

но-дистрофических изменения и признаки нарушения созревания ворсин.

Увеличение длительности безводного промежутка ассоциировано с развитием мембранита, омфаловаскулита и пневмонии у новорожденного ($r_s = 0,36$, $r_s = 0,41$, $r_s = 0,57$ соответственно, $p < 0,05$).

Низкие показатели плацентарно-плодового коэффициента статистически значимо чаще отмечаются у недоношенных детей — ,11 (0,1; 0,12) ($Z = -5,66$, $p = 0,0001$).

При морфологическом исследовании плацент воспалительные изменения различной степени выраженности наблюдались во всех последах. Омфаловаскулит статистически значимо чаще ($p = 0,04$) наблюдался у женщин с преждевременными родами и во всех случаях сочетается с наличием мембранита.

Наличие в последе мембранита, омфаловаскулита и наличие инволютивно-дистрофических изменений связано с развитием клинических проявлений хориамнионита и пневмонии у новорожденного ($r_s = 0,53$, $r_s = 0,52$, и $r_s = 0,40$ соответственно, $p < 0,05$).

В последах женщин с преждевременными родами статистически значимо реже встреча-

ются компенсаторно-приспособительные реакции ($p = 0,00001$) и статистически значимо чаще инволютивно-дистрофические изменения ($p = 0,00001$), расстройства кровообращения ($p = 0,0009$) и диссоциации ворсин ($p = 0,02$).

Вывод

Особенностью морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами является более частое выявление воспалительных изменений, признаков нарушения созревания ворсин и инволютивно-дистрофических изменений и отсутствие компенсаторно-приспособительных реакций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Камлюк, А. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / А. М. Камлюк // Репродуктивное здоровье. — 2010. — № 4. — С. 15–21.
2. Stein, W. Zervixinsuffizienz / W. Stein, T. Hawighorst, G. Emons // Frauenheilkunde up2date. — 2010. — Aufgabe 6. — S. 399–411.
3. Айламазян, Э. К. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности / Э. К. Айламазян, О. В. Павлов, С. А. Сельков // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 9–11.
4. Bernirschke, K. Pathology of human placenta / K. Bernirschke, P. Kaufmann, R. Baergen. — China, Springer Science, 2006. — 1050 p.
5. Глуховец, Б. И. Патология последа. Монография / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.

Поступила 04.07.2012

УДК 616.155.392.8-036.11-053.2-071-074/-078

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВТОРИЧНОГО И DE NOVO ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, Н. П. Литвинко, О. В. Алейникова

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

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

Вторичные лейкозы у детей в большинстве случаев представлены острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), индуцированным химио- и (или) лучевой терапией, другими химическими мутагенами после терапии злокачественного новообразования (ЗН) или приобретенной апластической анемии (ПАА). Целью данного исследования стало изучение клинико-лабораторных особенностей вторичного ОМЛ. В исследование были включены 9 пациентов со вторичным ОМЛ и 128 пациентов с *de novo* ОМЛ.

Вторичный ОМ чаще регистрировался у девочек. Наибольший процент заболевших наблюдался в возрастной категории от 3 до 10 лет (медиана возраста 11,5 года), наиболее часто регистрируемой морфологией была М1–М2, однако статистически значимых различий с *de novo* ОМЛ не выявлено ($p > 0,05$). При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено ($p > 0,5$). При этом патология хромосомы 7 встречалась при вторичном ОМЛ достоверно чаще ($p \leq 0,01$).

Ключевые слова: дети, вторичный острый миелоидный лейкоз.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SECONDARY AND DE NOVO ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

I. P. Romashevskaya, N. N. Savva, N. P. Litvinko, O. V. Aleinikova

**Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Secondary leukemias in children in most cases are acute myeloid leukemia (AML) cases induced by chemotherapy and/or radiotherapy and by other chemical mutagens after treatment of malignant neoplasms (MN) or acquired aplastic anemia (AAA). The purpose of this study was to evaluate the clinical and laboratory features of secondary AML. The study included 9 patients with secondary AML and 128 patients with *de novo* AML.

