

Лейкозы и миелодиспластические синдромы,
возникшие после проведения противоопухолевой
терапии: результаты 16-летних наблюденийЕ.В. Домрачева¹, Е.А. Асеева¹, А.Л. Неверова¹, О.С. Кременецкая¹,
А.Д. Ширин², О.Ю. Баранова², Е.Н. Паровичникова¹, В.Г. Савченко¹**Leukemias and myelodysplastic
syndromes developed after
treatment of neoplasms:
The results of 16 years experience**E.V. Domracheva¹, E.A. Aseeva¹, A.L. Neverova¹,
O.S. Kremenetskaya¹, A.D. Shirin², O.Yu. Baranova²,
E.N. Parovichnikova¹, V.G. Savchenko¹**SUMMARY**

The data of 112 patients with leukemia/MDS following chemotherapy and/or radiation of solid tumors and hematologic neoplasms (s-AML/s-MDS) is summarized. We discuss the questions of their origin depending on therapy, manifestation of the disease, duration of the latent period and cytogenetic abnormalities. Recent data on some methods for individual assessment of genetic predisposition to cancer is presented.

Keywords: therapy-related myeloid neoplasms, secondary leukemia, secondary MDS, chemotherapy, radiotherapy, risk factors, genetic predisposition to cancer.

¹ Russian Hematology Scientific Center, Ministry of Health, Moscow

² N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: dom@blood.ru

Принято в печать: 11 июня 2011 г.

Р Е Ф Е Р А Т

Обобщены данные о 112 пациентах с индуцированными (вторичными) лейкозами и миелодиспластическими синдромами (в-Л и в-МДС). Рассматриваются вопросы их развития в зависимости от проведенной терапии и манифестации в-Л и в-МДС, длительность латентного периода, цитогенетические аномалии. Представлены современные данные о некоторых методах индивидуальной оценки генетической предрасположенности к злокачественным опухолям.

Ключевые слова

связанные с лечением миелоидные опухоли, вторичные лейкозы, вторичные МДС, химиотерапия, лучевая терапия, факторы риска, генетическая предрасположенность к опухолям.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий результаты лечения опухолей значительно улучшились, увеличились сроки выживаемости пациентов, уменьшилась частота непосредственных осложнений терапии. Однако увеличение продолжительности жизни больных оказалось связанным с серьезным отдаленным осложнением химио- и лучевой терапии - ростом вторичных опухолей, возникающих у онкологических больных. Данные, приведенные в опубликованном в 2006 г. докладе Национального института рака США, свидетельствуют, что пациенты с онкологическими заболеваниями после проведенного лечения и с длительным периодом наблюдения составляют 3,5 % населения страны, однако у 16 % из них зарегистрированы вторичные (индуцированные) злокачественные опухоли [1].

Наиболее частым и тяжелым осложнением противоопухолевой терапии остаются вторичные лейкозы (в-Л) или «лейкозы от лечения» (secondary leukemia или treatment-related leukemia), которые, по данным

статистических расчетов, встречаются в 500-1000 раз чаще, чем лейкозы *de novo*. У больных, которым была проведена химио- и/или лучевая терапия, частота в-Л составляет, согласно некоторым опубликованным данным, 6-27 % общего числа больных, получивших противоопухолевую терапию, т. е. они развиваются у каждого 3-15-го леченного больного [2].

Следует отметить, что по мере понимания биологии в-ОМЛ/в-МДС изменилась терминология подвариантов этих заболеваний. В этом отношении формально можно выделить два периода: до первой версии классификации ВОЗ (2001 г.) [3] и по настоящее время. Первоначально достаточно часто использовался термин «вторичный ОМЛ», который обычно обозначал две формы ОМЛ: развившийся из предшествующей миелодисплазии или в результате воздействия токсических факторов окружающей среды, лекарственных средств или облучения. ОМЛ, индуцированный терапией, обозначался как «связанный с лечением» [4].

В классификации ВОЗ термин «вторичные» был изменен на «связанные с лечением» ОМЛ и МДС.

¹ ФГБУ ГНЦ МЗ и СР РФ, Москва

² РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В русскоязычной терминологии практически повсеместно принято словосочетание «вторичные ОМЛ/МДС», обозначающее только «связанные с лечением», т. е. индуцированные или ятрогенные. В связи с этим в настоящей статье используются аббревиатуры в-ОМЛ/в-МДС, в-Л, в-ОЛЛ, в-ХМЛ.

Действительно, вторичные острые миелоидные лейкозы и/или миелодиспластические синдромы (в-ОМЛ/в-МДС) составляют 10-20 % всех случаев ОМЛ и/или МДС и описаны практически при всех солидных опухолях, леченных цитостатиками и/или лучевой терапией [4-10], а также при лечении гемобластозов: лимфомы Ходжкина (ЛХ) [11-15], неходжкинских лимфом (НХЛ) [16, 17] и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) [18-20]. Нередки случаи в-ОМЛ [21-23], вторичного хронического миелолейкоза (в-ХМЛ) [24-26], вторичного острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза после лечения радиоактивным ¹³¹I рака [27] и доброкачественной гиперплазии щитовидной железы [28]. Даже использование малых диагностических доз ¹³¹I может приводить к возникновению в-ОМЛ [29]. Известны случаи в-ОМЛ после трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток, в основном по поводу гематологических опухолей, что в большинстве случаев связывают с интенсивной предтрансплантационной цитостатической и лучевой подготовкой [30-32].

В литературе описано 18 случаев ОМЛ и МДС после лечения ингибиторами тирозинкиназ и интерфероном-α, хотя эти препараты не цитостатики и мутагены. Возможно, у этих лейкозов другое происхождение [33, 34].

Надо иметь в виду, что цитостатические препараты используются и для лечения некоторых неопухолевых заболеваний, в т. ч. аутоиммунных (ревматоидный артрит), трудно поддающихся лечению случаев некоторых дерматологических заболеваний (псориаз), и ряда других. По некоторым данным, 22 % всех в-ОМЛ/в-МДС связаны именно с предшествующим лечением неопухолевых заболеваний [35]. По данным других авторов, частота таких случаев варьирует от 2 до 13 % [7].

Известно, что для вторичных лейкозов основными индукторами мутагенного воздействия служат лучевая терапия, алкилирующие препараты и ингибиторы ДНК-топоизомеразы II - антрациклины и эпиподофиллотоксины. Все перечисленные индукторы, согласно классификации ВОЗ, относят к группе установленных канцерогенов человека [36].

Установленные канцерогены человека:

- **Цитостатики** (алкилирующие препараты, ингибиторы ДНК-топоизомеразы II - антрациклины и эпиподофиллотоксины).
- **Все виды радиационного воздействия** (рентгеновское, гамма- и нейтронное излучение, инкорпорированные α- и β-частицы).
- **Химические агенты** (бензол и его производные, нитрозосоединения, ССl₄ и др.).
- **Некоторые иммунодепрессанты** (циклоспорин А, далагил и др.).
- **Вирусы** (Эпштейна-Барр, гепатиты В и С, ВИЧ, папилломы человека 16-го и 18-го типов и др.).
- **Гормоны** (эстрогены, стероидные гормоны, пероральные контрацептивы, тамоксифен и др.).

Считается, что в основе в-ОМЛ/в-МДС лежит лейкогенная активность цитостатических препаратов, используемых при лечении первой опухоли, часто в сочетании с мутагенным воздействием лучевой терапии. Поэтому лейкозы «от лечения» рассматривают как реализованную на практике модель развития процесса злокачественной

трансформации. Действительно, благодаря регулярному клиническому наблюдению за пациентами с онкологическими заболеваниями в-Л часто диагностируют на ранних этапах развития патологического процесса, при этом хорошо известны применяемые дозы цитостатиков и лучевой терапии, перерывы в лечении в связи с осложнениями и другие особенности проводимой терапии. Считается, что риск возникновения в-Л зависит от дозы и механизма действия используемого цитостатика. Для некоторых из них известны временные рамки латентного периода между началом цитостатической терапии и возникновением в-Л, особенности течения и цитогенетические маркеры [37, 38].

В более ранних работах по изучению в-Л мы пытались найти зависимость между типом хромосомных аномалий, характерных для лейкозного клона, и механизмами индуцирующего воздействия лучевой терапии или отдельных химических классов использованных цитостатических препаратов [39-41]. Однако современные сложные курсы химиотерапии чаще всего включают несколько препаратов с разным механизмом действия, поэтому выделить в отдельные подгруппы случаи терапии только алкилирующими агентами или ингибиторами ДНК-топоизомеразы II оказалось практически невозможно, особенно у больных, обследованных в последние годы, когда появилась блоковая терапия. Кроме классических индуцирующих факторов, вызывающих прямое повреждение генома, необходимо рассматривать и опосредованное воздействие на организм препаратов, обладающих иммуносупрессивным свойством, что также может привести кувеличению риска в-ОМЛ/в-МДС. Таким образом, разделение пациентов на группы в зависимости от механизма действия индуцирующих агентов объективно затруднено, если вообще возможно в реальной практике.

Однако возникновение в-Л далеко не всегда связано только с мутагенным действием цитостатической или лучевой терапии, поскольку возникновение второй злокачественной опухоли «после» первой не всегда означает «вследствие» ее лечения. Так, в многоцентровом исследовании итальянской группы GIMEMA было показано, что у 1/3 пациентов (41 из 127 случаев) в-Л возник после хирургического удаления солидной опухоли, при котором ни цитостатической, ни лучевой терапии пациентам не проводилось [42]. Хорошо известны и так называемые раковые семьи, у членов которых регистрируется 2-3 злокачественных опухоли за жизнь. Высока частота опухолей у больных с наследственными заболеваниями (синдром Дауна, анемия Фанкони и др.) [43, 44]. Кроме того, отмечено, что частота опухолей значительно выше у близких родственников пациентов с в-ОМЛ в сравнении с больными ОМЛ *de novo* [43]. Однако известно, что у большинства больных, подвергшихся мощнейшему мутагенному воздействию, в-Л не развивается.

Таким образом, концепция, в которой в-Л рассматриваются только как проявление стохастических эффектов химио- и/или лучевой терапии, недостаточна и должна быть пересмотрена.

Действительно, в последние годы лавинообразно нарастает число исследований, посвященных изучению индивидуальных особенностей организма, поискам возможных истоков генетической предрасположенности к развитию в-Л. В рамках этих исследований большое внимание уделяется изучению хромосомной нестабильности (в частности, скрытым и явным признакам повышенной ломкости хромосомом), полиморфизма генов антиоксидантных и репарационных систем организма, а также снижению экспрессии генов систем детоксикации и биотрансформации ксенобиотиков. Так, к настоящему моменту проблема возникновения в-Л предстает во всей своей сложности и неоднозначности.

К тому же проводимые в этой области исследования не успевают за стремительной сменой поколений противоопухолевых препаратов, происходящей на фоне достижений современной фармакологии и изменяющей сами подходы к противоопухолевой терапии. Тем большее значение имеет, на наш взгляд, анализ уже проведенных наблюдений. В данной статье мы представляем результаты наблюдений 112 случаев в-Л, исследованных в нашей лаборатории на протяжении последних 16 лет. Понимая сложность как самой проблемы, так и ее изложения, мы попытались подойти к ее освещению с разных сторон, основываясь как на собственных данных, так и материалах мировой литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кариологической лаборатории ФГБУ ГНЦ МЗ и СР РФ за период с 1994 по 2010 г. было проведено цитогенетическое исследование пунктатов костного мозга у 112 пациентов с установленным диагнозом в-ОМЛ/в-МДС. Пациенты проходили лечение в ФГБУ ГНЦ МЗ и СР РФ, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, НУЗ ЦКБ им. Н.А Семашко № 2 ОАО «РЖД», ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ФГУ РДКБ МЗ и СР РФ и ряде других гематологических стационаров г. Москвы, Московской области и других городов России.

