

Случай развития острого мегакариобластного лейкоза (M7) у больной с клинической ремиссией множественной миеломы

С. Е. Созин, Г. Н. Салогуб

РЕФЕРАТ

A case of acute megakaryoblastic leukemia (M7) in patient with a clinical remission of multiple myeloma

S. Sozin, G. Salogub

Summary:

Acute megakaryoblastic leukemia is a rare and prognostic unfavorable variant of acute myeloid leukemia. As the incidence of this form is very low, no standard protocols of treatment are developed. Different induction and maintenance regimens of chemotherapy, hematopoietic stem cells transplantation are used.

We describe a case of acute megakaryoblastic leukemia development in patient with a clinical remission of multiple myeloma, this report is unique as we did not find such a case described before. We suggest a relationship between acute leukemia development and antecedent chemotherapy for multiple myeloma. The patient achieved clinical remission of acute leukemia, clinical remission of multiple myeloma also continues. Now the patient receives maintenance chemotherapy.

Keywords:

acute megakaryoblastic leukemia, multiple myeloma, chemotherapy-induced acute leukemia.

St. Petersburg State Pavlov Medical University, Faculty Therapy Clinic, Department of Hematology, St. Petersburg

Контакты: sergey_sozin@mail.ru

Принято в печать: 13 марта 2008 г.

Острый мегакариобластный лейкоз — крайне редкая, прогностически неблагоприятная разновидность острого миелоидного лейкоза. Ввиду низкой частоты встречаемости не разработано стандартных подходов к терапии данного заболевания, используются различные схемы индукционной и поддерживающей полихимиотерапии, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Мы описываем случай развития острого мегакариобластного лейкоза у больной с клинической ремиссией множественной миеломы; данное описание является уникальным, нами не найдено аналогичных случаев в мировой литературе. Можно предполагать связь между развитием острого лейкоза и предшествующей химиотерапией по поводу множественной миеломы. У больной достигнута клиничко-гематологическая ремиссия острого лейкоза, сохраняется ремиссия множественной миеломы, проводится поддерживающая полихимиотерапия.

Ключевые слова

острый мегакариобластный лейкоз, множественная миелома, химиоиндуцированный острый лейкоз.

ВВЕДЕНИЕ

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей содержит рубрику «Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС), вызванный предшествующей терапией». Эта группа содержит две подгруппы: 1) ОМЛ и МДС, вызванный терапией алкилирующими агентами; 2) вызванный терапией ингибиторами топоизомеразы II.

В настоящее время описано развитие ОМЛ и МДС после химио- и лучевой терапии лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом, множественной миеломы, истинной полицитемии, острого лимфобластного лейкоза, солидных опухолей молочной железы, яичников, яичек, а также после аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Причиной является исполь-

зование алкилирующих агентов (мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, CCNU), ингибиторов топоизомеразы II (антрациклины, к которым относятся доксорубин, даунорубин, идарубин, митоксантрон, и эпиподофиллотоксины, такие как этопозид), прокарбазина. Показано, что после терапии алкилирующими агентами развитию ОМЛ часто предшествует миелодиспластическая фаза, нередко встречаются цитогенетические аномалии хромосом 5 и 7, острый лейкоз развивается через 3–8 лет после терапии данной группой препаратов. Для ОМЛ, развивающегося после лечения ингибиторами топоизомеразы II, нехарактерна предлейкемическая фаза, типичны аномалии локуса 11q23, такие как t(9;11), t(19;11), t(4;11), продолжительность времени от лечения данной группой препаратов до дебюта вторичного ОМЛ составляет 2–3 года [1].

До сих пор остается спорным вопрос об эффективности стандартных

режимов полихимиотерапии по отношению к ОМЛ, вызванным предшествующей химио- и лучевой терапией. Традиционно считается, что эта разновидность ОМЛ чаще резистентна к стандартной терапии и имеет неблагоприятный прогноз. Вместе с тем в настоящее время показано, что прогноз при первичном и вторичном ОМЛ одинаков при сравнении сопоставимых по цитогенетическим, иммунофенотипическим, морфологическим маркерам и профилю множественной лекарственной резистентности групп пациентов [2, 3]. Однако нельзя не признать, что неблагоприятные прогностические маркеры все же чаще встречаются в группе вторичных ОМЛ, чем в группе ОМЛ *de novo*. По данным группы GIMEMA, показано отсутствие достоверных различий между первичными и вторичными ОМЛ по показателям частоты достижения клинико-гематологической ремиссии, общей и беспрогрессивной выживаемости [4].

