

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 27.01.2025
Принята к печати 25.02.2025



EDN: SXNYBW

Контактная информация:

Лебедева Светлана Александровна,
врач-гематолог стационара
кратковременного лечения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: svetlana.lebedeva@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-58-65

Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва у детей с *KMT2A*-позитивным острым миелоидным лейкозом

С.А. Лебедева¹, И.И. Калинина¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.Н. Казакова¹, В.А. Банколе¹,
М.С. Васильева¹, Д.А. Венёв¹, Д.Д. Байдильдина¹, О.В. Алейникова¹, А.В. Попа^{1,2},
А.А. Масчан¹, Г.А. Новичкова¹, Е.А. Зеркаленкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с перестройками гена *KMT2A* является одним из наиболее частых вариантов ОМЛ у детей. Перестройки гена *KMT2A* представляют собой крайне гетерогенную группу, что обусловлено различной локализацией разрыва в ДНК данного гена в сочетании с большим количеством различных генов-партнеров. Пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ традиционно относят к группе высокого риска, однако в отечественной и международной литературе имеются данные о различном прогностическом значении отдельных вариантов перестроек этого гена. Так, в нескольких исследованиях, включавших пациентов взрослого и детского возраста, было продемонстрировано, что более благоприятным прогнозом характеризуются ОМЛ с t(1;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLLT1* и t(9;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLLT3*. Тем не менее в других исследованиях данные результаты не были воспроизведены. Кроме того, в ряде исследований было показано, что прогноз выживаемости у пациентов в возрасте от 0 до 24 месяцев с *KMT2A*-позитивным острым лейкозом может зависеть не только от природы гена-партнера, но и от локализации точки разрыва в гене *KMT2A*, при этом наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется разрыв в интроне 11. Целью данной работы являлась оценка прогностического значения характера перестройки гена *KMT2A* при ОМЛ у детей. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По нашим данным, природа гена-партнера и локализация точки разрыва не оказывали значимого влияния на результаты терапии пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ по протоколу ОМЛ-MRD-2018, что может свидетельствовать о потенциальной целесообразности их стратификации в группу высокого риска вне зависимости от природы гена-партнера и локализации точки разрыва.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, ген *KMT2A*, ген-партнер, прогноз выживаемости

Лебедева С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-58-65

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.01.2025
Accepted 25.02.2025

The prognostic significance of partner genes and breakpoint locations in children with *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia

S.A. Lebedeva¹, I.I. Kalinina¹, Yu.V. Olshanskaya¹, A.N. Kazakova¹, V.A. Bankole¹, M.S. Vasileva¹, D.A. Venyov¹,
D.D. Baydildina¹, O.V. Aleinikova¹, A.V. Popa^{1,2}, A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹, E.A. Zerkalenkova¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Acute myeloid leukemia (AML) with *KMT2A* rearrangements is one of the most common AML subtypes in children. *KMT2A* rearrangements are extremely heterogeneous because of different breakpoint locations in the DNA of this gene in combination with a large number of various partner genes. Patients with *KMT2A*-rearranged AML are typically stratified into a high-risk group. However, there are reports of different prognostic significance of different rearrangements of this gene found both in Russian and international literature. For example, several studies including both adults and children suggested that AML with t(1;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLLT1* and t(9;11)(q21;q23.3)/*KMT2A::MLLT3* translocations had a more favorable prognosis. However, these findings failed to be reproduced in other studies. What is more, a number of studies stated that the prognosis of survival in patients aged 0–24 months affected by *KMT2A*-rearranged acute leukemia may depend not only on the partner gene but also on the location of a breakpoint in the *KMT2A* gene, while also saying that patients with a breakpoint in intron 11 have the worst prognosis. Here, we aimed to evaluate the prognostic significance of *KMT2A* rearrangements in children with AML. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of Russia. We concluded that specific partner gene and breakpoint location did not have any significant influence on treatment outcomes in children with *KMT2A*-rearranged AML who had been treated according to the AML-MRD-2018 protocol. These findings may indicate that such patients should be stratified into a high-risk group irrespective of the involved partner gene and breakpoint location.

Key words: acute myeloid leukemia, *KMT2A* gene, partner gene, prognosis of survival

Lebedeva S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-58-65

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу гемобластозов и составляет 15–20% всех острых лейкозов (ОЛ) у детей [1]. При стратификации пациентов на группы риска в дебюте ОМЛ на сегодняшний день учитывается ряд прогностически значимых молекулярных характеристик, в том числе наличие перестройки гена *KMT2A* (lysine methyltransferase 2A; ранее *MLL* – mixed lineage leukemia). Перестройки гена *KMT2A* составляют 20–25% всех случаев ОМЛ у детей и являются одним из наиболее частых генетических событий у данной группы пациентов [2, 3]. *KMT2A*-позитивный ОМЛ у детей характеризуется ранним возрастом и гиперлейкоцитозом на момент дебюта заболевания и ассоциирован с М4 (миеломнобластным) или М5 (монобластным) морфологическим вариантом по франко-американо-британской (French–American–British, FAB) классификации [4, 5].

Пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ традиционно относят к группе высокого риска: общая выживаемость (ОВ) у детей не превышает 65%, а бессобытийная выживаемость (БСВ), по данным различных авторов, составляет около 35–60% [6–9]. Тем не менее в литературе имеются данные о различном прогностическом значении отдельных транслокаций с участием *KMT2A*. Наиболее ярким примером является *t(9;11)/KMT2A::MLLT3*, согласно рекомендациям ELN (European Leukemia Net, Европейская сеть по изучению лейкозов), пациенты с данной перестройкой относятся к группе промежуточного риска [10]. При этом в 2 наиболее крупных исследованиях В. Balgobind и соавт. [7] и R. van Weelderen и соавт. [11], включавших большое число детей (756 и 1256 соответственно), показатели выживаемости у пациентов с *t(9;11)/KMT2A::MLLT3* значимо не отличались от других вариантов перестроек гена *KMT2A*. Также в литературе имеются противоречивые данные о прогностическом значении *t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11*: в исследовании В. Balgobind и соавт. 5-летняя ОВ у пациентов с данной перестройкой составила 100%, 5-летняя БСВ – $92 \pm 5\%$ [7], а в исследовании R. van Weelderen и соавт. показатели выживаемости у пациентов с *t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11* и *t(9;11)/KMT2A::MLLT3* значимо не различались [11].

Помимо природы гена-партнера на прогноз выживаемости у пациентов с *KMT2A*-позитивными ОЛ может влиять локализация точки разрыва в данном гене, при этом наиболее неблагоприятным прогнозом характеризуется разрыв в интроне 11 [12, 13]. Однако влияние локализации точки разрыва в гене *KMT2A* на прогноз выживаемости было продемонстрировано на смешанной когорте пациентов первых двух лет жизни с *KMT2A*-позитивным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и ОМЛ, и не изучалось у пациентов с ОМЛ старше 12 месяцев.

Целью данной работы являлась оценка влияния природы гена-партнера и локализации точки разрыва в гене *KMT2A* на прогноз ОВ у детей с *KMT2A*-позитивным ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В анализ были включены 119 пациентов детского возраста, которым проводилась первичная диагностика в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с июня 2018 г. по октябрь 2023 г. Соотношение мальчиков и девочек составило 62:57, средний возраст $5 \pm 0,5$ года, медиана возраста 2,4 года. Медиана времени наблюдения за выжившими составила 2,5 года. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Терапия

Все пациенты получали терапию согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018 (рисунки 1). Пациенты с *t(9;11)/KMT2A::MLLT3* с морфологией М5 по FAB-классификации или с *t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11* были стратифицированы в группу промежуточного риска, пациенты с другими вариантами перестроек гена *KMT2A* или *t(9;11)/KMT2A::MLLT3* без морфологии М5 – в группу высокого риска. Пациентам группы промежуточного риска в рамках протокола последовательно проводились блоки полихимиотерапии $AM_{42}E$, HAM, HAE, hAlda. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам промежуточной группы риска выполнялась в случае наличия родственного полностью совместимого донора либо при неоптимальном ответе на курс индукционной терапии $AM_{42}E$ (недостижение клинко-гематологической ремиссии) и первый курс постремиссионной терапии HAM (персистенция МОБ $> 10^{-3}$ (0,1%), определяемая методом проточной цитометрии). Всем пациентам группы высокого риска в рамках протокола показано проведение ТГСК. При достижении клинко-гематологической ремиссии после курса индукционной терапии $AM_{42}E$ пациентам проводились блоки полихимиотерапии HAM, FLA с последующей ТГСК. В случае недостижения клинко-гематологической ремиссии после курса индукционной терапии $AM_{42}E$ проводилась «терапия спасения»: блоки полихимиотерапии FLAlda, FLA с последующей ТГСК.

Цитогенетические и молекулярно-генетические методы

В рамках первичной диагностики всем пациентам было выполнено стандартное кариотипирование методом G-banding с описанием согласно Международной системе цитогенетической номенкла-

