

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-167-174

# Острый миелоидный лейкоз с транслокациями, вовлекающими ген *KMT2A*, у близнецов как модель для исследования лейкемогенеза: описание клинических случаев и генетические характеристики

З.З. Аскерова<sup>1</sup>, И.И. Калинина<sup>1</sup>, Е.А. Зеркаленкова<sup>1</sup>, К.С. Исакова<sup>1</sup>, Д.А. Венёв<sup>1</sup>, У.Н. Петрова<sup>1</sup>, Д.Д. Байдильдина<sup>1</sup>, Д.Н. Балашов<sup>1</sup>, Г.О. Бронин<sup>2</sup>, И.Я. Томилин<sup>2</sup>, М.В. Натрусова<sup>2</sup>, М.В. Гаськова<sup>1</sup>, О.И. Солдаткина<sup>1</sup>, Ю.В. Ольшанская<sup>1</sup>, А.Н. Казакова<sup>1</sup>, А.М. Попов<sup>1</sup>, С.А. Кашпор<sup>1</sup>, М.Э. Дубровина<sup>1</sup>, Т.В. Конюхова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Семейные случаи острых лейкозов у детей встречаются очень редко и главным образом описаны в рамках генетически детерминированных синдромов предрасположенности (мутации в генах *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *CEBPA*), которые хорошо охарактеризованы за последние 15 лет. Лейкозы у близнецов встречаются еще реже и представляют особый интерес с точки зрения изучения закономерностей лейкемогенеза и эволюции лейкоэмических субклонов. В данной работе мы приводим описание трех пар близнецов с различными сценариями развития/неразвития острого лейкоза: в одной паре *KMT2A*-г-ассоциированный лейкоз был диагностирован одновременно, в двух других второй ребенок остается здоровым, несмотря на развитие *KMT2A*-г-ассоциированного лейкоза у близнеца. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз, близнецы, дети,  $t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLL11$ ,  $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A::AFDN$ ,  $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$ , ген *KMT2A*, конкордантность, дискордантность

Аскерова З.З. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 167–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-167-174

## Acute myeloid leukemia with translocations involving the *KMT2A* gene in twins as a model for the study of leukemogenesis: clinical case reports and genetic characteristics

Z.Z. Askerova<sup>1</sup>, I.I. Kalinina<sup>1</sup>, E.A. Zerkalenkova<sup>1</sup>, K.S. Isakova<sup>1</sup>, D.A. Venyov<sup>1</sup>, U.N. Petrova<sup>1</sup>, D.D. Baydildina<sup>1</sup>, D.N. Balashov<sup>1</sup>, G.O. Bronin<sup>2</sup>, I.Ya. Tomilin<sup>2</sup>, M.V. Natrusova<sup>2</sup>, M.V. Gaskova<sup>1</sup>, O.I. Soldatkina<sup>1</sup>, Yu.V. Olshanskaya<sup>1</sup>, A.N. Kazakova<sup>1</sup>, A.M. Popov<sup>1</sup>, S.A. Kashpor<sup>1</sup>, M.E. Dubrovina<sup>1</sup>, T.V. Konyukhova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Morozov Children's Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

Familial cases of acute leukemia in children are very rare and are mainly reported in cases of genetically determined predisposition syndromes (mutations in the *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *CEBPA* genes) which have been well characterized in the last 15 years. In twins, leukemia is even more rare and is of particular interest for the study of leukemogenesis patterns and evolution of leukemic subclones. Here, we report about three pairs of twins: in one pair, *KMT2A*-r-leukemia was diagnosed simultaneously, while in the other two cases the second child remained healthy despite the development of *KMT2A*-r-leukemia in their twin. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** acute leukemia, acute myeloid leukemia, twins, children,  $t(1;11)(q21;q23)/KMT2A::MLL11$ ,  $t(6;11)(q27;q23)/KMT2A::AFDN$ ,  $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$ , *KMT2A* gene, concordance, discordance

Askerova Z.Z., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 167–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-167-174

Острые лейкозы (ОЛ) – самые распространенные онкологические заболевания в педиатрической популяции: на них приходится треть всех злокачественных новообразований у детей [1]. В последние десятилетия расшифрованы многие

принципиально значимые механизмы лейкемогенеза, показана роль генетических aberrаций, вызывающих блок дифференцировки и стимуляцию пролиферации злокачественных аналогов нормального лимфо- и миелопоэза. Уникальной моделью для изучения

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.01.2025  
Принята к печати 20.02.2025



EDN: KWOSCW

### Контактная информация:

Аскерова Захра Зауровна, врач-гематолог стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: azzi19.99@mail.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.01.2025

Accepted 20.02.2025

### Correspondence:

Zakhra Z. Askerova, a hematologist at the Inpatient Facility for Short-Term Treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia  
E-mail: azzi19.99@mail.ru

последних являются ОЛ у близнецов. На сегодняшний день существует не так много исследований, посвященных этой проблеме, поскольку только 3% родов приходится на рождение близнецов. При этом более чем в 70% всех случаев рождаются дизиготные близнецы, тогда как монозиготные пары составляют лишь 30% [2], хотя использование вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение, увеличивает вероятность развития монозиготных пар близнецов.

