

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Острые миелоидные лейкозы после лечения классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.А. Фалалеева

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

Acute Myeloid Leukemias After the Treatment of Classical Hodgkin's Lymphoma: A Literature Review

AA Danilenko, SV Shakhtarina, NA Falaleeva

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

РЕФЕРАТ

Вторые злокачественные опухоли, развивающиеся у больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) после лечения, представлены преимущественно солидными новообразованиями и в значительно меньшей степени острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Вместе с тем относительный риск развития вторичного ОМЛ существенно превышает риск развития вторых (солидных) опухолей, а эффективность лечения больных вторичным ОМЛ значительно уступает результатам лечения первичного ОМЛ, что делает проблему значимой и актуальной. Настоящий обзор литературы посвящен эпидемиологии развития вторичных ОМЛ у больных, получавших лечение по поводу кЛХ. Кроме того, уделяется внимание современным лекарственным препаратам и технологиям, эффективным в отношении вторичных ОМЛ.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, вторичные острые миелоидные лейкозы.

Получено: 15 апреля 2022 г.

Принято в печать: 28 августа 2022 г.

Для переписки: Анатолий Александрович Даниленко, д-р мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

Для цитирования: Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. Острые миелоидные лейкозы после лечения классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2022;15(4):414–23.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-414-423

ABSTRACT

Second malignant tumors occurring in classical Hodgkin's lymphoma (cHL) patients after treatment include mainly solid neoplasms and far more rarely acute myeloid leukemias (AML). At the same time, a relative risk of developing secondary AML substantially exceeds the risks of second (solid) tumors, and the efficacy of secondary AML treatment is considerably lower compared to the outcomes of primary AML treatment. All that implies the importance and relevance of this issue. The present literature review discusses the epidemiology of developing secondary AMLs in patients after cHL treatment. In addition to that, it focuses on modern drugs and technologies for effective treatment of secondary AMLs.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, secondary acute myeloid leukemias.

Received: April 15, 2022

Accepted: August 28, 2022

For correspondence: Anatolii Aleksandrovich Danilenko, MD, PhD, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

For citation: Danilenko AA, Shakhtarina SV, Falaleeva NA. Acute Myeloid Leukemias After the Treatment of Classical Hodgkin's Lymphoma: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2022;15(4):414–23. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-414-423

ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — это злокачественная опухоль, происходящая из В-клеток

герминативного центра лимфатического узла [1]. Для лечения применяется химиотерапия (ХТ) или комбинированная химиолучевая терапия. Все шире вводятся в клиническую практику препараты молекулярного действия.

Исторически первым эффективным методом воздействия на ЛХ была лучевая терапия (ЛТ), технические аспекты которой непрерывно совершенствовались. Вторым серьезным достижением в лечении больных кЛХ стала разработка многокомпонентной ХТ. Применение полихимиотерапии по схеме МОРР (мехлорэтамин гидрохлорид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) в 1970-е годы позволило достичь 50 % 5-летней выживаемости у больных даже с распространенными стадиями заболевания [2].

По мере увеличения продолжительности жизни, обусловленного совершенствованием программ противоопухолевого лечения, стали появляться сведения о возможности развития поздних осложнений терапии в виде вторых опухолей, способных значительно ухудшать качество и сокращать сроки жизни пациентов.

В этой связи совершенствование программ терапии ЛХ идет по пути балансирования между повышением эффективности подавления опухоли и уменьшением вероятности развития серьезных отдаленных последствий лечения [3, 4]. В результате такого взвешенного подхода современные программы терапии позволяют обеспечить 10-летнюю общую выживаемость (ОВ) больных с распространенными [5] и локальными стадиями ЛХ [6], равную 84–86 и 94 % соответственно.

В первых работах, в которых оценивалась долговременная выживаемость больных ЛХ, было показано, что в течение 10 лет после лечения умирало 15–30 % больных, преимущественно по причине прогрессирования ЛХ. В дальнейшем среди причин смерти возрастающая роль принадлежит уже поздним осложнениям терапии [7]. По данным Р.Т. Норре, кумулятивный риск смерти больных в течение 25 лет непосредственно от ЛХ составил 24,2 %, по другим причинам — 26,2 %, половину из которых (13,5 %) составили вторые опухоли [8].

По мере накопления фактических данных становилось все более очевидным, что частота вторых опухолей различалась не только в зависимости от вида предшествовавшей противоопухолевой терапии ЛХ (ЛТ или ХТ), но и от ее интенсивности (схемы ХТ, количество проведенных циклов, объем ЛТ и суммарные очаговые дозы облучения). Таким образом, наличие связи между терапией ЛХ и частотой развития вторых злокачественных новообразований обусловило необходимость изучения этой зависимости с целью найти возможности снижения частоты вторых опухолей [9].

Возникновение вторых злокачественных опухолей у больных ЛХ существенно влияет на продолжительность жизни. Так, после установления второй опухоли 5-летняя ОВ больных составляет менее 10 % при острых лейкозах и около 30 % при неходжкинских лимфомах и солидных опухолях [10]. Таким образом, вторые злокачественные опухоли являются одним из наиболее серьезных факторов, влияющих на ОВ и качество жизни излеченных от ЛХ больных.

ЛХ, были осознаны как серьезная медицинская проблема только в начале 1970-х годов.

В то время как канцерогенный эффект химиолучевой терапии был показан в эксперименте на мышинных моделях [11], доказательство его в клинической практике было существенно затруднено как относительно небольшим числом событий, так и отсутствием возможностей формирования контрольных групп пациентов. Кроме того, в случаях применения противорецидивного лечения дифференцированный анализ заболеваемости не представляется возможным вследствие конкурирующего влияния двух и более линий терапии.

Одно из первых исследований относительно вторых опухолей было основано на результатах наблюдения за 425 больными кЛХ, которым в периоде с 1953 по 1971 г. проводилось лучевое, лекарственное или комбинированное химиолучевое лечение [12]. У 18 пациентов в процессе наблюдения после лечения кЛХ зарегистрировано 19 злокачественных опухолей. Относительный риск (ОР) развития вторых опухолей для всей когорты составил 3,5 [12]. Это подтвердило важность проблемы вторых опухолей.

С внедрением в 1960-е годы в клиническую практику цитостатических средств в литературе стали публиковаться сообщения о развитии острых лейкозов после лечения ЛХ. По мере накопления фактических данных появилась возможность проведения статистического анализа. У большинства исследователей не вызывало сомнений наличие связи, как и в случаях солидных опухолей, между острым лейкозом и предшествовавшей ХТ по поводу ЛХ [13–20]. Более того, многие авторы усматривали зависимость лейкозогенного эффекта от химической структуры и дозы цитостатического препарата [21].

Подавляющее большинство вторичных острых лейкозов имеет миелоидную природу. Вследствие сходной этиологии вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) анализируются исследователями, как правило, в качестве единой нозологической единицы, т. е. объединяются в одну группу [18].

