

В.Г. Бебешко
С.В. Клименко

Научный центр радиационной
медицины АМН Украины, Киев,
Украина

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ЛЕЙКЕМИЙ

Ключевые слова: вторичная лейкемия, терапияобусловленная лейкемия, ингибиторы ДНК топоизомеразы II, алкилирующие агенты, ионизирующая радиация.

Резюме. В обзоре приведены современные представления о биологических особенностях и своеобразии клинического течения вторичных лейкозиев, проанализирована целесообразность их выделения в отдельную классификационную категорию. Обобщены результаты цитогенетических исследований, свидетельствующих о более высокой частоте и сложности хромосомных перестроек при вторичных острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) по сравнению с ОМЛ, возникающими *de novo*. Обсуждены возможные причины неудовлетворительных результатов лечения и даны рекомендации в отношении терапии пациентов, имеющих в анамнезе сведения о воздействии мутагенных факторов. Подчеркнута важность изучения вторичных ОМЛ и указаны существующие сложности установления причинной связи их развития и предшествующего воздействия агентов химической и радиационной природы.

Термин «вторичная лейкемия» используют для описания случаев острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) и значительно реже — острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ), развитие которых обусловлено влиянием предшествующей цитостатической химиотерапии, ионизирующей радиации (ИР) или ряда токсических факторов окружающей среды. К вторичным ОМЛ относят также случаи ОМЛ, возникшие в результате трансформации миелодиспластического синдрома (МДС).

Установлена причинная связь возникновения вторичной лейкемии и использования в лечебных целях ряда алкилирующих препаратов (мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамид, прокарбазин), ингибиторов ДНК топоизомеразы II (этопозид, тенипозид, актиномицин Д, доксорубин, митоксантрон), бимолана [1–6]. Среди токсических факторов окружающей среды, способных инициировать лейкемию, выделяют органические растворители, пестициды, полиароматические гидрокарбонаты, красители для волос [7, 8]. Термин «вторичная лейкемия» не следует, однако, применять для обозначения лейкозиев, возникших в качестве второй по счету неоплазии или развившихся на фоне первичной опухоли при отсутствии причинно-следственной связи с проводимой при этой опухоли терапией.

Термин «вторичная лейкемия» введен для того, чтобы подчеркнуть биологические и клинические особенности описываемого заболевания по сравнению с первичным, возникающим *de novo*, лейкозическим процессом. Однозначно определенные особенности вторичных лейкозиев, инициированных алкилирующими препаратами и ингибиторами ДНК топоизомеразы II, побудили авторов Классификации опухолевых заболеваний гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделить терапияобусловленные вторичные ОМЛ в отдельную категорию [9] (табл. 1).

Этот факт знаменателен, поскольку в классификации ВОЗ раздел острых лейкозиев миелоидного происхождения построен иерархически и разделен как бы на два уровня. Первый уровень — лейкозиев, сгруппированные в определенные подварианты в зависимости от линейной принадлежности и уровня дифференцировки опухолевых клеток на основе определения морфологических, цитохимических и иммунофенотипических признаков. Он основывается, по сути, на элементах Франко-Американско-Британской (ФАБ) [10] и иммунофенотипической [11, 12] классификаций лейкозиев. Второй уровень — заболевания со специфическими цитогенетическими и молекулярно-биологическими аномалиями, позволяющими выделить их из группы заболеваний первого иерархического уровня. Подобный подход отражает своеобразие патогенеза и клинко-гематоло-

Таблица 1
Классификация ВОЗ острых миелоидных лейкозиев [9]

ОМЛ с характерными цитогенетическими транслокациями ОМЛ с t(8;21)(q22;q22), ОМЛ1 (CBF- α)/ETO Острая промиелоцитарная лейкемия (ОМЛ с t(15;17)(q22;q11-12) и варианты, PML/RAR- α) ОМЛ с патологической костномозговой эозинофилией (inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q11), CBF- β /MYH11) ОМЛ с 11q23 (MLL) дефектами
ОМЛ с мультилинейной дисплазией • с предшествующим МДС • без предшествующего МДС
Вторичные ОМЛ и МДС, связанные с проводимым ранее лечением: • алкилирующими препаратами • эпиподфиллотоксинами • другие типы
ОМЛ, никак более не категоризованные ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без вызревания ОМЛ с вызреванием Острая миелоцитарная лейкемия Острая моноцитарная лейкемия Острая эритроидная лейкемия Острая мегакариоцитарная лейкемия Острая базофильная лейкемия Острый панмиелоз с миелофиброзом Острые бифенотипические лейкозиев

гические особенности выделенных подвариантов лейкоемий. Эксперты ВОЗ пришли к единому мнению о необходимости дифференциации лейкоемий, развитие которых обусловлено приемом алкилирующих препаратов, и возникающих *de novo* заболеваний. Была подчеркнута связь вторичных лейкоемий со специфическими цитогенетическими аномалиями [3q-, -5, 5q-, -7, 7q-, +8, +9, 11q-, 12p-, -18, -19, 20q-, +21, t(1;7), t(2;11), комплексный кариотип]. Биологические особенности лейкоемий, развившихся после лечения ингибиторами ДНК топоизомеразы II и ассоциирующихся с транслокациями t(11q23), t(8;21), t(15;17), инверсией 16-й хромосомы, также явились основанием для выделения их в особую группу среди Therapieobuslovennenen OML. По определению, вторичные лейкоемии фенотипически относятся к неопластическим процессам миелоидного происхождения. Однако описаны отдельные случаи развития вторичных острых лимфобластных лейкоемий, инициированных ингибиторами ДНК топоизомеразы II [13–15]. Это нашло свое отражение в Классификации ВОЗ, но, с учетом общности этиологии и патогенеза, несмотря на различия в линейной специфичности, эти лейкоемии отнесены к вторичным лейкоемиям в группе миелоидных опухолей.