Для каждого случая в-Л регистрировали первую опухоль или другое заболевание, проведенную цитостатическую и/или лучевую терапию и латентный период между началом и окончанием лечения первой опухоли и возникновением первых признаков в-ОМЛ/в-МДС (в 4 случаях это был в-ХМЛ), а также выявленные цитогенетические аномалии в лейкозном клоне.

Цитогенетическое исследование лейкозного клона в пунктатах костного мозга проведено с помощью метода G-дифференциального окрашивания хромосом в прямых и культивированных препаратах по методу J. Yunis [45] с собственными модификациями. Анализировалось не менее 20 метафаз. Хромосомные аномалии в лейкозных клонах описывались согласно Международной цитогенетической классификации 2005 г. [46]. В ряде случаев (определение нормального кариотипа или отсутствие делеющихся клеток) дополнительно был проведен анализ интерфазных ядер методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием центромерных и локус-специфических ДНК-зондов, позволяющих выявить делецию и моносомию хромосом 5 и 7 на основе протоколов фирмы-производителя (Vysis Inc., Abbott Mol.). Анализировалось не менее 200 интерфазных ядер на каждого исследуемого.

В работе представлены данные манифестации в-Л, которые часто начинались с МДС. Эти данные приведены в соответствии с FAV-классификацией [47].

В настоящем исследовании не было возможности провести статистический анализ риска в-ОМЛ/в-МДС, т. к. больные включались в исследование из различных клиник. Вместе с тем сообщения о развитии в-ОМЛ/в-МДС при использовании различных цитостатических/лучевых схем лечения первых опухолей нам кажутся интересными и существенными для практической реализации, по этому вопросу мы приводим данные литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предшествующая противоопухолевая терапия

По типу терапии, проводимой по поводу первичного заболевания, 112 пациентов с в-ОМЛ/в-МДС и в-ХМЛ были разделены на несколько групп, представленных на рис. 1.

Большинству больных из 1-й группы проведено хирургическое удаление первичной опухоли с последующей лучевой терапией. Больные получали внешнее фракционное локальное гамма-облучение в большинстве случаев больших полей тела в суммарных дозах 42-68 Гр. При раке щитовидной железы к локальному облучению добавлялось введение радиоактивного йода внутрь или внутритростное облучение опухоли (в случаях рака простаты).

Цитостатические препараты, которые получали пациенты 2-й группы, представлены в табл. 1 в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. [48].

Абсолютное большинство (53,3 %) обследованных нами пациентов на этапе лечения первой опухоли получали комбинированную химиолучевую терапию (3-я группа). Таким образом, очевидно, что комплексное воздействие химио- и лучевой терапии остается наиболее опасным вариантом лечения, приводящим к возникновению более половины всех исследованных случаев лейкозов «от лечения».

Предшествующие заболевания

Немаловажную роль в развитии вторичных лейкозов могут играть патогенетические особенности первого заболевания, по поводу которого проведена цитостатическая и/или лучевая терапия. Может иметь значение, например, резкое снижение Т-клеточного иммунитета, характерное для ЛХ, снижение числа нормальных В-клеток и нормальных (немиеломных) фракций иммуноглобулинов при множественной миеломе, подавление или резкое снижение числа регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4+, CD25+ при аутоиммунных заболеваниях [49]. Поэтому в настоящей работе мы выделили группы пациентов, у которых возник в-Л, не только в зависимости от характера проведенной терапии, но и с учетом первого заболевания, по поводу которого они подвергались лечению. Кроме того, у пациентов с одним заболеванием были более или менее сходными схемы лучевой и цитостатической терапии. На рис. 2 представлен спектр первичных заболеваний, в результате лечения которых зарегистрированы случаи возникновения в-Л.

Полученное соотношение вклада гематологических и солидных опухолей, а также неопухолевых заболеваний незначительно отличается от опубликованных результатов других исследователей. Так, N. Mauritzson и соавт. отмечают, что 35% случаев в-ОМЛ/в-МДС приходятся на предшествующие гематологические опухоли, 43% - на солидные и 22% - на неопухолевые заболевания [2].

Неопухолевые патологии в качестве первого заболевания в нашем исследовании обнаружены только у 4 больных и составляли 3,6% общего числа исследованных.

Преобладание солидных опухолей и неопухолевых заболеваний в зарубежных работах может быть связано с некоторыми особенностями тактики противоопухолевой терапии солидных опухолей и более широким использованием цитостатической терапии при неопухолевых заболеваниях.

Таблица 1. Перечень химиотерапевтических препаратов

Класс препаратов	Препараты
Алкилирующие агенты	Мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил, бусульфид, дакарбазин, прокарбазин, кармустин (BCNU), ломустин (ОТУ), митомицин С, тиотетра и препараты платины (цисплатин)
Ингибиторы ДНК-топоизомеразы II	Антрациклины - даунорубин, идарубин, митоксантрон, этопозид (VP-16) и тенипозид (VM-26)
Антиметаболиты	Тиопуринол, флударабин, микофенолата мофетил
Антитубулиновые агенты	Винкристин, винбластин, виндезин, паклитаксел, доцетаксел

амсакрин, ам

Гематологические заболевания

Среди гематологических опухолей, составляющих в нашем исследовании половину (51 %) всех заболеваний, предшествующих в-ОМЛ/в-МДС, наиболее частой была ЛХ, наблюдавшаяся в качестве первой опухоли более чем у 1/3 всех обследованных пациентов (41 пациент, 34,4 %), а среди гематологических опухолей - в 67 % случаев (рис. 3).

Большинство пациентов с ЛХ получали широкопольную фракционную лучевую терапию в дозе 20-42 Гр в комбинации с курсами МОРР или СОРР, а в последние годы - АВВД и ВЕАСОРР-14. Вероятность вторичного лейкоза при таком сочетании химио- и лучевой терапии весьма высока, о чем свидетельствует анализ опубликованных расчетов риска в-Л при различных режимах терапии ЛХ [13, 38].

Хорошо известно, что при ЛХ риск в-Л высок, если применяются режим МОРР или другие курсы, включающие мустарген, прокарбазин или ломустин. Замена МОРР на СОРР значительно снижает риск в-Л. Риск невелик у лиц, леченных только облучением (0,3 % при 10-летнем наблюдении), при этом имеет значение мощность дозы и величина полей облучения, особенно области брюшной полости и органов малого таза. Известно, что риск возрастает для пациентов, получивших более 20 Гр [7, 13, 38]. Однако лучевая терапия, проводимая совместно с курсами МОРР или ломустин, увеличивает риск в-Л до 15,5 %. На большой когорте пациентов авторы подтверждают факт увеличения риска при комбинации облучения большими полями с МОРР (25 656 больных ЛХ, из них 353 с в-ОМЛ/в-МДС) [15]. Режимы терапии ЛХ, включающие ингибиторы ДНК-топоизомеразы II, но без алкилирующих препаратов (например, АВВД), почти не увеличивают риска в-Л (0,7 % через 15 лет наблюдения). Однако новые агрессивные режимы, включающие СОРР в сочетании с блеомицином, этопозидом, доксорубицином (ВЕАСОРР), увеличивают риск в-Л. Исторически установлено, что одновременное применение лучевой и химиотерапии при ЛХ ведет к росту числа в-Л, а разделение курсов во времени хотя бы на 1 мес. снижает их число в несколько раз [8, 14].

По данным многолетних исследований ФГБУ ГНЦ МЗ и СР РФ, вторичные опухоли в целом наблюдаются у 5 % больных ЛХ. Из них солидные опухоли составляют 2,7 %, в-ОМЛ - 1,8 %, НХЛ - 0,5 %. Относительный риск

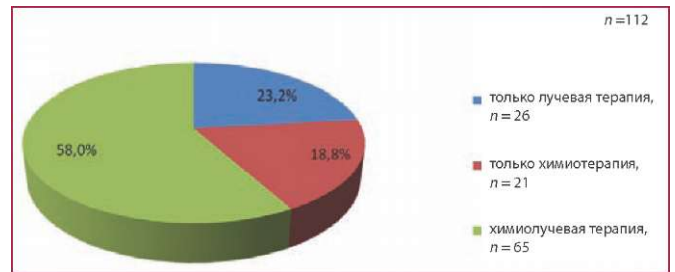


Рис. 1. Тип терапии, проводимой по поводу первого заболевания

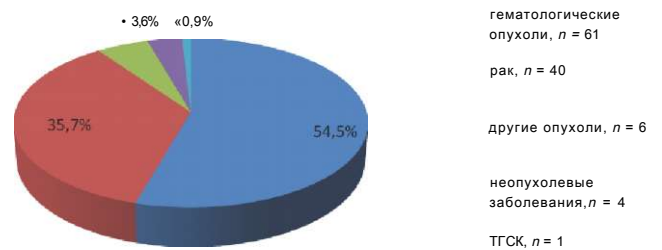


Рис. 2. Спектр первых заболеваний, в результате лечения которых зарегистрированы случаи вторичных лейкозов и вторичных миелодиспластических синдромов
ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

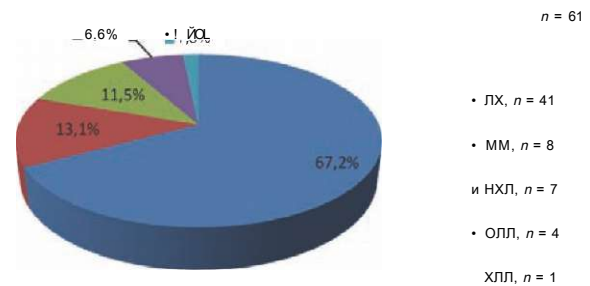
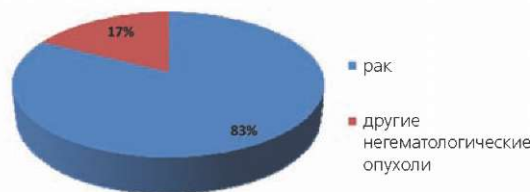
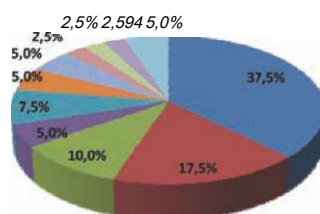


Рис. 3. Спектр первых гематологических заболеваний, в результате лечения которых зарегистрированы случаи вторичных лейкозов
ЛХ - лимфома Ходжкина; ММ - множественная миелома; НХЛ - неходжкинская лимфома; ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз; ХЛЛ - хронический лимфолейкоз.

