

Смена линейной дифференцировки в рецидиве острого лейкоза с перестройкой гена *MLL* (*KMT2A*). Обзор литературы и описание случаев

Е.А. Зеркаленкова¹, О.И. Илларионова¹, А.Н. Казакова¹, Н.И. Пономарева², Л.В. Байдун²,
Е.Ю. Осипова¹, М.Э. Дубровина¹, А.М. Попов¹, Т.В. Конюхова¹, С.А. Плясунова¹,
Н.В. Мякова¹, А.А. Масчан¹, Ю.В. Олшанская¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница Минздрава России»; Россия, 119571, Москва, Ленинградский проспект, 117

Контакты: Елена Александровна Зеркаленкова eazerkalenkova@gmail.com

Смена линейной дифференцировки — редкое явление, при котором в рецидиве острого лейкоза наблюдается переход из лимфоидного фенотипа в миелоидный или наоборот. В настоящей работе представлены описания 4 клинических случаев острого лимфобластного лейкоза с перестройкой гена *MLL* (*KMT2A*), в рецидиве заболевания продемонстрировавших миелоидный фенотип.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, переключение фенотипа, перестройка гена *KMT2A*, иммунофенотип

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-21-29

Lineage switch in relapse of acute leukemia with rearrangement of *MLL* gene (*KMT2A*). literature review and case reports

E.A. Zerkalenkova¹, O.I. Illarionova¹, A.N. Kazakova¹, N.I. Ponomareva², L.V. Baydun², E.Yu. Osipova¹, M.E. Dubrovina¹,
A.M. Popov¹, T.V. Konyukhova¹, S.A. Plyasunova¹, N.V. Myakova¹, A.A. Maschan¹, Yu.V. Olshanskaya¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, 117997 Moscow, Samory Mashela str., 1;

²Russian Children Clinical Hospital, 119571 Moscow, Leninskiy pr., 117

Lineage switch is a rare phenomenon in which a transition from lymphoid to myeloid was observed in relapse of acute leukemia, or vice versa. This paper presents the four clinical case reports of acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangement (*KMT2A*) with myeloid phenotype in relapse.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, lineage switch, *KMT2A* gene rearrangement, immunophenotyping

Введение

Острые лейкозы — самые распространенные злокачественные заболевания детского возраста. Они характеризуются неконтролируемой клональной пролиферацией гемопоэтических клеток различных линий. Несмотря на значительные успехи терапии, в 15–20 % случаев острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) и в 30–60 % острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) развиваются рецидивы заболевания [1–9]. При этом популяция бластных клеток в рецидиве, как правило, относится к той же линии дифференцировки (лимфоидной или миелоидной), что и изначально. Однако в ряде случаев наблюдается смена линейной принадлежности лейкоза («переключение» фенотипа, lineage switch) — явление, при котором бластные клетки в дебюте заболевания отвечают морфологическим, цитохимическим и иммунологическим критериям одной линии дифференцировки, а в рецидиве — другой [10].

Рецидивы со сменой линейной принадлежности встречаются чаще у детей, чем у взрослых [11]. Большинство описанных случаев переключения — это переход из ОЛЛ в ОМЛ. Другие типы переключений встречаются редко [12]. Известно, что наиболее часто переключение линий происходит при лейкозах с перестройкой гена *KMT2A* (lysine (K)-specific methyltransferase 2A; ранее известен как *MLL* — mixed lineage leukemia) — около 50 % опубликованных случаев [12].

В настоящей статье приведены описания 4 пациентов с рецидивом ОЛЛ и переключением линейности, обследованных в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и получавших лечение в этом Центре или в Российской детской клинической больнице Минздрава России.

Клинический случай 1

Пациент Р.А., заболел в возрасте 17 мес. При обследовании выявлены гепато- и спленомегалия, инфильтрация правой орбиты, гиперлейкоцитоз 121,26 тыс./мкл. Иммунофенотип бластной популяции костного мозга соответствовал ОЛЛ, В1-варианту с коэкспрессией CD15 и NG2 (рис. 1). Особенности иммунофенотипа бластной популяции позволяли предположить перестройку гена *KMT2A*. По данным миелограммы – ОЛЛ, L1/L2-вариант (рис. 2а). В ликворе отмечался цитоз 53/мм³, бластные клетки 80 %. Цитогенетическое исследование выявило клон 46, XY, t(4;11)(q21;q23) [10]. При исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescent in situ hybridization, FISH) с зондом Kreatech KMT2A/AFF1 t(4;11) Fusion (Kreatech, Нидерланды) подтверждена транслокация t(4;11)(q21;q23) (рис. 2б). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) была обнаружена экспрессия химерного транскрипта *KMT2A-AFF1*. Дополнительное исследование с зондом Vysis LSI MLL показало, что наряду с ядрами средних размеров, в которых наблюдалось классическое распределение сигналов, присутствовало 3–4 % крупных рыхлых ядер с распределением сигналов, соответствующих родственному минорному субклону (рис. 2б). На основании проведенного обследования был поставлен диагноз: ОЛЛ, нейрорлейкоз, В1-иммуновариант с коэкспрессией CD15, t(4,11)(q21;q23)/*KMT2A-AFF1*, экстрамедуллярное поражение в области правой орбиты, 1-й острый период. Ребенку была начата терапия по программе лечения лимфобластных лейкозов ОЛЛ-МВ-2008. На 36-й день индукции была достигнута ремиссия, и терапия была продолжена согласно выбранному протоколу.