Представляем вашему вниманию описание случая развития острого мегакариобластного лейкоза (М7) у больной с клинической ремиссией множественной миеломы, который мы наблюдали в нашей клинике.

Клинический случай

Женщина, 63 лет, была госпитализирована в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в декабре 2004 г. в связи с выраженным болевым синдромом в поясничной области. **При обследовании были выявлены следующие изменения:** анемия (Hb 97 г/л), количество лейкоцитов, тромбоцитов — в пределах нормы, повышение СОЭ до 66 мм/ч, гиперпротеинемия (общий белок 101 г/л), М-градиент, повышение IgG в сыворотке крови до 98 мг/мл (верхняя граница нормы (ВГН) — 18 мг/мл), повышение свободных κ-цепей в сыворотке крови до 96,11 мкг/мл (ВГН до 13), в моче до 17,42 мкг/мл (ВГН до 8), свободные λ-цепи в крови и моче были в пределах нормы, белок Бенс-Джонса в моче не выявлен, уровень креатинина был нормальным, отмечалась умеренная гиперкальциемия. На рентгенограммах плоских костей выявлены мелкие очаги остеодеструкции в костях свода черепа, признаки компрессионных переломов Th_{viii}, Th_{ix}, Th_x, Th_{xii}, L_{ii}, диффузный остеопороз в костях таза. В миелограмме плазматические клетки составили 18 %. **Диагностирована множественная миелома, IIIA стадия, вариант IgG-κ, диффузно-очаговая форма.**

В период с января по июль 2005 г. проведено 6 курсов полихимиотерапии VAD (винкристин 0,4 мг/м² в/в с 1-го по 4-й день в виде непрерывной инфузии, доксорубин 9 мг/м² в/в с 1-го по 4-й день в виде непрерывной инфузии, дексаметазон 40 мг перорально в 1–4, 9–12 и 17–20-й день; продолжительность одного цикла — 28 дней), вводилась зомета в дозе 4 мг 1 раз в месяц. **По результатам контрольного исследования была достигнута клиническая ремиссия по критериям SWAG [5], полный ответ по критериям EBMT [6].**

В период с июля 2005 г. по декабрь 2006 г. специфической терапии не получала, продолжалось введение зометы в дозе 4 мг в/в 1 раз в месяц. В декабре 2006 г. в связи с выраженной лейкопенией ($1,4 \times 10^9$ /л) выполнена аспирационная биопсия костного мозга. **Описание миелограммы:** нормоклеточный пунктат; бластоз (34 %); бласты представляют собой крупные клетки с округлыми уродливыми ядрами, плохо различимыми нуклеолами, базофильной цитоплазмой; в части бластов обнаружена отшнуровка тромбоцитов; гранулопозз значительно сужен; эритропозз с чертами мегалобластности, раздражен; увеличено количество мегакариоцитов, отшнуровка сохранена. Результаты цитохимического исследования бластов костного мозга: миелопероксидаза отрицательная в 100 % клеток, PAS слабоположительный диффузный в 81 % клеток.

По данным цитогенетического исследования костного мозга выявлена трисомия хромосомы 8 в 100 % метафаз. **По данным трепанобиопсии** из гребня подвздошной кости признаки поражения костного мозга при миеломе отсутствовали, картина не противоречила острому мегакариоцитарному лейкозу.