Невозможность четко обозначить специфические патогенетические признаки не позволила пока выделить в отдельные классификационные категории лейкоемии, обусловленные воздействием иных цитостатических агентов и ИР. Эти заболевания объединены экспертами ВОЗ в группу вторичных ОМЛ других типов. Дальнейшие цитогенетические и молекулярно-биологические исследования позволят в конечном счете охарактеризовать должным образом эти заболевания и дополнить классификацию миелоидных лейкоемий, остающуюся до настоящего времени незавершенной. У большинства пациентов (до 90%) со вторичной лейкоемией при цитогенетическом анализе с большой долей уверенности определяют аномальный клеточный клон [6].

Впервые результаты исследований, в которых установлена тесная взаимосвязь цитостатического воздействия и развития вторичных лейкоемий со специфическими хромосомными aberrациями, были опубликованы в 1977 г. Rowley и соавторами [16]. Было обнаружено отсутствие 5-й и/или 7-й хромосомы у 9 из 10 пациентов, которых лечили по поводу злокачественной лимфомы с использованием алкилирующих агентов и ИР. Данные последующих исследований подтвердили, что делеция или отсутствие 5-й и/или 7-й хромосомы наиболее характерно для вторичных лейкоемий. Подобные же аномалии зарегистрированы в 71% случаев в группе, состоящей из 257 пациентов [17] (табл. 2). Моносомия по 7-й хромосоме оказалась наиболее частой количественной аномалией, а del(5q) — характерной структурной перестройкой. При вторичных лейкоемиях выявлена высокая частота несбалансированных aberrаций с потерей генетического материала, включающих делеции различных уча-

Таблица 2
Цитогенетические особенности вторичного ОМЛ и ОМЛ у пациентов пожилого возраста

Особенности	Вторичные ОМЛ и МДС (n = 257) [17]	ОМЛ <i>de novo</i> у лиц пожилого возраста (> 55 лет (n = 74) [18]	ОМЛ у лиц пожилого возраста (> 55 лет) [19]	
			<i>de novo</i> (n = 123)	вторичные (n = 40)
Аномалии 5-й и 7-й хромосом -5/del(5q) -7/del(7q) Хромосомы 5-я и 7-я	51 (20%) 74 (28%) 58 (23%)	14 (19%) 8 (11%) Нет данных	12 (10%) 12 (10%) Нет данных	9 (23%) 12 (30%) Нет данных
Другие аномалии t(11q23) t(3;21)/t(8;21) +8 t(15;17) inv(16) -13/del(13q) del(11q)	9 (4%) 8 (3%) 7 (3%) 4 (2%) 3 (1%) 2 (<1%) 2 (<1%)	3 (4%) 0 (0%)* 11 (15%) 2 (3%) 2 (3%) Нет данных Нет данных	6 (5%) 3 (2%)* 12 (10%) 0 (0%) 6 (4%) 4 (2%) Указаны с t(11q23)	5 (13%) 0 (0%)* 1 (3%) 0 (0%)

* Указаны только случаи с транслокацией t(8;21).

стков короткого плеча 12-й и 17-й хромосом и потерю 18-й хромосомы [18]. Значительно реже отмечаются трисомии по 1-й, 8-й, 21-й хромосомам [20–22]. А трисомия 8 при ОМЛ, возникающих *de novo*, встречается даже чаще, чем при вторичных лейкоемиях [23, 24]. Установлено, что у больных с острой лейкоемией, которых ранее лечили цитостатиками, часто определяют сбалансированные транслокации с вовлечением хромосомных фрагментов 11q23 и 21q22, инверсию inv(16), транслокации t(8;21), t(15;17) и t(9;22) [2, 6, 25–30]. В целом, при вторичных лейкоемиях выявляют широкий спектр хромосомных аномалий. Все эти генетические нарушения встречаются и при ОМЛ, возникающих *de novo*. Однако аномалии 5-й и 7-й хромосом при первичных ОМЛ регистрируют гораздо реже (до 10% случаев для каждой хромосомы). Подобно вторичным ОМЛ, при которых до 70% больных имеют аномалии 5-й и 7-й хромосом [6, 17, 22], заболевание в этих случаях характеризуется выраженной треххромосомной миелодисплазией. В анамнезе у таких пациентов имеются данные о контакте с потенциальными канцерогенами окружающей среды. Это позволило некоторым исследователям высказать предположение, что именно аномалии 5-й и 7-й хромосом могут быть маркерами индуцированного мутагенами ОМЛ [17]. На длинном плече 5-й и 7-й хромосом расположен ряд ключевых для гемопоэза генов (гены IL3, IL4, IL5, IL9; GM-CSF и CSF-1 рецептора; эритропоэтина; ERG-1; IRF-1). Их аномальная экспрессия может играть важную роль в лейкоемической трансформации клеток.

