

Acute myeloid leukemia after previous anti-tumor treatment – the bitter cost of success



Prof. Margarita Genova

National Specialised Hospital for Active Treatment of Haematological Diseases, Sofia, Bulgaria

Acute myeloid leukemia associated with previous antitumor treatment (t-AML) occurs as an overwhelming complication in patients who have received prior cytotoxic chemotherapy and/or radiotherapy for the treatment of another hematological or solid malignancy. The incidence is estimated at about 10% of all cases of acute myeloid leukemia. Improved early detection of malignancies as well as more effective antitumor therapy have led to significantly increased survival rates in recent decades. At the same time, chemotherapy was associated with a 4.7-fold higher risk of subsequent development of AML than in the general population. Thus, patients are victims of our own success. The scope of the problem is significantly expanding due to the general increase in the incidence of cancer with age against the significant aging of the population. In general, t-AML is of particular interest to medical science and practice. Clinical significance is determined by the pronounced resistance to routine therapeutic protocols and the unfavorable prognosis, which necessitates the search for more effective treatment regimens. On the other hand, t-AMLs are the most serious long-term complication of current anticancer therapy, and understanding the underlying mechanisms would help identify patients at risk and develop approaches for prevention.

ОСТРИ МИЕЛОИДНИ ЛЕВКЕМИИ СЛЕД ПРЕДХОДНО ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ

Горчивата цена на успеха



**проф. г-р
Маргарита Генова**

Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания (СБАЛХЗ), гр. София

Острата миелоидна левкемия, свързана с предходно противотуморно лечение (t-ОМЛ), възниква като непреодолимо усложнение при пациенти, получили предишна цитотоксична химиотерапия и/или лъчелечение за лечение на друго хематологично или солидни злокачествено заболяване. Честотата ѝ се оценява на около 10% от всички случаи на остра миелоидна левкемия. Подобреното ранно откриване на злокачествените заболявания, както и по-ефективната противотуморна терапия доведоха до значително повишени нива на преживяемост през последните десетилетия. В същото време, прилагането на химиотерапия се асоциира с 4.7 пъти по-висок риск от последващо развитие на ОМЛ спрямо този, в общата популация. Така пациентите в известен смисъл са жертви на собствения ни успех. Обхватът на проблема се разширява значително и поради общото нарастване на заболяемостта от онкологични заболявания с възрастта, на фона на сериозно застаряване на населението. Като цяло t-ОМЛ представляват особен интерес за медицинската наука и практика. Клиничната значимост се определя от изразената резистентност към рутинно използваните терапевтични протоколи и крайно неблагоприятната прогноза, което налага търсене на по-ефективни схеми за лечение. От друга страна, t-ОМЛ представляват най-сериозното дългосрочно усложнение на настоящата противотуморна терапия и разбирането на подлежащите механизми би помогнало да се идентифицират пациентите в риск и търсене на подходи за предотвратяването ѝ.

Острата миелоидна левкемия, свързана с предходно противотуморно лечение (t-ОМЛ), възниква като непреодолимо усложнение при пациенти, получили прегишна цитотоксична химиотерапия и/или лъчелечение за лечение на друго хематологично или солидно злокачествено заболяване. Честотата ѝ се оценява на около 10% от всички случаи на остра миелоидна левкемия (ОМЛ), а последните ревизии на Класификацията на туморите на хемопоетичната и лимфоидна тъкан на Световната здравна организация (2016) ѝ отпреждат място като обособена нозологична категория^[1-2].

Подобреното ранно откриване на злокачествените заболявания, както и по-ефективната противотуморна терапия, доведоха до значимо повишени нива на преживяемост през последните десетилетия. В същото време, прилагането на химиотерапия се асоциира с 4.7 пъти по-висок риск от последващо развитие на ОМЛ спрямо този в общата популация^[3]. Така пациентите в известен смисъл са жертви на собствения ни успех. Обхватът на проблема се разширява значимо и поради общото нарастване на заболяемостта от онкологични заболявания с възрастта на фона на сериозното застаряване на населението.

Като цяло, t-ОМЛ представляват особен интерес за медицинската наука и практика. Клиничната значимост се определя от изразената резистентност към рутинно използваните терапевтични протоколи и крайно неблагоприятната прогноза, което налага търсене на по-ефективни схеми за лечение. От друга страна, t-ОМЛ представляват най-сериозното дългосрочно усложнение на настоящата противоту-

морна терапия и разбирането на подлежащите механизми би помогнало да се идентифицират пациентите в риск и търсене на подходи за предотвратяването ѝ.

