

*И.В. Абраменко  
Н.И. Белоус  
А.В. Мисюрин  
Л.М. Захарцева  
А.Ф. Романова*

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина*

*Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия*

*Киевская городская онкологическая больница*

*Киевский институт гематологии и переливания крови АМН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** *хронический миелолейкоз, солидные новообразования, рак яичника, лейкозогенез, BCR/ABL, PRAME.*

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — заболевание, патогенез которого достаточно хорошо изучен. У подавляющего большинства больных ХМЛ в клетках лейкозного клона, в том числе и в CD34<sup>+</sup> гемопоэтических клетках-предшественниках, обнаруживают специфическую хромосомную аномалию, т.н. филадельфийскую хромосому (Ph<sup>'</sup>), возникающую в результате реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11), что сопровождается образованием гибридного гена *BCR/ABL* [1]. Получены экспериментальные доказательства того, что экспрессия белка Bcr/Abl — ключевое событие в развитии ХМЛ [2]. Считают, что ген, кодирующий тирозинкиназу Abl, попадает под влияние активного промотора гена *BCR*, вследствие чего белок Bcr/Abl стабильно экспрессируется, активирует киназы Ras, Raf, Muc, Stat, Jun, PI3 и Akt и связанные с ними пути передачи регуляторного сигнала, способствует пролиферации гемопоэтических клеток и защищает их от апоптоза, индуцированного различными стимулами [3]. Существует мнение, что химерный ген *BCR/ABL* образуется вследствие нарушения функции отдельных рекомбиназ, в частности рекомбиназы V(D)J [4]. Этому может способствовать близкое расположение по отношению друг к другу областей хромосом, где находятся гены *BCR* и *ABL*, в определенных фазах митотического цикла (при переходе между фазами S и G2 и далее на протяжении фазы G2 и профазы) [5]. Этими факторами, по-видимому, можно объяснить и более частое, по сравнению с другими известными транслокациями, образование химерного гена *BCR/ABL* под действием

## СОЧЕТАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА И ДРУГИХ ВИДОВ ОПУХОЛЕЙ

**Резюме.** *В литературе описаны единичные случаи одновременного развития солидной опухоли и хронического миелолейкоза (ХМЛ) у больных, не получавших ранее специфической противоопухолевой терапии. В статье представлены результаты наблюдения больной, у которой к моменту обнаружения опухоли яичника показатели периферической крови были в пределах нормы, и какие-либо клинические признаки, указывающие на ХМЛ, отсутствовали. Через 6 мес при повторном осмотре был диагностирован ХМЛ. С помощью полимеразной цепной реакции с использованием обратной транскрипции в мононуклеарах периферической крови больной был выявлен транскрипт химерного гена *BCR/ABL*, типа b3a2, а также транскрипт гена *PRAME*. Течение ХМЛ было агрессивным. При гистологическом исследовании удаленной опухоли диагностирована серозная цистаденокарцинома яичника. Проанализированы возможные механизмы лейкозогенеза у данной пациентки. Представлен обзор литературы о развитии вторичных ХМЛ у больных с солидными новообразованиями.*

генотоксических агентов, в частности гамма-излучения [6]. У лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, обнаружена линейная зависимость между дозой полученного внешнего облучения и риском развития ХМЛ [7]. Риск заболевания ХМЛ повышен и у больных, получавших рентгенотерапевтическое лечение по поводу ряда заболеваний, в том числе и онкологических, а также у врачей-рентгенологов [8].

Некоторые противоопухолевые химиопрепараты также способствуют повышению риска развития ХМЛ, о чем свидетельствуют данные наблюдений отдельных авторов. С. F. Waller и соавторы [9] описали случай ХМЛ у больного в возрасте 40 лет с мелко-клеточным раком легкого через 28 мес после проведения высокодозовой химиотерапии и рентгенотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток периферической крови. В лейкозных клетках был выявлен химерный транскрипт *BCR/ABL*, тогда как в исходном образце клеток, использованных для трансплантации, его не определяли. Это позволило авторам сделать вывод о вторичном, связанном с предшествующим лечением, характере ХМЛ у данного больного. Н. Nakamura и соавторы [10] диагностировали ХМЛ с редким типом химерного транскрипта, p190, у больного раком пищевода, который после хирургического удаления опухоли на протяжении 4 лет получал флуороурацил в суточной дозе 200 мг. Течение ХМЛ было агрессивным, через нескольких месяцев от начала заболевания у больного развился бластный криз. Риск заболевания гемобластозами возрастает и при терапии с