Хромосомные аномалии, ассоциированные с неопластическими процессами, являются ключом к пониманию патогенетических механизмов опухолей человека и особенностей их развития. Считается, что хромосомные транслокации приводят к активации онкогенов за счет изменения их экспрессии или путем формирования нового гена. Гены, вовлекаемые в хромосомные транслокации, относятся к различным функциональным классам и ко-

дируют протеинкиназы, рецепторы клеточной поверхности, ростовые факторы, факторы регуляции транскрипции [31]. Наряду с обменом генетического материала между хромосомами, при вторичных лейкомиях определяются и другие нарушения кодирующей последовательности онкогенов — делеции, точечные мутации и амплификация генов. Вторичные лейкомии — категория неоднородная и включает в себя различные подварианты, характеризующиеся своеобразием молекулярных и цитогенетических признаков. Johansson и соавторы [32] выделили два существенно различающихся профиля кариотипа при ОМЛ: первый — одиночные и специфичные для лейкомии изменения, включающие сбалансированные реципрокные транслокации $t(8;21)$, $t(15;17)$, $inv(16)$ и т.п.; второй — множественные и неспецифичные аномалии, являющиеся комплексными и ассоциированными с приростом и потерей определенных регионов хромосом ($-5/del(5q)$, $-7/del(7q)$ и т.п.). Было высказано предложение, что первая группа цитогенетических аномалий является основой инициации опухолевого процесса и развития заболевания, а вторая — следствием цитогенетически неопределяемых событий, таких, как нестабильность генома, нарушение репарации ДНК или гипермутации. С этой точки зрения, несбалансированные хромосомные аномалии способствуют опухолевой прогрессии, но не являются причиной инициации опухолевого процесса. Более того, исходя из вышесказанного, можно предположить, что ОМЛ, возникающие *de novo*, со сбалансированными транслокациями и инверсиями и вторичные ОМЛ с маркерными аномалиями 5-й и 7-й хромосом могут иметь различные механизмы опухолевой инициации и прогрессии.

Заслуживает внимания, что только у 8–12% пациентов, лечившихся по поводу первичной опухоли, развивается вторичная лейкомия [33, 34]. Это позволяет предположить существование предпосылки к ее возникновению в виде мутантной аллели. Мутагенное воздействие цитостатиков и ИР может инициировать вторую мутацию и индуцировать процесс лейкомогенеза. Если подобная предпосылка будет доказана и будут обнаружены predisposing факторы, то у пациентов группы риска снизить частоту развития вторичной лейкомии возможно путем подбора соответствующих методов лечения. Известно, что моносомия 7 часто определяется при ОМЛ, развившейся у лиц с наследственными генетическими заболеваниями, такими, как анемия Фанкони, врожденная нейтропения и нейрофиброматоз первого типа [35]. Вполне вероятно, что у пациентов, у которых после лечения алкилирующими препаратами развилась вторичная лейкомия с потерей 7-й хромосомы, можно обнаружить сходные predisposing мутации.

Латентный период между экспозицией иницирующего фактора и манифестацией патологического процесса при вторичных лейкомиях колеблет-

ся в широких пределах. Пик развития лейкомии после воздействия алкилирующих агентов и ИР отмечают через 5–7 лет, после применения ингибиторов ДНК топоизомеразы II — через 0,5 года–5 лет [6]. Длительный латентный период после мутагенного воздействия, характерный для вторичных лейкомиий, предполагает существование нескольких, а возможно, и множества этапов, которые проходит клетка до экспрессии опухолевого фенотипа. Кроме того, вторичному ОМЛ, как правило, предшествует длящаяся не менее 6 мес фаза МДС [36]. У 70% больных при терапииобусловленной лейкомии этот факт имеет документальное подтверждение [14]. Исключение составляют пациенты, развитие ОМЛ у которых связано с лечением ингибиторами ДНК топоизомеразы II. Лейкемический процесс у этих лиц часто ассоциируется с хромосомными аномалиями $t(8;21)$, $t(15;17)$, $inv(16)$, не проходит в своем развитии миелодиспластического этапа и имеет сходство с ОМЛ, возникшими *de novo* [37]. Вторичные лейкомии, обусловленные воздействием и других мутагенов, характеризуются клиническими признаками и симптомами, типичными для всех ОМЛ. Картина крови и костного мозга сходна с таковой при ОМЛ, возникающими *de novo*. Однако для вторичных лейкомиий характерны более выраженная анемия и тромбоцитопения, в ряде случаев может наблюдаться лейкопения. Костный мозг — различной степени клеточности, но в большинстве случаев — гиперклеточный. Наиболее часто диагностируемыми вариантами, согласно классификации ФАБ, являются ОМЛ М1, М2 и М4. В бластных клетках редко определяются палочки Ауэра, а реакция при выявлении активности миелопероксидазы и неспецифической эстеразы слабоположительная. Может выявляться умеренный или выраженный ретикулиновый фиброз костного мозга. Признаки дисгемопоза отмечаются в клетках всех основных клеточных линий [36]. При ОМЛ, возникающих *de novo*, трехлинейная миелодисплазия определяется лишь в 15% случаев [38] и только у пациентов пожилого возраста. ОМЛ с мультилинейной миелодисплазией, как правило, характеризуются резистентным к терапии течением. Высказываются предположения о существовании биологической предопределенности взаимосвязи трехростковой миелодисплазии, неблагоприятного кариотипа, вероятности клонального характера ремиссии и возвращения к миелодиспластическому гемопоэзу в ремиссии при условии ее достижения [38–40]. Установлено, что более короткая продолжительность жизни пациентов с вторичными ОМЛ в большей степени обусловлена развитием недостаточности костномозгового кроветворения, чем прогрессирующим накоплением опухолевой массы [36].