Епигемиология

По данни на Националната специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София, t-ОМЛ представляват 6.1% от новодиагностицираните остри миелоидни левкемии^[4], което съответства на проучвания от различни страни, които отчитат честота от 5% до малко над 10%, в зависимост от първичното онкологично заболяване, както и от вида, дозата и интензитета на прилаганото противотуморно лечение. Средната възраст на пациентите с t-ОМЛ е около 70 год. и е сравнима с тази на пациентите с de novo ОМЛ, но могат да бъдат засегнати и всички възрастови групи. В тази връзка, децата, преминаващи противотуморно лечение изискват особено внимание предвид дългата очаквана продължителност на живота. Преобладава женският пол, тъй като най-често срещаното първично злокачествено заболяване е ракът на гърдата, последван от лимфом. Данните от SEER показват, че 10 години след началото на химиотерапията се наблюдават допълнително 2.15 случая при 1000 жени с рак на гърдата и 5.8 случая при 1000 пациенти с ходжкинов лимфом в сравнение с общата популация. Относителният риск (ОР) от поява на t-МН при карцином на гърдата варира от 2.4 след регионално лъчелечение до 10.0 и 17.4 съответно след лечение с алкилиращи агенти и комбинирана терапия, включваща облъчване и хи-

миотерапия. Редица други фактори могат да допринесат допълнително за нарастване на риска от t-ОМЛ, в т.ч. интензивност на терапията, по-млада възраст <50 години, по-преднал стадий на болестта към момента на диагноза, индекс на телесната маса (body-mass index), HER2 статус и др.^[5-6].

Високият риск от t-ОМЛ след лечение на лимфоидни неоплазии е познат от десетилетия и варира от 0.8% на 30^{ма} година до 12% до 10^{ма} година след първоначалната химиотерапия и особено с високодозови режими и автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки^[7-9]. Основни рискови фактори са възрастта, видът на химиотерапията – специфични химиотерапевтични средства като флударабин или нуклеозидни аналози, прилаганите дози и линии на терапия, големите обеми на облъчване при лъчелечението, прилагането на трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Интерес представлява фактът, че случаи на левкемия се наблюдават рядко или никога при пациенти, лекувани само с лъчелечение^[10]. Вторичната левкемогенеза остава основно късно усложнение при пациенти с остра лимфобластна левкемия особено в детска възраст^[11]. През последните години рискът от t-ОМЛ значимо намалява, което е свързано с прехода от MOPP към ABVD, ограничаването на броя химиотерапевтични цикли и значителната редукция в облъчваните обеми при пациентите с Ходжкинов лимфом, както и все по-широкото използване на не-цитотоксични стратегии особено при индолентните не-Ходжкинови лимфому^[12].

Голяма част от пациентите с рак на тестисите могат да бъдат излекувани чрез лъчехимиотерапия,

таблица 1

ПРЕХОДНО ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ, СВЪРЗАНО С РИСК ОТ Т-ОМЛ	
Химиотерапия	
Алкилиращи агенти ≈65%	<ul style="list-style-type: none"> • Мелфалан, хлорамбуцил, бусулфан, карбоплатина, цисплатина, дакарбазин, кармустин, ломустин, тиотепа • Високи кумулативни дози циклофосфамид (>11250 mg/m²)
Инхибитори на топоизомераза II ≈30%	<ul style="list-style-type: none"> • Апиподофилотоксин: етопозиг • Антрациклини: доксорубицин, идарубицин, гаунорубицин • Антаценегуон: митоксантрон
Други медикаменти ≈5%	<ul style="list-style-type: none"> • Антиметаболити: тиопурины (напр. азатиоприн), микофенолат мофетил, флугарабин • Антипубулинови средства: доцетаксел, паклитаксел, винкристин, винбластин • Платинови съединения: цисплатин, карбоплатин
Йонизиращи лъчения	
Лъчелечение	<ul style="list-style-type: none"> • Целотелесно облъчване • Локално лъчелечение: големи полета, включващи активен костен мозък.
Случайното излагане	<ul style="list-style-type: none"> • Напр. диагностични рентгенологични процедури – не са свързани с t-OMЛ според СЗО

ние или хирургия^[14]. Неотдавнашно проучване на SEER-Medicare върху пациенти със солидни тумори, новодиагностицирани и лекувани между 2000 и 2013 г., установява от 1.5 до повече от 10 пъти по-висок риск от t-OMЛ при 22 вида солидни тумори, в т.ч. злокачествени тумори на костите и меките тъкани, на стомашно-чревния тракт (с изключение на рак на дебелото черво), ларинкса, шийката на матката, маточния корпус и гр., което се свързва с широкото използване на схеми за лечение на базата на платина^[15].