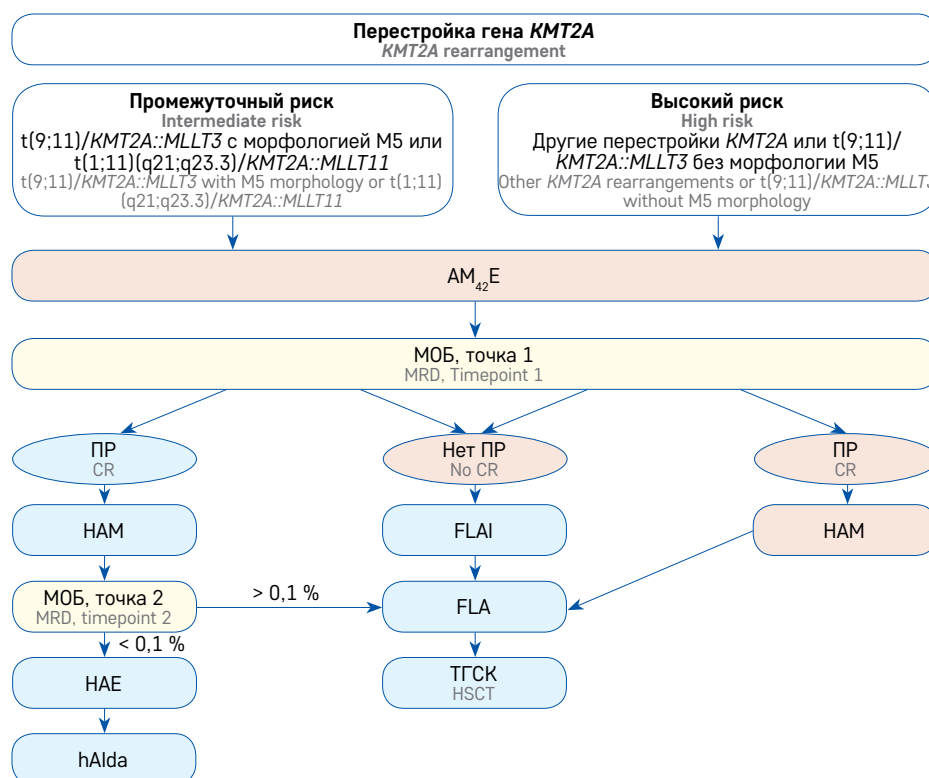
Рисунок 1

Терапия пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018.

МОБ – минимальная остаточная болезнь; ПР – полная ремиссия. AM₄₂E: цитарабин 100 мг/м² × 2 раза/сут, 7 дней, митоксантрон 14 мг/м²/сут, 3 дня, этопозид 100 мг/м²/сут, 3 дня; HAM: цитарабин 3000 мг/м² × 2 раза/сут, 3 дня, митоксантрон 10 мг/м²/сут, 3 дня; HAE: цитарабин 3000 мг/м² × 2 раза/сут, 3 дня, этопозид 125 мг/м²/сут, 4 дня; hAlda: цитарабин 1000 мг/м² × 2 раза/сут, 4 дня, идарубицин 10 мг/м²/сут, 3 дня; FLAlda: флударабин 30 мг/м²/сут, 5 дней, цитарабин 2000 мг/м²/сут, 5 дней, идарубицин 10 мг/м²/сут, 3 дня; FLA: флударабин 30 мг/м²/сут, 5 дней, цитарабин 2000 мг/м²/сут, 5 дней

Figure 1

Treatment of the patients with *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia (AML) according to the AML-MRD-2018 protocol
MRD – minimal residual disease. CR – complete remission; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation. AM₄₂E: cytarabine 100 mg/m² × 2 times a day for 7 days, mitoxantrone 14 mg/m²/day for 3 days, etoposide 100 mg/m²/day for 3 days; HAM: cytarabine 3000 mg/m² × 2 times a day for 3 days, mitoxantrone 10 mg/m²/day for 3 days; HAE: cytarabine 3000 mg/m² × 2 times a day for 3 days, etoposide 125 mg/m²/day for 4 days; hAlda: cytarabine 1000 mg/m² × 2 times a day for 4 days, idarubicin 10 mg/m²/day for 3 days; FLAlda: fludarabine 30 mg/m²/day for 5 days, cytarabine 2000 mg/m²/day for 5 days, idarubicin 10 mg/m²/day for 3 days; FLA: fludarabine 30 mg/m²/day for 5 days, cytarabine 2000 mg/m²/day for 5 days



туры хромосом человека, перестройки гена *KMT2A* подтверждали методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization) с коммерческими ДНК-зондами на разрыв хромосомного региона 11q23 Kreatech *KMT2A* breakapart (Leica, Нидерланды) либо для выявления химерных генов *KMT2A::AFF1*, *KMT2A::AFDN*, *KMT2A::MLLT3* (Leica, Нидерланды), *KMT2A::MLLT10* (CytoTest, США). Природу гена-партнера определяли методами мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией для выявления 8 основных генов-партнеров (*AFF1*, *MLLT3*, *MLLT1* [14], *MLLT10* [15], *AFDN* [16], *ELL* [17], *EPS15* [18], *MLLT6* [19]) и длинной инвертированной либо мультиплексной якорной ПЦР в случае редких перестроек гена *KMT2A*. Локализацию точек разрыва в ДНК гена *KMT2A* и гена-партнера определяли методом секвенирования по Сэнгеру, а также методом высокопроизводительного секвенирования с использованием реагентов NEBNext Ultra II DNA Library PrepKit либо Archer FusionPlex MyeloidKit. Анализ результатов мульти-

плексной якорной ПЦР проводили путем выравнивания результатов секвенирования нового поколения (next generation sequencing) на референсный геном человека с последующим поиском химерных транскриптов алгоритмом Arriba [20]. Точную локализацию точек разрыва гена *KMT2A* и гена-партнера в химерных транскриптах определяли с помощью программы парного выравнивания Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, версия 23. Кривые ОБ и БСВ были построены по методу Каплана–Майера. При расчете БСВ за события принимались клинико-гематологический рецидив любой локализации или МОБ-рецидив, прогрессия заболевания, первичная рефрактерность, летальный исход. Пациенты были цензурированы по дате последнего контакта. Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический

критерий log-rank. Кумулятивный риск развития рецидива (KPP) рассчитывали с помощью метода конкурирующих рисков. Все различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Молекулярно-генетическая характеристика

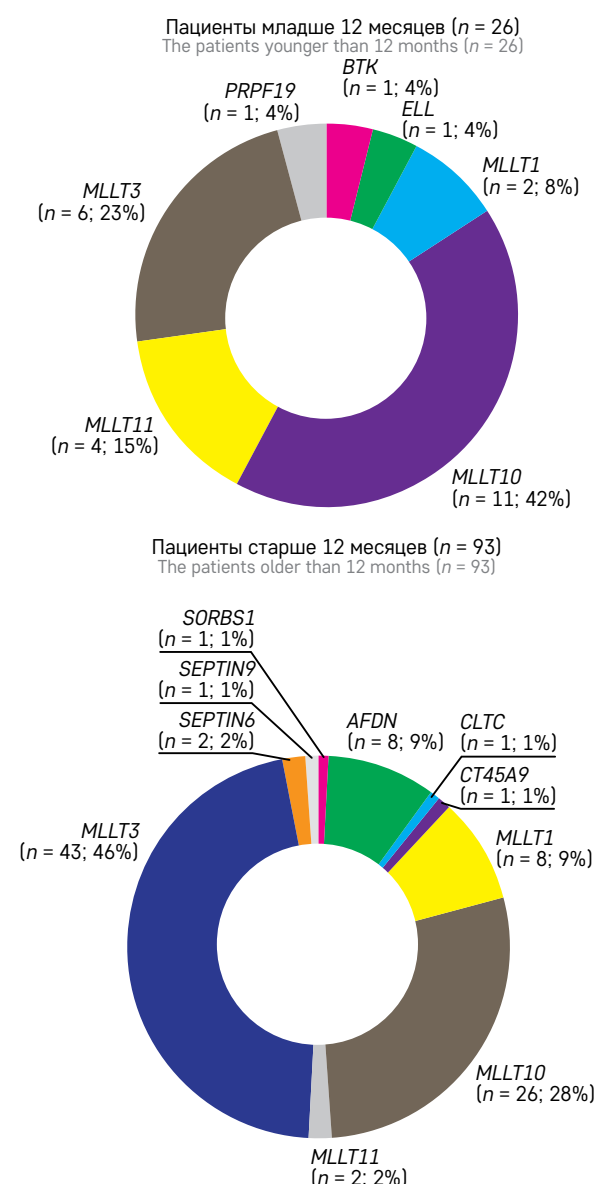
Частота встречаемости различных генов-партнеров в зависимости от возраста проиллюстрирована на рисунке 2. У пациентов первого года жизни наиболее частыми генами-партнерами являлись *MLLT10* ($n = 11$; 42%) и *MLLT3* ($n = 6$; 23%); у детей старше 12 месяцев перестройки с участием гена *MLLT3* наблюдались практически в половине случаев ($n = 43$; 46%), перестройки с участием гена

Рисунок 2

Распределение пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ по генам-партнерам в зависимости от возраста

Figure 2

The distribution of the patients with *KMT2A*-rearranged AML according to partner gene and age



MLLT10 являлись вторыми по частоте встречаемости ($n = 26$; 28%). В общей сложности частота встречаемости редких генов-партнеров у пациентов старше 12 месяцев составила 9,7% ($n = 9$), младше 12 месяцев – 27% ($n = 7$).

Локализация точки разрыва в ДНК гена *KMT2A* была определена у 113 пациентов (рисунк 3). Вне зависимости от возраста пациентов наиболее часто точка разрыва в ДНК гена *KMT2A* была локализована в интронах 9 и 10. У пациентов первого года жизни точка разрыва в интроне 11 была локализована в 16% случаев ($n = 4$), у детей старше 12 месяцев – в 18% ($n = 16$).

Прогностическое значение природы гена-партнера и локализации точки разрыва

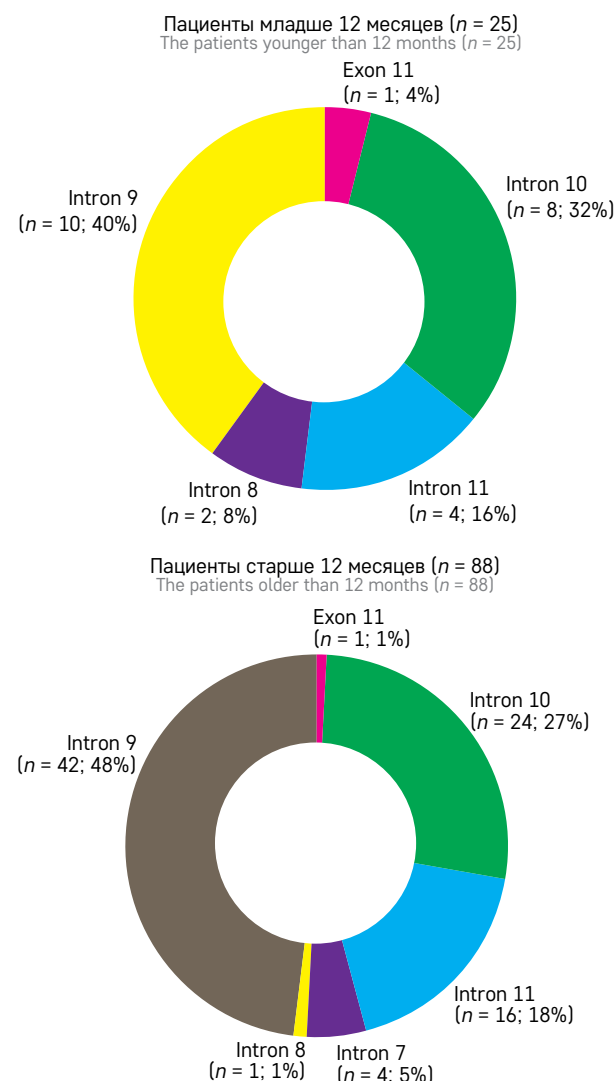
В проанализированной когорте наиболее низкие уровни 2,5-летней ОБ и БСВ ($56,2 \pm 9,3\%$ и