В 1980-е годы стали появляться работы с относительно большим числом больных с многолетним периодом наблюдения.

С. Coltman и D. Dixon удалось определить риск развития вторичных ОМЛ в зависимости от вида противоопухолевой терапии ЛХ. Они опубликовали результаты 10-летнего наблюдения после лечения 659 больных ЛХ, у 21 из которых развился ОМЛ. Актуальный риск возникновения этой опухоли к 7 годам после лечения ЛХ для самостоятельной ХТ, химиолучевого лечения и терапии «спасения» составил 6,2, 6,4 и 7,7 % соответственно [22].

Еще более продолжительным сроком наблюдения отличается работа А.С. Aisenberg, в которой в течение 15-летнего периода после лечения 220 больных ЛХ зарегистрировано 8 случаев ОМЛ. Актуальный риск развития ОМЛ к 12 годам после лечения ЛХ составил 9,1 %. Все больные ЛХ получали комбинированное лечение, ХТ в котором проводилась по схеме МОРР, что и обусловило столь высокий риск возникновения ОМЛ [23].

ВТОРИЧНЫЕ ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Вторые злокачественные опухоли, диагностированные после противоопухолевого лечения больных

Связь между вероятностью развития ОМЛ и предшествовавшей ЛТ представляется не столь очевидной, как после ХТ.

По данным Медицинского центра Стэнфордского университета (США), в течение 5 лет после химиолучевого лечения 330 больных ЛХ у 10 из них развился ОМЛ. Авторы обратили внимание на то, что во второй группе из 320 больных, получавших только ЛТ, не зарегистрировано ни одного случая возникновения ОМЛ [24].

Аналогичные результаты у сопоставимого контингента больных ЛХ ($n = 365$), но с более продолжительным периодом наблюдения (медиана 22 года для всей когорты, 27 лет — для доживших ко времени начала исследования) сообщили A.L. Holtzman и соавт. Включенные в исследование пациенты получали только лучевое ($n = 166$) либо комбинированное химиолучевое лечение ($n = 199$) в период с 1965 по 1995 г. Кумулятивная частота ОМЛ составила для всей группы 2 % ($n = 8$), а среди получавших химиолучевое лечение — 4 %. В группе только ЛТ не отмечено ни одного случая ОМЛ [25].

Ведущую роль ХТ в развитии вторичных ОМЛ продемонстрировали также S.L. Hancock и R.T. Norre. Среди 922 пациентов с кЛХ, получавших ХТ по схеме МОРР, зарегистрировано 29 (3,14 %) случаев ОМЛ, в то время как у 286 больных, получавших прокарбазин, мелфалан и винбластин (схема PAVe) в комбинации с ЛТ, ОМЛ диагностировался в 2 раза реже ($n = 4$; 1,4 %) [10].

Более целенаправленно влияние ЛТ на развитие ОМЛ исследовал M. Henry-Amar. Автор проанализировал сведения о 12 411 больных ЛХ, которые были взяты из Международной базы данных. Полученные им результаты свидетельствовали об отсутствии статистически значимого повышения риска ОМЛ после самостоятельной ЛТ больных ЛХ в сравнении с общей популяцией [26].

Отсутствие дополнительного влияния ЛТ на повышение риска развития ОМЛ продемонстрировано и в исследовании J.M. Kaldor и соавт. Авторы, также воспользовавшись Международной базой данных, изучили зависимость возникновения ОМЛ ($n = 163$) от метода лечения у 29 552 больных ЛХ. Применение только ХТ было сопряжено с 9-кратным риском развития ОМЛ по сравнению с только ЛТ. ХТ с включением прокарбазина и других препаратов в объеме более 6 циклов повышала риск развития ОМЛ по сравнению с самостоятельной ЛТ в 14 раз. Заболеваемость ОМЛ достигала пика к 5 годам после ХТ и начинала снижаться спустя 8 лет после нее. Авторы обнаружили также 2-кратное повышение частоты развития ОМЛ у больных, перенесших спленэктомию [27].

Вместе с тем E. Brusamolino и соавт. обнаружили не только повышение частоты ОМЛ после химиолучевого лечения ЛХ по сравнению с только ХТ, но и возрастание ее по мере увеличения объема облучения. В этом крупном исследовании использовались сведения о 1659 больных, медиана наблюдения за которыми после лечения ЛХ составила 10 лет [28]. Обращает на себя внимание, что лекарственный компонент комбинированного лечения осуществлялся

по схеме МОРР. В связи с этим можно предположить, что максимально высокий уровень диагностики ОМЛ после химиолучевого лечения ЛХ связан все же с лекарственным, а не лучевым компонентом комбинированной противоопухолевой терапии.

Однако результаты работы A.J. Swerdlow и соавт. не подтверждают это предположение: ОР развития ОМЛ в когорте из 2846 пациентов составил 27,9 и 21,5 (различие статистически значимо) после самостоятельной ХТ и химиолучевой терапии соответственно. Авторы не обнаружили также влияния спленэктомии на частоту развития ОМЛ. В этой работе неожиданным оказалось 3-кратное преобладание ОР возникновения ОМЛ у женщин по сравнению с мужчинами (30,1 и 10,9 соответственно), что не согласуется с отсутствием различий по полу при вторичных ОМЛ по данным других авторов. Кроме того, в работе показана обратная пропорциональная зависимость риска ОМЛ от возраста пациентов во время лечения ЛХ [29].

F.E. van Leeuwen и соавт. показали, что риск развития ОМЛ у пациентов, которым было проведено менее 6 циклов ХТ, включавшей алкилирующие препараты мехлорэтамин гидрохлорид и прокарбазин, 8-кратно превосходил таковой у больных, получавших только ЛТ. Проведение же более 6 таких циклов повышало риск появления ОМЛ до 40 раз [16].

Косвенным подтверждением роли мехлорэтамина гидрохлорида в развитии ОМЛ послужили результаты крупного многоцентрового исследования (клиники США, Канады и скандинавских стран), в котором объединены клинические данные 35 511 больных ЛХ. ОР вторичного ОМЛ у больных, получавших ХТ до 1984 г., двукратно превышал таковой у пациентов, лечение которых проводилось после 1984 г. ОР ОМЛ уменьшился после 1984 г. с 7,0 до 4,2 в возрастной категории менее 35 лет и с 16,4 до 9,9 у пациентов старше 35 лет. Авторы связывали это обстоятельство с завершением выведения из клинической практики к началу 1980-х годов мехлорэтамина гидрохлорида [30].

Существенную роль в повышении частоты развития вторичных ОМЛ играют также дериваты подофиллотоксина (этопозид) [31]. Связь между применением дериватов подофиллотоксина, алкилирующих препаратов и развитием ОМЛ показана и другими авторами [32, 33]. Препараты обоих классов включены в схемы ХТ, применяемые в настоящее время в первой линии терапии ЛХ.