Развитие ОЛ у близнецов может быть как конкордантным, так и дискордантным. Дебют лейкоза при первом варианте происходит у монозиготных близнецов одновременно или с небольшой разницей во времени, а клинические признаки, морфологическая картина и цитогенетические/молекулярно-генетические характеристики являются идентичными. В случае же дискордантных лейкозов, развивающихся чаще у дизиготных близнецов, болезнь сначала возникает только у одного ребенка.

Согласно имеющимся представлениям, развитию конкордантного ОЛ может способствовать общая плацента монозиготных близнецов. При монозиготной монохориальной беременности существует риск внутривисцеральных сосудистых связей, обуславливающих обмен клетками крови в двойне [2]. В частности, еще в 1962 г. I.J. Wolman выдвинул предположение, что лейкоз может возникнуть у одного близнеца внутриутробно и передаться другому через общий сосудистый кровоток [3]. Другими словами, согласно этой теории, предлейкемические клетки, образовавшись у одного из эмбрионов в монохориальной двойне, через анастомозы в плаценте попадают в кровоток второго. Гипотеза была спорной и длительное время не рассматривалась серьезно. Тем не менее позднее исследования в данной области возобновились и был сделан вывод, что для развития конкордантного лейкоза у близнецов, как правило, необходимо два «удара»: первое генетическое изменение возникает в утробе матери и передается клеткам крови обоих близнецов через их общее кровоснабжение, второе изменение происходит после рождения. Отсутствие же второго «удара» у одного из детей обуславливает дискордантный характер ОЛ [4].

Кроме того, согласно исследованиям, риск конкордантности тем выше, чем меньше возраст ребенка на момент установления диагноза. Так, при развитии ОЛ у одного из монозиготных близнецов в младенчестве вероятность его возникновения у второго ребенка может достигать 100%. В возрасте от 1 года до 7 лет этот показатель снижается до 10%. Минимальный же риск наблюдается при дебюте лейкоза у одного из близнецов в возрасте старше 15 лет [5–8].

Наиболее распространенной транслокацией хромосом при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) является (12;21), приводящая к образованию химерного гена *ETV6::RUNX1*. Интересно то, что при дополнительном исследовании данной транслокации у монозиготной двойни было подтверждено ее пренатальное происхождение и последующее внутривисцеральное метастазирование клональной популяции к другому близнецу через общие сосудистые анастомозы. В качестве доказательства были выдвинуты результаты секвенирования, выявившие идентичную последовательность нуклеотидов вблизи точки разрыва химерного гена *ETV6::RUNX1* (уникальные точки разрыва в генах с образованием идентичного на 100% химерного гена *ETV6::RUNX1*) близнецов, демонстрирующую общность происхождения. Клональная идентичность была дополнительно подтверждена тем, что лейкозные клетки у двух близнецов имели идентичную последовательность реаранжированного гена тяжелой цепи иммуноглобулина (*IGH*) [9]. Кроме того, пренатальное происхождение ОЛЛ было доказано аналогичным образом на примере монозиготной пары, развившей *ETV6::RUNX1*-ассоциированный ОЛЛ с разницей в 8 лет. В другом исследовании были представлены результаты изучения карточек Гатри пары монозиготных близнецов с ОЛ. В возрасте 4 лет им был установлен диагноз *ETV6::RUNX1*-ассоциированного ОЛЛ, а при дообследовании химерный транскрипт был выявлен в образцах периферической крови, взятой в период новорожденности [9].

Другой распространенной при ОЛ генетической аномалией является перестройка гена *KMT2A*. В изученных случаях *KMT2A*-г-ассоциированный ОЛ у монозиготных близнецов младше 18 месяцев был представлен иммуновариантом про-В-клеточного ОЛЛ с конкордантностью до 100%. У близнецов же в возрасте от 2 до 15 лет уровень конкордантности *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛЛ был значительно ниже и составлял около 15%. Исходя из приведенных возрастных различий в конкордантности, исследователи пришли к выводу, что ОЛЛ у младенцев с огромной вероятностью имеет внутриутробное происхождение, тогда как у детей старшего возраста заболевание, как правило, возникает постнатально [10].

Одним из относительно недавно охарактеризованных генетических нарушений, связанных с развитием острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), являются мутации в гене *CEBPA* [11, 12]. M. Debeljak и соавт. был продемонстрирован случай ОМЛ, ассоциированного с мутацией в гене *CEBPA*, со значительной разницей в сроках манифестации заболевания у монозиготных близнецов. У одного из них ОЛ развился в возрасте 21 месяца, тогда как у другого – в 15 лет. Причем при дообследовании было обна-

ружено, что оба близнеца имеют идентичные соматические мутации, вероятно, с внутриутробным происхождением [13]. Очевидно, что такой временной интервал свидетельствует о том, что мутация *CEBPA* предрасполагает к развитию ОМЛ, не являясь при этом достаточным событием.