Через 4 мес терапии констатирован рецидив заболевания. Данные морфологического и цитохимического исследований свидетельствовали о моноцитарной

природе бластной популяции (рис. 2в). Иммунофенотип бластных клеток существенно изменился по сравнению с первично диагностированным (см. рис. 1). Не была выявлена экспрессия В-линейных антигенов, в то время как появились маркеры миелоидной линии дифференцировки (см. таблицу, рис. 1). При стандартном кариотипировании был обнаружен клон 57–80, XY,+X,+Y,+1,+1,+1,+2,+2,+3,+3,t(4;11),+der(4)t(4;11)q21;q23)+4,+5,+6,+7,+7,+8,+8,+9,+9,+10,+10,der(11)t(4;11)(q21;q23),+13,+14,+15,+16,+17,+iso(17q),+18,+18,+19,+20,+20,+20,+21,21,+22,+mar, представлявший собой дупликацию исходного клона с дополнительными перестройками (рис. 2г). При исследовании методом FISH распределение сигналов было таким же, как в минорной популяции клеток, присутствовавших в дебюте заболевания. Методом ПЦР-РВ была обнаружена экспрессия химерного транскрипта *KMT2A-AFF1*.

Таким образом, был диагностирован рецидив лейкоза с трансформацией в ОМЛ. Пациенту был проведен протокол терапии 2-й линии с применением антраклинов и нуклеозидных аналогов (блок с клофарбином по индивидуальному плану и 2 блока FLAM), однако заболевание оказалось рефрактерным к химиотерапии и пациент погиб.

Клинический случай 2

Пациент А.К., заболел в возрасте 4 лет. В общем анализе крови выявлен гиперлейкоцитоз 563 тыс./мкл, 95 % бластов. В миелограмме – тотальная инфильтрация бластными клетками с морфологическими чертами лимфоидной линии дифференцировки. Также выявлялась популяция бластных клеток с морфологическими чертами миелоидной линии дифференцировки (азурофильные гранулы), составляющих до 3 %. По данным цитохимического исследования в этой популяции миелобластов наблюдалась положительная реакция на ми-

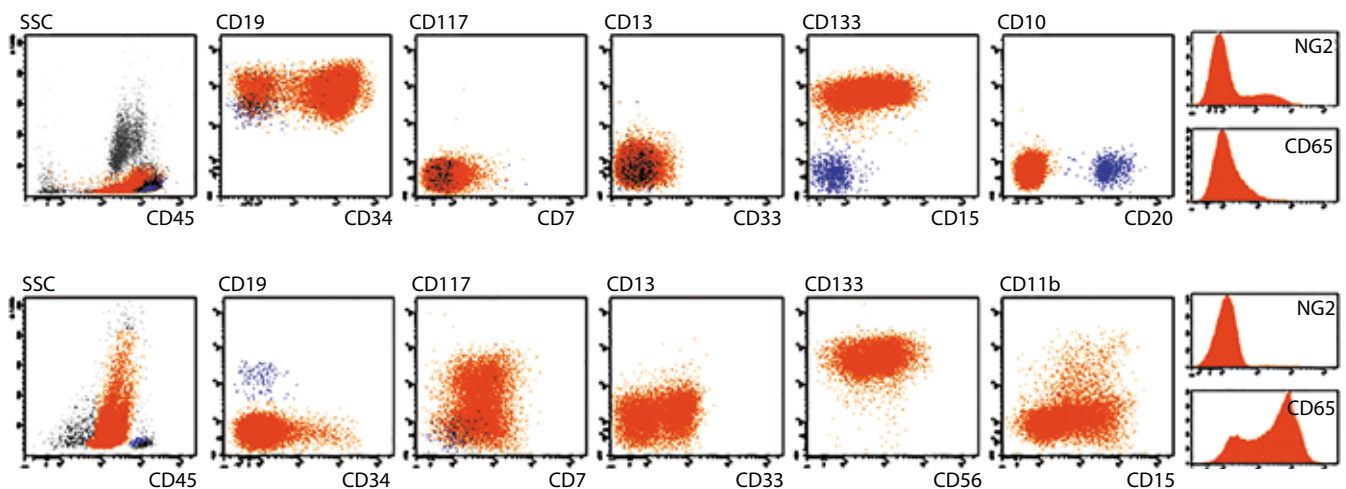


Рис. 1. Результаты иммунофенотипирования бластных клеток в КМ пациента Р.А. на момент инициальной диагностики (верхний ряд) и при рецидиве (нижний ряд). Бласты выделялись по интенсивности экспрессии (CD45) и значению параметра бокового светорассеяния (SSC). Опухолевые клетки отмечены оранжевым цветом, нормальные В-лимфоциты – синим. Пояснения в тексте.

