

ны подгруппы хорошего (до 2-х баллов), промежуточного (от 3 до 5) и плохого (6 баллов) прогноза течения заболевания. Выраженность миелопролиферативных изменений согласно суммарных индексов миелопролиферации и миелодепрессии у жителей радиационно загрязненных территорий, облученных в диапазоне низких доз (0,21–0,49 сЗв) была достоверно выше таковых у пациентов с МММ УЛПА и контрольной группы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берковский, В. Б. Облучение населения за счет радиоизотопов стронция и трансураниевых элементов (ТУЭ). Дозы облучения населения Украины // в кн.: Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС / В. Б. Берковский; под

ред. В. А. Бузунова, И. А. Лихтарева. — Киев: МЕДЭКОЛ МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — Кн. 2. — С. 38–39.

2. Ретроспективно-прогнозные дозы опроминения населения та загально дозиметрична паспортизація 1997 р. населених пунктів України, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії / І. А. Ліхтарев [та ін.] // Збірка 7. — Київ, 1998. — 155 с.

3. Содержание тромбоцитарного фактора роста ВВ при миелофиброзе с миелонидной метаплазией у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения / В. Г. Бебешко [и др.] // Онкология. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 250–254.

4. Detection of MPL exon10 mutations in 103 Chinese patients with JAK2V617F-negative myeloproliferative neoplasms / X. Chen [et al.] // Blood Cells Mol. Dis. — 2011. — Vol. 15, № 47(1). — P. 67–71.

5. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia / G. Barosi [et al.] // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 104, № 730. — P. 37–45.

6. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from 5 studies / G. Barosi [et al.] // Leuk Lymphoma. — 2002. — Vol. 43. — P. 2301–2307.

УДК 616.155.342:616.155.392-036.11

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, РАЗВИВШИЙСЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЛИ ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И. П. Ромашевская¹, Н. Н. Савва¹, Н. П. Литвинко², О. В. Алейникова²

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

В статье представлены 8 случаев вторичного острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) у больных, получивших лечение по поводу злокачественного новообразования (ЗН) или приобретенной апластической анемии (ПАА) в детском возрасте, и 40 случаев de novo ОМЛ группы высокого риска. Дискутируется клинико-лабораторная характеристика, терапия и выживаемость вторичного ОМЛ и de novo ОМЛ с учетом имеющихся на сегодняшний день литературных данных.

Ключевые слова: вторичный или терапией обусловленный ОМЛ, de novo ОМЛ, дети.

ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA DEVELOPING AFTER THE TREATMENT FOR MALIGNANT NEOPLASM OR APLASTIC ANEMIA ACQUIRED IN CHILDHOOD

I. P. Romashevskaya¹, N. N. Savva¹, N. P. Litvinko², O. V. Aleinikova²

¹Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

²Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The article presents 8 cases of secondary acute myeloblastic leukemia in patients, undergoing the treatment for a malignant neoplasm or aplastic anemia acquired in childhood and 40 cases of de novo acute myeloblastic leukemia of the high risk group. The clinical laboratory characteristics, therapy and survival rate of secondary acute myeloblastic leukemia and de novo acute myeloblastic leukemia have been discussed in the article with the account of the literary up-to-date data.

Key words: secondary acute myeloblastic leukemia or therapy-associated acute myeloblastic leukemia, de novo acute myeloblastic leukemia, children

Введение

Улучшение долгосрочной выживаемости больных ЗН, достигнутое путем внедрения эффективных протоколов лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ), высветило наличие проблемы вторичных опухолей. При этом вторичные лейкозы в большинстве случаев представлены ОМЛ, индуцированным цитостатиками, радиацией и химическими мутагенами и воз-

никшими у больных другими формами гемобластозов, у лиц с другими опухолями и с неопухолевыми заболеваниями. В литературе данные по частоте вторичного ОМЛ варьируют от 1 % у детей до 27 % у взрослых [1, 2].

В статье представлена сравнительная характеристика вторичного ОМЛ у больных, получивших лечение по поводу ЗН или приобретенной апластической анемии (ПАА) в детском

возрасте в Республике Беларусь (РБ), и de novo ОМЛ, а также дискутируются результаты лечения и выживаемость с учетом имеющихся на сегодняшний день литературных данных.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 8 пациентов со вторичным ОМЛ, получавших терапию в период 2000–2008 гг. и 103 пациента с de novo ОМЛ, получавших терапию в этот же период времени (анализ популяционных данных Детского канцер-субрегистра РБ). В соответствии с положениями протокола терапии ОМЛ-ММ-2000/2003 были выделены группы риска. Все пациенты со вторичным ОМЛ (100 %) и 38,8 % (40 пациентов) с de novo ОМЛ были включены в группу высокого риска ($p < 0,05$). В связи с этим был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, лечения и выживаемости в этих группах.