Примерно 20% всех ОМЛ связаны с перестройками в гене *KMT2A* [14]. Так, в одной из работ был представлен случай *KMT2A*-г-конкордантного ОМЛ у монозиготных близнецов. Дебют заболевания произошел в 17 месяцев, а разница в сроках верификации болезни составила 7 дней: сначала ОЛ был выявлен у одного ребенка с клиническими проявлениями, а при дообследовании – у другого с бессимптомным течением [15]. В другой работе был описан *KMT2A*-г-конкордантный острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) у монозиготных близнецов. У одного из близнецов был диагностирован ОМКЛ с перестройкой гена *KMT2A* и моносомией хромосомы 7 в возрасте 2 лет. Спустя 4 мес у второго ребенка также развился ОМКЛ с перестройкой гена *KMT2A*, но без моносомии хромосомы 7. Было проведено тщательное генетическое тестирование, в том числе полноэкзомное секвенирование, подтвердившее возможность метасинхронного появления ОМКЛ, связанного с внутриутробной передачей [14].

Таким образом, анализ различных молекулярных маркеров предоставил доказательства в пользу того, что конкордантные ОЛ у близнецов имеют общее клональное происхождение, а предполагаемая причина возникновения заболевания заключается в наличии внутриутробно приобретенного лейкоэмического клона, который первоначально возникает у одного близнеца и затем метастазирует к другому через плаценту. Однако в ряде случаев инициирующие мутации обнаруживаются у обоих детей, тогда как манифестация заболевания происходит лишь у одного из них. Например, большинство случаев ОЛЛ с *ETV6::RUNX1* имеют пренатальное происхождение. Однако *ETV6::RUNX1* лишь инициирует развитие лейкоза, но сам по себе недостаточен для развития болезни – требуются дополнительные генетические изменения. Это подтверждается тем, что *ETV6::RUNX1* не вызывает лейкоз в лабораторных моделях *in vitro* и в экспериментах на животных. Кроме того, по результатам ретроспективного исследования пуповинной крови 600 новорожденных частота образования химерного гена *ETV6::RUNX1* в 100 раз превышала общую частоту клинически диагностированного *ETV6::RUNX1*-ассоциированного ОЛЛ. Таким образом, химерный ген *ETV6::RUNX1* может персистировать, оставаясь клинически «молчаливым» в отсутствие дополнительных постнатальных генетических изменений, например делеции 12p. Последняя является вторичным по отношению к *ETV6::RUNX1* событием.

В пользу этого есть убедительные доказательства как у одноплодных пациентов, так и у близнецов (субклональный характер делеции 12p) [4, 9]. Другой возможной причиной дискордантного развития ОЛ у близнецов является постнатальное возникновение инициирующих генетических событий.

В отличие от *ETV6::RUNX1*-ассоциированного ОЛЛ конкордантность *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛ у младенцев очень высока. Последнее, вероятно, связано с тем, что реаранжированный ген *KMT2A* оказывает мощное дерегулирующее воздействие на экспрессию различных генов, в частности транскрипционных факторов раннего развития *HOX/Meis* [16]. Как следствие, эти лейкозы для развития и клинической манифестации не требуют (или требуют очень мало) дополнительных генетических событий, имеют короткий латентный период и дебютируют конкордантно в очень раннем возрасте [17, 18]. Дискордантных вариантов *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛ на сегодняшний день известно не так много. Они связаны, как правило, либо с раздельным кровотоком и невозможностью внутриплацентарного метастазирования предлейкемических клеток у близнецов с дихориальной плацентой, либо с постнатальным развитием перестройки гена *KMT2A* [4].

Таким образом, для инициации лейкогенеза в случае большинства драйверных транслокаций (например, *ETV6::RUNX1*), как следует из теории Кнудсона, требуется развитие двух последовательных генетических событий. Исключение обычно составляют перестройки гена *KMT2A*, которые могут приводить к развитию заболевания самостоятельно. В данной работе мы приводим описание трех пар близнецов с различными сценариями развития/неразвития ОЛ.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

### Клинический случай №1

Пациентки К. и Т., 6 месяцев, с диагнозом: ОМЛ, М4-вариант с эозинофилией, t(1;11)(q21;q23)/*KMT2A::MLLT11*. Статус центральной нервной системы (ЦНС) 0.

Из анамнеза: монозиготные монохориальные близнецы. Семейный анамнез по онкологическим и гематологическим заболеваниям неотягощен. Сиблинг – брат 2020 г. р., здоров (HLA-неидентичен).

Дебют заболевания в марте 2023 г., в возрасте 6 месяцев, у К., первой из двойни. При дообследовании по поводу стойкого фебрилитета в гемограмме обнаружены: лейкоцитоз до  $47 \times 10^9/\text{л}$ , бластоз до

24%, гемоглобин 77 г/л, тромбоциты  $118 \times 10^9$ /л. По данным миелограммы – бластные клетки 82% с резко положительной реакцией на миелопероксидазу. С учетом имеющихся изменений и развития фебрилитета было проведено обследование второго ребенка (монохориального близнеца). По данным гемограммы у близнеца обнаружены: лейкоцитоз до  $14,67 \times 10^9$ /л, бласты 0%, гемоглобин 97 г/л, тромбоциты  $220 \times 10^9$ /л. Несмотря на отсутствие лейкоцитарных бластов в периферической крови, была проведена костномозговая пункция с оценкой миелограммы, по результатам которой выявлена картина, аналогичная таковой у близнеца.