По данным проточной цитометрии картина костного мозга трансформирована, сохранные лимфоциты составляют 25,5 %, гранулоциты — 37,5 %, сохранные моноциты — 2,1 %. Значительную часть составляют клетки промежуточной гранулярности с промежуточным уровнем экспрессии CD45(+) — 34,9 %, соответствующие трансформированным клеткам, экспрес-

сия CD38(+) — 91,2 %, CD38(+)CD138(+) — 2 %, CD38(+)CD138(+)CD19(+) — 2 %, CD56(+) — 56 %, CD2(+)CD7(+) — 3,7 %, CD45dim(+)HLA-DR(+) — 97,6 %, CD13(+) — 18,4 %, CD33(+) — 90,3 %, CD15(+) — 89,5 %, CD15(+)CD33(+) — 87,4 %, гликофорин А — 24,8 %, CD45dim(+)CD34(+) — 4,1 %, CD45dim(+)CD117(+) — 6,3 %, CD41(+) — 69 %, CD61(+) — 69,8 %, CD42(+) — 91,5 %, CD61(+)CD13(+) — 53,7 %.

На основании полученных данных был установлен диагноз острый мегакариобластный лейкоз (М7).

В период с января по март 2007 г. в качестве индукционной терапии проведено два курса полихимиотерапии в режиме цитарабин + митоксантрон (цитарабин 1 г в сутки в/в с 1-го по 4-й день, митоксантрон 20 мг в/в с 1-го по 3-й день). **Уже после первого курса была получена клинико-гематологическая ремиссия** (описание миелограммы: нормоклеточный пунктат; бласты 0,6 %; гранулопозз зрелый, несколько сужен; умеренный лимфоцитоз; незначительный моноцитоз; эритропозз с чертами мегалобластности; достаточное количество мегакариоцитов, с отшнуровкой). С апреля 2007 г. по настоящее время в качестве консолидации ремиссии больная получает ротационные курсы полихимиотерапии по Бюхнеру в модификации. Цикл 1: цитарабин 100 мг/м² в/в каждые 12 ч с 1-го по 5-й день, доксорубин 45 мг/м² в/в на 3-й и 4-й день. Цикл 2: цитарабин 100 мг/м² в/в каждые 12 ч с 1-го по 5-й день, 6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь с 1-го по 5-й день. Цикл 3: цитарабин 100 мг/м² в/в каждые 12 ч с 1-го по 5-й день, циклофосфан 1 мг/м² в/в на 3-й день [7]. По данным цитогенетического исследования костного мозга, выполненного в мае 2007 г., отсутствуют клональные изменения, кариотип нормальный, 46,XX. **По данным контрольных обследований ремиссия по двум заболеваниям сохраняется до настоящего момента.** Таким образом, продолжительность ремиссии множественной миеломы в настоящее время составляет 29 мес., продолжительность ремиссии ОМЛ — 12 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Информация относительно развития ОМЛ после терапии по поводу множественной миеломы весьма ограничена.

По данным D. E. Bergsagel и соавт., в группе пациентов с множественной миеломой, получавших полихимиотерапию, содержащую мелфалан, циклофосфамид, кармустин, частота развития ОМЛ составила 17,4 % к 50 мес. наблюдения [8].

По данным J. Suzick и соавт., у 648 пациентов с множественной миеломой, получавших терапию мелфаланом или циклофосфамидом, частота развития МДС/ОМЛ составила 10 % к 8 годам наблюдения. Была показана зависимость частоты развития ОМЛ от продолжительности терапии мелфаланом, а также достоверно более низкая частота развития ОМЛ в группе, получавшей циклофосфамид, по сравнению с группой, получавшей мелфалан [9].

Принципиальное отличие нашего случая от вышеописанных заключается в том, что больная не получала алкилирующих агентов при лечении множественной миеломы, однако она получала полихимиотерапию, содержащую антрациклины, которые также могут приводить к развитию химиоиндуцированных ОМЛ.

Нами не найдено описания развития М7-ОМЛ после химиотерапии по поводу множественной миеломы, однако очевидно, что в вышеуказанных работах, выполненных в 1970–1980-х годах, диагностические возможности и критерии диагностики значительно отличались от существующих в настоящее время и данный вариант ОМЛ мог оставаться неverified.

Безусловно, обращает на себя внимание сам факт развития М7-варианта ОМЛ, что является крайне редким случаем.