Негематологические опухоли (n = 46)

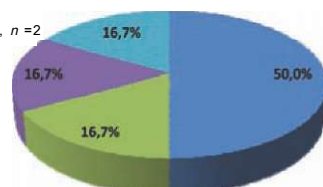


Рак (n = 40)



Ч

Другие негематологические опухоли (n = 6)



- саркома Юинга, n = 3
- семинома яичка, n = 1
- тимомы, n = 1
- медуллобластома мозжечка, n = 1

возникновения всех вторичных опухолей составил 2,36. При этом относительный риск в-ОМЛ - 121,21, НХЛ - 7,01, солидных опухолей - 2,56. Риск заболеваемости гемобластомами завершается к 20 годам наблюдения, тогда как риск солидных опухолей возрастает и после этого срока. Вторичные опухоли в целом снижают уровень общей выживаемости через 25 лет наблюдения на 2,4 % [50, 51].

Второй по частоте гематологической опухолью, после лечения которой регистрируются в-Л, в нашем исследовании была множественная миелома (ММ) - 8 пациентов, составившая среди гематологических опухолей 13 %. Больные этой группы получали многочисленные курсы М2 (до 24 курсов), трое из них - курсы VID и двое - курсы EDAP. Некоторые получали дополнительно талидомид и бортезомиб в обычных дозах, часть больных - лучевую терапию на область костных деструкций. Согласно данным литературы, кумулятивный риск в-Л при ММ оценивается по-разному: D. Bergsagel и соавт. выявили 17,5% в-ОМЛ/в-МДС при 4-летнем наблюдении [47], а J. Suzick и соавт. - 10 % при 8-летнем наблюдении [48]. Оба отмечают, что решающую роль в инициации в-Л при ММ играет мелфалан, а также другие алкилирующие агенты и режим кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [52, 53].

Третью по частоте группу составили НХЛ (7 пациентов, 11 %): 1 случай лимфомы Беркитта, 1 - диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), 4 - Т-клеточной неспецифицированной лимфомы и 1 - первичной лимфомы ЦНС. Больные получали обычную для этих заболеваний интенсивную, включая блокковую, терапию, причем у 2 больных с Т-клеточной лимфомой ремиссия основного заболевания не была получена, в-МДС возник на фоне терапии.

Следующей по частоте группой первых гематологических опухолей, предшествующих возникновению в-ОМЛ/в-МДС, была группа из 4 (6 %) больных ОЛЛ, лечившихся по протоколу авторов из Германии [54]. По данным литературы, частота связанных с терапией в-ОМЛ/в-МДС после ОЛЛ варьирует от 1 до 12 % в зависимости от используемых лечебных протоколов [20, 55-57]. Отмечено, что в-Л связаны в основном с кумулятивными дозами эпиподофилоксинов, причем в большинстве протоколов лечения их доза в пересчете на 1 кг массы тела у взрослых значительно ниже, чем у детей, поскольку у взрослых больных расчет дозы химиопрепаратов осуществляется на 1 м² поверхности тела. Возможно, у взрослых больных ОЛЛ именно поэтому в-ОМЛ наблюдается редко [4]. С другой стороны, ОЛЛ взрослых и детей различны по биологическим характеристикам и результаты лечения значительно лучше у молодых людей в возрасте 16-20 лет, если они лечились в педиатрических клиниках по детским протоколам, а не в гематологических отделениях для взрослых [58, 59].

Поскольку, по мнению некоторых авторов, ОЛЛ - заболевание, которое хорошо лечится и без использования некоторых ингибиторов ДНК-топоизомеразы II, в большинстве схем последних 10 лет этопозид исключается из протоколов терапии ОЛЛ. Вопрос о дозовом режиме применения антрациклинов остается открытым. Риск в-ОМЛ/в-МДС был выше у пациентов, получавших 6-недельные блоки ингибиторов ДНК-топоизомеразы II по сравнению с теми, кто получал идентичные кумулятивные дозы, но при их быстрой ротации [20, 57]. Кроме того, было показано, что крайне неблагоприятно сочетание ингибиторов ДНК-топоизомеразы II с L-аспарагиназой, тиопурином, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и краниальным облучением [18, 60].

M. Relling и соавт., обследовали 412 детей с ОЛЛ, в программу лечения которых были включены этопозид и антрациклины. Часть пациентов получала дополнительно Г-КСФ, часть - циклофосамид и краниальное облучение. У 20 из них в течение 6 лет возникли в-Л: у 16 - в-ОМЛ, у 3 - в-МДС и у 1 - в-ХМЛ.

У пациентов, дополнительно получивших краниальное облучение (без Г-КСФ), риск заболеть в-Л составил 12,3 %, у дополнительно получивших Г-КСФ (без краниального облучения) - 11 %, у дополнительно получивших как Г-КСФ, так и краниальное облучение - 7,1 %. При отсутствии этих двух дополнительных факторов риск составил 2,7 %. Авторы делают вывод, что использование Г-КСФ как минимум так же опасно, как краниальное облучение, и может увеличивать риск возникновения в-Л [61].

Несомненный интерес представляют работы по изучению активности тиопуринометилтрансферазы (ТРМТ) у больных ОЛЛ. Оказалось, что активность ТРМТ была ниже у пациентов с развившимся в-ОМЛ/в-МДС при одинаковом лечении [62, 63]. Обнаруженная связь между развитием в-Л и метаболизмом тиопурина, по-видимому, свидетельствует о том, что его включение в ДНК может стабилизировать обусловленные действием ингибиторов ДНК-топоизомеразы II двойные разрывы ДНК. Таким образом, тиопурин можно рассматривать как колейкозогенный фактор, способствующий развитию в-ОМЛ/в-МДС у пациентов с ОЛЛ [18].

Несмотря на то что ХЛЛ - частое гематологическое заболевание, в-ОМЛ после его лечения мы наблюдали всего у одного больного. Этот пациент длительное время получал хлорамбуцил и флударабин, на фоне лечения которыми возник в-ОМЛ (вариант М3). Ремиссия вторичного промиелоцитарного лейкоза была получена при использовании полностью транс-ретиноевой кислоты. В литературе есть указания на в-ОМЛ после ХЛЛ, а также развитие в-ХМЛ в процессе лечения ХЛЛ [64]. Кроме того, описаны случаи в-ОМЛ после волосатоклеточного лейкоза, леченного кладрибином и интерфероном-а [65-67].

Рак различной локализации

Среди негематологических опухолей (46 случаев) преобладает рак различной локализации (рис. 4).

В нашем исследовании рак различной локализации составил 35,7 % (40 случаев) от общей когорты (112 больных в-Л).

Среди вариантов рака самой представительной группой по частоте индукции в-Л был рак молочной железы - 15 (37,5 %) из 40 наблюдений.

У большинства пациенток удаление опухоли сопровождалось курсами обычной для этой нозологии химиотерапии (циклофосамид, доксорубин, фторурацил). Кроме того, большинство пациенток (11 из 15) получали широкопольную лучевую терапию в дозе 30-48 Гр на области возможного метастазирования, некоторые в соответствии с показаниями получали тамоксифен в стандартной дозе.

Интересно, что у 3 больных отмечено сочетание двух опухолей перед возникновением в-Л.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

1. У больной, 68 лет, в 2002 г. выявлен рак молочной железы, по поводу которого она получала курсы САФ с широкопольным облучением подключичных и подмышечных областей в суммарной дозе 40 и 48 Гр. Лечение было окончено в мае 2005 г., а в августе того же года диагностирован папиллярный рак щитовидной железы; опухоль была удалена. В феврале 2006 г. у больной была

- обнаружена панцитопения с 30 % бластов в костном мозге, диагностирован ОМЛ.
2. У больной, 32 года, в 1976 г. была диагностирована ЛХ, по поводу которой проведены 6 циклов CVPP и лучевая терапия. Длительность первой ремиссии составила 6 лет (до 1983 г.). При рецидиве повторно проведены курсы химиотерапии и лучевая терапия, получена вторая ремиссия ЛХ. В 1993 г. диагностирован синхронный рак обеих молочных желез, по поводу которого проведены тотальная мастэктомия и 6 циклов CM[^] получена ремиссия. Через 7 мес. появились метастазы в регионарных лимфоузлах, ребрах, костях и грудном отделе позвоночника, в связи с чем больной проведено лечение, включавшее 2 цикла САФ, тамоксифен, анастрозол и локальную лучевую терапию. Лечение было окончено в 2003 г., а в сентябре 2004 г. развилась панцитопения. В костном мозге выявлено 3 % бластов, увеличение количества кольцевых сидеробластов, диагностирована рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС).
 3. Больной, 58 лет, по поводу рака молочной железы проведено интенсивное лечение: многочисленные курсы химио- и лучевой терапии. Далее она получала тамоксифен. После 2 лет лечения у больной диагностирован рак яичников, по поводу чего выполнена операция по удалению опухоли и последующая химиотерапия в течение 1,5 года. На фоне химиотерапии у больной возник ОМЛ, напоминающий по картине бластный криз ХМЛ: в крови - лейкоцитоз $32 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом до метамиелоцитов, умеренная тромбоцитопения, анемия; в костном мозге - выраженный фиброз и 28 % бластов. Однако при цитогенетическом исследовании клеток костного мозга и крови транслокация t(9;22)(q34;q11), а также химерный ген *BCR-ABL* не обнаружены, но при этом выявлен сложный комплексный кариотип.

По данным литературы, на большой когорте (82 700) пациенток с раком молочной железы было продемонстрировано увеличение лейкозогенного эффекта при сочетании облучения и химиотерапии. Показано, что кумулятивный риск в-Л на протяжении 10 лет наблюдения при использовании только лучевой терапии составил 2,4 %, только алкилирующих препаратов - 10 %, при их комплексном применении - 17,4 %. Комплексная терапия алкилирующими агентами и ингибиторами ДНК-топоизомеразы II крайне агрессивна: кумулятивный риск в-Л через 3 года составляет 35 % [8, 37]. Циклофосфамид менее лейкозогенен, однако его высокие дозы в сочетании с доксорубицином, как и комбинация фторурацил + доксорубин + циклофосфамид, значительно увеличивают риск в-Л [8]. Что касается таксанов, то их противоопухолевая активность связана со способностью поддерживать микротубулярное взаимодействие и ингибировать его диссоциацию, в результате чего нарушается митоз. Тамоксифен остается основным используемым гормональным препаратом. Он, очевидно, канцерогенен, поскольку вызывает увеличение количества злокачественных опухолей матки. Однако исследования с плацебо показали слабую связь между применением тамоксифена и развитием в-ОМЛ/в-МДС [68]. Риск в-Л возрастает при применении многократных курсов терапии и зависит не только от типа используемого препарата, но и от полученной кумулятивной дозы [69].

Среди других больных с предшествующими онкологическими заболеваниями в нашем исследовании было 18 % (7 пациентов) с раком легкого в возрасте 51-68 лет. Всем проведены хирургическое лечение и лучевая терапия в суммарной дозе 42-48 Гр. 4 пациента дополнительно по-

лучали химиотерапию. Латентный период от начала лечения до манифестации в-ОМЛ/в-МДС составил 2,7-13,5 года; у 5 пациентов болезнь проявилась как МДС с числом бластных клеток в костном мозге 6,7-12,5 %, у 2 - варианты М5 и М2 острого лейкоза. Злокачественные опухоли других локализаций как первые заболевания в нашем исследовании единичны.

Другие солидные опухоли

Представляет интерес небольшая группа больных (6 человек), у которых в качестве первых заболеваний были зарегистрированы саркома Юинга (3 пациента), меланома (2 пациента), семинома яичка (1 пациент), тимома средостения и медуллобластома мозжечка (по 1 пациенту). Эта группа примечательна тем, что 5 из 6 больных были детьми и подростками.