The girls revealed secondary AML more often. The largest percentage of secondary AML cases was observed in the age group from 3 to 10 (age median: 11.5), the most frequently registered morphology was M1-M2, but statistically significant differences with *de novo* AML were not found ($p > 0,05$). When comparing the clinical manifestations, no significant differences were detected ($p > 0,5$). Meanwhile, the pathology of chromosome 7 with secondary AML was significantly the most prevalent ($p \leq 0,01$).

Key words: children, secondary acute myeloid leukemia.

Введение

Острые лейкозы являются самыми частыми злокачественными заболеваниями у детей, и доля острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) составляет 15–20 % от всех детских лейкозов. Вторичные лейкозы у детей в большинстве случаев представлены ОМЛ, индуцированным цитостатиками, радиацией и другими химическими мутагенами после терапии злокачественного новообразования (ЗН) или приобретенной апластической анемии (ПАА). В научных публикациях данные по частоте вторичного ОМЛ варьируют от 1 % у детей до 27 % у взрослых [1, 2]. Кумулятивный риск развития вторичного ОМЛ составляет 2 % через 15 лет после терапии ЗН и 15 % в течение 5 лет — после терапии ПАА [3]. Риск развития вторичного ОМЛ зависит от предшествующего заболевания и его терапии, при этом он максимально высок при генетически детерминированной предрасположенности к развитию первично-множественных и вторичных опухолей [4]. Развитие ОМЛ после цитотоксической терапии впервые было описано у больных лимфомой Ходжкина, представляющих наиболее изученную когорту в плане риска развития вторичного ОМЛ. Известно, что у больных лимфомой Ходжкина риск развития вторичного ОМЛ в 10–80 раз выше, чем в обычной популяции, он начинает расти через 2 года после окончания терапии и достигает максимума через 5–9 лет. В детском возрасте вторичный ОМЛ наиболее часто возникает после лечения острого лимфобластного лейкоза [5–7].

Цель работы

Изучить клинико-лабораторные особенности вторичного ОМЛ у детей в сравнении с *de novo* ОМЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 9 пациентов со вторичным ОМЛ, развившемся после терапии ЗН или ПАА в детском возрасте, и 128 пациентов с *de novo* ОМЛ в возрасте до 18 лет включительно. Диагноз ОМЛ устанавливали на основании обнаружения 20 % и более бластных миелоидных клеток в аспирате костного мозга. Морфологическая линейная принадлежность бластных клеток оценивалась с использованием критериев франко-американо-британской (FAB) классификации. Цитохимическое исследование включало реакции на

миелопероксидазу, липиды, гликоген, неспецифическую эстеразу. Иммунологическая линейная принадлежность бластных клеток костного мозга определялась методом проточной цитофлуориметрии. Хромосомный анализ лейкоцитарных клеток проводили на метафазных пластинках. Молекулярно-генетическое исследование для выявления химерных онкогенов (*SIL/TAL*, *PBX/E2A*, *MLL/AF4*, *AML1/ETO*, *BCR/ABL p210*, *p190*, *MLL1/ENL*) проводили методом мультиплексной ПЦР на биочипах. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) устанавливали на основании обнаружения бластных клеток в препарате цереброспинальной жидкости и/или при симптомах поражения черепно-мозговых или других нервов. Хлоромами считались экстрамедуллярные очаги поражения (кроме печени и селезенки). Стратификация на группы риска проводилась в соответствии с дизайном протокола ОМЛ-ММ-2000/2006, и пациенты с М3 вариантом *de novo* ОМЛ в дальнейшее исследование не включались. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения «Statistica», 6.0 с использованием методов непараметрической статистики. Достоверность различий между исследуемыми группами исчислялась по методу Манна-Уитни, χ^2 , точного теста Фишера. Оценивался уровень значимости p , различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В группе вторичного ОМЛ отмечалось преобладание девочек (соотношение м/д составило 0,5), а в группе пациентов с *de novo* ОМЛ — мальчиков (соотношение м/д составило 1,37), статистически значимых различий не выявлено, $p = 0,28$. При сравнении возрастных характеристик установлено преобладание пациентов в возрастной категории от 3 до 10 лет при вторичном ОМЛ, в сравнении с *de novo* ОМЛ статистически незначимое (таблица 1). Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 9,7 года (от 6,3 до 20,9 года) против 10,9 года (от 0,02 до 18,7 года) при *de novo* ОМЛ ($p > 0,5$).