Появление в течение последних трех десятилетий более интенсивных по сравнению с АВВД схем ХТ (BEACOPP, Stanford V) позволило изучить влияние интенсивности противоопухолевого лекарственного лечения на вероятность развития вторичных ОМЛ/МДС.

В Стэнфордском университете (США) проведено исследование зависимости частоты ОМЛ/МДС от применявшихся с 1974 по 2003 г. в Стэнфорде программ лечения больных ЛХ ($n = 754$). ХТ проводилась по схемам МОРР, PAVe, АВВД, VBM, Stanford V. ОМЛ/МДС диагностированы у 23 (3,2 %) из 754 пациентов. В связи с тем, что относительно небольшое количество случаев ОМЛ/МДС не позволило оценить лейкозогенный эффект в зависимости от схемы ХТ, частота этих заболеваний была сопоставлена с кумулятивной дозой алкилирующих агентов. В группе пациентов,

получивших наименьшую кумулятивную дозу, был зарегистрирован всего 1 случай ОМЛ/МДС. Поскольку особенность этого наблюдения заключалась в том, что пациент получил еще и вторую линию терапии, развитие ОМЛ/МДС по причине ХТ первой линии представляется маловероятным [34].

М.Р.Е. Andre и соавт., оценив 7-летние результаты лечения 1277 больных ЛХ, показали, что среди получавших ХТ по схеме АВВД не было зарегистрировано ни одного случая ОМЛ, в то время как после применения схемы ВЕАСОРР ОМЛ диагностирован у 13 (2,3 %) пациентов [34].

Такая же закономерность прослежена в метаанализе N. Skoetz и соавт. В него включены сведения о 3427 пациентах, принимавших участие в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях, проводившихся в Германии, Бельгии и Италии. При достаточной продолжительности наблюдения также не было зарегистрировано ни одного случая ОМЛ/МДС у больных, получавших ХТ по схеме АВВД. Напротив, ОР развития ОМЛ/МДС у больных после ХТ по схеме ВЕАСОРР оказалось существенно повышенным и составило 3,9 [35].

Еще большее ОР развития ОМЛ/МДС (9,5) сообщает М. Shaarpveld и соавт. Исследование проводилось в когорте из 3905 пациентов, получавших лечение ЛХ в Нидерландах в период с 1965 по 2000 г. Причина столь высокого риска ОМЛ/МДС остается неизвестной, т. к. задача авторов заключалась в оценке долговременной перспективы развития наиболее часто встречающихся вторых злокачественных опухолей (медиана наблюдения составила 19 лет, максимальная продолжительность — 50 лет) [36].

Результаты проведенного относительно недавно крупного метаанализа также свидетельствуют о том, что риск возникновения ОМЛ после ХТ по схеме ВЕАСОРРэск. или ВЕАСОРР-14 статистически значимо превышает риск ОМЛ после лечения по схеме АВВД или СОРР/АВВД.

В этом исследовании Германской группы по изучению ЛХ проанализированы данные 11 952 пациентов, получавших лечение в период с 1993 по 2009 г. [37]. При медиане наблюдения 72 мес. зарегистрировано 106 (0,9 %) случаев ОМЛ/МДС. Медиана времени от окончания лечения ЛХ до постановки диагноза вторичного ОМЛ составила 31 мес. ОМЛ/МДС развился у 23 % больных, получавших ХТ по схеме СОРР/АВВД; 19 % ОМЛ/МДС пришлось на пациентов, получивших менее 4 циклов по схеме ВЕАСОРРэск., 59 % — 4 цикла ВЕАСОРРэск. и более. Риск развития ОМЛ/МДС в этих группах составил 0,3, 0,7 и 1,7 % соответственно. ОМЛ/МДС зарегистрирован у 1,5 % пациентов, получавших противорецидивное лечение, и лишь у 0,8 % — только с первой линией терапии. В 2 случаях регистрации ОМЛ/МДС предшествовало развитие неходжкинской лимфомы.

Цитогенетические и/или молекулярно-генетические исследования проведены у 61 из 106 больных ОМЛ/МДС. Нормальный кариотип обнаружен у 11 % пациентов, поломки в хромосомах 5 и/или 7 — у 13 %, мультилинейные изменения отмечены у 19 (31 %) из 61 пациента. В 23 % случаев обнаружен комплексный кариотип, у 21 % пациентов имели место другие хромосомные (генетические) нарушения [37].

Для более позднего метаанализа, выполненного D.A. Eichenauer и соавт., было отобрано 9498 больных ЛХ (медиана возраста 33 года), получавших лечение в рамках 16 протокольных исследований, проведенных в ряде стран Европы. В этой работе нашли подтверждение закономерности, выявленные в результате предыдущего исследования. Отмечена более высокая частота ОМЛ/МДС после химиолучевого лечения в сравнении с только ХТ, а также после применения интенсивных схем ХТ (ВЕАСОРР) по сравнению с СОРР/АВВД или АВВД. Кроме того, констатировано возрастание частоты ОМЛ/МДС по мере увеличения количества циклов ХТ по схеме ВЕАСОРР [38].

По результатам поиска рандомизированных исследований сравнительной эффективности различных программ лечения больных ЛХ с большим периодом наблюдения J. Franklin и соавт. остановились на таком же выборе работ, как и D.A. Eichenauer и соавт., — 16 протоколов с участием 9498 пациентов. Отличие методологических подходов, примененных в этих работах, заключалось в большем количестве разных программ лечения, выбранных J. Franklin и соавт. для сравнения. Результаты оказались в целом сходными: интенсификация лечения с акцентом на схемы ХТ и количество проведенных циклов ХТ, а также комбинированное химиолучевое лечение сопровождались как улучшением показателей выживаемости, так и, к сожалению, увеличением частоты ОМЛ/МДС [39].

М. Scholz и соавт. на основе анализа сведений о 5357 больных из 8 рандомизированных исследований, проведенных Германской группой по изучению ЛХ, установили 67 случаев развития вторичного ОМЛ/МДС. Пик регистрации этих опухолей после терапии первой линии пришелся на 3,4 года, в то время как после противорецидивного лечения — на 1,8 года. Сопоставление рисков возникновения острых лейкозов в зависимости от схемы ХТ показало, что кумулятивный риск после проведения ХТ по схемам СОРР и АВВД составил 1,5 %, в то время как после схемы ВЕАСОРРэск. — 4,4 %, что сопоставимо с риском ОМЛ/МДС после противорецидивного лечения (4,5 %). Кроме того, авторы установили, что интервал времени до развития ОМЛ/МДС после двух и более линий терапии ЛХ существенно короче, чем после первой [40].

G. Leone и соавт., работа которых совпала по времени с работой М. Scholz и соавт., получили аналогичные результаты, подтвердив преобладание частоты вторичного ОМЛ/МДС после ХТ по схеме ВЕАСОРР по сравнению со схемой АВВД (3,0 и 0,4 % соответственно) [41].