В апреле 2023 г. обе пациентки были госпитализированы в отделение детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В миелограмме при дообследовании: оба пунктата тотально инфильтрированы анаплазированными бластными клетками (78,5% у К., 84,5% у Т). Результаты цитохимических исследований: реакция на миелопероксидазу положительная в большинстве бластных клеток, реакция на липиды (с суданом черным Б) ярко положительная в большинстве бластных клеток. Реакция на неспецифическую  $\alpha$ -нафтилацетат-эстеразу выявляется в большинстве бластных клеток, частично ингибируется NaF. Таким образом, картина пунктата костного мозга соответствовала ОМЛ, М4-варианту с эозинофилией. При иммунофенотипировании костного мозга – идентичный иммунофенотип бластной популяции у обеих пациенток (CD4<sup>+</sup>, CD11a<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD15<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, CD64<sup>+</sup>, CD99<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup>, CD123<sup>+</sup>, CD371<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, MPO<sup>+</sup>, Lysozyme<sup>+</sup>), соответствующий ОМЛ. При стандартном кариотипировании у пациентки Т. обнаружен клон с t(1;11)(q21;q23). У пациентки К. обнаружен основной клон с t(1;11)(q21;q23) и субклон с дополнительной несбалансированной перестройкой между хромосомами 2 и 5 (der(2)t(2;5)). У обеих пациенток методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) перестройка гена *KMT2A* подтверждена, мутации в генах *NPM1*, *FLT3-TKD* не обнаружены, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена экспрессия химерного гена *KMT2A::MLL11*. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру (рисунки А, Б). В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены.

После верификации диагноза была начата терапия для группы промежуточного риска по протоколу ОМЛ-MRD-2018 [20].

Была проведена индукция в режиме AM<sub>42</sub>E. На 42-е сутки от начала индукции на фоне полного восстановления гемопоэза выполнено контрольное обследование. В миелограмме: 5% бластов по точкам у К. и 3% – у Т. Величина минимальной остаточной

болезни (МОБ), определенной методом проточной цитометрии, составила 0,379% у К. и 0,189% у Т. В ликворограмме цитоз 0, бласты не выявлены. Таким образом, была констатирована первая клинико-гематологическая МОБ-положительная ремиссия.

С учетом достижения ремиссии после курса индукции следующим блоком терапии пациенткам была проведена консолидация 1 в режиме HAM30. По данным контрольного обследования после курса полихимиотерапии сохранялась первая клинико-гематологическая ремиссия и отмечалось снижение МОБ ниже 0,1%: до 0,004% у К. и 0,006% у Т.

Поскольку после первого курса консолидации отмечалось снижение МОБ ниже 0,1%, в соответствии с протоколом ОМЛ-MRD-2018 терапия была продолжена в группе промежуточного риска: пациенткам были проведены еще 2 курса терапии высокими дозами (HD) цитарабина (AraC) с этопозидом и HD AraC с идарубицином.

При контрольном обследовании после 2 блоков консолидации сохранялась клинико-гематологическая ремиссия и был констатирован МОБ-негативный статус.

На момент написания статьи продолжительность первой ремиссии составляет 20 мес.

### Клинический случай №2

Пациент Г., 4 года, с диагнозом: ОМЛ, М5а-вариант, t(6;11)(q27;q23)/*KMT2A::AFDN*. ЦНС-статус 0. Группа высокого риска.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, первых родов (первая беременность – медикаментозный аборт), первый из диамниотической дихориальной двойни. Семейный анамнез неотягощен. Второй ребенок из двойни здоров (HLA-идентичен).

Дебют заболевания в мае 2014 г., в возрасте 4 лет, в виде фебрилитета, боли в ногах, слабости. При дообследовании по месту жительства в гемограмме: лейкоциты  $80 \times 10^9$ /л, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты  $98 \times 10^9$ /л, недифференцированные бластные клетки 79%. В связи с подозрением на ОЛ госпитализирован в отделение детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам дообследования в гемограмме: лейкоциты  $15,9 \times 10^9$ /л, гемоглобин 78 г/л, тромбоциты  $144 \times 10^9$ /л, бласты 31%, миелоциты 3%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 6%, лимфоциты 32%, эозинофилы 2%, моноциты 25%. В миелограмме: тотальная инфильтрация анаплазированными бластными клетками, имеющими морфологические признаки миелоидной линии дифференцировки. В единичных бластных клетках выявляются азурофильная зернистость и палочки Ауэра. Таким образом, картина пунктата

костного мозга соответствовала ОМЛ, М5а-варианту. Иммунофенотипирование костного мозга выявило 62% опухолевых клеток, представленных 2 популяциями: миелоидными бластными клетками, экспрессирующими маркеры ранних гемопоэтических предшественников, а также более зрелыми клетками с миеломоноцитарной дифференцировкой. При стандартном кариотипировании обнаружен клон с  $t(6;11)(q27;q23)$ . При исследовании методом FISH подтверждена перестройка гена *KMT2A*. Методом ПЦР обнаружена экспрессия химерного транскрипта *KMT2A::AFDN*. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру (рисунков В). В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены.