использованием ингибиторов топоизомеразы II. Хотя эти препараты наиболее часто вызывают образование транслокаций, связанных с геном *MLL*, который локализован в области 11q23, а также t(8;21), t(3;21), inv(16), t(8;16), t(15;17), что приводит к развитию вторичных острых лейкозов миелоидного происхождения, при их применении описаны также случаи вторичных ХМЛ с типичной транслокацией t(9;22) [11]. Существует описание случаев развития ХМЛ после лечения неходжкинских злокачественных лимфом (НЗЛ) высокой степени злокачественности (химиотерапия в сочетании с рентгенотерапией), волосатоклеточного лейкоза (применение 2-хлордезоксиденозида) [12, 13]. L. Sanz и соавторы [14] обобщили имеющиеся в литературе немногочисленные данные о развитии ХМЛ у 10 больных после трансплантации почки. Необходимо отметить, что все случаи ХМЛ с данной категории больных возникли после применения в качестве иммунодепрессанта азатиоприна. У больных, получавших циклоспорин А, ни в одном из случаев не отмечено развития ХМЛ. В целом, вторичные случаи ХМЛ после терапии предшествующих онкологических заболеваний встречаются достаточно редко. Согласно данным A. Gola и A. Reszko [15], среди 200 больных ХМЛ наличие предшествующей опухоли (рака щитовидной железы, сигмовидной кишки (2 случая), полового члена, легкого) отмечено у 5 (2,5%). Несмотря на то, что при анализе отдельных случаев установлена связь между химиотерапией и развитием ХМЛ, в целом при проведении эпидемиологических исследований достоверной корреляции подобного рода не выявлено [16].

Случаи одновременного выявления ХМЛ и второго онкологического заболевания у больных без предшествующего специфического лечения в анамнезе встречаются еще реже, чем вторичные ХМЛ. Описаны единичные случаи сочетания ХМЛ с другими онкогематологическими заболеваниями. Так, S. Ramji и соавторы [17] диагностировали у больного одновременно ХМЛ и НЗЛ Т-клеточного происхождения. H.S. Asar и соавторы [18] при первичном обследовании больного установили наличие крупноклеточной НЗЛ и ХМЛ, подтвердив последний путем выявления экспрессии транскрипта *BCR/ABL*. Описания случаев сочетанного возникновения ХМЛ и солидных опухолей в доступной литературе мы не обнаружили.

В настоящей работе описаны результаты исследования больной, у которой на протяжении короткого времени были диагностированы два заболевания: рак яичника и ХМЛ.

**Больная Н.**, 41 год. В марте 2000 г. обнаружена опухоль в брюшной полости. Обследована. Анализ крови: гемоглобин — 135 г/л, эритроциты —  $4,23 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $6 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $230 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без существенных изменений (палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 4%, сегментоядерные нейтрофильные грануло-