Данные о результатах лечения больных со вторичными ОМЛ противоречивы. Медиана выживаемости пациентов с ОМЛ, обусловленной лечением алкилирующими препаратами, составляет около 8 мес [6, 28]. Перспективы

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

интенсивной индукционной терапии у лиц, лечившихся ранее ингибиторами ДНК топоизомеразы II, более оптимистичны [37]. В целом, при вторичных лейкозах уровень ответа на индукционную терапию значительно ниже такового, который можно ожидать при заболеваниях, возникающих *de novo*. Частота достижения полной ремиссии — около 30% [41]. Отмечено также, что вторичные лейкозы по клиническому течению, цитогенетическим характеристикам, неудовлетворительным результатам лечения сходны с лейкозами, развивающимися у пациентов пожилого возраста [42] (табл. 2, 3). Этот факт свидетельствует, по-видимому, об общности патогенеза указанных заболеваний. А сходность генетических аномалий, определяемых у заболевших этих групп, отражает подобие ятрогенного и экзогенного (радиационный фактор, химические мутагены) воздействия на организм человека. Несмотря на то, что лейкозии у пациентов пожилого возраста и вторичные лейкозы имеют сходные и своеобразные биологические характеристики, пока трудно объяснить, почему результаты лечения столь неутешительны.

Стандартное лечение больных с ОМЛ основывается на комбинации цитарабина и антрациклиновых антибиотиков. Использование этой комбинации позволяет достичь полной ремиссии в 70% случаев при лейкозии, возникшей *de novo*, медиана безрецидивной выживаемости приблизительно 2 года [43]. Частота достижения полной ремиссии составляет 30–50% у пациентов пожилого возраста [44] и 15–44% — у больных со вторичной лейкозией

[20]. Существенно короче у пациентов пожилого возраста и больных вторичной лейкозией длительность ремиссии, ограничивающаяся 9–12 и 5–23 мес соответственно. Очень немногие из этих пациентов переживают двухлетний рубеж с момента диагностирования заболевания [45]. По данным Kantarjian [41], в группе из 155 пациентов с вторичными лейкозиями медиана выживаемости составила 3,5 мес, менее 10% больных были живы через 3 года после установления диагноза.

Существует много факторов, предопределяющих резистентность к химиотерапии. Результаты исследований последних лет позволили доказать зависимость результатов лечения острых лейкозов от экспрессии опухолевыми клетками гликопротеина MDR1, известного также под названием «р-гликопротеин», который является трансмембранным белком с молекулярной массой 170 кД и относится к семейству транспортных белков. Он кодируется геном *MDR1*, локализованным у человека на длинном плече 7-й хромосомы [46]. Р-гликопротеин расположен в плазматической мембране и способен вытеснять из клетки против градиента концентрации ряд гидрофобных противоопухолевых препаратов, таких, как антрациклиновые антибиотики, винкристины, эпиподофиллотоксины. Действие р-гликопротеина приводит к снижению внутриклеточной концентрации лекарственного средства до сублетальных уровней и вследствие этого является причиной лекарственной резистентности. Р-гликопротеин экспрессируется только в 30% случаев лейкозии, возникающей *de novo*, и определяется у более чем 70% пациентов с вторичным характером заболевания и больных пожилого возраста [19, 47, 48]. Примечательно, что бластные клетки у пациентов разного возраста в этом случае, как правило, имеют сходные биологические признаки: стволовоклеточный фенотип (CD34+), низкий процент бластных клеток и дисплазию остаточного кроветворения, предполагающую клинически не выявленную ранее миелодиспластическую предфазу заболевания [19]. Вполне вероятно, что экспрессия р-гликопротеина отражает или является результатом универсальных генетических изменений и подчеркивает в этом случае принципиально значимое этиологическое отличие вторичных лейкозий от заболеваний, возникающих *de novo*. Получены также данные о корреляции гиперэкспрессии белка легочной резистентности (LRP), определяемой в 50–60% случаев при вторичных лейкозах, с неудовлетворительными результатами цитостатического лечения [49].

Кроме упомянутых р-гликопротеина и LRP, развитию нечувствительности опухолевых клеток к цитостатикам при вторичных лейкозах могут способствовать другие транспортные протеины, такие, как белок множественной лекарственной резистентности (MRP), белок резистентности рака молочной железы (BCRP), а также другие факторы, относящиеся к измененным продуктам метаболизма лекарственного средства, внутриклеточных мишеней для действия препарата, механизмов клеточной репарации.