Рисунок 3

Распределение пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ по локализации точки разрыва в зависимости от возраста

Figure 3

The distribution of the patients with *KMT2A*-rearranged AML according to breakpoint location and age



35,7 ± 9% соответственно) наблюдались у пациентов с $t(10;11)/KMT2A::MLLT10$, а наиболее высокие (66,7 ± 15,7% и 55,6 ± 16,6% соответственно) – с $t(11;19)/KMT2A::MLLT1$, однако описанные различия не являлись статистически достоверными. Другие варианты перестроек гена *KMT2A* также статистически достоверно не различались между собой по показателям ОВ и БСВ (рисунок 4). Дополнительный прицельный анализ показателей выживаемости продемонстрировал, что у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ показатели ОВ и БСВ достоверно не отличались при сравнении с другими вариантами перестроек гена *KMT2A* (рисунок 5).

КРР через 2 года от достижения ПР в группах пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ и другими вариантами перестроек гена *KMT2A* не различался и

составил 0,38 (95% ДИ 0,23–0,54) и 0,38 (95% ДИ 0,24–0,51) соответственно (рисунок 6).

Локализация точки разрыва в проанализированной когорте также не оказывала достоверного влияния на прогноз ОВ и БСВ (рисунок 7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на достигнутые успехи в терапии ОЛ у детей, лечение ОМЛ по сей день остается трудной задачей. Согласно литературным данным, ОВ у пациентов детского возраста с *KMT2A*-позитивным ОМЛ не превышает 65%, а БСВ, по разным данным, составляет около 35–60% [6–9]. Наиболее неблагоприятными вариантами частых перестроек гена *KMT2A* являются $t(10;11)/KMT2A::MLLT10$ и $t(6;11)/$

Рисунок 4

Показатели 2,5-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов с *KMT2A*-позитивным ОМЛ в зависимости от природы гена-партнера

Figure 4

The 2.5-year overall (OS; A) and event-free (EFS; B) survival rates in the patients with *KMT2A*-rearranged AML according to partner gene

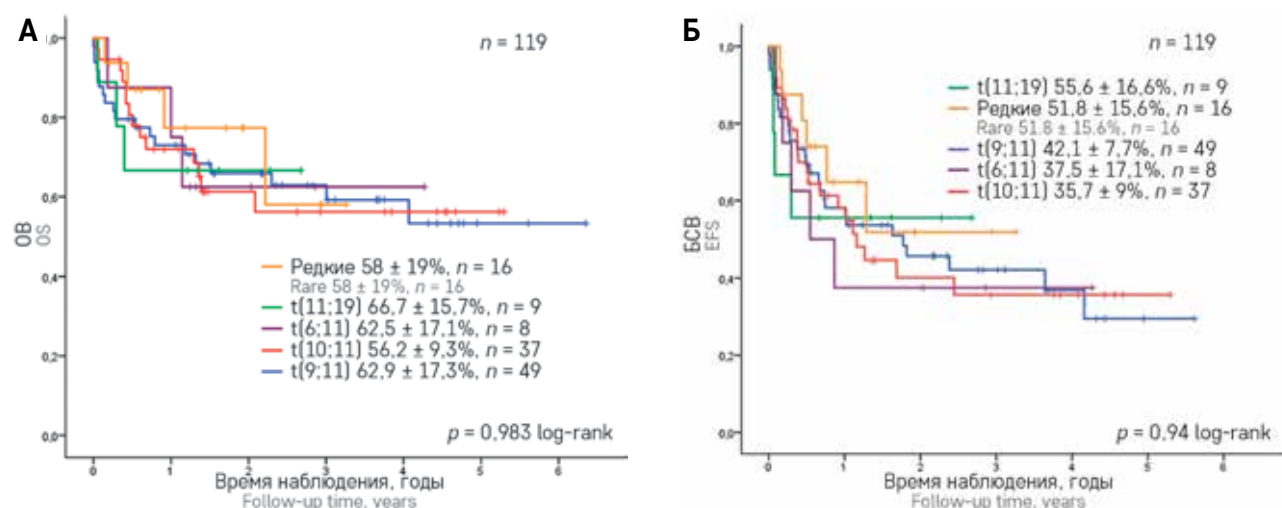


Рисунок 5

Показатели 2,5-летней ОВ (А) и БСВ (Б) у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ и другими перестройками гена *KMT2A*