После верификации диагноза была начата терапия по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для группы высокого риска [21].

Проведен курс индукции в режиме интенсивного тайминга: АгаС в стандартной дозе + даунорубин + этопозид – HD АгаС + митоксантрон. По результатам контрольного обследования после индукции было констатировано первично-рефрактерное течение лейкоза. В миелограмме: недифференцированные бластные клетки – 3 и 14,5% по точкам. Сохраняется популяция лейкоэмических клеток с чертами моноцитарной линии, промоноциты и моноциты 44%. При исследовании методом FISH фракции выделенных мононуклеаров при подсчете 200 ядер перестройка гена *KMT2A* определяется в 5. В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены.

В качестве терапии «спасения» пациенту проведен курс HD АгаС + флударабин + идарубин (FLAI).

На 41-е сутки от окончания FLAI проведено контрольное обследование и констатирована первая клиничко-гематологическая ремиссия, пациенту была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-идентичного близнеца с миелоаблативным кондиционированием тресульфаном, мелфаланом и флударабином. При исследовании методом ПЦР в костном мозге донора экспрессии *KMT2A::AFDN* не обнаружено.

Спустя год после ТГСК был констатирован первый поздний молекулярный рецидив лейкоза: в миелограмме менее 5% бластных клеток, в то время как по данным иммунофенотипирования костного мозга опухолевая популяция составила 0,11%. Пациенту проведена химиотерапия HD АгаС + вориностат + бортезомиб с достижением второй клиничко-гематологической МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением немиелоаблативного кондиционирования флударабином, тимоглобулином, тиотепой, циклофосфамидом и выполнена миелоинфузия от гаплоидентичного донора (матери) с введением

циклофосфамида на +3-е и +4-е сутки. Были зарегистрированы первичное неприживание трансплантата и молекулярный рецидив ОМЛ. В дальнейшем пациент получил 2 курса терапии 5-азациитидином, бортезомибом и вориностатом и, учитывая глубокую аплазию кроветворения, неманипулированные гемопоэтические клетки периферической крови, стимулированные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, от брата-близнеца. Восстановление лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков гемопоэза было зафиксировано на +14-е сутки от ТГСК.

При контрольном исследовании бластная популяция составила менее 5%, при иммунофенотипировании и молекулярно-генетическом исследовании костного мозга МОБ не обнаружена. Таким образом, была констатирована клиничко-гематологическая МОБ-негативная ремиссия.

При динамическом наблюдении у пациента сохраняется статус ремиссии на протяжении 8 лет, брат-близнец также здоров.

### Клинический случай №3

Пациент С., 1 год 3 месяца, с диагнозом: ОМЛ, М2-вариант,  $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$ . Миелоидная саркома подвздошной, нисходящей и сигмовидной кишок. ЦНС-статус 0.

Из анамнеза жизни: ребенок от третьей беременности, третьих родов, первый из монохориальной двойни. Течение беременности на фоне угрозы прерывания. Роды преждевременные, на сроке 32 нед, оперативные. Наследственностьотягощена по онкологическим заболеваниям (у дедушки по линии отца рак легких).

Заболевание дебютировало с появления пальпируемого образования в правом мезогастрии в возрасте 1 года 3 месяцев. По результатам гистологического исследования пальпируемого образования брюшной полости гистологическая картина соответствовала миелоидной саркоме. При госпитализации при объективном осмотре ребенка определялось пальпируемое образование в правом мезогастрии размерами 4 × 4 см. Было проведено дообследование, в гемограмме: лейкоциты  $7,92 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 111 г/л, тромбоциты  $158 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $2,28 \times 10^9/\text{л}$ . В миелограмме: пунктат костного мозга беден миелокариоцитами, полиморфен по составу. Выявляется популяция анаплазированных бластных клеток с морфологическими чертами миелоидной линии дифференцировки, составляющая 37,6%. В части бластных клеток визуализируются азурофильная зернистость и/или тельца Ауэра. Мегакариоцитарный росток редуцирован. Лимфоидный и моноцитарный ростки сохранены. Остальные ростки нормального кроветворения угнетены. Цитохимическое исследование костного мозга: реакция на миело-