Еще одной важной причиной, по которой клетка избегает гибели после цитостатического воздействия, является потеря ею способности вступать в

Таблица 3

Биологические особенности вторичных ОМЛ и ОМЛ у пациентов пожилого возраста по сравнению с ОМЛ *de novo* [17]

Показатель	Вторичный ОМЛ	ОМЛ у лиц пожилого возраста	ОМЛ <i>de novo</i>
Возраст	Пожилой	Пожилой	Молодой
Цитогенетические особенности	-5/del(5q), -7/del(7q), сложный карิโอ-тип, другие аномалии	-5/del(5q), -7/del(7q), сложный карิโอ-тип, другие аномалии	t(15;17), t(8;21), inv(16) и подобные аномалии
Мультилинейная миелодисплазия	Определяется	Определяется	Отсутствует
Предшествующий МДС	Да	Обычно не выявляется	Нет
Стволовоклеточный фенотип (CD34+/мультипотентная стволовая клетка)	Высокая частота	Высокая частота	Экспрессия антигена CD34 зависит от генетического подварианта
Клональный гемопоз в ремиссии	Часто определяется	Частота неизвестна	Не встречается
Возврат к МДС при лечении	Возможен	Редко	Не встречается
Феномен множественной лекарственной резистентности	Высокая частота (> 70%)	Высокая частота (> 70%)	Низкая частота, отсутствует при t(15;17), t(8;21), inv(16)
Результаты стандартной терапии	Неудовлетворительные	Неудовлетворительные	Неоднородные. Хорошие для ретиновой кислоты при t(15;17), высоких доз цитарабина при t(8;21), inv(16)
Общая выживаемость	Низкая	Низкая	Неоднородная, зависит от факторов резистентности, цитогенетики

индуцированный химиотерапевтическим агентом апоптоз. Повреждение в лейкоэмических клетках сигнальных систем, запускающих в норме апоптоз, играет исключительную роль в развитии лекарственной резистентности. Сотрудники Научного центра радиационной медицины совместно со специалистами из Университета г. Хиросима (Япония) провели скрининговое исследование гена *p53* — одного из проапоптотических регуляторов при острых вторичных лейкомиях, развившихся у лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Точечные мутации гена *p53* были выявлены в 4 из 20 случаев. Этот факт может иметь значение для объяснения причин неэффективности лечения при вторичных лейкомиях, поскольку, по данным доступной литературы, мутации гена *p53* обнаруживаются только в 5–10% случаев при ОМЛ, возникающих *de novo* [50]. Лекарственная резистентность, возникающая вследствие нарушения процессов клеточной гибели, — наиболее опасная форма резистентности, так как в этом случае клетки являются перекрестно резистентными и могут быть отнесены даже к универсально устойчивым к цитостатическим препаратам.

Прогностическая значимость факторов лекарственной резистентности требует уточнения. Накопленные к настоящему времени данные о биологических особенностях заболевания, причинах устойчивости опухолевых клеток к действию цитостатических препаратов при вторичных лейкомиях позволяют дать следующие рекомендации в отношении лечения пациентов, имеющих в анамнезе сведения о воздействии факторов, индуцирующих лейкомию: 1) при лечении пациентов с благоприятным кариотипом могут быть использованы стандартные схемы терапии ОМЛ, проведение стандартной индукционной терапии целесообразно и у пациентов старше 60 лет с удовлетворительным общим состоянием; 2) в протоколы цитостатической терапии показано включение модуляторов множественной лекарственной резистентности (верапамил, циклоспорин, PSC833); 3) в случае достижения ремиссии желателно проведение интенсивной консолидирующей терапии (ауто- и аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток); 4) оправдано использование режимов химиотерапии, разработанных для лечения больных с ОМЛ с рефрактерным течением и включающих высокие дозы цитарабина и флударабина (последний не является субстратом, выводящимся из клеток р-гликопротеином); 5) пациенты, не отвечающие на индукционную терапию, должны быть включены в экспериментальные протоколы лечения неблагоприятных форм ОМЛ.

Дальнейшее накопление знаний о биологических особенностях вторичных ОМЛ позволит уточнить терапевтическую стратегию и улучшить результаты лечения. Изучение вторичных лейкомий представляется чрезвычайно важным и по другим соображениям. Следует признать, что их развитие является наиболее серьезным фатальным отдаленным последствием современной противоопухолевой терапии и воздействия ИР. В то время как цитостатическая терапия больных с различными формами опухолей становится все более интенсивной и успешной, а человеческая популяция стареет, отмечено увеличение

количества случаев вторичной лейкомии. Результаты эпидемиологических исследований, в которых было доказано существование повышенного риска развития вторичных ОМЛ на фоне лечения, уже побудили клиницистов отказаться от использования алкилирующих препаратов в терапии ревматоидного артрита и нефрита. А лейкомогенные свойства семустина (methyl-CCNU) оказались настолько очевидными, что заставили полностью прекратить его клинические испытания [51].

Кроме того, изучение вторичных лейкомий предоставляет уникальную возможность построения графиков зависимости возникновения эффекта от определенной дозы химического агента или ИР и времени после экспозиции мутагенного фактора для терапии обусловленных ОМЛ или ОМЛ, развившихся после четко обозначенного экзогенного воздействия. А поскольку пациенты, пострадавшие вследствие воздействия ИР либо подвергавшиеся лечению цитостатическими препаратами, находятся под тщательным клиническим наблюдением, вторичные лейкомии у них диагностируют на ранних стадиях развития и являются моделью стадийного процесса опухолевой трансформации. Изучение вторичных МДС может внести ясность в понимание лейкомогенеза, так как в большинстве случаев при вторичных ОМЛ определяют хромосомные аномалии, отражающие этиологию и молекулярную биологию заболевания [52].