Figure 5

The 2.5-year OS (A) and EFS (B) rates in the patients with $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ and other *KMT2A* rearrangements

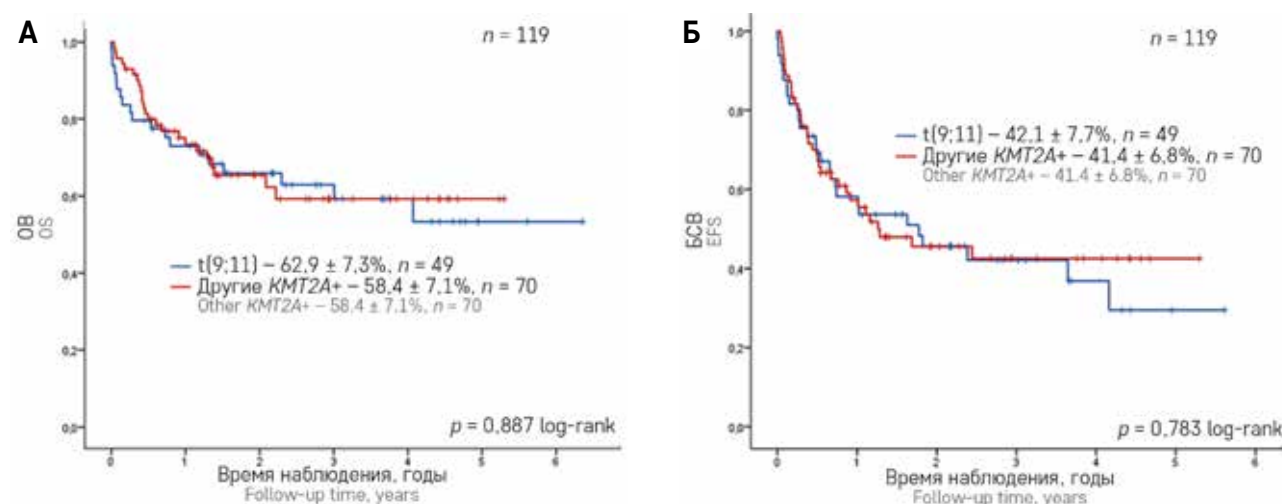


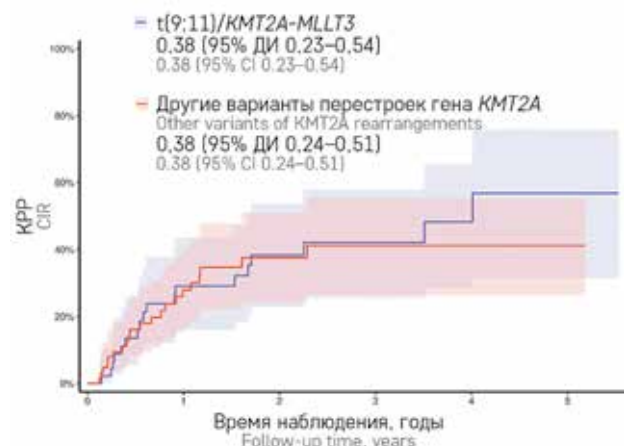
Рисунок 6

KPP у пациентов с $t(9;11)/KMT2A-MLLT3$ ($n = 45$) и другими перестройками гена $KMT2A$ ($n = 65$) через 2 года после достижения ПР
ДИ – доверительный интервал

Figure 6

The cumulative incidence of relapse (CIR) in the patients with $t(9;11)/KMT2A-MLLT3$ ($n = 45$) and other $KMT2A$ rearrangements ($n = 65$) after 2 years of CR

CI – confidence interval



$KMT2A::AFDN$ [2, 7], однако в литературе имеются данные о более благоприятном прогнозе некоторых перестроек гена $KMT2A$. Несмотря на описанное ранее благоприятное прогностическое значение $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ [21, 22], в ряде последующих кооперативных исследований показатели выживаемости значимо не отличались у пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ и другими вариантами перестроек гена $KMT2A$ [7, 11]. Данные литературы о прогностическом значении $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$ не менее противоречивы. Наибольшее число пациентов с перестройками гена $KMT2A$ были включены в упомянутые ранее исследования В. Balgobind и соавт. ($n = 756$) и R. van Weelderen и соавт. ($n = 1256$). В первом исследовании $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$ характеризовалась наиболее благоприятным прогнозом, однако в исследовании R. van Weelderen и соавт. показатели выживаемости у пациентов с $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$ и $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ значимо не различались. Важно отметить, что все вышеперечисленные исследования включали в себя сравнительно малое число пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ, в особенности с редкими вариантами перестроек данного гена. Необходимо также отметить, что кооперативные исследования объединяли в себе пациентов, получавших терапию по различным терапевтическим протоколам.