Рискови фактори. Патогенеза

Идентифицирането на рисковите фактори, които обуславят развитието на t-OMЛ са съществени за формулиране на стратегии за превенция. Обсъжда се значението, от една страна, на начина на живот, въздействието на околната среда и професионалната дейност, а от друга – фактори, свързани с отделния пациент, като индивидуалните особености в катаболизма на лекарствата, мембрания транспорт или неефективното възстановяване на ДНК, които могат да обяснят предразположение към левкемия. Видът и обемът на провежданото лечение на първичния тумор е от решаващо значение за повишения левкемогенен риск (Фиг. 1).



фигура 1:
Биологични механизми на развитието на t-OMЛ

включително инхибитори на топоизомераза II и цисплатина, но t-OMЛ представлява сериозен проблем със среден кумулативен риск от 1.3 до 4.7% на 5 години^[13]. Установена е повишена честота на OMЛ при деца

с нетестикуларни герминативноклетъчни тумори след химиотерапия, лекувани с комбинирана химиотерапия и лъчелечение. Не са открити случаи на левкемия при пациенти, лекувани само с лъчелече-

Предходно лечение

Двата основни класа химиотерапия, замесени в левкемогенезата според епидемиологичните проучвания, са алкилиращите агенти и инхибиторите на топоизомераза II (ТPII). Други

химиотерапевтични средства, включително антиметаболити, платинови съединения и антитубулинови средства (напр. винкристин, доцетаксел), също са свързани с t-ОМЛ, но в по-малка степен (Табл. 1). Засега не е известно таргетните агенти да са свързани с повишен риск от t-ОМЛ.

Алкилиращите агенти са първите химиотерапевтици, свързани с развитието на вторична левкемия след успешното лечение на други солидни или хематопоеични тумори и са отговорни за по-голямата част от случаите^[16-17]. Основният механизъм е директно увреждане на ДНК, което има значителни мутагенни последиствия или води до транслокации, инверсии, инсерции и загуба на хетерозиготност^[18-19]. Латентният период между лечението и t-ОМЛ обикновено е дълъг, между 4 и 7 години, като левкемията често се предхожда от диспластична фаза. Съществуват различни модели на хромозомни промени, като делециите или загубата на 7q или монозомия 7 са най-честата находка, последвана от аномалии в хромозома 5, които от своя страна се съпътстват от комплексен кариотип, характеризиращ се с тризомия 8, както и загуба на 12p, 13q, 16q22, хромозома 18 и 20q, 17p, в т.ч. мутации в гена TP53^[20]. Наблюдава се специфичен генен експресионен профил, характеризиращ се със свърхекспресия на гени, участващи в регулацията на клетъчния цикъл и пролиферацията (CCNA2, CCNE2, CDC2, BUB1, MYC и др.) и със загуба на експресия на IRF8^[21].

Инхибиторите на топоизомеразата се свързват с около 20-30% от t-ОМЛ. Приема се, че основният механизъм, с който участват в левкемогенезата, е като пречат на репликацията на ДНК, което води до стабилизи-

ране на двуверижните прекъсвания, забавяне на ДНК религирането, увеличаване на грешките при възстановяване на ДНК и кръстосана рекомбинация с други хромозоми, което е предпоставка за възникване на балансирани хромозомни транслокации. Излагането на инхибитори на топоизомеразата II се свързва с реципрочни транслокации, засягащи до 40 различни партньорски гена, в т.ч. поява на фузионни гени с участие на KMT2A(MLL)-гена – t(9;11), t(19;11) или t(4;11) в 80% на случаите, както и с вътрешни дубликации, делеции, инверсии, транслокации на MLL гена (11q23). По-рядко се наблюдава засягане на хромозома 21q22 и формиране на фузионни гени с участие на RUNX1-t(8;21), t(3;21), t(16;21), t(17;21), както и inv(16), t(8;16), t(9;22), t(15;17). Латентният период между лечението и t-ОМЛ обикновено е по-кратък, между 1 и 3 години, обикновено без предшестваща диспластична фаза^[20,22].

Цитотоксичните лекарства често се прилагат в сложни схеми и понякога в комбинация с лъчелечение, което затруднява оценката на туморогенната роля на всяко лекарство. Комбинацията от химиотерапия и лъчелечение допълнително увеличава риска от свързани с терапията миелоидни новообразувания, което също се влияе от дозата и схемите на приложение на лекарството и използването на растежни фактори.