циты — 65%, эозинофильные гранулоциты — 1%, моноциты — 6%, лимфоциты — 24%). Больная направлена к врачу-онкологу, однако по ряду обстоятельств в Киевскую городскую онкологическую больницу обратилась только в сентябре 2000 г., когда ухудшилось самочувствие и постепенно стал увеличиваться в размере живот. При повторном обследовании: состояние средней тяжести, температура тела нормальная, аппетит не нарушен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Живот большой, опухоль занимает весь малый таз, есть асцит; гемоглобин — 110 г/л, эритроциты —  $2,88 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $215 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $600 \cdot 10^9$ /л. В составе лейкоцитарной формулы: бласты — 1%, промиелоциты — 4%, миелоциты — 10%, метамиелоциты — 11%, палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты — 3%, сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты — 61%, эозинофильные гранулоциты — 1%, базофильные гранулоциты — 2%, моноциты — 1%, лимфоциты — 6%. Костный мозг гиперклеточный за счет гиперплазии клеток гранулоцитарного ряда. Количество бластов — 6%. Для подтверждения диагноза ХМЛ (8.11.2000) проведено цитохимическое определение активности щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови (активность фермента резко снижена). Методом ОТ ПЦР выявлено присутствие в мононуклеарах периферической крови мРНК химерного гена *BCR/ABL*, тип транскрипта b3a2, что позволило верифицировать ранее установленный клинический диагноз ХМЛ, хроническая фаза заболевания. Кроме того, в лейкозных клетках методом ОТ ПЦР выявлена экспрессия гена *PRAME*, которая ассоциирована с переходом хронической фазы ХМЛ в фазу акселерации и бластного криза [19]. 21.11.2000 г. больной проведена операция — резекция опухоли правого яичника. В ранний послеоперационный период возникли осложнения, приведшие к смерти пациентки. Результаты патогистологического исследования: опухоль правого яичника — серозная цистаденокарцинома, низкодифференцированная. В опухоли выявлены полиморфизм клеток и большое количество атипических митозов. Левый яичник и матка обычного гистологического строения, в сальнике — очаговые кровоизлияния. Костный мозг грудины: резорбция костных балок, избыточная клеточность, в основном за счет пролиферации бластных клеток гранулоцитарного ряда, клеточные элементы лимфоидного и эритроидного ростков единичные. Печень: зернистая дистрофия гепатоцитов, перидуктальное пространство инфильтрировано клетками гранулоцитарного ряда. Селезенка: расширение зоны белой пульпы, среди клеточных элементов которой встречаются клетки гранулоцитарного ряда. В лимфатических узлах: синусный гистиоцитоз. В почках: зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, сосуды малокровны, лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы. Таким образом, у больной выявлено крайне редкое сочетание двух типов опухолей: ХМЛ и рака (сероз-

ной цистаденокарциномы) яичника. Обращает на себя внимание ряд аспектов: интервал между первыми клиническими проявлениями рака яичника и манифестацией ХМЛ был коротким (несколько месяцев); больной не проводили химиотерапевтического лечения и радиотерапии, т. е. развитие ХМЛ не связано с предшествующей терапией; течение ХМЛ отличалось агрессивностью, о чем свидетельствовало быстрое увеличение опухолевой массы (гиперлейкоцитоз, лейкоцитарные инфильтраты в печени, селезенке). Вероятно, экспрессию гена *PRAME* в лейкозных клетках, которая характерна для более поздних фаз развития ХМЛ, также следует расценить как проявление быстрой прогрессии ХМЛ у данной больной.

С целью объяснить сочетанное развитие двух типов опухолей мы проанализировали имеющиеся в литературе данные. Впервые С. Виетнаух и соавторы [20] обнаружили, что в лейкоцитах периферической крови здоровых лиц достаточно часто экспрессируется химерный транскрипт *BCR/ABL*, что затем было подтверждено и другими исследователями. По данным S. Bose и соавторов [21], у 11 из 16 обследованных доноров был обнаружен химерный транскрипт *BCR/ABL* e1a2, p190, а у 4 — b2a2/b3a2, p210. Аналогичные результаты, полученные при изучении экспрессии других лейкозассоциированных химерных генов, свидетельствуют, что определенные химерные гены могут образовываться в процессе нормального гемопоэза вследствие нестабильности генома и запрещенной рекомбинации [22]. Однако лишь у некоторых больных при этом развивается злокачественное заболевание системы крови, в частности ХМЛ, для чего необходимо образование функционально активного химерного белка, который может трансформировать клетки. Кроме того, транслокация должна происходить в гемопоэтических клетках-предшественниках, обладающих способностью к самоподдержанию, то есть относящихся к компартменту стволовых гемопоэтических клеток [21].

При соблюдении этих основных условий и образовании потенциально лейкемогенного клона клеток для реализации его пролиферативных способностей необходимо также наличие целого ряда дополнительных условий. С одной стороны, это отсутствие адекватной реакции иммунной системы на появляющийся антигенный стимул — химерный белок. Существуют доказательства роли цитотоксических Т-лимфоцитов в подавлении роста лейкозного клона при ХМЛ. Так, установлено, что некоторые пептиды, образующиеся при процессинге белка p210, химерного транскрипта *BCR/ABL*, связываются с молекулами антигенов гистосовместимости I (HLA-A2, A3, A11, B8) и II класса (HLA-DR1, DR2, DR3, DR4, DR11), инициируя активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. У носителей таких антигенов значительно снижен риск развития ХМЛ [23]. У больных ХМЛ обнаружена высокозначимая

корреляционная зависимость между положительным ответом на терапию интерфероном  $\alpha$ -2a, а также эффективностью аллогенной трансплантации костного мозга и присутствием клона цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к пептиду PR1, производному белка p210, который презентруется на мембране лейкозных клеток в комплексе с антигенами HLA I класса [24].