Все больные с саркомой Юинга получили интенсивную терапию алкилирующими препаратами и антрациклинами в сочетании с широкопольным облучением в дозе около 45-50 Гр. По показаниям проведено хирургическое лечение. Согласно данным литературы, кумулятивный риск вторичных опухолей у больных с саркомой Юинга при 5-летнем наблюдении составляет 8 % [9], описаны случаи в-ОМЛ (вариант М4) через 16 мес. после интенсивных курсов химиотерапии и через 17 мес. даже после единственного введения метотрексата интратекально [70].

Наблюдавшийся нами ребенок 8 лет с медуллобластомой мозжечка получил 4 цикла химиотерапии, включавших винкристин, цисплатин, ломустин, в сочетании с облучением головного и спинного мозга.

Неопухольевые заболевания

В нашем исследовании у 4 пациентов (3,6 % всех пациентов) в-Л развился после лечения неопухольевых заболеваний. К этой группе можно отнести 2 пациенток 65 и 66 лет с ревматоидным артритом, 1 пациентку 64 лет с гранулематозом Вегенера, 1 пациента 43 лет с распространенным псориазом.

В литературе возникновение в-ОМЛ/в-МДС после лечения больных с неопухольевыми заболеваниями освещается широко. Частота таких в-Л, по данным разных авторов, составляет от 2 [5] до 13 % [10, 71-73]. В нашем исследовании больные ревматоидным артритом и гранулематозом Вегенера длительно (в течение 6-12 лет) и бесконтрольно получали циклофосфамид, хлорамбуцил, метотрексат, а больной псориазом - циклофосфамид в течение 5,5 года. У этих пациентов на фоне проводимой терапии развилась панцитопения с числом бластов 4,2-7,4 %, трансформировавшаяся через 12 лет терапии у больной гранулематозом Вегенера в ОМЛ с гиперлейкоцитозом ($290 \times 10^9/\text{л}$) и тотальной бластной инфильтрацией костного мозга. Больная умерла в результате прогрессирования ОМЛ. У 3 пациентов была картина в-МДС с нарастающим числом бластных клеток. У двух из них в настоящий момент наблюдается картина РАИБ-2, у третьей больной сохраняется незначительное увеличение бластных клеток с выраженной панцитопенией (РАИБ-1).

Вторичные лейкозы после аутоТГСК

В наше исследование включены 2 наблюдения развития в-Л после аутоТГСК. Появление в-ОМЛ/в-МДС после аутоТГСК может быть связано с режимом кондиционирования [16, 74], старшим возрастом реципиента [75, 76], использованием больших доз этопозида в режиме кондиционирования [74] и лучевой терапии [77, 78]. Оба клинических наблюдения представлены ниже.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

1. У больной, 56 лет, с амилоидозом внутренних органов и преимущественным поражением почек была проведена аутоТГСК с предтрансплантационной подготовкой мелфаланом (курсы МР) по 200 мг/м². Результаты трансплантации были успешными. Через 3 года после аутоТГСК возник МДС с 9 % бластных клеток в костном мозге и тромбоцитопенией. Число бластных клеток возросло, лечение малыми дозами цитарабина не привело к успеху. В дальнейшем число бластов в костном мозге повысилось до 60 %, диагностирован ОМЛ, больная умерла.
2. У больного ЛХ, 43 года, после 6 циклов GVPP при очередном рецидиве заболевания была выполнена аутоТГСК. Ремиссия длилась 2 года, в рецидиве болезни проведены курсы ВЕАСОРР и аутоТГСК. Предтрансплантационная подготовка включала циклофосфамид и бусульфан. Через 1 год у больного отмечена панцитопения с нарастающим числом бластов (с 6 до 50 %) в костном мозге.

Развитие в-ОМЛ/в-МДС можно рассматривать как результат воздействия химиотерапевтических препаратов, применявшихся в период предтрансплантационной подготовки, однако они могут быть индуцированы и предшествующей (иногда длительной) химиотерапией.

Таким образом, лечение по поводу гемобластозов и неопухолевых заболеваний служит фактором, индуцирующим в ряде случаев развитие в-ОМЛ/в-МДС.

Первой гематологической опухолью, лечение которой связано с наибольшим риском в-ОМЛ/в-МДС, остается ЛХ. По всей видимости, наблюдаемая высокая частота в-ОМЛ/в-МДС на фоне или после лечения ЛХ обусловлена стандартным использованием комбинированной химиолучевой терапии в современных схемах лечения. Не исключено, что высокая частота в-ОМЛ/в-МДС связана и с успехами терапии ЛХ, когда при этой нозологии выздоравливает 85-90 % больных, что дает возможность им «дожить» до в-Л. В определенной степени вторые опухоли могут быть обусловлены и дефектом Т-клеточного иммунитета у больных ЛХ.

Столь же часто комбинированная химиолучевая терапия находит применение при лечении рака молочной железы - нозологии, которая значительно чаще, чем другие онкологические заболевания, бывает первой опухолью при в-ОМЛ/в-МДС.

Манифестация вторичных лейкозов

К отличительным особенностям наблюдаемых случаев в-Л необходимо отнести частое начало заболевания с в-МДС (рис. 5).

Действительно, более чем у половины (54,5 %) обследованных пациентов выявлены МДС с двух- или трехростковой цитопенией. В 57,4 % таких случаев (35 из 61) МДС был представлен рефрактерной анемией с числом бластов до 4 %; в 42,6 % - была продвинутая стадия МДС с числом бластов в костном мозге 5-20 %.

У 3 больных после лечения рака толстой кишки, меланомы и рака молочной железы диагностирована РАКС. В случаях, когда единственным индуцирующим фактором была лучевая терапия, манифестация болезни с МДС отмечена у 85 % (21 из 26) пациентов. Согласно данным мировой литературы, в-ОМЛ/в-МДС после применения алкилирующих агентов имеют характерные морфологические признаки. Большинство случаев первично проявляется в-МДС, которые затем трансформируются в острый лейкоз, чаще эритроидный (М6-вариант) или мегакариобластный

(М7-вариант), иногда с развитием выраженного фиброза костного мозга [79].

Таким образом, поскольку в большинство схем химиотерапии злокачественных опухолей входят алкилирующие агенты и/или лучевая терапия, которые сходны по механизму своего действия, а в случаях их совместного использования лейкозогенные эффекты суммируются, неудивительно, что частота наблюдаемых в-МДС достаточно велика [2, 37].

Среди случаев в-ОМЛ с развернутой картиной в нашем исследовании представлены варианты М1, М2, М3, М4, М5, М6; варианты М0 и М7 отсутствовали (рис. 6). Самым частым среди в-ОМЛ оказался острый миеломонобластный лейкоз.

Миеломоноцитарный вариант (М4) составил 44,7 % всех наблюдавшихся в-ОМЛ. При ЛХ его доля была около 40 % (7 из 19 случаев), при раке молочной железы - 50 % (4 из 8 случаев). Такая же частота миеломоноцитарного в-ОМЛ характерна и при других опухолях, значительно реже он встречается при ОЛЛ и НХЛ. Ни в одном случае вариант М4 не был выявлен при предшествующих неопухолевых заболеваниях.

Монобластный и моноцитарный варианты (М5а и М5б) составили 21,3 % всех в-ОМЛ и также чаще возникали при предшествующих ЛХ, опухолях различной локализации и только в единичных случаях - при НХЛ и неопухолевых заболеваниях.

Известно, что миеломоноцитарные, моноцитарные и монобластные варианты (М4, М5а и М5б) в-ОМЛ начинаются остро, без предшествующего МДС, без цитопении и фиброза и чаще встречаются после лечения ингибиторами ДНК-топоизомеразы II [42, 77, 78].

Эритроидный вариант (М6) составил 10,6 % всех в-Л, встретился практически только у больных ЛХ (4 из 5 выявленных случаев М6) и у 1 больного, леченного по поводу Т-клеточной лимфомы.

в-ХМЛ в нашем исследовании был выявлен у 4 пациентов старше 50 лет: 2 больные лечились по поводу рака молочной железы, 1 - рака матки и 1 - рака щитовидной железы с метастазами в легких. У всех было рецидивирующее течение первого заболевания, поэтому они получили многочисленные курсы химиотерапии, включавшие алкилирующие препараты и антрациклины, в сочетании с лучевой терапией после удаления опухоли. В литературе имеются указания на развитие в-ХМЛ именно после терапии рака молочной железы [80, 81].

Реже, чем при раке молочной железы, в-ХМЛ встречается после лечения рака щитовидной железы ¹³¹I [24-26].

Острый промиелоцитарный лейкоз (М3) был самым редким в-ОМЛ, который встретился всего у 2 пациентов: в одном случае - после длительного лечения ХЛЛ хлорамбуцилом и флударабином, во втором - у молодого больного ЛХ через 3,5 года от начала терапии.

Миелобластный в-ОМЛ с созреванием (М2) был довольно равномерно распространен в нашем исследовании при всех первых нозологиях.

Из литературы известно, что варианты М2 и М3 чаще связаны с лечением ингибиторами ДНК-топоизомеразы II, а также производными диоксипиперазина: разоксан (razoxane) и бимолан (bimolane), которые используются для лечения псориаза, и дексразоксан (dexrazoxane), применяемый для кардиопротекции при цитостатической терапии. В этих случаях в-ОМЛ чаще возникают на фоне ежедневного в течение нескольких лет лечения этими препаратами в высоких кумулятивных дозах [35, 37, 77].

Ни в одном случае нам не встретился ОЛЛ как вторичный лейкоз. В мировой литературе такие случаи пред-

ставлены, но они редки [19, 83-86]. Считается, что в-ОЛЛ обнаруживается в 5-10 % всех зарегистрированных случаев в-Л, но не совсем ясно, это истинные вторичные лейкозы или вторые опухоли. Большинство авторов в таких случаях относят их к лейкозам «от лечения» [83-86].

Довольно большое число в-ОЛЛ представлено в исследовании A.W Block и соавт.: из 511 больных в-Л/в-МДС у 7 зарегистрирован в-ОЛЛ, у 5 - с Ph-хромосомой [87].

Систематизация данных литературы по 74 случаям в-ОЛЛ группой исследователей из США выявила, что большую часть составили больные с солидными опухолями (45 наблюдений), меньшую - с гемобластомами (25), 4 - с неопухолевыми заболеваниями. Всего лучевую терапию получало 65 % пациентов и только 4 % - в качестве единственного метода; лечение ингибиторами ДНК-топизомеразы II проведено у 64 % больных, химиотерапия препаратами других групп - у 84 %. По цитогенетическим аномалиям и иммунофенотипу пациенты подразделены на пять групп: с аномалиями 11q23 - 43 %; с t(8;22), t(8;14), лимфомой Беркитта с поражением костного мозга - 14,8 %; с t(9;22) - 5,4 %; с пре-B иммунофенотипом $\text{CD}19^+$, $\text{CD}10^+$ - 31 %; с T-линейным иммунофенотипом - 5,4 % [88].

Российские ученые представили данные о 3 больных с про-B-вариантом в-ОЛЛ: 2 пациентки, 41 и 49 лет, после лечения рака молочной железы с очень коротким латентным периодом (1 и 1,2 года соответственно) от начала терапии, с t(4;11) у одной больной и нормальным кариотипом - у другой. У третьего больного в-ОЛЛ развился через 6,8 года от начала лечения ЛХ. В костном мозге регистрировался нормальный кариотип [19].