В связи с заменой комбинации МОРР на схемы АВВД, Stanford V, ВЕАСОРР V. Kumar и соавт. предприняли исследование, задачей которого было изучить тенденцию изменения частоты вторых опухолей с течением временем. Ожидаемого снижения частоты вторичных ОМЛ в течение двух последних декад по сравнению с более ранним периодом не отмечено. Материалом для исследования послужили сведения о 23 864 пациентах, выбранных из базы данных STEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Национальных институтов здоровья США (НИН). Применение современных программ противоопухо-

левого лечения злокачественных новообразований, разработанных с учетом канцерогенного потенциала, привело к снижению риска развития только рака молочной железы и гастроинтестинальных опухолей. В то же время частота других опухолей, включая ОМЛ/МДС, осталась прежней [42].

Вторичный ОМЛ/МДС регистрируется также после миелоаблативной высокодозной ХТ (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В некоторых ретроспективных исследованиях показано, что частота развития ОМЛ после ВДХТ с аутоТГСК существенно превышает таковую в обычной популяции [43–45], а кумулятивная частота в течение 5 лет может достигать 18 % [46, 47]. ОМЛ, диагностированный после миелоаблативной ХТ, отличается более коротким периодом развития по сравнению с лейкозом, регистрируемым после стандартной ХТ [48], и является одной из ведущих причин смерти, не обусловленных основным заболеванием, т. е. ЛХ [49–52]. В качестве дополнительных факторов риска развития ОМЛ/МДС после аутоТГСК могут иметь значение количество проведенных до миелоаблативной терапии циклов ХТ [53], химическая структура цитостатических препаратов [48], предшествовавшая ЛТ, возраст пациентов ко времени выполнения аутоТГСК [54, 55], применение в режиме кондиционирования тотального облучения тела [55], количество стволовых клеток до начала афереза [56].

S. Yamasaki и соавт., сравнив последствия аутоТГСК и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и установив преобладание частоты вторичных ОМЛ/МДС после аутоТГСК, связали это с большой суммарной дозой алкилирующих препаратов в индукционной терапии, предшествовавшей аутоТГСК. В этом крупном ретроспективном исследовании использовались данные 13 810 больных лимфомами, получавших миелоаблативную ХТ в период с 1985 по 2012 г. Соотношение количества алло-/аутоТГСК в этой работе составило 2:1. Риск развития ОМЛ/МДС в течение 3 лет после ауто- и аллоТГСК оказался равным 1,38 и 0,37 % соответственно. Многомерный анализ в качестве самостоятельных факторов риска ОМЛ/МДС указал на распространенные стадии лимфом, наличие вторых негематологических злокачественных опухолей, использование в качестве трансплантата гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови и ЛТ [57].

I. Ge и соавт. провели ретроспективный анализ большого клинического материала ($n = 295$) и обнаружили прямую зависимость между числом процедур афереза, необходимых для сбора достаточного количества стволовых клеток, и вероятностью развития вторичного ОМЛ [58].

Связь между частотой ОМЛ/МДС после миелоаблативной ВДХТ с последующей аутоТГСК и предшествовавшей ХТ и ЛТ подтверждается и в других крупных исследованиях [54, 59].

Возможность влияния на частоту развития ОМЛ/МДС таких предполагаемых факторов, как продолжительность восстановления уровня тромбоцитов и нейтрофилов после миелоаблативной ХТ, рефрактерность лимфом, включая ЛХ, еще не нашла убедительного подтверждения [60].

Тот факт, что ОМЛ/МДС после миелоаблативной ХТ, проведенной по поводу лимфом, в т. ч. ЛХ, встречается чаще, чем после таковой по поводу других опухолей (множественной миеломы, герминогенных опухолей, рака молочной железы и др.), связывают прежде всего с более массивной предтрансплантационной ХТ при лимфомах [60].

В настоящее время существует две основные точки зрения относительно приоритета влияния на развитие ОМЛ/МДС предтрансплантационной терапии или собственно программ кондиционирования с последующей аутоТГСК.

В пользу преимущественного влияния предтрансплантационного лечения свидетельствует то, что количество линий противоопухолевой терапии, предшествовавших аутоТГСК, существенно превышает цитостатическую нагрузку как стандартной ХТ первой линии, так и терапии кондиционирования. Установлены цитогенетические аберрации, обусловленные воздействием алкилирующих препаратов, например $del(5q)$ или $del(7q)$, и ингибиторов топоизомеразы II (транслокация с вовлечением $11q23$), появление которых коррелирует с повышенной вероятностью развития ОМЛ/МДС. Клетки, имеющие такие повреждения, могут быть уничтожены терапией кондиционирования не полностью или могут оказаться в трансплантате, заготовленном до нее, что может привести впоследствии к развитию вторичных ОМЛ/МДС.

Вместе с тем существуют теоретические предположения непосредственного влияния миелоаблативной ВДХТ с последующей аутоТГСК на развитие ОМЛ/МДС. Например, некоторые режимы кондиционирования не являются полностью миелоаблативными, что повышает шансы на выживание остающихся в костном мозге гемопоэтических стволовых клеток. Иными словами, схемы кондиционирования с или без тотального облучения тела могут вызывать сублетальные повреждения генома оставшихся в костном мозге гемопоэтических и/или мезенхимальных стволовых клеток. Кроме того, процесс интенсивной пролиферации клеток костного мозга после инфузии аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, поврежденных предтрансплантационной ХТ, может вызвать пролиферативный стресс, обеспечивающий экспансию клонов клеток с развившимися мутациями при ХТ или тотальном облучении тела [61]. В свою очередь, множество циклов репликации клеток, необходимых для восстановления костного мозга, может привести к нестабильности генома вследствие укорочения теломер [62]. Замедленное приживание трансплантата, обусловленное пролиферативным стрессом, также может сопровождаться интенсивным отбором сублейкозных клонов. Соответственно биологическая эффективность отбора предлейкозных клонов, сопряженных с вероятностью развития ОМЛ/МДС, прямо пропорциональна времени восстановления костного мозга.

Таким образом, вопрос о непосредственном влиянии миелоаблативной ВДХТ с последующей аутоТГСК на частоту вторичного ОМЛ/МДС остается открытым. Идеальным решением проблемы было бы проведение рандомизированных контролируемых

клинических исследований, дизайн которых предусматривал бы одинаковую предтрансплантационную ХТ с последующей рандомизацией пациентов на миелоаблативную ВДХТ с последующей аутоТГСК или наблюдение. В литературе представлены лишь две работы, результаты которых свидетельствуют о том, что частота ОМЛ/МДС у больных, подвергнутых миелоаблативной ВДХТ с аутоТГСК и без таковой, одинакова [52, 63]. Однако дизайн этих исследований и сравнительно небольшое число пациентов с ОМЛ/МДС не позволяют считать полученные результаты убедительными.