Морфологическая линейная принадлежность бластных клеток оценивалась с использованием критериев ФАБ-классификации. Цитохимическое исследование включало реакции на миелопероксидазу (МПО), липиды, гликоген, неспецифическую эстеразу. Иммунологическая линейная принадлежность бластных клеток костного мозга (КМ) определялась методом проточной цитофлуориметрии; диагноз ОМЛ устанавливался согласно EGIL-рекомендаций. Цитогенетический анализ проводился методом G-banding.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика. В группе de novo ОМЛ среди заболевших преобладали мальчики (60 %), статистически значимых различий не выявлено, $p = 0,24$. При сравнении возраста заболевших в группе de novo ОМЛ не выявлено каких-либо достоверных возрастных преобладаний, медиана возраста составила 7,7 лет. При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено ($p > 0,4$). По морфологической характеристике также не выявлено преобладания каких-либо ФАВ вариантов в группе de novo ОМЛ в сравнении со вторичным ОМЛ. При сравнении лабораторных показателей периферической крови были выявлены более высокие значения уровня лейкоцитов в группе de novo ОМЛ и не выявлены достоверные различия по количеству тромбоцитов и уровню гемоглобина ($p > 0,3$).

В этих группах нами изучены генетические особенности. В исследование были включены 7 пациентов со вторичным ОМЛ, поскольку 1 пациентка не была обследована ввиду досрочной летальности в условиях медучреждения областного центра. При анализе распределения хромосомных aberrаций обнаружено достоверное превышение выявления моносомии-7 при вторичном ОМЛ (42,9 %), статистически значимое ($p = 0,00001$). В группе de novo ОМЛ в 35 % случаев была отме-

чена aberrация 11q23 ($p = 0,06$) и в 37,5 % комплексные хромосомные aberrации ($p = 0,05$).

По данным литературы, для вторичного ОМЛ наиболее характерны комплексные нарушения кариотипа и гипоплоидия, а также достоверно чаще встречаются такие цитогенетические поломки, как моносомия 5 и 7, делеция — 7q, aberrации, вовлекающие — 17p, моносомия — 18 [1, 3, 6–10]. В качестве поломок, характерных вторичного ОМЛ описаны t(1;3), t(9;11), t(11;19), а также транслокации, вовлекающие 11q23 [6]. При этом моносомия 7 и/или комплексные цитогенетические aberrации определяют большинство смертей, связанных с вторичным ОМЛ. Наши данные абсолютно коррелируют с имеющимися в литературе.

Результаты лечения и исход. С целью анализа лечения пациентов со вторичным ОМЛ и de novo ОМЛ в дальнейшее исследование были включены 7 пациентов со вторичным ОМЛ, поскольку 1 пациентка умерла до начала специфического лечения, и 40 пациентов группы высокого риска de novo ОМЛ. Все пациенты получали лечение по программе ОМЛ-ММ-2000/2003.

Пациентам со вторичным ОМЛ чаще выполнялась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 71,4 % против 52,5 % пациентов с de novo ОМЛ ($p > 0,05$). Причем в случае выполнения ТГСК всем пациентам со вторичным ОМЛ выполнялась аллогенная ТГСК, в то время как в случаях с de novo ОМЛ — только в 23,8 % выполнялась аллогенная ТГСК, а в остальных случаях — аутологичная ТГСК.

При сравнительном анализе результатов лечения достижение полной ремиссии отмечено в более 80% случаев у пациентов обеих групп. У пациентов группы de novo ОМЛ в 54,6 % случаев развился рецидив, причем в 10 случаях — после проведения ТГСК (9 — после аутоТГСК и 1 — после аллоТГСК). Достоверной разницы развития рецидива после проведения аллоТГСК в обеих группах не выявлено. При сравнительном анализе структуры летальности выявлен один случай (14,3 %) ранней смерти у пациентов со вторичным ОМЛ, у пациентов с de novo ОМЛ ранняя смерть случилась в 15 % ($p > 0,5$).