Острый мегакариобластный лейкоз впервые был описан как разновидность ОМЛ в 1931 г. [9] и был внесен во Франко-Американско-Британскую (FAB) классификацию ОМЛ в 1985 г. как М7-вариант [10]. Согласно классифика-

ции ВОЗ, острый мегакариобластный лейкоз — это острый лейкоз, при котором более 50 % бластных клеток являются клетками мегакариоцитарной линии. Точный диагноз может быть установлен только при иммунофенотипировании клеток костного мозга или периферической крови при обнаружении экспрессии тромбоцитарных гликопротеидов CD41 (GPIIb/IIIa), CD42 (GPIb), CD61 (GPIIa). Могут встречаться такие цитогенетические изменения, как t(1;22)(p13;q13), -3, 5q-, -5, -7, +8, +10, +21 и другие аномалии [12–15]. М7-вариант ОМЛ всегда ассоциирован с плохим прогнозом, часто встречается у детей (7–10 % случаев ОМЛ в детской популяции); дети с синдромом Дауна имеют повышенный риск развития данного заболевания. Крайне редко этот вариант ОМЛ встречается у взрослых (1 % всех ОМЛ) [12–15]. Из-за редкой встречаемости клинический опыт по лечению данной категории пациентов крайне мал.

По данным M. D. Anderson Cancer Center, в период с 1987 по 2003 г. в этом учреждении наблюдалось всего 37 пациентов с М7-ОМЛ (для сравнения, число пациентов, наблюдавшихся в данном центре со всеми формами ОМЛ, включая М7 и М3, было 1800). Средний возраст в группе М7-ОМЛ составил 56 лет (21–78 лет), у 22 (59 %) пациентов ранее был МДС или другое гематологическое заболевание (в данной выборке не было ни одного пациента, ранее страдавшего множественной миеломой), 7 (19 %) пациентов ранее получали химиотерапию по поводу других злокачественных заболеваний. Неблагоприятные цитогенетические маркеры встречались у 49 % пациентов. Частота достижения полной ремиссии в группе М7-ОМЛ равнялась 43 vs 57 % в группе не-М7-ОМЛ ($p = 0,089$). Общая выживаемость составила 23 vs 38 нед. ($p = 0,006$), безрецидивная выживаемость — 23 vs 52 нед. ($p < 0,001$) в этих группах соответственно. Данные относительно режимов терапии в этой публикации не представлены. По результатам исследования был сделан вывод о том, что М7-вариант ОМЛ является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [13].

По данным группы GIMEMA, у 3603 пациентов с дебютом ОМЛ в возрасте старше 15 лет, наблюдавшихся группой в период с 1982 по 1999 г., было выявлено 24 (0,6 %) случая М7-варианта. 12 (50 %) пациентов достигли клинической ремиссии, 5 (21 %) — умерли во время индукционной химиотерапии, 7 (27 %) — не ответили на терапию. Средняя продолжительность клинико-гематологической ремиссии составила 35 нед. (показатель варьировал в пределах 10–441 нед.). 7 пациентам была выполнена ТГСК (1 аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ), 4 аутологичных ТКМ, 2 аутологичных трансплантации периферических стволовых клеток крови (ТПСКК)). Все наблюдаемые пациенты получали курсы полихимиотерапии в рамках клинических исследований, проводимых группой GIMEMA. 4 пациента умерли в клинико-гематологической ремиссии (один пациент — от инфекционных осложнений, не связанных с полихимиотерапией, два пациента — от осложнений, связанных с лекарственной токсичностью при выполнении ТГСК, один пациент — от аспергиллеза легких при выполнении ТГСК). При сравнении частоты достижения ремиссии в группе М7-ОМЛ и не-М7-ОМЛ достоверных различий не выявлено. Средняя продолжительность жизни в группе М7 составила 40 нед., 5-летняя общая выживаемость — 10 % [14].

По данным группы ECOG, среди 1649 пациентов с вновь диагностированным ОМЛ в период с 1984 по 1997 г., было выявлено 20 случаев М7-ОМЛ (1,2 %). Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 10 (50 %) пациентов, средняя продолжительность жизни составила 10,4 мес. (данный показатель варьировал от 1 до 160 мес.) [15].

Таким образом, частота достижения клинико-гематологической ремиссии в группе пациентов М7-ОМЛ составляет около 50 % и достоверно не отличается от таковой при других формах ОМЛ на фоне стандартной индукционной терапии.