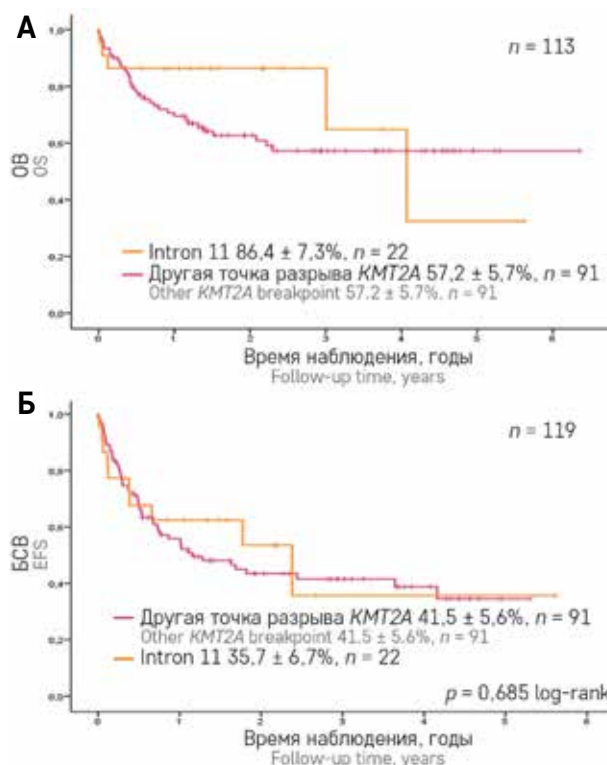
Помимо природы гена-партнера в ряде исследований было показано, что прогноз выживаемости у пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОЛ может зависеть от локализации точки разрыва в данном гене: известно, что у пациентов первого года жизни с $KMT2A$ -позитивным ОЛЛ локализация точки разрыва

Рисунок 7

Показатели 2,5-летней ОБ (А) и БСВ (Б) у пациентов с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ в зависимости от локализации точки разрыва

Figure 7

The 2.5-year OS (A) and EFS (Б) rates in the patients with $KMT2A$ -rearranged AML according to breakpoint location



в интроне 11 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [12, 13]. В исследовании Г.А. Цаура и соавт., включавшем 22 пациента первого года жизни с $KMT2A$ -позитивным ОМЛ, взаимосвязи между локализацией точки разрыва в гене $KMT2A$ и прогнозом не было выявлено. Тем не менее прогностическое значение локализации точки разрыва в гене $KMT2A$ у пациентов с ОМЛ старшего возраста остается неизвестным.

В нашем исследовании показатели 2,5-летней ОБ и БСВ у пациентов с различными вариантами перестроек гена $KMT2A$ достоверно не различались. При дополнительном сравнении показателей 2,5-летней ОБ и БСВ в группах пациентов с $t(9;11)/KMT2A::MLLT3$ и другими вариантами перестроек гена $KMT2A$ достоверные различия также не были получены. Более того, обе группы пациентов характеризовались одинаковым KPP через 2 года от достижения ПР. По нашему мнению, данные результаты могут свидетельствовать о том, что $t(9;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT3$, по всей видимости, нецелесообразно относить к группе промежуточного прогноза. Достоверная оценка прогностического значения $t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A::MLLT11$ была затруднена в силу редкости данной перестройки и, соответственно, малого числа пациентов ($n = 6$; 5%).

Локализация точки разрыва в интроне 11 в нашем исследовании также не оказывала значимого влияния на прогноз ОБ и БСВ в сравнении с другими локализациями. Тем не менее важно отметить, что локализация точки разрыва в интроне 11 гена *KMT2A* при ОМЛ встречается достаточно редко (общая частота в проанализированной когорте 17,7%) в сравнении с *KMT2A*-позитивным ОЛЛ, что затрудняет статистическую оценку достоверности наблюдаемых различий в выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с *KMT2A*-позитивным ОМЛ представляют собой отдельную молекулярно-генетически гетерогенную группу. Наиболее частыми вариантами перестроек среди пациентов детского возраста являются *t(10;11)/KMT2A::MLLT10* и *t(9;11)/KMT2A::MLLT3*, однако встречаются и редкие варианты, с единичными описаниями в литературе. На сегодняшний день нет единого мнения о влиянии характера перестройки гена *KMT2A* на прогноз ОБ и БСВ у пациентов детского возраста с ОМЛ. По нашим данным, достоверных различий в результатах терапии ОМЛ с различными вариантами перестроек гена *KMT2A* по протоколу ОМЛ-MRD-2018 не наблюдается, что может свидетельствовать о потенциальной целесо-

образности стратификации пациентов с перестройками гена *KMT2A* в группу пациентов высокого риска вне зависимости от природы гена-партнера и локализации точки разрыва.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам отдела биостатистики Центра им. Дмитрия Рогачева К.А. Воронину и А.В. Процветкиной.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Lebedeva S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-1726>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

Bankole V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>

Vasileva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9335-5286>

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Zerkalenskaya E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>