К сожалению, существуют причины, не позволяющие однозначно определить связь развития ОМЛ и предшествующего воздействия агентов химической и радиационной природы. Несмотря на то, что, по мнению некоторых исследователей [6, 53, 54], вторичные лейкомии составляют до 10–20% всех впервые выявленных лейкомий, они считаются редким осложнением и следствием воздействия канцерогенных факторов. Кумулятивный риск развития терапии обусловленных ОМЛ может достигать 10% для пациентов с истинной полицитемией и миеломной болезнью в течение 8–10 лет после начала лечения [55, 56]. Кумулятивный риск и сроки развития вторичной лейкомии после начала терапии больных с лимфогранулематозом, неходжкинскими лимфомами, острой лимфобластной лейкомией, раком яичника, раком молочной железы, раком яичка варьируют в достаточно широком диапазоне (табл. 4) в зависимости не только от первичного диагноза, но и от производимого лечения [57, 60–62, 66]. В Великобритании в 1935–1957 гг. из 14 767 больных с анкилозирующим спондилитом 13 914 лечили с использованием рентгенотерапии. На 1 января 1992 г. из числа облученных 60 больных умерли от лейкомии (в 3 раза больше ожидаемого количества) [73]. Достоверно более высокая смертность от лейкомии выявлена у жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших атомный взрыв. В регистр по изучению эпидемиологических аспектов последствий бомбардировки (так называемый регистр по изучению продолжительности жизни — LSS) были включены около 120 000 человек. Избыточное количество смертей от лейкомий, которые следует рассматри-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

вать как вторичные, в этой когорте к 1985 г. составило 80 случаев при общем числе заболевших 202 человека [74].

Черезвычайно трудно установить также взаимосвязь воздействия мутагенного фактора и факта развития лейкемии у каждого конкретного больного. Вторичная лейкемия может быть представлена любым из возможных цитологических вариантов и характеризоваться множеством различных цитогенетических аномалий, ассоциирующихся с воздействием различных мутагенов, и поэтому однозначно определить вторичный характер процесса невозможно. Мы можем лишь предположить, основываясь на результатах эпидемиологических исследований, что воздействие ИР или цитотоксических веществ послужило инициирующим событием возникновения избыточных случаев лейкемии в исследуемой когорте. Вероятность воздействия различных видов терапии и факторов окружающей среды, разнообразие ассоциированных с вторичными лейкемиями цитогенетических аномалий, некоторые из которых представлены только у небольшой части пациентов, предполагает обследование больших групп заболевших. Следует отметить, что длительный латентный период и короткая выживаемость пациентов создают дополнительные трудности в исследовании вторичных лейкемий.

Все вышеперечисленное свидетельствует о важности проблемы вторичных ОМЛ и о необходимости проведения многоцентровых исследований в этой области онкологии. Разработка новых методов лечения, основанная на понимании биологических особенностей заболевания, без преувеличения может считаться одной из приоритетных задач современной онкогематологии.

Таблица 4

Риск развития лейкемии после химио- (ХТ) и рентгенотерапии (РТ)

Цитируемые авторы	Число пациентов	Тип терапии	Случаи МДС/ОМЛ	Кумулятивный риск, %
Лимфогранулематоз				
Loefler et al., 1998 [61]	277	ХТ + РТ	10	10,2 (15 лет)
Andrieu et al., 1990 [62]	462	ХТ + РТ	10	3,5 (15 лет)
Brusamolino et al., 1998 [60]	871	ХТ + РТ	20	2,3 (10 лет)
Неходжкинские лимфомы				
Greene et al., 1986 [57]	517	ХТ + РТ	9	7,9 (10 лет)
Ingram et al., 1987 [63]	261	ХТ + РТ	6	6 (7 лет)
Pui, 1990 [64]	420	ХТ + РТ	3	1,3 (10 лет)
Аутологичная трансплантация костного мозга (аутоТКМ) при лимфогранулематозе и неходжкинских лимфомах				
Millighan et al., 1997 [65]	4459	ХТ + РТ + аутоТКМ	41	2,5 (5 лет)
Pedersen et al., 1997 [66]	76	ХТ + РТ + аутоТКМ	6	17,3 (6 лет)
Andre et al., 1998 [67]	467	ХТ + РТ + аутоТКМ	8	4,3 (5 лет)
Острая лимфобластная лейкемия				
Pui et al., 1991 [68]	792	ХТ	21	3,8 (6 лет)
Pagano et al., 1998 [69]	942	ХТ	4	0,59 (5 лет)
Рак молочной железы				
Curtis et al., 1990 [70]	13 734	ХТ, ХТ + РТ	24	0,7 (10 лет)
Diamandidou et al., 1996 [71]	1474	ХТ, ХТ + РТ	14	1,5 (10 лет)
Рак яичника				
Greene et al., 1986 [57]	1179	ХТ	21	8,6 (5 лет)
Рак яичка				
Kallmannsberger et al., 1998 [72]	302	ХТ	4	1,3 (5 лет)