пероксидазу выявляется в большинстве бластных клеток, реакция на липиды (с суданом черным Б) также выявляется в большинстве бластных клеток. Таким образом, морфо-цитохимические характеристики бластных клеток свидетельствовали в пользу ОМЛ. По данным иммунофенотипирования костного мозга опухолевые клетки экспрессировали CD4, CD11b, CD11c, CD15, CD19, CD33, CD38, CD45, CD56, CD64, CD99, CD117, CD123, CD371, HLA-DR, MPO и Lysozyme, что соответствовало ОМЛ с коэкспрессией CD19 и CD56. При стандартном кариотипировании обнаружен клон с  $t(11;19)(q23;13.1)$  и трисомией 6. При исследовании методом FISH обнаружена перестройка гена *KMT2A*. При исследовании методом FISH

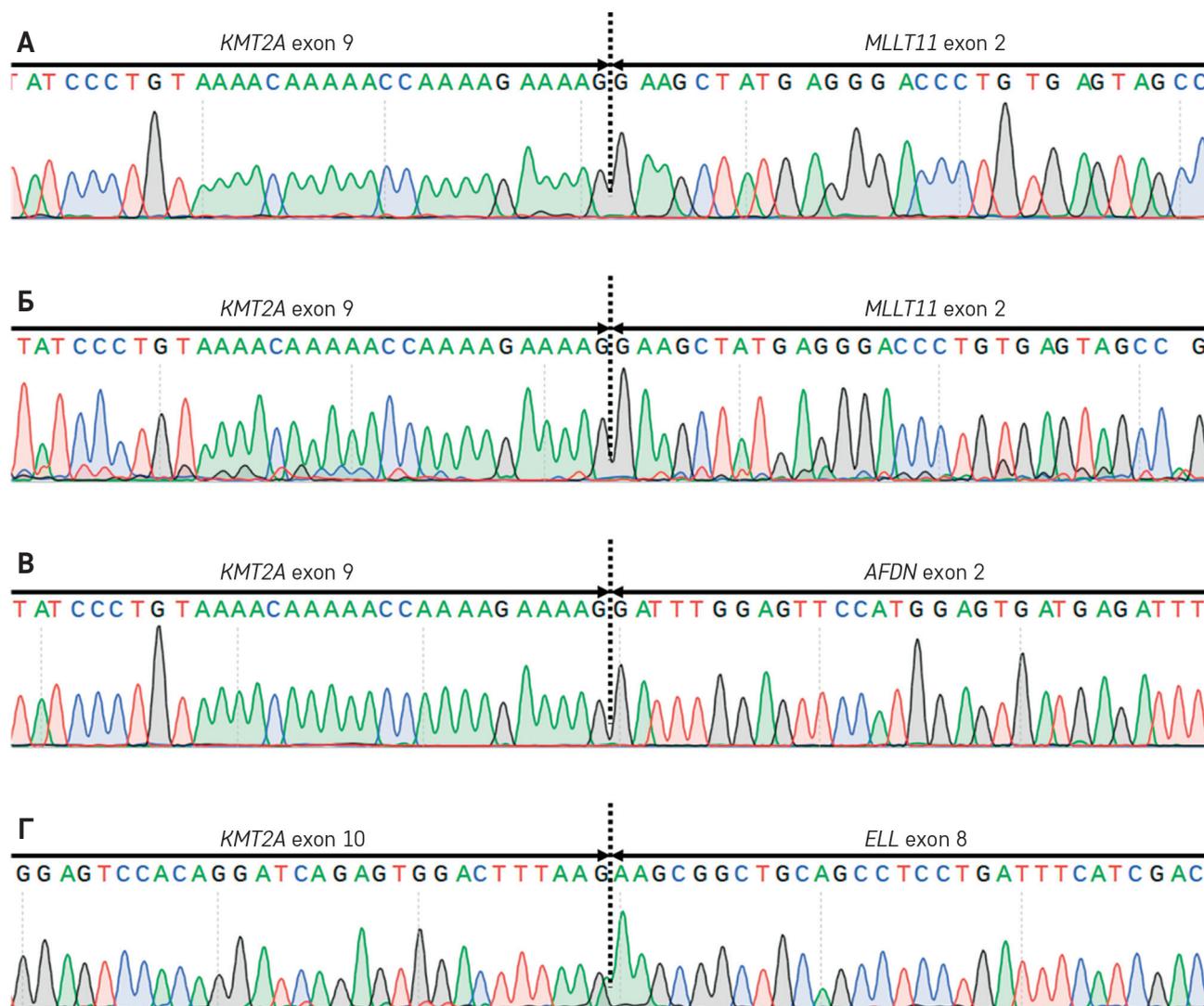
с зондом *KMT2A::MLLT1* на митоз сигналы от генов *KMT2A* и *MLLT1* локализованы на деривате хромосомы 11. При исследовании методом ПЦР обнаружена экспрессия химерного гена *KMT2A::ELL*. Последовательность химерного транскрипта подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру (рисунки А, Г). В ликворограмме цитоз 0, бластные клетки не выявлены. По данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости определялись узловые образования. Таким образом, был установлен диагноз: ОМЛ, М2-вариант,  $t(11;19)(q23;p13.1)/KMT2A::ELL$ . Миелоидная саркома подвздошной, нисходящей и сигмовидной кишок. ЦНС-статус 0. Первый острый период от 30.08.2023.