Случаи в-ОЛЛ после лечения ОЛЛ *de novo* чрезвычайно редки, их чаще расценивают как рецидив первичного ОЛЛ. Так, в ходе наблюдения за 2394 пациентами с ОЛЛ диагноз в-ОЛЛ имели только двое [86]. В последние годы для диагностики в-ОЛЛ после терапии ОЛЛ *de novo* используют молекулярную детекцию иммуноглобулина и перестройки T-клеточного рецептора. Используя эти методы, J. Zuna и соавт. показали, что на самом деле 0,5-1 % из 366 случаев рецидивов ОЛЛ надо расценивать как в-ОЛЛ. Опухолевые клоны во всех этих случаях отличались от тех, которые были выявлены при первичной диагностике [83]. В одном из последних исследований у 5 из 16 пациентов с предполагаемым рецидивом ОЛЛ были обнаружены не встречавшиеся ранее молекулярные перестройки T-клеточного рецептора, что указывает на развитие в-ОЛЛ [87].

Таким образом, в-Л в большинстве случаев манифестируют с МДС (54,5 %), при этом в ранней стадии (до 4 % blastov) заболевание диагностируется у 57,4 % больных, в 42,6 % случаев регистрируется продвинутая стадия (число blastov 5-20 % в костном мозге). Если больному проводилась только лучевая терапия, то в-МДС отмечался в 85 % случаев, в-ОМЛ - в 15 %.

Структура в-ОМЛ представлена в большем числе случаев миеломоноцитарными (44,7 %), монобластным и моноцитарным вариантами (21,3 %), реже - М2 (17 %), М6 (10,6 %), в единичных случаях отмечались варианты М1 и М3.

У 4 больных в наших наблюдениях диагностирован в-ХМЛ.

Латентный период

В ранних работах длительность латентного периода исчислялась от конца последнего цитостатического или лучевого курса терапии первичного заболевания до первых проявлений в-ОМЛ/в-МДС [2, 37]. Однако Международная рабо-

чая группа по изучению вторичных лейкозов пришла к заключению, что латентный период должен исчисляться от момента проведения первого цитостатического или лучевого курса терапии до первых признаков в-ОМЛ/в-МДС. Однако, поскольку большинство авторов используют период между окончанием лечения и появлением первых признаков в-Л, мы приводим оба варианта исчисления латентного периода. Разница между ними показывает длительность проводимого лечения. Для сравнения наших данных с литературными мы использовали длительность латентного периода, рассчитанного от момента окончания последнего курса химио- и/или лучевой терапии.

По данным литературы, увеличение риска в-Л в среднем начинается через 2 года, достигает максимума через 5-9 лет и стабилизируется через 10 лет. Однако есть случаи регистации в-Л и через 6 мес., и через 15-20 лет [37]. Пик возникновения в-Л при лечении алкилирующими препаратами приходится на 4-6 лет после инициации цитотоксической терапии по поводу первой опухоли, хотя латентный период может быть как коротким (12 мес.), так и длинным (15-20 лет) [38].

Для антрациклинов латентный период в среднем гораздо короче, чем при использовании алкилирующих препаратов, медиана составляет 24-30 мес. [89].

У 2 больных, наблюдавшихся нами после аутоТГСК, был короткий латентный период: у больной, которой была проведена только аутоТГСК по поводу амилоидоза, - 2,5 года; у больного ЛХ предшествовала длительная химиотерапия, далее выполнена аутоТГСК, продолжительность латентного периода - 11 мес.

В нашем исследовании латентный период, исчисляемый от окончания терапии до манифестации в-Л, во всех группах обследованных больных составил в среднем 2,7 года (от 0 до 27 лет).

У 1 пациентки с двумя опухолями (ЛХ и рак молочной железы) латентный период между первым курсом химиотерапии и выявлением признаков в-МДС составил более 27 лет, после последнего курса - 1 год. Фактически пациентка лечилась на протяжении всех 26 лет.

Латентный период продолжительностью 16 лет отмечен у больного, первой опухолью у которого был рак желудка, подтвержденный гистологически. Проведена гастрэктомия и лучевая терапия на возможные пути метастазирования. Вторичный ОМЛ (вариант М2) возник через 17 лет от начала лечения. Утверждать, что это в-ОМЛ, а не вторая опухоль, сложно, хотя выявленные цитогенетические аномалии в лейкозном клоне (5q- и моносомия хромосомы 3) свидетельствуют скорее в пользу в-ОМЛ.

У части обследованных нами больных первые признаки в-ОМЛ/в-МДС появлялись на фоне проводимой терапии первой опухоли еще до ее окончания. В этих случаях латентный период отсутствовал.

Больных, у которых в-Л манифестировал на фоне проводимой химио- и/или лучевой терапии первого заболевания без латентного периода можно разделить на две группы.

К 1-й группе (4 больных) можно отнести пациентов с неопухолевыми заболеваниями, у которых химиотерапия проводилась в относительно небольших дозах, но длительность - от 3,5 до 6 лет.

Во 2-ю группу (14 больных) вошли пациенты с солидными опухолями. Приблизительно половина из них лечилась не длительно, но на фоне терапии возникли в-ОМЛ/в-МДС. У остальных пациентов отмечено рецидивирующее течение первой опухоли, они лечились интенсивно и непрерывно в течение 6-12 лет, получая многочисленные курсы химио- и лучевой терапии.

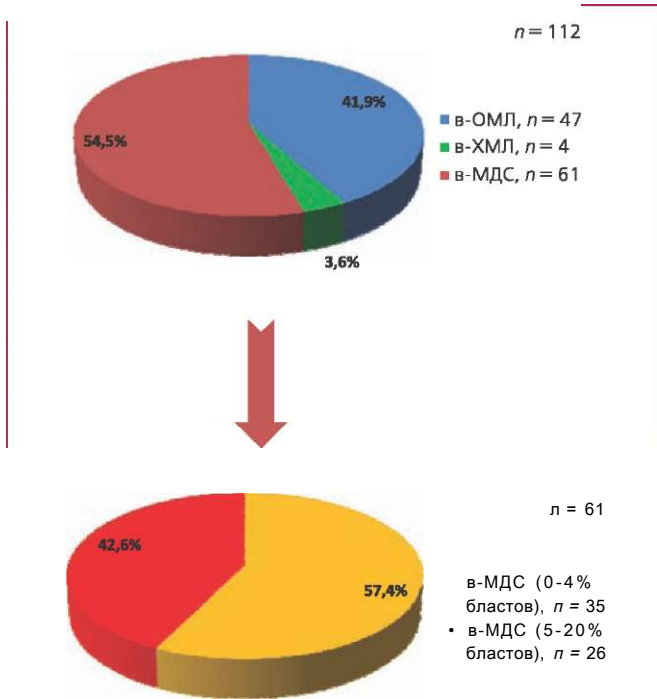


Рис. 5. Манifestация вторичных лейкозов и вторичных миелодиспластических синдромов

В нашей работе на примере самой большой однородной группы пациентов с ЛХ (41 человек) мы попытались найти связь между длительностью терапии и продолжительностью латентного периода. Очевидно, что чем продолжительнее лечение, тем больше курсов химиотерапии получает больной наряду с лучевым лечением. В литературе приводятся данные зависимости длительности латентного периода от количества курсов химио- и лучевой терапии. Так, пациенты с ЛХ, получившие 6 курсов МОРР и большие дозы облучения, заболели в среднем через 3,4 года. Пациенты, получившие менее интенсивный режим терапии, заболели существенно позже, в среднем через 7,6 года [90].

На основании наших наблюдений создается впечатление, что чем продолжительнее лечение, тем короче латентный период. Так, у некоторых больных ЛХ с длительностью терапии в среднем 2,1 года продолжительность латентного периода была менее 1,5 года, у пациентов с медианой терапии менее 1,6 года латентный период составил более 5 лет. Однако корреляции между длительностью терапии и латентным периодом по всей группе больных ЛХ не выявлено ($L > 0,1$).

В мировой литературе есть указания, что для более пожилых больных с апластической анемией, получавших более интенсивную терапию, не только выше риск, но и короче латентный период развития в-Л [91]. Однако группа обследованных нами пациентов старше 60 лет с первыми солидными опухолями не продемонстрировала более короткого латентного периода до развития в-Л. Этот период оказался даже длиннее (медиана 4,1 года), чем в среднем для всей группы обследованных (медиана 2,7 года).

Цитогенетические аномалии в лейкозном клоне

Стандартное цитогенетическое исследование клеток костного мозга проведено у 112 больных в-Л. Делящиеся клетки отсутствовали у 13 (11,6 %) пациентов, нормальный кариотип выявлен у 24 (21,4 %) пациентов, аномальный кариотип - у 75 (67 %).

Отсутствие митозов у больных в-Л связывается чаще всего с выраженным фиброзом костного мозга в результате

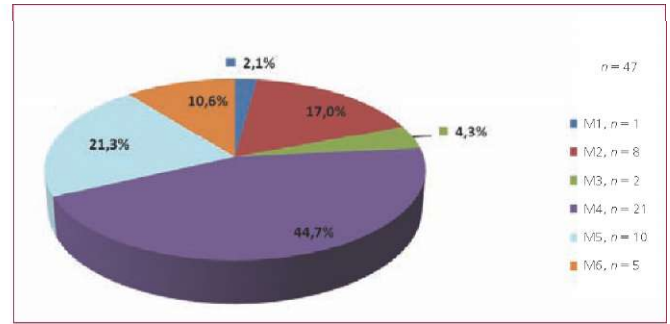


Рис. 6. Частота вариантов вторичных острых миелоидных лейкозов по FAB-классификации

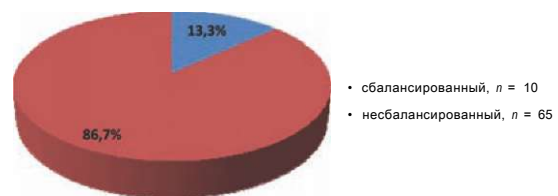
проведенной химио- и/или лучевой терапии. Половину (7 пациентов) этой группы составили молодые больные (до 25 лет) ЛХ, 2 больных раком молочной железы, 2 - ММ, 1 - тимомой и 1 - саркомой Юинга. Все больные интенсивно лечились различными цитостатиками и получали лучевую терапию на большие поля (грудная клетка, кости таза).

Группа пациентов с аномальным кариотипом в нашем исследовании несколько малочисленнее, чем описано в мировой литературе. По данным классификации ВОЗ (2008), более чем у 90 % больных в-МДС/в-ОМЛ выявляется аномальный кариотип, который часто коррелирует с проведенной химиотерапией и/или облучением [2, 17,91, 92].

На рис. 7 представлено соотношение сбалансированного и несбалансированного аномальных кариотипов в нашем исследовании.

Сбалансированным называется такой кариотип, в котором при хромосомной перестройке (например, инверсии, транслокации) какой-либо ген может поменять свою локализацию, в результате чего может образоваться новый химерный ген и экспрессироваться белок с аномальными свойствами. Однако генетический материал клетки полностью сохраняется, что позволяет ей беспрепятственно делиться. В проведенном исследовании сбалансированные

Аномальные кариотипы у больных вторичными лейкозами (n = 75)



I

А спектр несбалансированных кариотипов (n = 65)



Рис. 7. Варианты аномального кариотипа, выявленные у больных вторичными лейкозами и вторичными миелодиспластическими синдромами

хромосомные перестройки обнаружены у 13,3 % (10 из 75) пациентов с аномальным кариотипом.