Рискът от левкемия след облъчване е значително по-малък, отколкото след химиотерапия, като относителният пик е на 5-9^{-ма} година след облъчване, обикновено предхождан от дисплазия^[23]. Основните механизми се свързват с формирането на свободни радикали при радиолизата на водните молекули в резултат на излагането на клетки на йонизи-

ращо лъчение, които са силно реактивни и способни да окисляват или дезаминират ДНК и да увеличат честотата на разкъсвания на двойноверижната ДНК^[24], от една страна, или директно да предизвикат разкъсвания, което потенциално може да доведе до образуването на мащабни хромозомни пренареждания^[25]. Рискът от радиационно-индуцирана левкемия е значително по-голям при ниски дози, облъчването на големи обеми, включващи костния мозък, цялото телесно облъчване. Пациентите, при които са дадени високи дози на облъчване в ограничени полета, са свързани с малък или никакъв риск от левкемия^[26].

Като цяло химиотерапията и радиацията индуцират мутации, хромозомни транслокации, делеции и дублирания, епигенетични модификации, дисрегулация на транскрипцията и метаболитни промени в хемопоеичните стволови клетки, които в крайна сметка водят до установяване на един или повече премалигнени клонове. Придобиването на предимства за растеж и преживяемост в резултат на геномните промени улеснява тяхната експанзия до клинично изявиени t-МДС и t-ОМЛ. От друга страна, балансираното производство на кръвни клетки зависи не само от автономните регулаторни механизми на стволовите клетки, но и от заобикалящата ги микросреда^[27]. В тази връзка, друга възможност за улесняване на експанзията на бластни клетки е чрез индуциране от химиотерапията и йонизиращото лъчение на модификации в хемопоеичната ниша^[28]. Налице са експериментални данни, които доказват приноса на промени в костномозъчната ниша за развитието на МДС и ОМЛ^[29], в т.ч. дисфункция на ендотела, моди-

фикации в мезенхимните стромални клетки, увреда в остеобластите, симпатикова невропатия, дисрегулация в цитокиновата експресия.

Унаследена предразположеност към малигнени заболявания

Успоредно с данните за развитие на t-ОМЛ след химиотерапия и/или лъчелечение за първично злокачествено заболяване средно 4.04 години след първоначалното противотуморно лечение, проучванията показват, че в около 3% от пациентите с ОМЛ има информация за диагностицирано друго независимо злокачествено заболяване, което никога не е било лекувано с химиотерапия или лъчелечение. Това се наблюдава основно при пациенти с рак на простатата, рак на пикочния мехур и бъбречно-клетъчен карцином, но изключително рядко при рак на гърдата^[30]. Тези факти предполагат, че е налице определена генетично обусловена предразположеност към развитие на злокачествени заболявания. Известни са няколко синдрома на предразположение, свързани с герминативни генни мутации (BRCA1, BRCA2, TP53, VARD1), епигенетични модификации (p15, DAPK1), плиморфизми в метаболизирани ензими (GSTP1, NQO1) и дефекти в ДНК-възстановяващите механизми (RAD51, XRCC1).

Клонална хемопоеза

Въпреки че противотуморната терапия може да причини увреждане на ДНК, водещо до геномни грешки, това е малко вероятно да бъде

единственият механизъм, водещ до еволюцията на t-ОМЛ. Като цяло, ОМЛ възникват като следствие от множество мутации, настъпващи в една и съща клетка. В тази връзка, една от възможните съвременни концепции за t-ОМЛ е, че левкемията може да настъпи в резултат от селекцията и експанзията на съществуващи вече популации от клонални хемопоетични стволови клетки, които стохастично са придобили мутации, допринасящи за по-високата им пригодност и способност за оцеляване. Концепцията се основава на данни от проучванията чрез цялогеномно секвениране, които идентифицират наличието на клонална хемопоеза години преди изявата на левкемията, едновременно с първичния рак, при 62-71% от пациентите, развили впоследствие t-ОМЛ, в сравнение с 27-31% от контролите ($p < 0.01$). Установява се също, че кумулативната честота на t-ОМЛ при 10-годишно проследяване на пациенти с лимфом, лекувани с химиотерапия, при които има данни за клонална хемопоеза е 29% спрямо 0%, при пациенти без клонална хемопоеза. Най-често наблюдаваните мутации засягат DNMT3A, TET2, PPM1D, ASXL1, ATM и TP53 гените^[31-32].