Больные вторичным ОМЛ имеют низкие показатели долгосрочной выживаемости (около 30 %), которые, в целом, ниже, чем при de novo ОМЛ у детей [13]. С другой стороны, довольно агрессивное противоопухолевое лечение первой опухоли в детском возрасте может затруднить достижение длительной ремиссии путем использования только химиотерапии, поэтому ставится вопрос о целесообразности проведения аллогенной ТГСК [14]. При этом надо иметь ввиду, что по данным некоторых авторов, пациенты с хорошим соматическим статусом и отсутствием предшествующей ОМЛ фазы МДС

имеют одинаковый с de novo ОМЛ шанс на излечение при соответствующем цитогенетическом риске. Кроме того, прогностическое сходство наблюдается, если пациенты дополнительно стратифицируются на основе таких факторов как морфология, иммунофенотипирование и профиль множественной лекарственной устойчивости [15, 16]. Отсутствие цитогенетических данных вносит определенные ограничения для стратификации и выбора правильной тактики лечения вторичного ОМЛ.

Заключение

Вторичный ОМЛ, развившийся после лечения как ЗН (в 2/3 случаев), так и ПАА в детском возрасте (у трети больных), чаще регистрировался у девочек. Наибольший процент заболевших вторичным ОМЛ наблюдался в возрастной категории от 3 до 10 лет. Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 7,5 лет против 11,0 лет при de novo ОМЛ. При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено. У большинства больных вторичным ОМЛ наблюдались М1-М2 типы по морфологии и аномалии хромосомы 7. Ремиссия была достигнута в 85,1 % случаев при использовании современного протокола лечения для de novo ОМЛ с использованием интенсивной двойной индукции, за наблюдаемый период рецидивов заболевания зафиксировано не было. Общая выживаемость для больных вторичным ОМЛ, получивших антилейкемическое лечение, составила 75 % с медианой наблюдения 42,5 мес. Однако окончательные выводы о выживаемости и эффективности терапии можно будет делать только по достижении длительных сроков наблюдения и анализе большей выборки пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The incidence of secondary leukemias / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 1999. — Vol. 84. — P. 937–945.
2. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation / D. Bamard [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 427–434.
3. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 2007. — Vol. 92(10). — P. 1389–1398.
4. Acute myeloid leukemia in patients previously diagnosed with breast cancer: experience of the GIMEMA group / L. Pagano [et al.] // *Annals of oncology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 203–207.
5. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7936–7941.
6. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1974–2001 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001 / N. Mauritzson [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 2366–2378.
7. Pedersen-Bjergaard, J. The balanced and unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation / J. Pedersen-Bjergaard, J. D. Rowley // *Blood*. — 1994. — Vol. 83. — P. 2780–2786.
8. Pedersen-Bjergaard, J. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II / J. Pedersen-Bjergaard, P. Phillip // *Blood*. — 1991. — Vol. 78. — P. 1147–1148.
9. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting at DNA-topoisomerase II / H. J. Gilr [et al.] // *Blood*. — 1993. — Vol. 82. — P. 3705–3711.
10. Pedersen-Bjergaard, J. Two different classes of therapy-related and de novo acute myeloid leukemia? / J. Pedersen-Bjergaard, P. Philip // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1991. — Vol. 55. — P. 119–124.
11. Risk factors for evolutions of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children / S. Kojima [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 786–790.
12. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia / J. Pedersen-Bjergaard [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22. — P. 240–248.
13. Secondary acute myeloid leukemia: results of conventional treatments: experience of GIMEMA trials / L. Pagano [et al.] // *Annals of oncology*. — 2005. — Vol. 16 (2). — P. 228–233.
14. Toxicity and outcome of children with treatment related acute myeloid leukemia / U. Tabori [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. — 2008. — Vol. 50. — P. 17–23.
15. Rowe, J. Therapy of secondary leukemia / J. Rowe [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 748–750.
16. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype / W. Kern [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 2510–2511.

УДК 616.155.392

Н- И L-ФЕРРИТИНЫ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ

Л. А. Смирнова¹, З. И. Кравчук², Ж. М. Козич²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Мы исследовали Н- и L-субъединицы ферритина при острых лейкозах. Наши данные позволяют предположить, что появление значительных количеств ферритина в сыворотке больных клональными заболеваниями крови связано с его секрецией лимфоцитами. Поскольку достоверных корреляций между объемом опухоли при лейкозах и уровнем ферритина определить невозможно, то гипотетически секреция ферритина связана с его регуляторными функциями. Нами показано, что раздельное определение L- и Н-форм ферритина позволяет определить состав ферритина сыворотки. Установлено, что состав сывороточного ферритина отличается при ОЛ в атаках и ремиссиях, но для понимания истинного диагностического значения Н-ферритина необходимо накопление данных. Возможно, что в недалеком будущем по составу ферритина сыворотки можно будет отличать гематологические синдромы при злокачественных опухолях, т. е. клональных процессах от синдромов, обусловленных воспалением.

Ключевые слова: ферритин, Н-субъединица, L-субъединица.