Значительно чаще (86,7 %, 65 из 75 пациентов с аномальным кариотипом) выявлялся **несбалансированный кариотип, который характеризуется недостатком или избытком генетического материала, представленным лишними или отсутствующими хромосомами либо их частями**. Несбалансированный кариотип нестабилен и предрасположен к накоплению дополнительных хромосомных и, возможно, генных нарушений. Среди них комплексный кариотип, имеющий в своем составе не менее трех хромосомных аномалий, составил 25,3 % (19 из 75 пациентов с несбалансированным кариотипом). Комплексный кариотип в лейкозном клоне характерен для вторичных (индуцированных) лейкозов. Его наличие считается плохим прогностическим признаком, свидетельствующим об опухолевой прогрессии, в-Л с комплексным кариотипом в лейкозном клоне чаще манифестирует с развернутой картины ОМЛ.

Несбалансированный кариотип

В нашем исследовании самыми частыми хромосомными аномалиями были моносомии и делеции длинного плеча хромосом 5 и/или 7; они встретились в 25 из 65 случаев несбалансированного кариотипа как единичные аномалии и в 18 случаях входили в состав комплексного кариотипа. В сумме эти аномалии обнаружены у 43 из 65 пациентов с несбалансированным кариотипом, что составило 66,1 %.

Наиболее часто моносомии и делеции длинного плеча хромосом 5 и/или 7 встретились у больных в-ОМЛ/в-МДС, леченных по поводу ЛХ (у 16 из 25 пациентов с аномальным кариотипом). Интересно, что в случае их выявления как единичной аномалии манифестацией заболевания у абсолютного большинства пациентов была двух- и, чаще, трехростковая цитопения. В случае их появления в составе комплексного кариотипа значительно чаще регистрировалась развернутая картина в-ОМЛ (варианты М2, М4, М6).

Моносомии и делеции длинного плеча хромосом 5 и/или 7 наиболее характерны для воздействия облучения и алкилирующих агентов и встречаются, согласно обширному обследованию 272 больных в-Л, у 70 % пациентов с выявленными клональными аномалиями [93, 94]. Интересно, что эти хромосомные аномалии были редкими, если первым заболеванием была НХЛ, и не встретились ни у одного из 6 пациентов с аномальным кариотипом, если первой опухолью была ММ.

Известно, что аномалии $-5/5q-$, $-7/7q-$ при ОМЛ *de novo* часто связаны с неблагоприятным прогнозом. Лейкозы, характеризующиеся этими аномалиями, можно представить как определенный этап лейкозогенеза, сопровождающийся потерей генов-супрессоров опухолевого роста, локализованных на длинном плече хромосом 5 и/или 7. В регионе $7q21-22$ находятся ген эритропоэтина и гены белков лекарственной устойчивости MDR-1 и MDR-2. По-видимому, именно поэтому больные с такой аномалией плохо отвечают на терапию [95-97].

Имеются данные, что у больных ОМЛ *de novo* частота aberrаций $-5/5q-$, $-7/7q-$ увеличивается с возрастом. Показано, что при одинаковых курсах химиотерапии у пациентов с этими аномалиями кариотипа в возрасте до 50 vs старше 50 лет полная ремиссия была получена в 70 vs 30-50 % случаев с медианой выживаемости 2 года vs 9-12 мес. соответственно. Несмотря на отсутствие в анамнезе факта воздействия химио- и/или лучевой терапии, лейкозы *de novo* имеют клинические и лабораторные признаки в-Л. Причина данного явления недостаточно изучена. Высказывается мысль, что это связано с накоплением мутаций с возрастом [97].

Сбалансированный кариотип

Перестройки локусов 11q23 и 21q22 связывают с воздействием антрациклинов и ингибиторов ДНК-топоизомеразы II [99, 100]. Среди пациентов, включенных в наше исследование, зарегистрировано 11 случаев этих аномалий, из них, к нашему удивлению, в 2 случаях имела место только лучевая терапия, в 5 - совместное применение алкилирующих агентов и антрациклинов, в 4 - использовали комбинированную терапию ингибиторами ДНК-топоизомеразы II и облучение. Связь между нарушениями кариотипа и каким-либо видом терапии не прослеживается. Перестройки локусов 11q23 и 21q22 были выявлены либо как одиночные хромосомные аномалии, либо в составе комплексного кариотипа.

Что касается хорошо известной транслокации $t(9;22)(q34;q11)$, то в мировой литературе она описана как при в-ОМЛ, так и в-ОЛЛ. М.К. Andersen и соавт. обнаружили значимую связь $t(9;22)(q34;q11)$ с предшествующей терапией ингибиторами ДНК-топоизомеразы II [99]. В нашем исследовании эта транслокация наблюдалась у 4 больных, длительно получавших лечение алкилирующими препаратами, антрациклинами и лучевую терапию по поводу рака молочной железы, матки и рака щитовидной железы с метастазами в легких. У всех пациентов с этой транслокацией в лейкозном клоне наблюдалась типичная картина в-ХМЛ, подтвержденная обнаружением химерного гена *BCP-ABL* в клетках костного мозга. Течение заболевания у этих больных при современной терапии ингибиторами тирозинкиназ не отличалось от ХМЛ *de novo*.

В литературе есть однозначные сведения о связи возникновения ХМЛ с облучением у лиц, подвергшихся облучению при атомной бомбардировке в Хиросиме или имеющих профессиональный контакт с ионизирующей радиацией [101]. Вопрос об этой связи у работников АЭС и лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС, остается открытым. Авторы отмечают, что болезнь у них протекала более благоприятно, с продолжительностью жизни около 8 лет. Есть и наше собственное наблюдение за ликвидатором аварии на радиохимическом предприятии «Маяк», заболевшим в 1988 г. в возрасте 58 лет, через 30 лет после аварии. Случай интересен тем, что Р^h-хромосома обнаруживалась не только в клетках миелоидного, эритроидного и мегакариоцитарного рядов, но и была найдена в большей части лимфоцитов, что обычно не наблюдается при ХМЛ. Несмотря на не очень регулярную терапию бусульфаном, больной прожил более 16 лет в хронической стадии ХМЛ. Следует подчеркнуть, что описанное выше наблюдение относится к периоду отсутствия эффективной стратегии лечения больных ХМЛ [41].

Транслокация $t(15;17)(q22;q12)$, характерная для острого промиелоцитарного лейкоза *de novo*, встречается при в-Л редко (около 1 %) и также обычно связана с действием ингибиторов ДНК-топоизомеразы II или антрациклинов, особенно бимолана и ризоксана - препаратов для лечения псориаза [102, 103], реже наблюдается при лечении кардиопротектором дексразоксаном (Цинкард) [35]. В нашем исследовании эта транслокация встретилась у 2 больных (ЛХ и ХЛЛ), получивших комбинированное лечение алкилирующими препаратами (больной ХЛЛ получил дополнительно 3 курса флударабина) и лучевую терапию. У обоих пациентов отмечен короткий латентный период (у больного ХЛЛ признаки в-Л появились еще до окончания курса лечения флударабином). Некоторые исследователи отмечают хороший прогноз при этом варианте ОМЛ, даже при том условии, что это в-Л [2, 102, 104].

Интересно, что $t(1;7)(q10;p10)$, характерная для индуцированных лейкозов у больных, леченных алкилирующими

препаратами [87, 90], встретилась в нашем исследовании всего у 5 из 75 пациентов с аномальным кариотипом, однако она была обнаружена у 3 из 5 больных ММ: в 2 случаях в составе несбалансированного комплексного кариотипа и в 1 - сбалансированного. С одной стороны, не исключено, что это связано именно с первым заболеванием, с другой - с результатом использования одинаковых курсов химиотерапии, которые могут вызывать аналогичные хромосомные аномалии.

В других 2 случаях эта транслокация обнаружена в составе комплексного кариотипа у 1 больного после лечения ЛХ и как единичная аномалия при ДВККЛ.

Таким образом, при в-ОМЛ/в-МДС в нашем исследовании в абсолютном большинстве случаев обнаружен несбалансированный кариотип, представленный более чем в половине случаев моносомией и делецией длинного плеча хромосом 5 и/или 7. В случаях сбалансированного кариотипа мы не обнаружили каких-либо корреляций между типом хромосомной перестройки и индуцирующим фактором.

Некоторые вопросы генетической предрасположенности

Вопросы генетической предрасположенности к опухолям в настоящее время широко обсуждаются. Приступая к противоопухолевому лечению, врачу желательно оценить **индивидуальный риск** развития опухоли после воздействия химиотерапии именно у данного больного. Это особо значимо для пациентов, которым можно проводить альтернативное, не цитостатическое лечение, например, при неопухолевых заболеваниях.

На индивидуальном уровне риск онкологического заболевания зависит от таких биологических характеристик, как возраст, эффективность детоксикации канцерогенных соединений, способность репарировать ДНК и элиминировать поврежденные клетки. Соматические мутации лежат в основе развития злокачественных опухолей, а уровень соматического мутагенеза зависит как от **интенсивности воздействия мутагенного фактора, так и индивидуальных особенностей организма**. В связи с этим интегральным показателем предрасположенности к канцерогенезу считается частота возникновения и сохранения мутантных клеток в организме. При решении вопроса, какие именно показатели соматического мутагенеза следует учитывать при выявлении лиц с высоким риском новообразований, очевидно, что этот показатель должен быть достаточно чувствителен, специфичен, нетрудоемок и дешев, чтобы быть пригодным для массового использования.

Хорошо известно, что вероятность злокачественных новообразований в 2-3 раза больше у лиц с высокой частотой хромосомных aberrаций, это хорошо показано на примере 22 000 обследованных больных в рамках Европейского проекта «Цитогенетические биомаркеры и риск рака у человека» [105].

Однако цитогенетические методы анализа хромосомных aberrаций достаточно трудоемки и, следовательно, не могут быть скрининговыми, кроме того, они недостаточно чувствительны.

Очевидно, что для формирования групп повышенного канцерогенного риска было бы желательно определять частоту мутаций именно в онкогенах и генах-супрессорах опухолевого роста, однако для скрининговых исследований таких методик пока не существует. Есть и другой подход к проблеме, основанный на представлениях о том, что количество мутаций в любом локусе, как правило, отражает общий уровень мутагенеза в соматических клетках. В этом случае критерием повышенного канцерогенного риска может быть большое число клеток с мутациями в любом локусе, даже непосредственно не связанных с канцерогенезом.

В настоящее время имеется техническая возможность быстро и надежно определять частоту соматических генных мутаций в нескольких локусах клеток периферической крови с помощью проточной цитометрии. Метод основан на выявлении изменений белковых продуктов вследствие мутаций. Проведение такого анализа Т-клеточного рецептора (T-cell receptor - TCR) предлагается группой исследователей из Медицинского радиологического научного центра РАМН для выявления лиц с повышенным риском онкологических заболеваний. Этот анализ подробно изложен в пособии для врачей [106].

Кроме того, у больных, которым предстоит химио- и/или лучевая терапия, для выявления повышенного риска развития опухолей некоторые авторы рекомендуют исследовать **полиморфизм генов ферментных систем**, связанных с гашением активного кислорода и свободных радикалов (ферменты цитохромной системы P450 и два мутантных гена из семейства глутатионтрансфераз - *GSTM 1* и *GSTT*).