В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) вторичные миелоидные неоплазии были признаны в качестве самостоятельной нозологической единицы. В основе этого решения лежат молекулярные особенности, отличающие вторичные ОМЛ от первичных [64].

Хотя в последней версии классификации ВОЗ отсутствует разделение вторичных миелоидных неоплазий на подтипы [65], многие исследователи считают такое уточнение целесообразным, по крайней мере в зависимости от того, получал ли пациент алкилирующие препараты или ингибиторы топоизомеразы II в составе предшествовавшей ОМЛ терапии.

Продолжительность латентного периода после завершения ХТ, включающей алкилирующие агенты, и до диагностики вторичного ОМЛ находится в интервале от 5 до 7 лет. Развернутой картине ОМЛ может предшествовать фаза диспластических изменений кроветворения. В большинстве случаев вторичного ОМЛ, регистрируемого после применения алкилирующих средств, наблюдается моносомия хромосомы 5 либо делеция 5q и/или моносомия хромосомы 7 либо делеция 7q [66].

Риск развития вторичных миелоидных неоплазий после применения эпиподофиллотоксинов достигает 12 %, а латентный период сравнительно короткий — от 1 до 3 лет после первичной терапии. Для этих миелоидных опухолей предшествующая дисплазия нехарактерна. Наиболее частым молекулярным событием является транслокация гена *MLL* в локусе 11q23 [67].

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ОМЛ

Результаты лечения больных вторичным ОМЛ существенно уступают эффективности лечения ОМЛ *de novo* [68]. Такое различие обусловлено как биологическими особенностями вторичных ОМЛ (неблагоприятными цитогенетическими маркерами, часто встречающейся мутацией гена *TP53* [69]), так и факторами, связанными с соматическим статусом больных (снижением костномозгового резерва вследствие предшествовавшей ХТ или химиолучевой терапии, более преклонным возрастом больных и, соответственно, большим количеством сопутствующих заболеваний). Даже если возраст пациентов и связанные с ним сопутствующие заболевания не являются препятствием для проведения стандартной индукционной ХТ, вероятность достижения полной ремиссии, показатели ОВ хуже, чем у больных с первичным ОМЛ [70].

Выбор схемы лечения вторичного ОМЛ в пользу интенсивного или менее интенсивного режима представляет определенные трудности в связи с физическим состоянием пациентов, цитогенетическим и молекулярным разнообразием лейкоза, что также может оказывать влияние на результаты противоопухолевого воздействия. Кроме того, информация относительно результатов цитогенетического и молекулярного исследований вследствие длительности их выполнения становится доступной лишь через 1–2 нед. после начала терапии.

Для отбора пациентов на интенсивную или менее интенсивную терапию ОМЛ создано немало рискадаптированных моделей. К сожалению, эти модели не учитывали популяцию больных вторичным ОМЛ. Как правило, определяющим фактором для выбора между интенсивной и менее интенсивной терапией является возрастной предел 60 лет.

Стандартом для индукции ремиссии ОМЛ уже в течение 4 десятилетий является схема ХТ «7+3», обеспечивающая 30–60 % полных ремиссий и медиану ОВ около 9 мес. у пациентов с первичным ОМЛ [71]. Смертность больных при лечении по этой схеме составляет 5–10 %, медиана времени восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов — 26 дней [72]. Частота полных ремиссий у больных вторичным ОМЛ достигает едва лишь $1/2$ от уровня при первичном ОМЛ, а риск смерти в течение 2 лет больше в 1,5 раза такового у больных первичным ОМЛ, в течение 4 лет — в 2 раза [73].

Такие результаты лечения больных ОМЛ по схеме «7+3» побуждают исследователей к поиску альтернативных программ с перспективой улучшения соотношения эффективности и токсичности.

В 2017 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения больных вторичным ОМЛ был одобрен препарат CPX-351, представляющий собой комбинацию цитарабина и даунорубицина в соотношении 5:1 с липосомным носителем.

Сравнение эффективности CPX-351 и стандартной индукционной терапии по схеме «7+3» проведено в рандомизированном клиническом исследовании J.E. Lancet и соавт. Клиническую базу составили 309 больных первичным ОМЛ высокого риска и вторичным ОМЛ. В подгруппе со вторичным ОМЛ уровень ремиссии оказался выше (57,6 и 31 % соответственно) у больных, получавших CPX-351, а медиана ОВ была более длительной (12,7 vs 5,95 мес. в подгруппе лечения по схеме «7+3»). Несмотря на более продолжительный период восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов после лечения CPX-351, частота фебрильной нейтропении в обеих подгруппах была одинаковой. Кроме того, вероятность проведения аутоТГСК стала выше после терапии CPX-351 (37 vs 27 % в подгруппе «7+3»). Предварительный анализ выживаемости показал некоторое преимущество у больных, получавших индукцию CPX-351, что авторы связывали с меньшей токсичностью предтрансплантационной терапии в этой подгруппе. В отдаленной перспективе смертность в течение 100 дней после аутоТГСК составила 9,6 и 20,5 % в подгруппах CPX-351 и «7+3» соответственно [74].

R.V. Walter и соавт., оценив возможность снижения дозы CPX-321, получили неудовлетворительный результат: уменьшение частоты нейтропении и тромбоцитопении сопровождалось снижением эффективности воздействия на опухоль [75].

В течение последнего десятилетия были разработаны схемы ХТ на основе цитарабина в высоких дозах. В 2014 г. опубликованы результаты исследования эффективности и токсичности комбинации цитарабина в высоких дозах с этопозидом и даунорубицином в нескольких подгруппах пациентов, одна из которых сформирована из 105 больных вторичным ОМЛ. Доза цитарабина в этой схеме составляла 3 г/м² 2 раза в сутки в 1, 3, 5 и 7-й дни. Преимущество в частоте полных ремиссий в группе цитарабина по сравнению с группой стандартной терапии («7+3») было очевидным: 84,1 и 59,1 % больных в возрастном диапазоне 15–45 лет, 82,8 и 52,9 % в группе 45–60 лет соответственно. Превосходство цитарабина в высоких дозах отмечено также и при оценке ОВ: 6-летняя ОВ была 76,5 %, в то время как после стандартной терапии этот показатель составил лишь 28,7 % [76].

Кроме цитарабина в высоких дозах исследователей интересует синергизм цитарабина и флударабина. К настоящему времени апробированы две комбинации этих препаратов: схемы GCLAC (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор с клофарабином и цитарабином в высоких дозах) и FLAG (то же сочетание, но с флударабином). Роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора заключается в повышении чувствительности миелобластов к воздействию цитостатических средств [77]. Отказ от включения в схему антрациклинового антибиотика, субстратом которого является Р-гликопротеид, мотивирован желанием избежать химиорезистентности, обусловленной характерным для вторичного ОМЛ оттоком Р-гликопротеида [78].