#### Рисунок

Последовательности *KMT2A*-химерных транскриптов у пациентов, полученные методом секвенирования по Сэнгеру: А, Б – *KMT2A::MLLT11*, слияние экзона 9 с экзонам 2 у пациенток из клинического случая №1; В – *KMT2A::AFDN*, слияние экзона 9 с экзонам 2 у пациента из клинического случая №2; Г – *KMT2A::ELL*, слияние экзона 10 с экзонам 8 у пациента из клинического случая №3. Нумерация экзонов *KMT2A* приведена по I. Nilson et al., нумерация экзонов *MLLT11*, *AFDN*, *ELL* соответствует референсным транскриптам NM\_006818.4, NM\_001207008.2 и NM\_006532.4 соответственно [19]

#### Figure

*KMT2A* fusion transcript sequences in the patients as determined by Sanger sequencing: A, Б – *KMT2A::MLLT11*, a fusion between exon 9 and exon 2 in the patients from clinical case No. 1; В – *KMT2A::AFDN*, a fusion between exon 9 and exon 2 in the patient from clinical case No. 2; Г – *KMT2A::ELL*, a fusion between exon 10 and exon 8 in the patient from clinical case No. 3. The *KMT2A* exons are numbered in accordance with I. Nilson et al., the *MLLT11*, *AFDN*, *ELL* exons are numbered according to the NM\_006818.4, NM\_001207008.2 and NM\_006532.4 reference transcripts respectively [19]



После верификации диагноза была начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-MRD-2018 для группы высокого риска [20].

После курса индукции AraC в стандартной дозе + митоксантрон 42 мг/м<sup>2</sup> + этопозид достигнуты первая клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия и сокращение объемов экстрамедуллярного поражения более чем на 50%. После проведения курса HD AraC + митоксантрон было зафиксировано исчезновение экстрамедуллярного поражения.

Учитывая ОМЛ высокого риска, пациенту проведена ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). По результатам контрольного исследования на +30, +60 и +100-е сутки сохранялся статус клинико-гематологической МОБ-негативной ремиссии и определялся полный донорский химеризм. У брата-близнеца (HLA-идентичного) никаких признаков ОМЛ на настоящий момент не выявляется.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семейные случаи ОЛ у детей встречаются очень редко и главным образом описаны в рамках генетически детерминированных синдромов предрасположенности (мутации в генах *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *CEBPA*), которые хорошо охарактеризованы за последние 15 лет. Лейкозы у близнецов встречаются еще реже и представляют особый интерес с точки зрения изучения закономерностей лейкемогенеза и эволюции лейкемических субклонов.

В данной работе мы представили описание трех пар близнецов: в первой паре ОМЛ синхронно развился у обоих близнецов, во 2-й и 3-й парах ОМЛ выявлен только у одного из пары. Интересно, что в клиническом случае №1, в котором были поражены оба монозиготных близнеца, цитогенетические характеристики лейкоза различались – если у первой пациентки лейкемические клетки несли только основную транслокацию (1;11)(q21;q23), то у второй выявлялась дополнительная субклональная транслокация der(2)t(2;5). При этом у обеих определялся идентичный химерный ген. Описанные пациентки получили интенсивную химиотерапию, достигли МОБ-негативной ремиссии, которая к моменту написания статьи продолжается более 20 мес.

Пораженные пациенты во 2-й и 3-й парах близнецов развернули ОМЛ в значительно более позднем

возрасте (4 года и 1 год 3 месяца соответственно) и второй близнец остался в обоих случаях интактным, что подтверждает закономерность, согласно которой риск развития *KMT2A*-г-ассоциированного ОЛ у близнецов резко снижается с увеличением возраста. Тем не менее потенциальный риск развития ОМЛ у близнеца из клинического случая №3 заставил предпочесть гаплоидентичную ТГСК. В клиническом случае №2, учитывая то, что близнецы были из дихориальной двойни, возраст пациента и близнеца старше 4 лет и, соответственно, минимальный риск манифестации *KMT2A*-г-ассоциированного ОМЛ в этом возрасте, именно близнец был выбран в качестве донора для аллогенной ТГСК.

Таким образом, сценарии развития лейкозов у близнецов могут быть разными: если для ОЛЛ с *ETV6::RUNX1*, а также для ОЛ на фоне врожденных/наследственных синдромов предрасположенности к развитию ОМЛ более характерно дискордантное развитие ОЛ, то у пациентов с транслокациями, вовлекающими ген *KMT2A*-г, ОЛ развивается чаще всего конкордантно. Это необходимо принимать во внимание при планировании мониторинга и выбора донора для аллогенной ТГСК.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Askerova Z.Z.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6838-0963>  
**Kalinina I.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>  
**Zerkalenkova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>  
**Iskakova K.S.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6001-2746>  
**Venyov D.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>  
**Petrova U.N.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1258-8281>  
**Baydildina D.D.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7130-8596>  
**Balashov D.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>  
**Bronin G.O.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0694-3996>  
**Tomilin I.Ya.** ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1649-6774>  
**Natrusova M.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4244-7110>  
**Gaskova M.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>  
**Olshanskaya Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>  
**Kazakova A.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>  
**Popov A.M.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>  
**Kashpor S.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5220-7412>  
**Dubrovina M.E.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8228-4876>  
**Konyukhova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