Прогноза и лечение

Подобно на de novo ОМЛ, свързаните с терапията ОМЛ, представляват изключително хетерогенна група от биологично различни хематологични злокачествени заболявания и тяхната клинична изява варира в значителна степен в отделните случаи. Ключовите фактори, които определят прогнозата са, от една страна, основните цитогенетични и молекулярни аберации, а от дру-

га – от състоянието на пациента, което определя възможността за прилагане на пълен обем терапия и често е компрометирано поради коморбидности или усложнения, свързани с предходната терапия. Като цяло, честотата на неблагоприятните генетични аберации е по-висока в сравнение с de novo ОМЛ (56% vs 39%) и определя неблагоприятен клиничен ход – по-висока смъртност и по-кратка средна обща преживяемост, особено при пациенти <60-годишна възраст. За разлика от тях, прогнозата при t-ОМЛ с аберации на core binding factor (CBF) (t(8;21); inv(16) или t(16;16)), мутации в NPM1 гена или с характеристики на промиелоцитна левкемия, които са със значително по-ниска честота (12% vs 33%) се смята за съпоставима с тази при пациенти с de novo ОМЛ и аналогични нарушения^[33]. Това е и основната причина да се следват правилата за терапевтично поведение, аналогични с тези, при de novo възникнали ОМЛ при пациентите с t-ОМЛ, но с очаквана по-ниска терапевтична успеваемост.

Конвенционална химиотерапия

Ретроспективен анализ на MD Anderson Cancer Center показва, че след проведена интензивна химиотерапия с цитарабин пълна ремисия се постига при 37% от случаите. Обобщените данни от други проучванията регистрират кумулативна честота на постигнат пълен отговор от 27%. Както относителният дял на пациентите с постигната пълна ремисия, така и продължителността на тази ремисия са госта по-ниски спрямо тези на пациенти с de novo ОМЛ/МДС^[34-35]. По-кратка средна обща преживяемост при пациенти без благоприятни генетични аберации се съобщава от няколко

популационно-базирани национални регистри. Тригодишната обща преживяемост при пациенти с t-ОМЛ, лекувани в периода 2000-2013 г. според датския регистър, е 24% спрямо 39% при de novo ОМЛ, а средната обща преживяемост според шведския регистър е съответно 14 мес. спрямо 158 мес.^[36-37]

Липозомна формула на комбинация гаунорубицин-цитарабин

През 2017 г. FDA одобрява за приложение при t-ОМЛ липозомен препарат CPX-351, съдържащ daunorubicin:cytarabine във фиксирано моларно съотношение 1:5, което осигурява доказан синергичен цитотоксичен ефект върху левкемичните in vitro и в миши модели^[38]. През 2018 г. одобрението се получава и в Европа. Одобрението се основава на отворено, мултицентрово, рандомизирано, фаза III клинично проучване при пациенти с новодиагностицирана t-ОМЛ или ОМЛ след МДС, на възраст между 60-75 години, резултатите от което показват по-висок процент на постигане на пълна ремисия, в т.ч. пълна ремисия без пълно хематологично възстановяване, с липозомалния препарат в сравнение с конвенционални индукционни и консолидационни курсове с цитарабин и гаунорубицин (7+3 или 5+2) (47% vs. 36%, p=0.003), както и по-висока средна свободна от събития и обща преживяемост (съответно 2.5 vs. 1.3 месеца, p=0.021 и 9.6 vs. 5.9 месеца, p=0.005)^[39]. Остава отворен въпросът дали CPX-351 ще може да преодолее прогнозата при пациенти с неблагоприятен риск и TP53 мутация, тъй като предварителните резултати показват тенденция за по-нисък общ отговор и по-ниска преживяемост, ако са налице мутации на TP53^[40].

Хипометилащи агенти

Няколко ретроспективни проучвания показват потенциала на хипометилащите агенти (азацитидин, гецитабин) при пациенти, считани за негодни за интензивна терапия. Общо терапевтичен отговор (ORR) се постига при 28-42%^[41-42]. Въпреки че ORR е сравним с този при пациенти с de novo ОМЛ, 2-годишната обща преживяемост остава значително по-ниска (14% vs 34%). По-добра обща преживяемост се постига, когато препаратът се използва като първа линия терапия.