При сравнении клинических проявлений достоверных различий не выявлено ($p > 0,5$). По морфологической характеристике не выявлено преобладания каких-либо FAB-вариантов при *de novo* ОМЛ в сравнении с вторичным ОМЛ (таблица 2).

Таблица 1 — Поло-возрастная характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	9	100	128	100	
Пол:					
— мальчики	3	33,3	74	57,8	0,28
— девочки	6	66,7	54	42,2	
Возраст:					
— до года	0	0	7	5,5	0,95
— >1 и ≤3	0	0	14	10,9	0,63
— >3 и ≤10	5	55,6	33	25,8	0,12
— >10 и ≤15	1	11,1	43	33,6	0,23
— >15	3	33,3	31	24,2	0,54

Таблица 2 — Клинико-морфологическая характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	9	100	128	100	
Поражение ЦНС	1	11,1	5	3,9	0,86
Хлоромный рост	0	0	9	7,0	0,90
Гепатомегалия ≥ 3 см	4	44,4	41	32,0	0,69
Спленомегалия ≥ 3 см	3	33,3	24	18,8	0,53
Морфология					
M0	1	11,1	5	3,9	0,86
M1	3	33,3	27	21,1	0,66
M2	3	33,3	37	24,2	0,92
M3	0	0	26	20,3	0,29
M4	1	11,1	16	12,5	0,69
M5	1	11,1	13	10,2	0,63
M6	0	0	3	2,3	0,47
MХ*	0	0	1	0,9	0,79
M1–M2	6	66,7	64	50,0	0,53
M4–M5	2	22,2	29	22,7	0,70

* ОМЛ без дополнительных уточнений

При сравнении лабораторных показателей периферической крови не выявлены статистически значимые различия по количеству лейкоцитов, тромбоцитов и уровню гемоглобина ($p > 0,4$) (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели периферической крови у пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ (n = 9)	<i>De novo</i> ОМЛ (n = 128)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	3,5 (1,3–300)	12,6 (0,6–292)	0,42
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	76 (27–263)	39,5 (1–888)	0,45
Гемоглобин, г/л, медиана (разброс)	87 (75–120)	88 (42–151)	0,95

В этих группах нами изучены генетические особенности. К сожалению, генетический анализ был проведен только у 7 пациентов в группе вторичного ОМЛ (таблица 4). При сравнении обнаружено статистически значимое ($p=0,002$) превышение выявления моносомии 7 при вторичном ОМЛ (42,9 %) в сравнении с *de novo* ОМЛ (4,7 %). При вторичном ОМЛ встретился один случай редкой хромосомной aberrации — $\text{del}(7q)(q22q34)$.