На первом этапе биотрансформации ферменты семейства цитохромов P450 участвуют в превращении прекарциногенов в высокоактивные промежуточные метаболиты. Высокий уровень активности ферментов связан с более высоким риском рака, индивидуумы со сниженным уровнем активности этих ферментов лучше защищены от вероятности развития опухолей [107].

Наиболее часто встречаемым при в-Л аномалиям хромосом 5 и/или 7 соответствует **потеря активности НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазы**, связанная с точковой мутацией, которая приводит к единичной аминокислотной замене (пролина на серин). В гомозиготном состоянии эта мутация вызывает полную потерю активности фермента, детоксицирующего естественные продукты средовых канцерогенов, бензола и химиотерапевтических препаратов. У части больных с аномалиями хромосом 5 и/или 7 эта мутация была найдена в гетерозиготном состоянии, что, по-видимому, может служить одним из факторов, усугубляющих степень повреждения клеток цитостатическими препаратами [96].

Гетерозиготное носительство некоторых аномальных генов, например *ATM* (11q22) - мутантный аллель гена *ATM*, отрицательно влияет на процессы репарации. Гомозиготное его носительство ведет к развитию синдрома повышенной ломкости хромосом и предрасположенности к опухолевой трансформации. Распространенность его в популяции велика: в гомозиготном состоянии 1:40 000-1:300 000, в гетерозиготном - до 1:100 [42].

Некоторые авторы предлагают использовать **ПЦР для детекции транслокаций**, включающих ген *MLL* (11q23), в клетках периферической крови или костного мозга с разрешением 1 клетка на 100 000 нормальных. Если в процессе терапии ингибиторами ДНК-топоизомеразы II после 1-2 циклов появились клетки с этой аномалией, то желательна альтернативная терапия другими препаратами. Может быть использована и модель *in vitro* для определения чувствительности гемопоэтических клеток здорового донора по сравнению с пациентом, которому проводится цитостатическая терапия.

Этот метод апробирован у 2550 пациенток со II стадией рака молочной железы. После 3 высокодозных курсов лечения циклофосфамидом, Г-КСФ и тамоксифеном у 6 больных через 10-18 мес. развился в-ОМЛ. Все случаи относились к вариантам М4 и М5. У 2 из 6 больных выявлена аномалия 11q23, которая обнаруживалась у них методом ПЦР ранее, после 2 циклов терапии [108].

Однако необходимо иметь в виду, что сочетание этих отдельных полиморфных генов и полиморфизм ферментных систем у индивидуума могут сосуществовать настолько

непредсказуемо и разнонаправлено, что в конечном итоге иногда весьма трудно оценить суммарный эффект этого полиморфизма для инициации опухоли [42, 109]. Поэтому наряду с перечисленными выше методами последнее время предложено оценивать и **суммарный эффект предрасположенности к опухолям** по частоте мутаций, транслокаций и других хромосомных и клеточных повреждений (микроядерный тест и др.), которые при одних и тех же воздействиях у здоровых лиц и людей, генетически скомпрометированных, будут существенно различаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичные лейкозы - трагическое следствие прогресса, достигнутого в лечении опухолей. Их число растет вместе с успехами противоопухолевой терапии. За 16 лет наблюдения в нашей лаборатории зарегистрировано 112 случаев возникновения в-Л. Такая когорта пациентов вполне репрезентативна, что позволяет провести объективный анализ наблюдаемых случаев. Показано, что в-Л возникают после лечения практически всех солидных и гематологических опухолей, а также ряда неопухолевых заболеваний, при лечении которых была применена цитостатическая или иммуносупрессивная терапия. Среди первичных гематологических заболеваний лидирует ЛХ, ММ, Т-клеточные НХЛ. Из первичных солидных опухолей самым частым был рак молочной железы и легкого. В остальных случаях как солидных, так и гематологических опухолей и неопухолевых заболеваний зарегистрированы единичные в-Л. Однако весьма настораживает факт выявления в-Л в случаях длительного лечения цитостатиками аутоиммунных и других неопухолевых заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз и др.

Лечение опухолей на современном этапе представляет определенный стереотип, от которого врачу приходится отходить только в случаях тяжелого рецидивирующего течения заболевания. Совершенно очевидно, что врач не может и не должен отказываться от полноценной эрадикации опухоли из-за достаточно низкой вероятности для большого заболеть в-Л. Вместе с тем, как показал проведенный нами анализ, самым опасным вариантом противоопухолевой терапии по поводу первой опухоли служит комбинированное одномоментное или последовательное воздействие курсов химио- и лучевой терапии. Однако снижение риска в-Л вполне возможно за счет подбора препаратов при проведении химиотерапии или изменения программ лечения ЛХ. Необходимо учитывать, что при ММ основным индуктором в-Л считается мелфалан. Вторичные лейкозы после лечения ОЛЛ чаще связаны с большими кумулятивными дозами эпиподофиллотоксинов.

Проведенный анализ показал, что в-Л - достаточно гетерогенная группа заболеваний с различными манифестацией, латентным периодом и цитогенетическими аномалиями в лейкозном клоне.

Наши данные свидетельствуют, что при в-Л чаще, чем при лейкозах *de novo*, встречается несбалансированный кариотип, т. е. «плохая» цитогенетика, именно поэтому они имеют худший прогноз, однако в-Л при «хорошей» цитогенетике, например t(15;17), inv(16), t(8;21) и др., по течению и прогнозу не отличаются от лейкозов *de novo*.

С другой стороны, в-Л всегда хуже, чем лейкозы *de novo*, с клинических позиций, хотя бы потому, что это вторая опухоль и лечение первой опухоли лучевой и химиотерапией истощает репаративные возможности организма.

Сейчас при изучении в-Л большинство исследователей придают большее значение факторам индукции, однако, по-видимому, не все лейкозы, возникшие после лечения

первичных опухолей, **истинно индуцированные**. Очевидно, что «после» - это не всегда «вследствие»: в-Л возникают только у небольшого числа пациентов, получивших мутагенное воздействие, т. е. эти в-Л обусловлены либо проведенной химио- и/или лучевой терапией, либо (в большей степени) генетическими дефектами организма - предрасположенностью к опухолям. Иными словами, некоторые из регистрируемых нами в-Л представляются **не индуцированными, а вторыми, третьими опухолями**. Это доказывается и многочисленными исследованиями у пациентов, которые не получали ни химио-, ни лучевой терапии и опухоль у них была удалена только хирургически, тем не менее около 1/3 этих пациентов заболели в-Л [42].

Биологическим критерием для оценки канцерогенного риска служит частота генных мутаций, полиморфизм генов некоторых ферментных систем, а также гетерозиготное носительство некоторых аномальных генов.

В настоящее время появляются методические подходы для доступного индивидуального выявления риска заболеваемости гемобластомами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников кариологической лаборатории ФГБУ ГНЦ МЗ и СР и сотрудников других лечебных учреждений за предоставленный клинический и цитогенетический материал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis L.B., Rabkin C.S., Brown L.M. et al. Cancer survivorship-Genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98: 15-25.
2. Mauritzson N, Albin M., Rylander L. et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. Leukemia 2002; 16: 2366-78.
3. Vardiman J.W., Arber D.A., Brunning R.D. et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2008: 127-9.
4. Leone G., Mele A., Pulsoni F. et al. The incidence of secondary leukemias. Haematologica 1999; 84: 937-45.
5. Estey E., Dohner H. Acute myeloid leukemia. Lancet 2006; 368: 1894-9.
6. Smith R.E. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Clin. Breast Cancer 2003; 4(4): 273-9.
7. Pedersen-Bjergaard J., Timschel S., Andersen M.K. et al. Cytogenetically unrelated clones in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia: experience from the Copenhagen series undated to 180 consecutive cases. Genes Chromosomes Cancer 1998; 23: 337-49.
8. Curtis R.E., Boice J.D., Stoval M. et al. Risk of leukemia after chemotherapy radiation in radiation therapy for breast cancer. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 1745-51.
9. Link M.P., Donaldson S.S., Kempson R.L. et al. Acute nonlymphocytic leukemia developing during the course of Ewing's sarcoma. Med. Pediat. Oncol. 1984; 12: 194.
10. Whang-Peng J., Young R.C., Lee E.C. et al. Cytogenetic studies in patients with secondary leukemia dysmyelopoietic syndrome after different treatment modalities. Blood 1988; 71: 403-14.
11. Iurlo A., Mecucci C., Van Orshoven A. et al. The karyotype in secondary hematologic disorders after treatment for Hodgkin disease. A study of 19 patients. Cancer Genet. Cytogenet. 1988; 36(2): 165-72.
12. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978 German-Austrian pediatric Hodgkin's disease study group. Ann. Oncol. 1996; 71(Suppl. 4): 67-72.
13. Henry-Amar M., Dietrich P.Y. Acute leukemia after the treatment of Hodgkin's disease. Haematol. Oncol. Clin. N. Am. 1993; 7: 369-87.
14. Andrieu J.M., 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.