В многоцентровом исследовании эффективности и безопасности лечения по схеме GCLAC, проведенном P.S. Vecker и соавт., приняли участие 50 больных ОМЛ и МДС. Хотя вторичный ОМЛ был всего у 2 пациентов, полученные общие результаты могут быть в какой-то мере экстраполированы и на эту категорию больных ОМЛ. Частота полных ремиссий в группе пациентов с благоприятным прогнозом составила 100 %, с промежуточным — 84 %, с неблагоприятными цитогенетическими aberrациями — 62 %. Смертность в течение 2 мес. после лечения составила 2 % [79].

Сравнение эффективности лечения больных по схемам FLAG и «7+3» проведено в работе V. Vulaj и соавт. Уровень общих ответов в группе из 40 больных вторичным ОМЛ, получавших терапию по схеме FLAG, составил 70 vs 48 % в результате лечения 66 больных по схеме «7+3». Более того, доля пациентов — кандидатов на последующую аллотГСК составила 33 и 15 %, а 5-летняя ОВ — 22 и 5 % соответственно [80].

Без прямого клинического сопоставления можно предполагать, что терапия по схемам GCLAC и FLAG имеет некоторое преимущество перед CPX-351 в отношении эффективности и безопасности, а отсутствие антрациклинов дает возможность лечения больных с сердечно-сосудистой патологией.

Большую проблему при вторичных ОМЛ представляют пожилые пациенты со множественными сопутствующими заболеваниями, лечение которых по схемам CPX-351, GCLAG и FLAG не может считаться полностью приемлемым вследствие большого риска осложнений. Поиск альтернативной терапии отражен в ряде клинических исследований. Результаты некоторых из них внушают умеренный оптимизм.

В этом отношении определенным интерес представляют гипометилирующие препараты децитабин и азацитидин. Противоопухолевый эффект гипометилирующих препаратов основан на эпигенетической индукции реэкспрессии генов супрессии опухолевых клеток. Такой механизм противоопухолевого эффекта сопряжен с минимальной токсичностью, что делает эти препараты предпочтительными для лечения больных со множественными сопутствующими заболеваниями. Гипометилирующие препараты особенно подходят для лечения пациентов со вторичным ОМЛ, для которого характерна утрата супрессии опухолевых клеток вследствие повреждения гена *TP53* [81].

Одним из наиболее перспективных исследований является работа C.D. DiNardo и соавт., в которой изучалась безопасность и эффективность венетоклакса в сочетании с гипометилирующими препаратами децитабином или азацитидином. В это многоцентровое исследование включено 145 больных ОМЛ старше 65 лет (медиана 74 года) с сопутствующими заболеваниями, что служило препятствием для проведения интенсивной терапии. У половины пациентов были прогностически неблагоприятные цитогенетические нарушения. Наиболее частыми неблагоприятными проявлениями были тошнота, нарушения частоты стула, фебрильная нейтропения, гипокалиемия. Синдром острого лизиса опухоли не был зарегистрирован ни у одного больного. Наивысший уровень полных ремиссий (73 %) достигнут в подгруппе больных, получавших венетоклакс в разовой дозе 400 мг в комбинации с одним из гипометилирующих препаратов. Частота полных ремиссий у пациентов старше 75 лет или с прогностически неблагоприятными хромосомными нарушениями составила 65 и 60 % соответственно [82].

Еще одним исследованием, результаты которого представляются обнадеживающими, стала работа J.E. Cortes и соавт. Авторы изучили эффективность сочетания цитарабина в малых дозах с гласдегибом — ингибитором трансмембранного белка Smoothed, блокирующего сигнальный путь Hedgehog. В исследование включено 116 пациентов с ОМЛ и 16 — с МДС, также не подходивших для ВДХТ из-за возраста и сопутствующих заболеваний. Пациенты получали лечение цитарабином в малых дозах в сочетании с гласдегибом либо только цитарабином в малых дозах в зависимости от рандомизированного выбора. Медиана ОВ составила 8,3 и 4,3 мес. соответственно. К сожалению, доля больных вторичным ОМЛ авторами не сообщается. Наиболее значимыми побочными эффектами терапии были цитопения и желудочно-кишечные нарушения, чаще встречавшиеся в группе терапии с включением гласдегиба [83].

Результаты работ C.D. DiNardo и соавт., J.E. Cortes и соавт. послужили основанием для ускорения процедуры

утверждения FDA комбинаций венетоклакса с одним из гипометилирующих препаратов, а также цитарабина в малых дозах с гласдегибом в качестве лечения больных ОМЛ старше 75 лет при наличии противопоказаний к стандартной противоопухолевой терапии.

Хорошие перспективы при вторичных ОМЛ имеет также аллоТГСК, которая выполняется в первой ремиссии.

Рабочая группа Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга осуществила крупное регистровое исследование результатов лечения 3960 больных вторичным ОМЛ, которым в 2000–2016 гг. была выполнена аллоТГСК. 2-летние безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ составили 39 и 45 % соответственно. Хотя риск развития рецидивов после миелоаблативного кондиционирования был меньше, на показателях ОВ это не отразилось [84].

F.-F. Tang и соавт., сопоставив эффективность аллоТГСК у больных вторичным ($n = 16$) и первичным ($n = 80$) ОМЛ, пришли к выводу, что результаты аллоТГСК при вторичном ОМЛ лишь незначительно уступают результатам, полученным в группе сравнения: 3-летние ОВ и БРВ составили 66 vs 64 % и 79 vs 77 % соответственно [85].

Аналогичное исследование, но с участием гораздо большего числа пациентов представлено F.V. Michelis и соавт. АллоТГСК в первой ремиссии выполнена у 84 больных вторичным ОМЛ и у 180 — первичным в период с 1999 по 2013 г. Медиана возраста ко времени проведения аллоТГСК составила 51 год, медиана наблюдения — 77 мес. Статистически значимых различий в отношении ОВ и БРВ больных в обеих группах не получено [86].

C. Nilsson и соавт. применили иной дизайн исследования, что позволило провести более предметное сравнение. Авторы, используя данные Шведского регистра ОМЛ, выбрали сведения о 131 больном вторичным ОМЛ. ОВ и БРВ в течение 5-летнего периода у пациентов, которым в первой ремиссии выполнена аллоТГСК, составили 48 и 43 % соответственно, в то время как у больных, которым была проведена ХТ с целью консолидации, — 20 и 21 % соответственно [87].

Таким образом, хотя результаты ХТ у больных вторичным ОМЛ хуже, чем при первичном, аллоТГСК в первой ремиссии при вторичном ОМЛ позволяет уравнивать шансы на достижение одинаковой выживаемости больных с этими категориями лейкоза.

При вторичном ОМЛ CAR T-клеточная терапия представляется в настоящее время не столь перспективной, как аллоТГСК, вследствие резистентности за счет ускользания антигена-мишени, а также из-за истощения пула T-клеток [88]. Несмотря на эти обстоятельства, в настоящее время проводится ряд клинических исследований эффективности CAR T-клеточной терапии у больных вторичными ОМЛ, окончательные результаты которых еще предстоит получить.