Алогенна трансплантация на хемопоетични стъблови клетки (ало-ТХСК)

Ало-ТХСК е единствената лечебна опция, макар и с висока морбидност и леталитет, с потенциал за излекуване при пациенти с t-ОМЛ, обсъждането на която е важно, като се имат предвид неоптималните резултати само след интензивна химиотерапия. Данните относно резултатите от ало-ТХСК към настоящия момент се основават на ретроспективни проучвания. Италианско проучване в регистъра (1999-2013 г.) съобщава за по-голяма средна обща преживяемост при трансплантирани пациенти с t-ОМЛ спрямо нетрансплантирани (58.7 срещу 12.1 месеца)^[43]. Европейската група за трансплантация на кръв и костен мозък съобщава за 3-годишна преживяемост от 35% след трансплантация^[44]. В ретроспективен анализ на European Leukemia Network (ELN) пациентите с t-ОМЛ имат сходна кумулативна честота на рецидиви, но по-висока нерезидивна смъртност и по-кратка обща преживяемост в сравнение с de novo ОМЛ. Проучването показва, че след корекция за риска и оцен-

ка на резидуалната болест преди трансплантация, резултатите са сравними с de novo пациентите^[33].

Нови терапевтични подходи

Незадоволителните резултати при пациенти с неблагоприятен цитогенетичен риск и мутации в TP53 гена налагат търсенето на по-ефективни възможности за лечение. Налице са множество нови терапии за ОМЛ, но нито една с изключение на CPX-351 не е разработена специално за пациенти с t-ОМЛ и към момента предварителни изводи могат да се правят само на базата на субанализи. Постигането на по-висок процент и по-дълга продължителност на пълни ремисии с прилагането на комбинация от селективния инхибитор BCL-2 венетоклакс с хипометилащ агент или ниски дози цитарабин при пациенти с ОМЛ ≥ 75 год. или негодни за интензивна химиотерапия, в т.ч. с TP53 мутация дават надежди, но към днешна дата не са съобщени конкретни резултати за подгрупата с t-ОМЛ^[45]. Комбинацията на хипометилащ агент с нова молекула, наречена APR-246, за която се предполага, че реактивира TP53 чрез възстановяване на дивия тип конформация в малигнените клетки, е в проучване, чиито резултати ще хвърлят светлина върху евентуалните предимства на този подход^[46].

Превенция и скрининг за t-ОМЛ

ОМЛ, свързани с предходна противотуморна терапия, са изключително



фигура 1:
Развитие на t-OML и потенциални точки за намеса, които трябва да бъдат оценени в контекста на проспективни клинични изпитвания

Висока цена на успешното лечение на рака. В тази връзка, разработването на подходи за профилактиката представлява спешна медицинска нужда. Към настоящия момент възможностите и познанията са недостатъчни и крият риск от вземане на погрешни решения и създаване на висока степен на тревожност при пациенти, изложени на химиотерапия. Това не отменя спешната необходимост от мащабни проспективни проучвания на мутационните процеси и клоналната хемопоеза в рисковите групи, които в бъдеще биха могли да имат съществени клинични ползи. Така например, установяването на клонове с определени високорискови мутации (напр. TP53, PPM1D, DNMT3A R882H и др.) още в началото, биха могли да повлияят побора на химиотерапевтични медикаменти, комбинациите и обема на терапията, използването на предимно таргетни агенти при възможност, внимателното обсъждане на алтернативни възможности за лечение. Съществени перспективи се крият и във възможностите за селективно инхибиране на високорискови мутации,

които вероятно скоро ще влязат в клинични проучвания. Така например е доказано, че прилагането на инхибитор на PPM1D индуцира апоптоза и предотвратява проникването на PPM1D мутантни клонове *in vitro* и *in vivo* при излагане на цитотоксична химиотерапия^[47]. Становищата по тези въпроси са все още разделени. Към момента тестването за мутации извън обхвата на клиничните изпитвания не се препоръчва, особено при липса на доказани начини за предотвратяване или промяна на хода на t-OML. Мониторингът на хематологичните показатели 2-3 пъти годишно, в продължение на до 10 години обаче, далеч не е лишено от разум и би могло да доведе до навременна диагностика.

Опазването на хемопоетичните стволови клетки от генотоксична увреда е друг подход, който към момента е на експериментален етап. Няколко стратегии за опазване на костния мозък са оценени при мишки, като прилагане на нискодозов арсен, метформин, разтворим тромбомодулин, активиран протеин С и др. Данни-

те показват, че механизмите на хематологично съхранение са предимно чрез защита на съдовата ниша на костния мозък, но са налице и някои доказателства за директен ефект върху стволовите клетки^[48] (Фиг. 2).

Предстои, от една страна – дефиниране и стандартизация на специфичните гени, прагови стойности за евентуални мутации и методологии, а от друга – разработване на реално приложими подходи за интервенция и/или превенция на асоциираните с противотуморно лечение миелоидни неоплазии.