Таблица 4 — Сравнительный анализ распределения хромосомных aberrаций у пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ

Хромосомные aberrации/химерные онкогены	Вторичный ОМЛ		Общая группа <i>de novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего	7	100	128	100	
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	28,6	24	18,7	0,88
t(8; 21) (<i>AML1/ETO</i>)	0	0	21	16,4	0,53
inv(16)/t(16; 16) (<i>CBFβ/MYH11</i>)	0	0	5	3,9	0,62

Окончание таблицы 4

Хромосомные aberrации/химерные онкогены	Вторичный ОМЛ		Общая группа <i>de novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
t (9;11) (<i>MLL/AF9</i>)	1	14,3	11	8,6	0,87
11q23 (кроме t(9;11)) (<i>MLL</i> аномалии)	0	0	14	10,9	0,77
Патология хромосомы 7	4		6		<0,0001
Моносомия 7	3	42,9	6	4,7	0,002
del(7q)(q22q34)	1	14,3	0	0	0,06
Трисомия 8	0	0	14	10,9	0,77
t(15;17) (<i>PML/RARα</i>)	0	0	24	18,7	0,45
Комплексные	0	0	20	15,6	0,56

Вторичный ОМЛ можно разделить на две группы. Первая — это М1-М2 лейкозы по морфологии, в большинстве случаев характеризующиеся повреждением хромосом 5 и (или) 7 и развивающиеся в течение 3–7 лет после воздействия алкилирующих агентов или лучевой терапии, часто после предшествующей фазы миелодиспластического синдрома. Вторая группа — М4–М5 лейкозы, возникающие через 2–3 года после воздействия и ассоциирующиеся во многих случаях с транслокацией длинного плеча хромосомы 11 (11q23) и использованием ингибиторов топоизомеразы II [4]. В нашем исследовании только 1 пациент получал предшествующую противоопухолевую терапию с изо-

лированным использованием ингибиторов топоизомеразы II, все остальные — в комбинации с алкилирующими агентами и (или) ЛТ, при этом вышеуказанная закономерность четко не прослеживалась. Среди пациентов, у которых вторичный ОМЛ развился после терапии с использованием алкилирующих препаратов в сочетании с ингибиторами топоизомеразы II (n = 2), у 1 больного была выявлена транслокация t (9; 11) с аномалией региона 11q23 и у 1 — моносомия 7. После иммуносупрессивной терапии по поводу ПАА у всех 3 больных были зарегистрированы аномалии с вовлечением хромосомы 7 (моносомия 7 — у 2 пациентов, делеция 7q — у 1) (таблица 5).

Таблица 5 — Сравнительный анализ распределения хромосомных aberrаций у пациентов со вторичным ОМЛ

Хромосомные aberrации/химерные онкогены	После ЗН	После ПАА	p*
Всего	4	3	
Патология хромосомы 7	1	3	0,14
t (9; 11) (<i>MLL/AF9</i>)	1	0	1,00
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	0	0,40

* точный тест Фишера

В дальнейшее исследование были включены 8 пациентов со вторичным ОМЛ и 103 пациента с *de novo* ОМЛ, стратифицированные по группам риска согласно протоколу терапии ОМЛ-ММ-2000/2006 в период 2000–2008 гг. 1 пациент из 9 со вторичным ОМЛ получал терапию по другому протоколу, равно как и 25 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом из 128 с *de*

novo ОМЛ. Все 8 пациентов со вторичным ОМЛ и 40 пациентов с *de novo* ОМЛ были включены в группу высокого риска. Структура пациентов с ОМЛ по группам риска представлена в таблице 6. Дальнейшее изучение клинико-лабораторных особенностей вторичного ОМЛ проводилось в ракурсе сравнения с *de novo* ОМЛ высокого риска, как наиболее однородных групп.

Таблица 6 — Структура пациентов со вторичным ОМЛ и *de novo* ОМЛ по группам риска

Группа риска	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ	
	n	%	n	%
Всего	8	100	103	100
Благоприятный прогноз	0	0	26	25,2
Промежуточный прогноз	0	0	37	35,9
Высокий риск	8	100	40	38,8

При сравнении клинико-лабораторных данных статистически значимых различий в группах вторичного ОМЛ и высокого риска *de novo* ОМЛ не было выявлено ($p > 0,05$) по следующим показателям: поло-возрастным, клинической манифеста-

ции заболевания, морфологической характеристике (таблицы 7 и 8). Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 11,5 года (от 6,3 до 20,9 года) против 7,7 года (от 0,02 до 18,7 года) при *de novo* ОМЛ в группе высокого риска ($p > 0,5$).