Еще одним классом препаратов, потенциально эффективных относительно вторичного ОМЛ, являются биспецифические антитела, способные ориентировать иммунную систему против опухолевых клеток. Кроме мишеней, совпадающих с мишенями

для CAR T-клеточной терапии, биспецифические антитела направлены также против лимфоцитарного антигена CD3 (чаще) либо CD16 (реже). По сравнению с CAR T-клеточной терапией эти препараты обладают меньшей гематологической токсичностью. Еще большее преимущество биспецифических антител заключается в том, что истощение пула T-лимфоцитов, существенно ограничивающее эффективность CAR T-клеточной терапии, не является помехой для реализации противоопухолевого эффекта этой группы препаратов.

Как и в отношении CAR T-клеточной терапии вторичного ОМЛ, окончательные результаты немногочисленных проводимых клинических исследований по эффективности терапии биспецифическими антителами пока не опубликованы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная химиотерапия кЛХ обладает высоким потенциалом развития вторичного ОМЛ, существенно ограничивающего продолжительность жизни пациентов. Основной причиной меньшей эффективности терапии вторичного ОМЛ по сравнению с первичным является преобладание молекулярных изменений кариотипа опухолевых клеток, ответственных за химиорезистентность. Неудовлетворительные результаты лечения больных вторичными ОМЛ побуждают к дальнейшему поиску новых молекулярных мишеней для таргетного лекарственного противоопухолевого воздействия с созданием новых препаратов и их клиническим тестированием.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Даниленко.

Сбор и обработка данных: А.А. Даниленко.

Предоставление материалов исследования: А.А. Даниленко.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med.* 1996;184(4):1495–505. doi: 10.1084/jem.184.4.1495.

2. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970;73(6):881–95. doi: 10.7326/0003-4819-73-6-881.
3. Donaldson SS, Hancock SL, Hoppe RT. The Janeway lecture. Hodgkin's disease—finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am.* 1999;5:325–33.
4. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(8):450–9. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.91.
5. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):805–11. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0910.
6. Sasse S, Brockelmann PJ, Georgen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1999–2007. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
7. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1996;7(Suppl 4):115–26. doi: 10.1093/annonc/7.suppl_4.s115.
8. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol.* 1997;8(Suppl 1):115–8. doi: 10.1093/annonc/8.suppl_1.s115.
9. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 Trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1175–81. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4817.
10. Hancock SL, Hoppe RT. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol.* 1996;6(3):225–42. doi: 10.1053/SRAO00600225.
11. Dorr FA, Coltman CA Jr. Second cancers following antineoplastic therapy. *Curr Probl Cancer.* 1985;9(2):1–43. doi: 10.1016/s0147-0272(85)80033-7.
12. Arseneau JC, Sponzo RW, Levin DL, et al. Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease: possible association with intensive therapy. *N Engl J Med.* 1972;287(22):1119–22. doi: 10.1056/NEJM197211302872204.
13. Brunning RD, Matutes E, Harris NL, et al. Acute myeloid leukemia. World Health Organization of Tumors Pathology and Genetics, Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001. pp. 75–108. doi: 10.1182/blood-2002-04-1199.
14. Shulman LN. The biology of alkylating-agent cellular injury. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7(2):325–35. doi: 10.1016/s0889-8588(18)30243-0.
15. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1988;318(2):76–81. doi: 10.1056/nejm198801143180203.
16. van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol.* 1994;12(5):1063–73. doi: 10.1200/jco.1994.12.5.1063.
17. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH. Long-term toxicity of early stages of Hodgkin's disease therapy: the EORTC experience. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Oncol.* 1991;2(Suppl 2):77–82. doi: 10.1007/978-1-4899-7305-4_13.
18. Park DJ, Koeffler HP. Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 1996;33(3):256–73.
19. Abrahamsen JF, Andersen A, Hannisdal E, et al. Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, follow-up time, and age. *J Clin Oncol.* 1993;11(2):255–61. doi: 10.1200/jco.1993.11.2.255.
20. Glicksman AS, Pajak TF, Gottlieb A, et al. Second malignant neoplasms in patients successfully treated for Hodgkin's disease: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Treat Rep.* 1982;66(4):1035–44.
21. Delwail V, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol.* 2002;118(1):189–94. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03564.x.
22. Coltman C, Dixon D. Second malignancies complicating Hodgkin's disease: a Southwest Oncology Group 10-year follow-up. *Cancer Treat Rep.* 1982;66(4):1023–33.
23. Aisenberg AC. Acute nonlymphocytic leukemia after treatment for Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1983;75(3):449–54. doi: 10.1016/0002-9343(83)90348-0.
24. Coleman CN, Williams CJ, Flint AS, et al. Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1977;97(23):1249–52. doi: 10.1056/NEJM197712082972303.
25. Holtzman AL, Stahl JM, Zhu S, et al. Does the Incidence of Treatment-Related Toxicity Plateau After Radiotherapy: The Long-Term Impact of Integral Dose in Hodgkin's Lymphoma Survivors. *Adv Radiat Oncol.* 2019;4(4):699–705. doi: 10.1016/j.adro.2019.07.010.
26. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment of Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1992;3(Suppl 4):117–28. doi: 10.1093/annonc/3.suppl_4.s117.
27. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1990;322(1):7–13. doi: 10.1056/NEJM199001043220102.
28. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, et al. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study. *Haematologica.* 1998;83(9):812–23.
29. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Vaughan-Hudson G, et al. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *Br J Med.* 1992;304(6835):1137–43. doi: 10.1136/bmj.304.6835.1137.
30. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(3):215–8. doi: 10.1093/jnci/djj017.
31. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, et al. Risk of therapy-related leukemia and preleukemia after Hodgkin's disease. *Lancet.* 1987;2(8550):83–8. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92744-9.
32. Leone G, Voso MT, Sica S, et al. Therapy related leukemias: susceptibility, prevention and treatment. *Leuk Lymphoma.* 2001;41(3–4):255–76. doi: 10.3109/10428190109057981.
33. Koontz MZ, Horning SJ, Balise R, et al. Risk of therapy-related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):592–8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5791.
34. Andre MPE, Carde P, Viviani S, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med.* 2020;9(18):6565–75. doi: 10.1002/cam4.3298.
35. Skoetz N, Will A, Monsef I, et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3.
36. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499–511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949.
37. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, 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):1658–64. doi: 10.1182/blood-2013-07-512657.
38. Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, et al. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica.* 2017;102(10):1748–57. doi: 10.3324/haematol.2017.167478.
39. Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, et al. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD008814. doi: 10.1002/14651858.CD008814.pub2.
40. Scholz M, Engert A, Franklin J, et al. Impact of first- and second-line treatment for Hodgkin's lymphoma on the incidence of AML/MDS and NHL – experience of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group analyzed by a parametric model of carcinogenesis. *Ann Oncol.* 2011;22(3):681–8. doi: 10.1093/annonc/mdl408.
41. Leone G, Fianchi L, Voso MT. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):672–80. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834bcc2a.
42. Kumar V, Garg M, Chandra AB, et al. Trends in the Risks of Secondary Cancers in Patients With Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(9):576–89. doi: 10.1016/j.clml.2018.05.021.
43. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1352–8. doi: 10.1200/jco.2003.05.108.
44. Bilmon IA, Ashton LJ, Le Marsney RE, et al. Second cancer risk in adults receiving autologous haematopoietic SCT for cancer: a population-based cohort study. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(5):691–8. doi: 10.1038/bmt.2014.13.
45. Hodgson DC. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(2):103–12.
46. Howe R, Micallef IN, Inwards DJ, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(3):317–24. doi: 10.1038/sj.bmt.1704124.
47. Stone RM, 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(12):2535–42. doi: 10.1200/jco.1994.12.12.2535.
48. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2013;40(6):666–75. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
49. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, 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. doi: 10.1182/blood-2012-08-448068.
50. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood.* 2000;95(5):1588–93. doi: 10.1182/blood.v95.5.1588.005k38_1588_1593.
51. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2000;95(11):3273–9. doi: 10.1182/blood.v95.11.3273.01k15_3273_3279.