Заклучение

Бързото внедряване на много и нови терапевтични опции води до реално увеличение на общата преживяемост при пациенти с малигнен заболявания. В този аспект t-OML се превръщат в сериозно терапевтично, финансово и геонтологично предизвикателство за здравеопазните системи. Лечението все още не дава задоволителни резултати и независимо от навлизането на нови терапевтични средства, близкото бъдеще за тези пациенти все още не предлага революционни решения. Идентифицирането на пациенти в риск за бъдещо развитие на t-OML представляват важна цел и фокус на усилията на бъдещи изследвания, в резултат на които да бъдат изградени алгоритми за оценка на риска и съответно адаптиране на клиничните решения, както и за реална превенция и потискане или елиминиране на риска преди самата клинична прогресия. ■

книгопис:

1. Kwong YL. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J Rheumatol.* 2010;37(3):485-90.

2. Vardiman JW, Arber DA, Borum ND, Larson RA, Malais E, Daurman I, Kvasnicka HM. Therapy-related myeloid neoplasms. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, J.W. Vardiman et al.), 2017, pp. 153-155. IARC, Lyon.
3. Morton LM, Dore G, Tucker MA, Kim CJ, Oneil K, Gilbert ES, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood* 2013;121(15):2996-3004.
4. Balazsenko G, Guanova M. Spectrum of molecular alterations in therapy-related acute myeloid leukemias. COST Action BM0801: 8th MC meeting & 6th WG meeting. 23-24 April 2012, Belgrade, Serbia.
5. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol* 2007; 25 (25): 3871-3876.
6. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 (26): 1745-1751.
7. Bertoli S, Sterin A, Tavliani S, Oberic L, Ysebaert L, Bouabdallah R, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget* 2016;7(52):85937-47.
8. Eichenauer DA, Thiele H, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014;123(11):1658.
9. Frizzi M, Marcheselli R, Marcheselli L, Sali A, Ferrero M, Sacchi S. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22(8):1845-58.
10. Madia N, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Olop J, Hancock BW, Hoskin PJ, Linch DC. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1568-74.
11. Hijjari N, Hudson MM, Lenzing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG, Razaoui B, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Rivera GK, Evans WE, Relling MV, Pui CH. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2007;297(11):1207-15.
12. Al-Juhaihi T, Khurana A, Shaler D. Therapy-related myeloid neoplasms in lymphoma survivors: Reducing risks. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019 Mar;32(1):47-53.
13. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, Curtis RE, Kohler BA, Wiklund T, Storm H, Holowaty E, Hall P, Pukkala E, Szejtler DT, Clarke EA, Boice JD Jr, Stovall M, Gilbert E. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1165-71.
14. Schneider DT, Hilgenfeldt E, Schwabe D, Behrnsch W, Zoubek A, Wessalowski R, Göbel U. Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3226-33.
15. Morton LM, Dore G, Schonfeldt SJ, et al. Association of chemotherapy for solid tumors with development of therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in the modern era. *JAMA Oncol*. December 20, 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5625>.
16. Kyle SA, Piens RV, Sayd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1970;283(21):1121-5.
17. Smit CG, Meyer L. Acute myeloid leukaemia after treatment with cytostatic agents. *Lancet*. 1970;2(7674):671-2.
18. Drabias F, Frey E, Aze PA, Vaagbe CB, Kavi B, Bratlie MS, Peña-Diaz J, Otterli M, Slupphaug G, Krokan HE. Alkylation damage in DNA and RNA—repair mechanisms and medical significance. *DNA Repair (Amst)*. 2004;3(11):1389-407.
19. Hellday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):193-204.
20. Triuneh T, Enawag B, Shieraw E. Genetic Pathway in the Pathogenesis of Therapy-Related Myeloid Neoplasms: A Literature Review. *Oncol Ther*. 2020 Jun;8(1):45-57.
21. Ganster A, Heuser M. erapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2017; 24 (2): 152-158
22. Cowell IG, Sondka Z, Smith K, Lee KC, Manville CM, Sidorczuk-Lestharuge M, Rance HA, Padgett K, Jackson GH, Adachi N, Austin CA. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase II β -mediated DNA strand breaks and gene proximity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(23):9389-94.
23. Sun L-M, Lin C-L, Lin M-C, Liang J-A, Kao C-H. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia syndrome: a nationwide population-based nested case-control study. *Medicine* 2015; 94(17)