15. Blayney D.W., Longo D.L., Young R.C. et al. Decreasing of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiation therapy for Hodgkin disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 710-4.
16. Krishnan A., Bhatia S., Slovak M.N. et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000; 95: 1588-93.
17. Orlandi E., Lazzarino M., Bernasconi P. et al. Secondary acute myeloid leukemia following treatment with VP-16 containing regimens for non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1999; 84(11): 1048-9.
18. Relling M.V. Secondary myeloid malignancy after treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Third International Symposium on Secondary Leukemias, Rome. *Haematol. Rep.* 2006; 2(15): 54-7.
19. Ширин А.Д. Вторичные острые лимфобластные лейкозы. Мат-лы XIII Российского онкологического конгресса. *Клин. онкогематол.* 2010; 3(1): 76-7.
20. Pui C.H., Ribeiro R.C., Hancock M.L. et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophylotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1682-7.
21. De Vathaire F., Schlumberger M., Delisle M.J. et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br. J. Cancer* 1997; 75: 734-9.
22. Shilling V.R., Abellan P.F., Escriban J.R.D. et al. Acute leukemias after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *J. Hematol.* 1999; 8(5): 767-8.
23. Richards E.M., Marcus R.E. Acute promyelocytic leukaemia following radiiodine therapy. *Clin. Lab. Haematol.* 1993; 15: 55-8.
24. Shimon I., Kneller A., Olchovski D. Chronic myeloid leukemia following iodine-131 treatment for thyroid carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43: 651-4.
25. Alfari F., Amato D., Lipton J.H. Chronic myeloid leukemia in a woman with papillary carcinoma of the thyroid treated with radioactive iodine. *Leuk. Lymphoma* 1997; 27: 365-7.
26. Walgraeve D., Verhoef G., Stul M. et al. Chronic myelogenous leukaemia after treatment with 131I for thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1991; 55: 217-24.
27. Piccerillo N., Sora F., Laurenti L. et al. Ph+ acute lymphoblastic leukemia after iodine-131 treatment thyroid cancer. *J. Hematol.* 1999; 84(11): 1050-1.
28. Laurenti L., Salutarip P., Sica S. et al. Acute myeloid leukemia after iodine-131 treatment for thyroid carcinoma. *Ann. Hematol.* 1998; 76: 271-2.
29. Bitton R., Sachmechi I., Benegalrao Y. et al. Leukemia after a small dose of radioiodine. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1993; 77: 1423-6.
30. Krishnan A., Bhatia S., Slovak M.L. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000; 95: 1588-93.
31. Bhatia S., Ramsay N.K.C., Steinbuch M. et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633-9.
32. Sevilla J., Rodriguez A., Hernandez-Maraver D. et al. Secondary acute myeloid leukemia and myelodysplasia after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ann. Haematol.* 2002; 81: 11-5.
33. Schafhausen P., Dierlamm J., Bokemeyer C. et al. Development of AML with t(8;21)(q22;q22) and RUNX1-RUNX1T1 fusion following Philadelphia-negative clonal evolution during treatment of CML with Imatinib. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2009; 189(1): 63-7.
34. Kovitz C., Kantarjian H., Garcia-Manero G. et al. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia developing after imatinib mesylate therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2006; 108(8): 2811-3.
35. Xue Y., Lu D., Guo Y. et al. Specific chromosomal translocations and therapy-related leukemia induced by bimolane therapy for psoriasis. *Leuk. Res.* 1992; 16: 1113-23.
36. Vardiman J.W., Arber D.A., Brunning R.D. et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2008: 127-9.
37. Karp J.E., Smith M.A. The molecular pathogenesis of treatment-induced (secondary) leukemias: foundations for treatment and prevention. *Sem. Oncol.* 1997; 24(1): 103-13.
38. Dann E.J., Rowe J.M. Biology and therapy of secondary leukaemias. *Res. Clin. Haematol.* 2001; 14(1): 119-37.
39. Воробьев А.И., Домрачева Е.В. Радиационно-индуцированные лейкозы. *Пробл. гематол. и перелив. крови* 2000; 4: 5-15.
40. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Обухова Т.Н. et al. Cytogenetic features of leukemias diagnosed in residents of areas contaminated after Chernobyl nuclear accident. *Applied Radiation and Isotopes* 2000; 52: 1171-7.
41. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Удовиченко А.И. и др. Индуцированные лейкозы, их связь с воздействием радиации. *Радиационная биология. Радиозкол.* 2002; 42(6): 721-5.
42. Pagano L., Pulsoni A., Tosti M.E. et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 109-17.
43. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 429-36.
44. Mathew C.G. Fanconi anaemia genes and susceptibility to cancer. *Oncogene* 2006; 25: 5874-84.
45. Yunis J.J. New chromosome technique in the study of human neoplasia. *Hum. Pathol.* 1981; 12: 544-9.
46. Shaffer L.G., Tommerup N. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN 2005 Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger, 2005: 1-132.
47. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposal revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann. Inter. Med.* 1985; 103: 626-9.
48. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008: 88-93, 127-9.
49. Rabson A., Roitt I.M., Delves P.J. Really essential medical immunology. LTD Oxford, 2005: 253-66.
50. Nasibov O.M., Pivnik A.V., Sotnikov V.M. Familial Hodgkin's disease in Russian population. *Haematologica. Abstract book of 4th Congress of the European Haematology Association, Barcelona.* 1999; 84: 158.
51. Nasibov O.M., Pivnik A.V., Sotnikov V.M. Secondary tumors in Hodgkin's disease patient. 2th International Symposium. Malignant Lymphomas Munich Germany. *Ann. Haematol.* 1998; 77.
52. Bergsagel D.E., Bailey A.J., Langley A.G. et al. The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 743-8.
53. Cuzick J., Erskine S., Edelman D. et al. A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. *Br. J. Cancer* 1987; 55: 523-9.
54. Hoelzer D., Thiel E., Ludwig W.-D. et al. The German multicenter trials for treatment acute lymphoblastic leukemia in adult. *Leukemia* 1992; 6(Suppl. 2): 175-86.
55. Pui C.H., Relling M.V. Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 13-23.
56. Smith M.A., Rubinstein L., Anderson J.R. et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophylotoxins. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 569-77.
57. Pui C.H., Sandlund J.T., Pei D. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690-6.
58. Mauer A.M. Adult and childhood acute lymphoblastic leukemia: are they different diseases? *Am. J. Hematol.* 1993; 42: 127-32.
59. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Лечение острых лейкозов. М.: Медпресс-информ, 2004: 131-3.
60. Blanco J.G., Derieux T., Edick M.J. et al. Molecular emergency of acute myeloid leukemia during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 10338-43.
61. Relling M.V., Boyett J.M., Blanco J.G. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862-7.
62. Relling M.V., Yanishevski Y., Nemec J. et al. Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 346-52.
63. Thomsen J., Schroder H., Kristinsson J. et al. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells: relation to thiopurine metabolism. *Cancer* 1999; 86: 1080-6.
64. Schreiber Z.A., Axelrod M.R., Abebe L.S. Coexistence of chronic myelogenous leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984; 54(4): 697-701.
65. Fiar F.A., Meharchand J., Curtis J. et al. Secondary acute myeloid leukemia 4 years after the diagnosis of hairy cell leukemia: case report and review of the literature. *Leuk. Res.* 1999; 23: 719-21.
66. Pawson R., A'Hern R., Catovsky D. Second malignancy in hairy cell leukemia: no evidence of increased incidence after treatment with interferon alpha. *Leuk. Lymphoma* 1996; 22: 103.
67. Demeter J., Turbucz P., Lehoczky D. et al. Considerations of the pathogenesis of acute myeloid leukemia in a patient treated with interferon-alpha. *Br. J. Haematol.* 1994; 86: 236.
68. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomklo T. et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 645-51.
69. Ширин А.Д., Френкель М.А. Миелодиспластические синдромы. В кн.: Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2007: 502-51.
70. Sandberg A.A., Abe A., Kowalczyk J.R. et al. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. *Cytogenetics of leukemias complicating other diseases.* *Cancer Genet. Cytogenet.* 1982; 7: 95-136.
71. Pedersen-Bjergaard J., Phillip P., Larsen S.O. et al. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related leukemia and myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 76: 1083-91.
72. Pedersen-Bjergaard J., Pedersen M., Roulston D. et al. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 3542-52.
73. Ho S., Clipstone N., Timmermann L. et al. The mechanism of action of cyclosporine A and FK 506. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 80: 940-5.
74. Andre M., Henrey-Ame M., Blaise D. et al. Treatment-related death and second cancer risk after autologous stem cells transplantation for Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 92(6): 1933-40.
75. Darrington D.E., Vose J.M., Andersen J.M. et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous

leukemia following high dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2527-34.

76. Stone R.M., Neuberg D., Soiffer R. et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2535-42.

77. Pedersen-Bjergaard J., Rowley J. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukaemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood* 1994; 83: 2780-6.

78. Berger N., Chatterjee S., Schmotzer J. et al. Etoposide (VP-16/213)-induced gene alterations: Potential contribution to cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 8740-3.

79. Pedersen-Bjergaard J., Sigsgaard T., Nielsen D. et al. Acute monocytic and myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1444-51.

80. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D. et al. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 858-72.

81. Bauduer F., Ducout L., Dastugue M. et al. Chronic myeloid leukemia as secondary neoplasm after anti-cancer radiotherapy: A report of three cases and a brief review of the literature. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 1053-60.

82. Hijiya N., Ness K.K., Ribeiro R.C. et al. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings. *Cancer* 2009; 115(1): 23-35.

83. Zuna J., Cave H., Eckert C. et al. Childhood secondary ALL after ALL treatment. *Leukemia* 2007; 21: 1431-5.

84. Geetha N., Sreedevi Amma N., Kusumakumary P. et al. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignancy: report of a case and review of literature. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999; 16: 267-70.

85. Hunger S.P., Sklar J., Link M.P. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: report of three cases and review of the literature. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 156-63.

86. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S. et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukaemia. *JAMA* 2007; 297: 1207-15.

87. Block A.W., Carroll A.J., Hagemeijer A. et al. Rare balanced chromosome abnormalities in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 401-12.

88. Escobar C., McLarty J., Ballester O. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108: Abstr. 4535.

89. Szezepanski T., van der Velden V.H.J., Van Vlierberghe P.V. et al. Late Relapses of Childhood T-ALL are Frequently Second T-ALL. *Blood* 2007; 110(11): 430a.

90. Pedersen-Bjergaard J., Christiansen D.H., Desta F. et al. Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 1943-9.

91. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Hagenbeek A. et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a twenty-year follow up study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 312-25.

92. Cadman E.S., Capizzi R.L., Bertino J.R. Acute nonlymphocytic leukemia: a delayed complication of Hodgkin's disease therapy: analysis 109 cases. *Cancer* 1977; 40: 1280-96.

93. Pedersen-Bjergaard J., Larsen S.O. Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, pre-leukemia and 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 965-71.

94. Larson R.A. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. *Am. Soc. Hematol. Educ. Program. Hematol.* 2007: 453-9.

95. Le Beau M.M., Espinosa R. 3rd, Neuman W.L. et al. Cytogenetic and molecular delineation of the smallest commonly deleted region of chromosome 5 in malignant myeloid diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90(12): 5484-8.

96. Le Beau M.M., Larson R.A. Cytogenetics and neoplasia. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed. Ed. by R. Hoffman, E.J. Benz, S.J. Shattil et al. New York: Livingstone, 2000: 848-68.

97. Callen D.F., Baker E., Simmers R.N. et al. Localization of the human multiple drug resistance gene MDR 1 to 7q21.1. *Hum. Gen.* 1987; 77: 142-4.

98. Choi K., Hake L.E., Bowcock A.M. et al. RFLPs associated with MDR-2, a member of the human multidrug resistance gene family mapped to chromosome 7. *Nucl. Acids Res.* 1987; 15: 6305-12.

99. Andersen M.K., Johansson B., Larsen S.O. et al. Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica* 1998; 83: 483-8.

100. Slovak N.M., Bedell V., Popplewell L. et al. 21q21 balanced chromosome aberrations in therapy-related hematopoietic disorders: report from international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 379-94.

101. Петрушова Н.А. Особенности течения хронического миелолейкоза у работающих в радиохимической промышленности. *Бюлл. рад. мед.* 1974; 3: 26-32.

102. Smith S.M., Le Beau M.M., Huo D. et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago Series. *Blood* 2003; 102: 43-52.

103. Price C., Hugger D., Evans M. et al. Sister chromatid exchange (SCE) frequency in lymphocytes of patients with colorectal carcinoma treated with razoxane. *Cancer Detect. Prev.* 1992; 16: 221-3.

104. Andersen M.K., Larson R.A., Mauritzson N. et al. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukaemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 395-400.

105. Norppa N., Bonassi S., Hastlen L.L. et al. Chromosomal aberrations and SCE as biomarkers of cancer risk. *Mutat. Res.* 2006; 600: 37-45.

106. Замулаева И.А., Саенко Ф.С., Орлова Н.В. и др. Методы одновременного выявления рака и предопухолевого патологического на основании формирования групп повышенного риска. Пособие для врачей. Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации. ГУ Медицинский радиологический научный центр. Обнинск, 2007.

107. Shields P.G. Pharmacogenetics: Detecting sensitive populations. *Environ. Health Perspect.* 1994; 102(Suppl. 11): 81-7.

108. Smith M., Robinstein L., Casenave L. et al. Report of the Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Monitoring Plan for secondary acute myeloid leukemia following treatment with epipodophylotoxins. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 554-8.

109. Bogini A., Cheng C., Liu W. et al. Genome-wide approach to identify risk factors for therapy-related myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 239-46.