52. Andre M, Henry-Amar M, Blaise D, et al. Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease. *Blood*. 1998;92(6):1933–40. doi: 10.1182/blood.V92.6.1933.
53. Hosing C, Munsell M, Yazji S, et al. Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13(3):450–9. doi: 10.1093/annonc/mdf109.
54. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3604–10. doi: 10.1200/jco.2006.06.0673.
55. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood*. 2003;101(5):2015–23. doi: 10.1182/blood-2002-04-1261.
56. Miller JS, Arthur DC, Litz CE, et al. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood*. 1994;83(12):3780–6. doi: 10.1182/blood.v83.12.3780.3780.
57. Yamasaki S, Suzuki R, Hatano K, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):969–76. doi: 10.1038/bmt.2017.52.
58. Ge I, Saliba RM, Maadani F. Age and number of apheresis days may predict for development of Secondary Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia after transplantation for lymphomas. *Transfusion*. 2017;57(4):1052–7. doi: 10.1111/trf.14016.
59. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3440–6. doi: 10.1200/JCO.2003.07.160.
60. Hake CR, Graubert TA, Fenske TS. Does autologous transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients? *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(2):59–70. doi: 10.1038/sj.bmt.1705547.
61. Wong TN, Miller CA, Jotte MRM, et al. Cellular stressors contribute to the expansion of hematopoietic clones of varying leukemic potential. *Nat Commun*. 2018;9(1):455. doi: 10.1038/s41467-018-02858-0.
62. Sharpless NE, DePinho RA. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest*. 2004;113(2):160–8. doi: 10.1172/JCI200420761.
63. Forrest DL, Hogge DE, Nevill TJ, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7994–8002. doi: 10.1200/JCO.2005.01.9083.
64. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
65. Leone G, Fianchi L, Pagano L, Voso MT. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact*. 2010;184(1–2):39–45. doi: 10.1016/j.cbi.2009.12.013.
66. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christiansen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2008;22(2):240–8. doi: 10.1038/sj.leu.2405078.
67. Cowell IG, Austin CA. Mechanism of generation of therapy related leukemia in response to anti-topoisomerase II agents. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(6):2075–91. doi: 10.3390/ijerph9062075.
68. Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137–45. doi: 10.1182/blood-2010-08-301713.
69. Shea LK, Uy GL. Choosing induction chemotherapy in therapy-related acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(1):89–97. doi: 10.1016/j.beha.2019.02.013.
70. Ostgard BC, Medeiros H, Sengelov LS, 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. doi: 10.1200/jco.2014.60.0890.
71. Boddu P, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. *Blood Adv*. 2017;1(17):1312–23. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008227.
72. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027–36. doi: 10.1056/NEJMoa1010222.
73. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832–41. doi: 10.1182/blood-2011-06-361410.
74. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684–92. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
75. Walter RB, Othus M, Orlovski KF, et al. Unsatisfactory efficacy in randomized study of reduced-dose CPX-351 for medically less fit adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia or other high-grade myeloid neoplasm. *Haematologica*. 2018;103(3):e106–e109. doi: 10.3324/haematol.2017.182642.
76. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):219–28. doi: 10.1200/JCO.2013.51.8571.
77. Theyab A, Algahtani M, Alsharif G, et al. New insight into the mechanism of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) that induces the mobilization of neutrophils. *J Hematol*. 2021;26(1):628–36. doi: 10.1080/16078454.2021.1965725.
78. Leith CP, Kopecky KJ, Chen JM, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*. 1999;94(3):1086–99.
79. Becker PS, Medeiros BC, Stein AS, et al. G-CSF priming, clofarabine, and high dose cytarabine (GCLAC) for upfront treatment of acute myeloid leukemia, advanced myelodysplastic syndrome or advanced myeloproliferative neoplasm. *Am J Hematol*. 2015;90(4):295–300. doi: 10.1002/ajh.23927.
80. Vulaj V, Perissinotti AJ, Uebel JR, et al. The FOSSIL Study: FLAG or standard 7+3 induction therapy in secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018;70:91–6. doi: 10.1016/j.leukres.2018.05.011.
81. Richardson DR, Green SD, Foster MC, Zeidner JF. Secondary AML Emerging After Therapy with Hypomethylating Agents: Outcomes, Prognostic Factors, and Treatment Options. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(1):97–111. doi: 10.1007/s11899-021-00608-6.
82. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7–17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752.
83. Cortes JE, Heidel FH, Heuser M, et al. A Phase 2 Randomized Study of Low Dose Ara-C with or without Glasdegib (PF-04449913) in Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Blood*. 2016;128(22):99. doi: 10.1182/blood.V128.22.99.99.
84. Sengsayadeth S, Labopin M, Boumendil A. Transplant Outcomes for Secondary Acute Myeloid Leukemia: Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1406–14. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.04.008.
85. Tang F-F, Huang X-J, Zhang X-H, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with treatment-related acute myeloid leukemia during first remission: Comparable to de novo acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2016;47:8–15. doi: 10.1016/j.leukres.2016.05.005.
86. Michelis FV, Atenafu EG, Gupta V, et al. Comparable outcomes post allogeneic hematopoietic cell transplant for patients with de novo or secondary acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):907–13. doi: 10.1038/bmt.2015.59.
87. Nilsson C, Hulegardh E, Garelius H, et al. Secondary Acute Myeloid Leukemia and the Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Population-Based Setting. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1770–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.038.
88. Oliai C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(1):116–28. doi: 10.1111/bjh.16354.