Таблица 7 — Поло-возрастная характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ высокого риска		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	8	100	40	100	
Пол:					
— мальчики	3	37,5	24	60	0,24
— девочки	5	62,5	16	40	
Возраст:					
— до года	0	0	5	12,5	0,29
— >1 и ≤3	0	0	8	20	0,17
— > 3 и ≤ 10	4	50	9	22,5	0,11
— > 10 и ≤ 15	2	25	9	22,5	0,88
— > 15	2	25	9	22,5	0,88

Таблица 8 — Клинико-морфологическая характеристика пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ		<i>De novo</i> ОМЛ высокого риска		p
	n	%	n	%	
Всего пациентов	8	100	40	100	
Поражение ЦНС	1	12,5	3	7,5	0,64
Хлоромный рост	0	0	3	7,5	0,42
Гепатомегалия ≥ 3 см	4	50	16	40	0,60
Спленомегалия ≥ 3 см	3	37,5	14	35	0,89
Морфология					
M0	0	0	3	7,5	0,42
M1	3	37,5	12	30	0,68
M2	3	37,5	7	17,5	0,20
M4	1	12,5	8	20	0,62
M5	1	12,5	7	17,5	0,73
M6	0	0	3	7,5	0,42

Следует отметить, что у пациентов, у которых вторичный ОМЛ развился после перенесенного ЗН, наиболее часто встречались M1- и M2-варианты (4 случая из 6), а в случае возникновения вторичного ОМЛ после ПАА преобладал M1-вариант (2 случая из 3).

Также не выявлено статистически значимых различий при сравнении лабораторных показателей периферической крови в этих группах (таблица 9).

С середины 70-х годов прошлого столетия, когда впервые были описаны цитогенетические изменения при вторичном ОМЛ, исследованиям в этом направлении уделяют большое внимание [6–10]. По данным литературных источников, для вторичного ОМЛ наиболее характерны комплексные нарушения кариотипа и гипоплоидия, а также достоверно чаще встречаются такие цитогенети-

ческие поломки, как моносомия 5 и 7, делеция 7q, абберации, вовлекающие 17p, моносомия 18. В качестве поломок, характерных для вторичного ОМЛ, описаны t (1; 3), t (9; 11), t (11; 19), а также транслокации, вовлекающие 11q23. При этом моносомия 7 и (или) комплексные цитогенетические абберации определяют большинство смертей, связанных с вторичным ОМЛ [11, 12]. Наши данные абсолютно коррелируют с имеющимися в литературных источниках. При анализе распределения хромосомных аббераций обнаружено статистически значимое преобладание патологии хромосомы 7 при вторичном ОМЛ (57,14 %), $p = 0,01$. В группе высокого риска *de novo* ОМЛ в 35 % случаев была отмечена абберация 11q23 ($p = 0,06$) и в 37,5 % — комплексные хромосомные абберации ($p = 0,05$) (таблица 10).

Таблица 9 — Показатели периферической крови у пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели	Вторичный ОМЛ (n = 8)	<i>De novo</i> ОМЛ высокого риска (n = 40)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	3,25 (1,3–300)	12,5 (0,6–202)	0,14
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л, медиана (разброс)	64 (27–263)	46,5 (1–390)	0,31
Гемоглобин, г/л, медиана (разброс)	86,5 (75–120)	90 (60–131)	0,82