Вместе с тем практически все исследователи отмечают, что отдаленный прогноз у пациентов с М7-вариантом ОМЛ при использовании стандартных методов поддерживающей терапии является крайне неблагоприятным, что требует поиска новых подходов к лечению данной категории больных.

Недавно были представлены данные EBMT о группе пациентов с М7-ОМЛ, которым выполнялась ТГСК (37 аутологичных и 32 аллогенных трансплантации) при достижении первой клинико-гематологической ремиссии. Общая 3-летняя выживаемость в этих группах составила 30 и 43 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость — 27 и 46 % соответственно. По результатам этих исследований был сделан вывод о предпочтительном выборе аллогенной ТКМ в данной группе пациентов при достижении первой ремиссии заболевания [16].

По данным исследования EORTC-GIMEMA AML-10, в группе из 63 пациентов до 45 лет с различными формами ОМЛ и неблагоприятными цитогенетическими маркерами, которым была выполнена аллогенная ТКМ при достижении первой ремиссии, 4-летняя безрецидивная выживаемость составила 44 %. В аналогичной группе из 94 пациентов, которые не имели HLA-совместимого донора и получали стандартную полихимиотерапию, 4-летняя безрецидивная выживаемость была 19 % [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных данных можно сделать вывод, что показатели безрецидивной выживаемости в группе М7-ОМЛ после выполнения аллогенной ТКМ существенно не отличаются от показателей в общей популяции ОМЛ после выполнения аналогичной процедуры. Таким образом, аллогенная ТКМ в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения для данной категории больных при возможности выполнения трансплантации с учетом возраста, соматического статуса пациента, а также наличия материально-технической базы.

Возвращаясь к нашему случаю, можно отметить, что выполнение аллогенной ТГСК не представляется возможным ввиду отсутствия потенциальных HLA-совместимых доноров, а также с учетом возраста больной. Агрессивная полихимиотерапия с целью консолидации ремиссии у данной больной также невозможна из-за длительных периодов миелосупрессии, требующей массивной гемотрансфузионной, антибактериальной, антимикотической поддерживающей терапии, применения колониестимулирующих факторов даже при проведении курсов полихимиотерапии малыми дозами цитостатиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leone G., Mele L., Pulsoni A. et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84(10): 937–45.
2. Rowe J. M. Therapy of secondary leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 748–50.
3. Kern W., Haferlach T., Schnittger S. et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2510–1.
4. Pagano L., Pulsoni A., Vignetti M. et al. Secondary acute myeloid leukaemia: results of conventional treatments. Experience of GIMEMA trials. *Ann. Oncol.* 2005; 16(2): 228–33.
5. Alexanian R., Bonnet J., Gehan E. et al. Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972; 30: 382–9.
6. Blade J., Samson D., Reece D. et al., for the Myeloma Subcommittee of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplant). Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 1998; 102: 1115–23.
7. Büchner T., Berdel W. E., Wörmann B. Treatment of older patients with AML. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 56(2): 247–59.
8. Bergsagel D. E., Bailey A. J., Langley A. J. et al. The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 743–8.
9. 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.
10. Von Boros J., Korenyi A. Über einen fall von akuter megakaryocyblasten-leukämie, zugleich einige bemerkungen zum Problem der akuten leukämie. *Z. Klin. Med.* 1931; 118: 679–718.
11. Bennett J. M., Catovsky D., Daniel M. T. et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 460–2.
12. Paredes-Aguilera R., Romero-Guzman L., Lopez-Santiago N., Trejo R. A. Biology, clinical, and hematologic features of acute megakaryoblastic leukemia in children. *Am. J. Hematol.* 2003; 73(2): 71–80.
13. Oki Y., Kantarjian H. M., Zhou X. et al. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M. D. Anderson Cancer Center. *Blood* 2006; 107(3): 880–4.
14. Pagano L., Pulsoni A., Vignetti M. et al. Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia* 2002; 16(9): 1622–6.
15. Tallman M. S., Neuberg D., Bennett J. M. et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood* 2000; 96(7): 2405–11.
16. Garderet L., Labopin M., Gorin N. C. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute megakaryocytic leukemia in first complete remission: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2005; 105(1): 405–9.
17. Suci S., Mandelli F., de Witte T. et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003; 102(4): 1232–40.