Литература / References

- de Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. *J Clin Med* 2015; 4 (1): 127–49.
- Conneely S., Stevens A. Acute myeloid leukemia in children: emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2021; 23 (2): 1–13.
- Meyer C., Larghero P., Almeida Lopes B., Burmeister T., Gröger D., Sutton R., et al. The *KMT2A* recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 2023; 37 (5): 988–1005.
- Sorensen P.H., Chen C.S., Smith F.O., Arthur D.C., Domer P.H., Bernstein I.D., et al. Molecular rearrangements of the *MLL* gene are present in most cases of infant acute myeloid leukemia and are strongly correlated with monocytic or myelomonocytic phenotypes. *J Clin Invest* 1994; 93 (1): 429–37.
- Webb D.K., Harrison G., Stevens R.F., Gibson B.G., Hann I.M., Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98 (6): 1714–20.
- Harrison C.O., Hills R.K., Moorman A.V., Grimwade D.J., Hann I., Webb D.K.H., et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2674–81.
- Balgobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T.A., Auvrignon A., et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/*MLL*-rearranged acute myeloid leukemia: Results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114 (12): 2489–96.
- Coenen E.A., Raimondi S.C., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T.A., Auvrignon A., et al. Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 *de novo* pediatric 11q23/*MLL*-rearranged AML patients: results of an international study. *Blood* 2011; 117 (26): 7102–11.

9. Pollard J.A., Guest E., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Loken M.R., Brodersen L.E., et al. Gemtuzumab Ozogamicin improves event-free survival and reduces relapse in pediatric *KMT2A*-rearranged AML: results from the phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2021; 39 (28): 3149–60.
10. Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–77.
11. van Weelderen R.E., Harrison C.J., Klein K., Jiang Y., Abrahamsson J., Alonzo T., et al. Optimized cytogenetic risk-group stratification of *KMT2A*-rearranged pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2024; 8 (12): 3200–13.
12. Emerenciano M., Meyer C., Mansur M.B., Marschalek R., Pombo-de-Oliveira M.S. The distribution of *MLL* breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia. *Br J Haematol* 2013; 161 (2): 224–36.
13. Цаур Г.А., Мейер К., Ригер Т.О., Кустанович А.М., Флейшман Е.В., Ольшанская Ю.В. и др. Острые лейкозы у детей первого года жизни: прогностическое значение локализации точки разрыва в ДНК гена *MLL*. *Клиническая онкогематология* 2016; 9 (1): 22–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-22-29 [Tsaur G.A., Meyer C., Riger T.O., Kustanovich A.M., Fleischman E.V., Ol'shanskaya Yu.V., et al. Relation between Genomic DNA Breakpoints in *MLL* Gene and Treatment Outcome in Infants with Acute Leukemia. *Clinical Oncohematology* 2016; 9 (1): 22–9. (In Russ).].
14. Jansen M.W., van der Velden V.H., van Dongen J.J. Efficient and easy detection of *MLL-AF4*, *MLL-AF9* and *MLL-ENL* fusion gene transcripts by multiplex real-time quantitative RT-PCR in TaqMan and LightCycler. *Leukemia* 2005; 19 (11): 2016–8.
15. Zerkalenskova E., Lebedeva S., Kazakova A., Tsaur G., Starichkova Y., Timofeeva N., et al. Acute myeloid leukemia with t(10;11)(p11-12;q23.3): Results of Russian Pediatric AML registration study. *Int J Lab Hematol* 2019; 41 (2): 287–92.
16. Prasad R., Gu Y., Alder H., Nakamura T., Canaani O., Saito H., et al. Cloning of the *ALL-1* fusion partner, the *AF-6* gene, involved in acute myeloid leukemias with the t(6;11) chromosome translocation. *Cancer Res* 1993; 53 (23): 5624–8.
17. Mitani K., Kanda Y., Ogawa S., Tanaka T., Inazawa J., Yazaki Y., Hirai H. Cloning of several species of *MLL/MEN* chimeric cDNAs in myeloid leukemia with t(11;19)(q23;p13.1) translocation. *Blood* 1995; 85 (8): 2017–24.
18. Burmeister T., Meyer C., Gröger D., Hofmann J., Marschalek R. Evidence-based RT-PCR methods for the detection of the 8 most common *MLL* aberrations in acute leukemias. *Leuk Res* 2015; 39 (2): 242–7.
19. Suzukawa K., Shimizu S., Nemoto N., Takei N., Taki T., Nagasawa T. Identification of a chromosomal breakpoint and detection of a novel form of an *MLL-AF17* fusion transcript in acute monocytic leukemia with t(11;17)(q23;q21). *Int J Hematol* 2005; 82 (1): 38–41.
20. Uhrig S., Ellermann J., Walther T., Burkhardt P., Fröhlich M., Hutter B., et al. Accurate and efficient detection of gene fusions from RNA sequencing data. *Genome Res* 2021; 31 (3): 448–60.
21. Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X., Srivastava D.K., Razzouk B.I., Shurtleff S.A., et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20 (9): 2302–9.
22. Martinez-Climent J.A., Espinosa R. 3rd, Thirman M.J., Le Beau M.M., Rowley J.D. Abnormalities of chromosome band 11q23 and the *MLL* gene in pediatric myelomonocytic and monoblastic leukemias. Identification of the t(9;11) as an indicator of long survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17 (4): 277–83.