Таблица 10 — Сравнительный анализ распределения хромосомных aberrаций у пациентов со вторичным ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Хромосомные aberrации	Вторичный ОМЛ		Группа высокого риска <i>de novo</i> ОМЛ		p
	n	%	n	%	
Всего	7	100	40	100	
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	28,57	4	10	0,17
t (9; 11)	1	14,29	3	7,5	0,55
11q23 (кроме t (9; 11)) (<i>MLL</i> аномалии)	0	0	14	35	0,06
del (5)/-5	0	0	5	12,5	0,32
Патология хромосомы 7	4	57,14	6	15	0,01
Моносомия 7	3	42,86	6	15	0,08
del(7q)(q22q34)	1	14,29	0	0	0,02
Трисомия 8	0	0	4	10	0,38
Комплексные	0	0	15	37,5	0,05

Заключение

При сравнении клинико-лабораторных характеристик вторичного ОМЛ с *de novo* ОМЛ высокого риска, как наиболее однородных групп, полученные нами результаты позволяют сделать следующее заключение. Вторичный ОМЛ чаще регистрировался у девочек, в то время как в группе *de novo* ОМЛ высокого риска преобладали мальчики, но статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,24$). Наибольший процент заболевших вторичным ОМЛ наблюдался в возрастной категории от 3 до 10 лет, и в сравнении с группой высокого риска *de novo* ОМЛ в этом отношении также не выявлены статистически значимые различия ($p = 0,11$). Медиана возраста при вторичном ОМЛ составила 11,5 года против 7,7 года в группе *de novo* ОМЛ ($p > 0,5$). По морфологии бластных клеток в сравниваемых группах достоверных различий не выявлено ($p > 0,2$), но у большинства больных вторичным ОМЛ наблюдались М1–М2-варианты. При сравнении лабораторных показателей периферической крови выявлены более высокие значения уровня лейкоцитов в группе высокого риска *de novo* ОМЛ ($p = 0,14$). Также не выявлено достоверных различий по количеству тромбоцитов и уровню гемоглобина ($p > 0,3$). При анализе распределения хромосомных aberrаций обнаружено статистически значимое преобладание патологии хромосомы 7 в случае вторичного ОМЛ при сравнении с общей группой *de novo* ОМЛ ($p < 0,0001$) и группой высокого риска *de novo* ОМЛ ($p = 0,01$).

Таким образом, полученные нами результаты подчеркивают важность изучения цитогенети-

ческих характеристик вторичного ОМЛ, поскольку именно они признаны решающими прогностическими факторами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The incidence of secondary leukemias / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 1999. — Vol. 84. — P. 937–945.
2. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation / D. Barnard [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 427–434.
3. Bhatia, C. Second cancers in survivors of childhood cancer / C. Bhatia, C. Sklar // *Nat. Rev. Cancer*. — 2002. — № 2. — P. 124–132.
4. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence / G. Leone [et al.] // *Haematologica*. — 2007. — Vol. 92(10). — P. 1389–1398.
5. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 7936–7941.
6. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and *de novo* adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1974–2001 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001 / N. Mauritzson [et al.] // *Leukemia*. — 2002. — Vol. 16. — P. 2366–2378.
7. Pedersen-Bjergaard, J. The balanced and unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation / J. Pedersen-Bjergaard, J. D. Rowley // *Blood*. — 1994. — Vol. 83. — P. 2780–2786.
8. Pedersen-Bjergaard, J. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II / J. Pedersen-Bjergaard, P. Phillip // *Blood*. — 1991. — Vol. 78. — P. 1147–1148.
9. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting at DNA-topoisomerase II / H. J. Gill Super [et al.] // *Blood*. — 1993. — Vol. 82. — P. 3705–3711.
10. Pedersen-Bjergaard, J. Two different classes of therapy-related and *de novo* acute myeloid leukemia? / J. Pedersen-Bjergaard, P. Phillip // *Cancer Genet Cytogenet.* — 1991. — Vol. 55. — P. 119–124.
11. Risk factors for evolutions of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children / S. Kojima [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 786–790.
12. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia / J. Pedersen-Bjergaard [et al.] // *Leukemia*. — 2008. — Vol. 22. — P. 240–248.

Поступила 08.10.2012