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoyle CF, De Bastos M, Wheatley K, *et al.* AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial. *Br J Haematol* 1989; **72**: 45–53.
2. Xue Y, Lu D, Lin B. Specific chromosomal translocations and therapy-related leukemia induced by bimolane therapy for psoriasis. *Leuk Res* 1992; **16**: 1113–23.
3. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, *et al.* Second cancers after non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 1932–7.
4. Smith M, Rubinstein L, Ungerleider R. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyltoxins: Estimating the risks. *Med Pediatr Oncol* 1994; **23**: 86–98.
5. Van Leeuwen FE. Risk of acute myelogenous leukaemia and myelodysplasia following cancer treatment. *Bailliere's Clin Haematol* 1996; **9**: 57–85.
6. Thirman MJ, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. Hematologic complications of cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 1996; **10**: 293–320.
7. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; **19**: 47–84.
8. Mele A, Szklo M, Visani G, *et al.* Hair dye use and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; **139**: 609–19.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3835–49.
10. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; **103**: 620–5.
11. Foon KA, Tood RF. Immunologic classification of leukaemia and lymphoma. *Blood* 1986; **68**: 1–31.
12. Jennings CD, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: applications to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; **90**: 2863–92.
13. Kyle RA. Second malignancies associated with chemotherapy. In: Perry MC, Yarbro W (eds). *Toxicity of Chemotherapy*. Orlando: Grune and Stratton, 1984; 479–506.
14. Giles FJ, Koeffler HP. Secondary myelodysplastic syndromes and leukemias. *Curr Opin Hematol* 1994; **1**: 256–60.
15. Andersen MK, Christiansen DH, Jensen BA, *et al.* Therapy-related acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangements following DNA topoisomerase II inhibitors, an increasing problem: report on two new cases and review of the literature since 1992. *Br J Haematol* 2001; **114**: 539–43.
16. Rowley JD, Golomb HM, Vardiman J. Nonrandom chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia in patients treated for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1977; **50**: 759–70.
17. Appelbaum FR, Le Beau MM, Willman CL. Secondary leukemia. In: *The American Society of Hematology Education Program Book* 1996: 33–47.
18. Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, *et al.* Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995; **9**: 1491–8.
19. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin JE, *et al.* Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest oncology group study. *Blood* 1997; **89**: 3323–9.
20. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, *et al.* Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 1748–57.
21. Johansson B, Mertens F, Heim S, *et al.* Cytogenetics of secondary myelodysplasia (sMDS) and acute nonlymphocytic leukemia (sANLL). *Eur J Haematol* 1991; **47**: 17–27.

22. **Takeyama K, Seto M, Uike N, et al.** Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *Int J Hematol* 2000; **71**: 144–52.
23. **Berger R, Bernheim A, Ochoa-Noguera ME, et al.** Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia: a study of 343 patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; **28**: 293–9.
24. **Keating MJ, Smith TL, Kantarjian HM, et al.** Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: A major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988; **2**: 403–12.
25. **Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, et al.** Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 1989; **321**: 136–42.
26. **Pedersen-Bjergaard J, Philip P.** Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood* 1991; **78**: 1147–8.
27. **Larson RA, Le Beau MM, Ratain MJ, Rowley JD.** Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 in therapy-related leukemia. *Blood* 1992; **79**: 1892–3.
28. **Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD.** The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood* 1994; **83**: 2780–6.
29. **Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Johansson B.** Balanced chromosomal aberrations in leukemias following chemotherapy with DNA-topoisomerase II inhibitors. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1897–8.
30. **Andersen MK, Johansson B, Larsen SO, Pedersen-Bjergaard J.** Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drug and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica* 1998; **83**: 483–8.
31. **Rabbitts TH.** Chromosome translocations in human cancer. *Nature* 1994; **372**: 143–8.
32. **Johansson B, Mertens F, Mitelman F.** Primary versus secondary neoplasia associated chromosomal abnormalities — balanced rearrangements vs. genomic imbalance? *Genes, Chromosomes and Cancer* 1996; **16**: 155–63.
33. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC monographs on evaluation of carcinogenic risks in Humans, supplement 7. United Kingdom: International Agency for Research on Cancer, 1987: 40–6.
34. **Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ.** Incidence of secondary malignant neoplasms in children: results of international study. *Lancet* 1992; **2**: 1326–31.
35. **Luna-Fineman S, Shannon KM, Lange BJ.** Childhood monosomy 7: epidemiology, biology and mechanistic implications. *Blood* 1985; **85**: 1995–9.
36. **Dann EJ, Rowe JM.** Biology and therapy of secondary leukaemias. *Best Practice and Research Clin Haematol* 2001; **14**: 119–37.
37. **Pui CH, Relling MV.** Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000; **109**: 13–23.
38. **Foucar K.** Myelogenous leukemia. In: *Bone marrow pathology*. ASCP Press, 1995: 31–69.
39. **Gahn B, Haase D, Unterhalt M, et al.** De novo AML with dysplastic hematopoiesis: Cytogenetic and prognostic significance. *Leukemia* 1996; **10**: 946–51.
40. **List AF.** Role of multidrug resistance and its pharmacologic modulation in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; **10**: 937–42.
41. **Kantarjian HM, Estey EH, Keating MG.** Treatment of therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; **7**: 81–107.
42. **Rowley JD, Alimena G, Garson OM, et al.** A collaborative study of the relationship of the morphologic type of acute nonlymphocytic leukemia with patients age and karyotype. *Blood* 1982; **59**: 1013–22.
43. **Champlin F, Gale RP.** Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blood* 1987; **69**: 1551–61.
44. **Taylor PRA, Reid MM, Stark AN, et al.** De novo acute myeloid leukemia in patients over 55-years-old: a population based study of incidence, treatment and outcome. *Leukemia* 1995; **9**: 231–7.
45. **Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al.** Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; **331**: 896–903.
46. **Weinstein RS, Kuzak JR, Kluskens LF, Coon JS.** P-glycoprotein in pathology: the multidrug resistance gene family in humans. *Hum Pathol* 1990; **21**: 34–48.
47. **Campos L, Guyotat D, Archimbaud E, et al.** Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute non-lymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* 1992; **79**: 473–6.
48. **Appelbaum FR, Kopecky KJ, Willman CL.** Sensitive and specific assessment of MDR1 is essential to determine prognostic impact in AML. *Blood* 1998; **92**: 696–7.
49. **List AF, Spier CS, Grogan TM, et al.** Overexpression of the major vault transporter protein lung-resistance protein predicts treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; **87**: 2464–9.
50. **Preudhomme C, Fenaux P.** The clinical significance of mutations of the p53 tumor suppressor gene in haematological malignancies. *Br J Haematol* 1997; **98**: 502–11.
51. **Boice JD, Greene MH, Killen JY, et al.** Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). *N Engl J Med* 1983; **309**: 1079–84.
52. **Gluzman DF.** Approaches for studying radiation-induced leukemia. *Stem Cells* 1997; **15**: 243–9.
53. **Kantarjian HM, Keating MJ.** Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *Semin Oncol* 1987; **14**: 435–43.
54. **Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK.** Secondary or therapy-related MDS and AML and their chromosome aberrations: important to study but difficult to establish causality. *Haematologica* 1998; **83**: 481–2.
55. **Cuzick J, Erskine S, Edelman D, et al.** A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. *Br J Cancer* 1987; **55**: 523–9.
56. **Brandt L, Anderson H.** Survival and risk of leukaemia in polycytemia vera and thrombocythemia treated with oral radiophosphorus: are safer drugs available? *Eur J Haematol* 1995; **54**: 21–6.
57. **Greene M, Harris EL, Gerchenson DM, et al.** Melphalan may be more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1986; **105**: 360–7.
58. **Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, et al.** Risk of therapy-related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease. *Lancet* 1987; **2**: 83–8.
59. **Coleman MP, Bell CMJ, Fraser P.** Second primary malignancy after Hodgkin's disease, ovarian cancer and cancer of the testis: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 1987; **56**: 349–55.
60. **Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, et al.** The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case control study. *Haematologica* 1998; **83**: 812–23.
61. **Loefer O, Brosteanu D, Hasenclever M, et al.** Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 818–29.
62. **Andrieu JM, Ifrah N, Payen C, et al.** Increased risk of secondary acute nonlymphocytic leukemia after extended-field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 1148–54.
63. **Ingram L, Mott MG, Mann JR, et al.** Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukaemia with UKCCSG regimens. *Br J Cancer* 1987; **55**: 463–4.
64. **Pui CH.** Therapy-related myeloid leukaemia. *Lancet* 1990; **336**: 1130–1.