## Литература / References

1. Tarlock K., Cooper T.M. Acute myeloid leukemia in children and adolescents. In: UpToDate, Julie R. Park (ed.), Wolters Kluwer. (Accessed on Oct 26, 2023.)
2. Gill P., Lende M.N., Van Hook J.W. Twin Births. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. Wolman I.J. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr* 1962; 60: 91–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(62)80014-6
4. Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102 (7): 2321–33. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3817
5. Falletta J.M., Starling K.A., Fernbach D.J. Leukemia in twins. *Pediatrics* 1973; 52 (6): 846–9.
6. Khera S., Kurup A., Agarwal S., Tripathi P. Synchronous presentation of *ETV6::RUNX1* fusion positive concordant B-acute lymphoblastic leukaemia in identical twin toddlers. *BMJ Case Rep* 2023; 16: e257139.
7. Tebbi C.K. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (9): 2256. DOI: 10.3390/cancers13092256
8. Zipf T.F., Berg S., Roberts W.M., Poplack D.G., Steuber C.P., Bleyer W.A. Childhood Leukemias. In: Abeloff M.D., Armitage J.O., Lichter A.S., Niederhuber J.E. (eds.). *Clinical Oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. Pp. 2402–24.
9. Ford A.M., Greaves M. *ETV6-RUNX1* + Acute Lymphoblastic Leukaemia in Identical Twins. *Adv Exp Med Biol* 2017; 962: 217–28. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2\_14
10. Ford A.M., Colman S., Greaves M. Covert pre-leukaemic clones in healthy co-twins of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2023; 37 (1): 47–52. DOI: 10.1038/s41375-022-01756-1
11. Liao X.Y., Fang J.P., Zhou D.H., Qiu K.Y. *CEBPA* are independent good prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol* 2022; 40 (2): 258–68. DOI: 10.1002/hon.2951
12. Su L., Shi Y.Y., Liu Z.Y., Gao S.J. Acute Myeloid Leukemia with *CEBPA* Mutations: Current Progress and Future Directions. *Front Oncol* 2022; 12: 806137. DOI: 10.3389/fonc.2022.806137
13. Debeljak M., Kitanovski L., Pajič T., Jazbec J. Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein  $\alpha$  with 13 years difference at onset. *Haematologica* 2013; 98 (7): e73–4. DOI: 10.3324/haematol.2012.082578
14. Foster J.H., Williams C.L., Elghetany M.T., Liu P., Krance R.A., Bertuch A.A., Gramatges M.M. Monozygotic twins with non-Down syndrome associated MLL-rearranged hematologic malignancy and megakaryoblastic differentiation. *Leuk Lymphoma* 2019; 60 (4): 1083–6. DOI: 10.1080/10428194.2018.1516883
15. Jimenez-Antolinez Y.V., Gonzalez-Lopez E.E., Ruiz I.Y.V., Cantu-Moreno M., Gomez-Almaguer D., Gonzalez-Llano O. Concordant acute myeloblastic leukemia in identical twins treated with allogeneic transplantation from a younger HLA-identical sibling following a single apheresis procedure. *Int J Hematol Oncol* 2020; 10 (1): IJH32. DOI: 10.2217/ijh-2020-0017
16. Ng R.K., Kong C.T., So C.C., Lui W.C., Chan Y.F., Leung K.C., et al. Epigenetic dysregulation of leukaemic HOX code in MLL-rearranged leukaemia mouse model. *J Pathol* 2014; 232 (1): 65–74. DOI: 10.1002/path.4279
17. Andersson A.K., Ma J., Wang J., Chen X., Gedman A.L., Dang J., et al.; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* 2015; 47 (4): 330–7. DOI: 10.1038/ng.3230
18. Meyer C., Larghero P., Almeida Lopes B., Burmeister T., Gröger D., Sutton R., et al. The *KMT2A* recombino- me of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 2023; 37 (5): 988–1005. DOI: 10.1038/s41375-023-01877-1
19. Nilson I., Löchner K., Siegler G., Greil J., Beck J.D., Fey G.H., Marschalek R. Exon/intron structure of the human ALL-1 (MLL) gene involved in translocations to chromosomal region 11q23 and acute leukaemias. *Br J Haematol* 1996; 93 (4): 966–72. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1748.x
20. Калинина И.И., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В., Цаур Г.А., Дубровина М.Э., Попов А.М. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей. Учебное пособие. М.; 2021. 104 с. [Kalinina I.I., Maschan A.A., Olshanskaya Yu.V., Tsaur G.A., Dubrovina M.E., Popov A.M., et al. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children. A Study Guide. М.; 2021. 104 p. (In Russ.)].
21. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu., et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML–MM–2006 protocol. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2022; 21 (1): 20–35 (In Russ.)].