24. Rassoul FV, Gaymes TJ, Omidov N, Brady N, Bechtel S, Piu M, Reboul M, Lea N, Chromienne C, Thomas NS, Muth GJ, Pataia RA. Reactive oxygen species, DNA damage, and error-prone repair: a model for genomic instability with progression in myeloid leukemia? *Cancer Res*. 2007;67(18):8762-71.
25. Klymenko S, Troit K, Atkinson M, Brink K, Bebestko V, Bazylka D, Dmytrenko I, Abramenko I, Bikous N, Mzurin A, Zitzelsberger H, Rosemann M. Amr1 gene rearrangements and mutations in radiation-associated acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Radiat Res*. 2005;46(2):249-55.
26. United National Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2000 Report to General Assembly, with scientific annexes, sources, and effects of ionizing radiation. New York: United Nations; 2000.
27. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014;505(7483):327-34.
28. Medyou H. The microenvironment in human myeloid malignancies: emerging concepts and therapeutic implications. *Blood* 2017;129(12):1617-26.
29. Li AJ, Calvi LM. The microenvironment in myelodysplastic syndromes: niche-mediated disease initiation and progression. *Exp Hematol* 2017;55:3-18.
30. Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. German-Austrian AMLSG. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7): 2137-2145.
31. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, et al. Preleukemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):100-111.
32. Gilles NK, Ball M, Zhang Q, Ma Z, Zhao Y, Yoder SJ, et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):112-21.
33. Jentzsch M, Grimm J, Bill M, et al. ELN risk stratification and outcomes in secondary and therapy-related AML patients consolidated with allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01129-1>.
34. Scardocci A, Guidi F, D'Alò F, et al. Reduced BRCA1 expression dueto promoter hypermethylation in therapy-related acute myeloid leukemia. *Br J Cancer* 2006; 95 (8): 1108-1113.
35. D'Alò F, Fianchi L, Fabiani E, et al. Similarities and differences between therapy-related and elderly acute myeloid leukemia. *Mediam J Hemato Infect Dis* 2011; 3 (1): e2011052.
36. Granklöd Bögård LS, Medeiros BC, Sengle W, Nørgaard M, Andersen MK, Duha H, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3641-9.
37. Hultjærth E, Nilsson C, Lazarevic V, Gariel H, Antonovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2014;90(3):208-14.
38. Calaro A, Giannini MB, Silimiani P, Cangini D, Mastri C, Ghelli Luserna Di Roà A, Simonetti G, Martirelli G, Cerchione C. CPX-351 daunorubicin-cytarabine liposome: a novel formulation to treat patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Minerva Med*. 2020 Oct;111(5):405-466.
39. Jeffrey E, Lance, Geoffrey L, Uy, Jorge E, Cortes, Laura F, Newell, Tara L, Lin, Ellen K, Ritchie, Robert K, Stuart, Stephen Anthony Strickland, Donna Hogg, Scott R, Solomon, Richard M, Stone, Dale L, Budy, Jonathan E, Kolitz, Gary J, Schiller, Matthew Joseph Westwood, Daniel H, Ryan, Arja, Hoering, Michael, Chien, Arthur, Chen, Louis, and Bruno C, Medeiros. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15, suppl. 7000-7000.
40. Goldberg AD, Talati C, Desai P, Famulare C, Devlin SM, Farnoud N, et al. TP53 mutations predict poorer responses to CPX-351 in acute myeloid leukemia. *Am Soc Hematology*. 2018.
41. Bally C, Thépot S, Quessel B, Vey N, Dreyfus F, Fadallah J, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (MDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). *Leuk Res* 2013;37(6):637-40.
42. Fianchi L, Criscuolo M, Lunghi M, Gaidano G, Breccia M, Levis A, et al. Outcome of therapy-related myeloid neoplasms treated with azacitidine. *J Hemato Oncol* 2012;5:44.
43. Fianchi L, Pagano L, Picciocchi A, Candoni A, Gaidano G, Breccia M, et al. Characteristics and outcome of therapy related myeloid neoplasms: report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol* 2015;90(5):E80-5.
44. Köger N, Brand R, van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009;94(4):542.
45. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Anfilano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018. blood-2018-08-868752.
46. Saliman DA, DeZern A, Steersma DP, Sweet KL, Cuzzato T, Sekeres MA, editors. Phase 1b/2 combination study of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). *ASH annual meeting*. 2018. 1-4 December. San Diego.
47. Kahn JD, Miller PG, Silver AJ, Sellar RS, Bhatt S, Gibson C, et al. PPM1D-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPM1D inhibition in hematopoietic cells. *Blood* 2018;132(11):1095-105.
48. Geiger H, Pawar SA, Kerschen EJ, Nattamai KJ, Hernandez J, Liang HP, et al. Pharmacological targeting of the thrombomodulin-activated protein C pathway mitigates radiation toxicity. *Nat Med* 2012;18(7):1123-9.