Немаловажное значение имеет и микроокружение, в котором находятся клетки лейкозного клона. Известно, что часть CD34<sup>+</sup>-клеток — предшественников клона *Bcr/Abl*<sup>+</sup> обязательно находится в фазе G<sub>0</sub> митотического цикла, что связано с отсутствием экспрессии в них генов аутокринных факторов роста IL-3 и G-CSF. Напротив, активная пролиферация лейкозных клеток сопровождается эндогенной выработкой этих факторов роста и усиливается под влиянием экзогенных [25]. В то же время клетки с наличием химерных белков, продуктов транслокации *BCR/ABL*, становятся менее чувствительными к действию факторов, угнетающих пролиферацию. Если цитокины TGF $\beta$  и MIP1 $\alpha$  при сочетанном действии приводят к переходу нормальных гемопоэтических клеток-предшественников в фазу G<sub>0</sub>, то лейкозные клетки при ХМЛ резистентны к действию угнетающего сигнала, что связывают с нарушением передачи внутриклеточного сигнала в ответ на MIP-1 $\alpha$  [26]. Выработка цитокинов IL-1, IGF-1, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, TNF $\beta$ , хемокинов RANTES, MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ , которые могут влиять на процессы пролиферации гемопоэтических клеток, характерна для клеток эпителиальных опухолей яичника и обнаружена более чем у 80% обследованных больных [27].

В связи с вышеизложенным патогенез ХМЛ у данной больной можно представить следующим образом. По-видимому, на момент установления диагноза солидной опухоли у нее в результате произошедшей спорадической мутации в гемопоэтических клетках-предшественниках, которая привела к образованию функционально активного белка p210, уже существовал клон лейкозных клеток. Бурному росту этого клона при одновременном угнетении роста нормальных гемопоэтических клеток-предшественников могли способствовать такие факторы, как нарушение баланса клонов цитотоксических Т-лимфоцитов при наличии клинически распознаваемой опухоли яичника, а также вырабатываемые эпителиальной опухолью и инфильтрирующими ее макрофагами биологически активные вещества. Все это привело к быстрой манифестации ХМЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chopra R, Pu QQ, Elefany AG. Biology of BCR-ABL. *Haematol Oncol* 1999; 13: 211–29.
2. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824–30.
3. Sattler M, Salgia R. Activation of hematopoietic growth factor signal transduction pathways by the human oncogene BCR/ABL. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 63–79.

4. **Мисюрин АВ.** Клонирование геномных точек разрыва транслокации t(9;22) при хроническом миелолейкозе человека методом обратной праймерной прогулки [Автореф дис... канд биол наук]. Москва: Гематологический научный центр РАМН, 1999. 38 с.

5. **Neves H, Ramos C, da Silva MG, et al.** The nuclear topography of ABL, BCR, PML, and RAR alpha genes: evidence for gene proximity in specific phases of the cell cycle and stages of hematopoietic differentiation. *Blood* 1999; **93**: 1197–207.

6. **Spencer A, Granter N.** Leukemia patient-derived lymphoblastoid cell lines exhibit increased induction of leukemia-associated transcripts following high-dose irradiation. *Exp Hematol* 1999; **27**: 1397–401.

7. **Radivoyevitch T, Hoel DG.** Biologically-based risk estimation for radiation-induced chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys* 2000; **39**: 153–9.

8. **Глузман ДФ, Симонэ М-Л, Мутэ А, Пинчук ЛБ.** Лейкозы, индуцированные ионизирующими излучениями. *Эксперим онкол* 1994; **16**: 83–95.

9. **Waller CF, Fetscher S, Lange W.** Secondary chronic myelogenous leukemia after chemotherapy followed by adjuvant radiotherapy for small cell lung cancer. *Leuk Res* 1999; **23**: 961–4.