65. Milligan DW, Ruiz de Elvira C, Taghipour G, *et al.* MDS and secondary leukemia after autografting for lymphoma. A final report from EBMT registry. Bone Marrow Transplant 1997; **19**(suppl 1): S209a.

66. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Myhre C, Geisler C. High risk of therapy related leukemia after BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for previously treated lymphoma is mainly related to primary chemotherapy and not to the BEAM-transplantation procedure. Leukemia 1997; **11**: 1654–60.

67. Andre M, Henry-Amar M, Bidier B, *et al.* Treatment related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease. Blood 1998; **92**: 1933–40.

68. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, *et al.* Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991; **325**: 1682–7.

69. Pagano L, Annino L, Ferrary A, *et al.* Secondary haematological neoplasm after treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 1170 adult ALL patients enrolled in the GIMEMA trials. Br J Haematol 1998; **100**: 669–76.

70. Curtis RE, Boice JD, Stovall M, *et al.* Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. N Engl J Med 1992; **326**: 1751–4.

71. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, *et al.* Treatment related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 1996; **14**: 2722–30.

72. Kallmannsberger C, Beyer JP, Draz A, *et al.* Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol 1998; **16**: 3386–91.

73. Weiss HA, Darby S, Fearn T, Doll R. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. Radiat Res 1995; **142**: 1–11.

74. Preston DL, Pierce DA. The effects of changes in dosimetry on cancer mortality risk. Estimates in the atomic bomb survivors. RERF TR 0 87. Hiroshima, 1987. 86 p.

BIOLOGICAL PECULIARITIES AND CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL COURSE OF SECONDARY LEUKEMIAS

V.G. Bebeshko, S.V. Klimenko

Summary. *The review presents up-to-date views on biological peculiarities and patterns of the clinical course of secondary leukemias and analyses the degree to which it is practicable to separate them out into a distinct classification category. Results of cytogenetic investigations are*

summed up; they suggest a large occurrence and complicity of chromosomal rearrangements in secondary acute myeloid leukemias (AML) compared to de novo AML. Possible causes of unsatisfactory treatment outcomes are discussed and recommendations are made with regard to therapy of patients with mutagenic factors in past history. It is emphasized that investigation of secondary AML is of considerable importance. The fact is pointed to that it is difficult to establish the causal connection between development of secondary AML and precedent exposure to agents of chemical and radiation nature.

Key Words: secondary leukemia, therapy-induced leukemia, DNA topoisomerase II inhibitors, alkylating agents, ionizing radiation.

Адрес для переписки:

Бebешко В.Г.

04050, Киев, ул. Мельникова, 53

Научный центр радиационной медицины
АМН Украины