماران MPN به‌ویژه در بیماران CML با پاسخ هماتولوژیک نامطلوب به درمان با مهار کننده تیروزین کیناز بررسی کنند. ایماتینیب مهارکننده انتخابی گیرنده‌های تیروزین کینازی *ABL*، *KIT* و *PDGF* بوده و قادر به مهار *JAK2* نمی‌باشد(۱۴). اخیراً گزارش شده است که داساتینیب می‌تواند به صورت موفقیت‌آمیزی هر دو کلون *BCR-ABL1* و JAK2 V617F را در بیماری با مقاومت به ایماتینیب مهار نماید(۱۹،۱۰). در مقابل، در مطالعه دیگری نشان داده شده است که داساتینیب و نیلوتینیب کلون *BCR-ABL1* را مهار نموده، اما توانایی مهار کلون JAK2 V617F را ندارند(۱۹). براساس یافته‌های مطالعه حاضر مربوط به بیماری با عدم بیان *BCR-ABL1* و نشان دادن پاسخ مولکولی کامل و پاسخ

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

هماتولوژیک ناقص، مهارکننده تیروزین کیناز نمی‌تواند درمـان مـوثری بـرای بیمـاران MPN دارای جابجـایی *BCR-ABL1* و جهش JAK2 V617F باشد. به‌نظر می‌رسد کـه مهارکننـده تیـروزین کینـاز بـا قابلیـت مهـار *JAK2* می‌توانـد بهتـرین انتخـاب بـرای ایـن بیمـاران باشـد(۱۷). بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهد که در شرایط درمان با مهارکننـده تیـروزین کینـاز و مشـاهده پاسـخ نـاموفق هماتولوژیـک مسـتقل از حضـور جهـش *BCR-ABL1*، حضور جهش JAK2 V617F باید مورد توجه قرار گیرد.

در مجموع می‌توان چنین نتیجه گرفت که در بیماران CML فیلادلفیـا مثبـت بـا ترومبوسـیتوز، اریتروسـیتوز یـا لوکوسـیتوز در زمـان تشـخیص و بیمـارانی کـه ایـن اختلالات را متعاقباً و در طی پیگیری درمان نشان دادنـد حتی با وجود پاسـخ مولکـولی کامـل، غربـالگری بـرای جهـش JAK2 V617F بایـد مـدنظر قـرار گیـرد. روش درمانی استانداردی برای بیماران CML فیلادلفیا مثبت و با جهش JAK2 V617F وجـود نـدارد. بنـابراین، شـواهد بیش‌تری برای اجرای برنامه درمانی مربـوط بـه بیمـارانی که در طـی درمـان، جهـش JAK2 V617F را بـروز مـی دهند، وجود ندارد(۲۰،۴).

References

1. Zhou J, Ye Y, Zeng S, Zhou Y, Mao Z, Song X, et al. Impact of JAK2 V617F mutation on hemogram variation in patients with non-reactive elevated platelet counts. PLoS One 2013; 8(2): e57856.
2. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. J Hematol Oncol 2019; 12(39): 1-14.
3. Manjula G, Prajitha EM, Sailaja K, Rao DR, Anuradha C, Sugunakar V, et al. Jak2 V617F mutation: A marker for CML progression? J Cell Tissue Research 2013; 13(1): 3439-3443.
4. Hussein K, Bock O, Seegers A, Flasshove M, Henneke F, Buesche G, et al. Myelofibrosis evolving during imatinib treatment of a chronic myeloproliferative disease with coexisting BCR-ABL translocation and JAK2V617F mutation. Blood 2007; 109(9): 4106-4107.
5. Grisouard J, Ojeda-Uribe M, Looser R, Hao-Shen H, Lundberg P, Duek A, et al. Complex subclone structure that responds differentially to therapy in a patient with essential thrombocythemia and chronic myeloid leukemia. Blood 2013; 122(22): 3694-3696.
6. Inokuchi K, Yamaguchi H, Tamai H, Dan K. Disappearance of both the BCR/ABL1 fusion gene and the JAK2V617F mutation with dasatinib therapy in a patient with imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. J Clin Exp Hematop 2012; 52(2): 145-147.
7. Pastore F, Schneider S, Christ O, Hiddemann W, Spiekermann K. Impressive thrombocytosis evolving in a patient with a BCR-ABL positive CML in major molecular response during dasatinib treatment unmasks an additional JAK2V617F. Exp Hematol Oncol 2013; 2(24): 1-5.
8. Xiao X, Zhang Y, Zhang GS, Zheng Wl, Xiao L, Liu SF. Coexistence of JAK2V617F mutation and BCR-ABL1 transcript in two Chinese patients with chronic myelogenous leukemia. Acta Haematol 2012; 127(1): 47-49.
9. Xu W, Chen B, Tong X. Chronic myeloid leukemia patient with co-occurrence of BCR-ABL junction and JAK2 V617F mutation. Int J Hematol 2014; 99(1): 87-90.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]