10. **Nakamura H, Inokuchi K, Hanawa H, et al.** A case of chronic myeloid leukemia with minor bcr-abl transcript following fluorouracil therapy for esophageal carcinoma. *Ann Hematol* 2000; **79**: 396–401.

11. **Felix CA.** Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta* 1998; **1400**: 233–55.

12. **Mele L, Pagano L, Equitani F, et al.** Lymphoid blastic crisis in Philadelphia chromosome-positive chronic granulocytic leukemia following high-grade non-Hodgkin's lymphoma. A case report and review of literature. *Haematologica* 2000; **85**: 544–8.

13. **Reeves JE, Robbins BA, Pankey LR, et al.** The simultaneous occurrence of variant hairy cell leukemia and chronic-phase chronic myelogenous leukemia. A case report. *Cancer* 1995; **75**: 2089–92.

14. **Sanz L, Cervantes F, Esteve J, et al.** Chronic myeloid leukemia after renal transplantation: report of a new case and review of the bibliography. *Sangre (Barc)* 1996; **41**: 391–3.

15. **Gola A, Reszko A.** Chronic granulocytic leukemia and an organ neoplasm in the same person. *Pol Tyg Lek* 1996; **51**: 289–90.

16. **Aguiar RC.** Therapy-related chronic myeloid leukemia: an epidemiological, clinical and pathogenetic appraisal. *Leuk Lymphoma* 1998; **29**: 17–26.

17. **Ramji S, Rusia U, Basu TK.** Simultaneous occurrence of a chronic myeloid leukemia and a malignant T-cell lymphoma. *Indian Pediatr* 1988; **25**: 566–8.

18. **Acar H, Ecirli S, Gundogan F, et al.** Simultaneous occurrence of chronic myelogenous leukemia and non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; **108**: 171–4.

19. **Watari K, Tojo A, Nagamura-Inoue T, et al.** Identification of a melanoma antigen, PRAME, as a BCR/ABL-inducible gene. *FEBS Lett* 2000; **466**: 367–71.

20. **Biernaux C, Loos M, Sels A, et al.** Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood* 1995; **86**: 3118–21.

21. **Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, et al.** The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. *Blood* 1998; **92**: 3362–7.

22. **Kim-Rouille M-H, MacGregor A, Wiedemann LM, et al.** MLL-AF4 gene fusions in normal newborns. *Blood* 1999; **93**: 1107–10.

23. **Posthuma EF, Falkenburg JH, Apperley JF, et al.** HLA-DR4 is associated with a diminished risk of the development of chronic myeloid leukemia (CML). Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Registry. *Leukemia* 2000; **14**: 859–62.

24. **Moldrem JJ, Lee PP, Wang C, et al.** Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat Med* 2000; **6**: 1018–23.

25. **Inukai T, Sugita K, Mitsui K, et al.** Participation of granulocyte colony-stimulating factor in the growth regulation of leukemia cells from Philadelphia chromosome-positive acute leukemia and blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2000; **14**: 1386–95.

26. **Eaves C, Eaves A.** Differential manipulation of normal and chronic myeloid leukemia stem cell proliferation in vitro. *Blood Cells* 1994; **20**: 83–93.

27. **Burke F, Relf M, Negus R, Balkwill F.** A cytokine profile of normal and malignant ovary. *Cytokine* 1996; **8**: 578–85.

## SIMULTANEOUS OCCURENCE OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA AND SOLID NEOPLASMS

*I. V. Abramenko, N. I. Belous, A. V. Misyurin,  
L. M. Zakhartseva, A. F. Romanova*

**Summary.** *Simultaneous occurrence of secondary malignancies in untreated patients with chronic myelogenous leukemia (CML) is uncommon. We describe a case with a simultaneous occurrence of CML and ovarian cancer. An ovarian cancer was diagnosed in a 41-year old female patient. At that time, no signs of CML were detected. Six months later, CML was diagnosed in the same patient. Peripheral blood and bone marrow smears showed typical CML features. Molecular analysis of Philadelphia chromosome (Ph) using reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) revealed a chimerical BCR/ABL transcript and PRAME gene expression. The clinical course of CML was aggressive. Diagnosis of ovarian cancer was confirmed by autopsy. The authors report the case and present a review of the relevant literature.*

**Key Words:** chronic myelogenous leukemia, solid neoplasms, ovarian cancer, leukemogenesis, BCR/ABL, PRAME.