10. Cappetta M, Pérez V, Zubillaga MN, Elizondo V, Manrique G, Prosper I, et al. Concomitant detection of BCR-ABL translocation and JAK2 V617F mutation in five patients with myeloproliferative neoplasm at diagnosis. Int J labHematol 2012; 35(1): e4-5.
11. Hummel JM, Kletecka MCF, Sanks JK, Chiselite MD, Roulston D, Smith LB, et al. Concomitant BCR-ABL1 Translocation and JAK2V617F Mutation in Three Patients with Myeloproliferative Neoplasms. Diagn Mol Pathol 2012; 21(3): 176-183.
12. Kim YK, Shin MG, Kim HR, Yang DH, Cho SH, Lee JJ, et al. Simultaneous occurrence of the JAK2V617F mutation and BCR-ABL gene rearrangement in patients with chronic myeloproliferative disorders. Leuk Res 2008; 32(6): 993-995.
13. Lee YJ, Moon JH, Shin HC, Seo JW, Han SA, Seo SK, et al. Two CML patients who subsequently developed features of essential thrombocythemia with JAK2-V617F mutation while in complete cytogenetic remission after treatment with imatinib mesylate. Int J Hematol 2013; 97(6): 804-807.
14. Park SH, Chi HS, Cho YU, Jang S, Park CJ, Kim DY, et al. Two cases of myeloproliferative neoplasm with a concurrent JAK2V617F mutation and BCR/ABL translocation without chronic myelogenous leukemia phenotype acquisition during hydroxyurea treatment. Ann lab med 2013; 33(3): 229-232.
15. Pingali SRK, Mathiason MA, Lovrich SD, Go RS. Emergence of chronic myelogenous leukemia from a background of myeloproliferative disorder: JAK2V617F as a potential risk factor for BCR-ABL translocation. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9(5): E25-E29.
16. Qin Yw, Yang Yn, Li S, Wang C. Coexistence of JAK2V617F mutation and BCR–ABL translocation in a pregnant woman with essential thrombocythemia. Indian Indian J Hematol Blood Transfus 2014; 30(1): 331-334.
17. Tefferi A, Levitt R, Lasho TL, Knudson RA, Ketterling RP. Postimatinib therapy emergence of a new JAK2V617F clone and subsequent development of overt polycythemia vera in a patient with chronic myelogenous leukaemia. Eur J Haematol 2010; 85(1): 86-87.
18. Toogeh G, Ferdowsi S, Naadali F, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Shirkoohi R, et al. Concomitant presence of JAK2 V617F mutation and BCR-ABL translocation in a pregnant woman with polycythemia vera. Med Oncol 2011; 28(4): 1555-1558.
19. Zhou A, Knoche E, Engle EK, Fisher DAC, Oh ST. Concomitant JAK2 V617F-positive polycythemia vera and BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia treated with ruxolitinib and dasatinib. Blood cancer J 2015; 5(10): e351.
20. 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: 1-5.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-07-11]