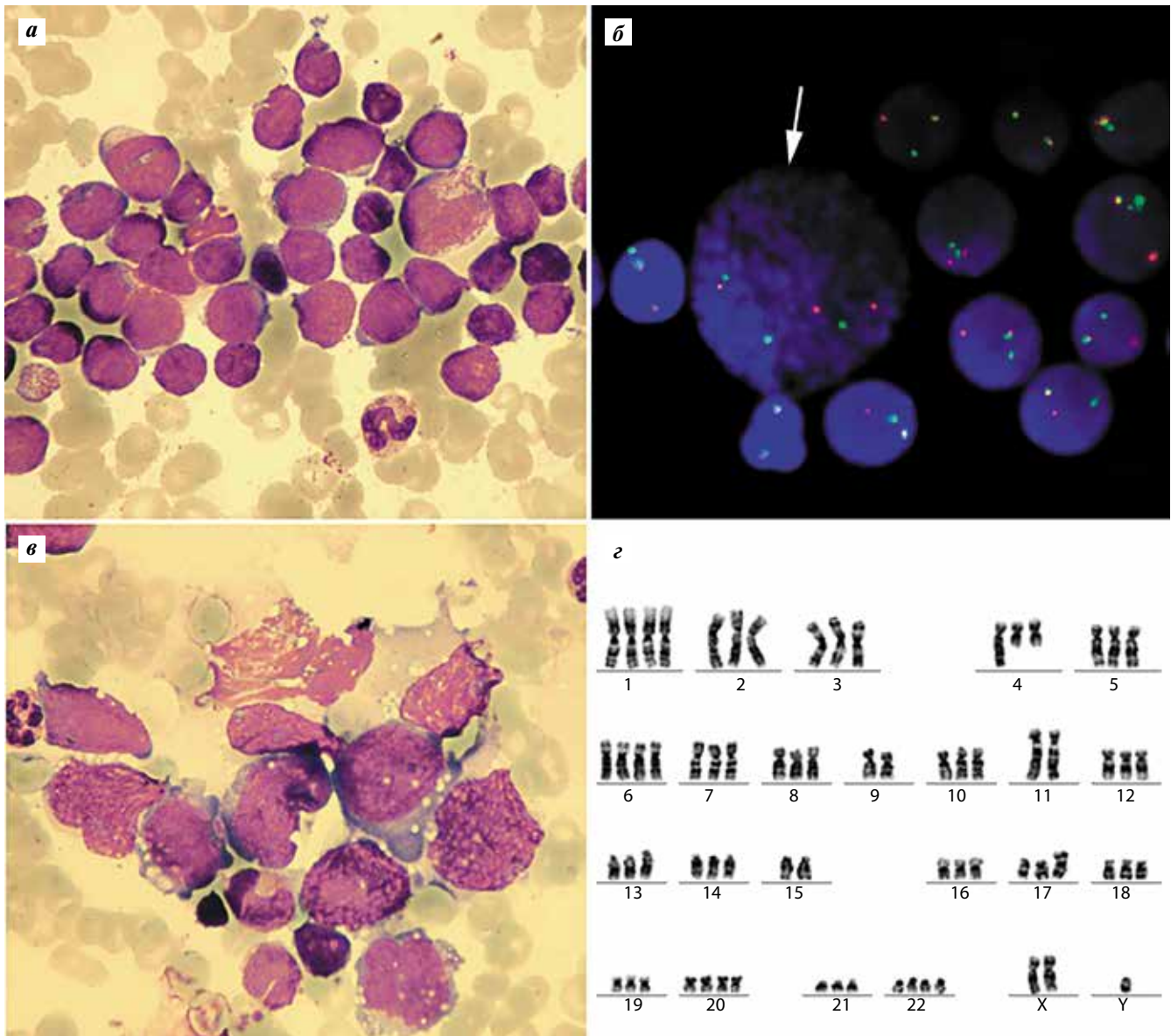


Рис. 2. Пациент Р.А.: а — морфологическое исследование костного мозга в дебюте заболевания, морфология элементов соответствует ОЛЛ, L1/L2; б — исследование методом FISH в дебюте заболевания (зонд Vysis LSI MLL), стрелкой отмечено гипердиплоидное ядро; в — морфологическое исследование костного мозга в рецидиве заболевания, морфология элементов соответствует ОМЛ; г — стандартное кариотипирование костного мозга в рецидиве заболевания, гипердиплоидный клон с транслокацией $t(4;11)(q21;q23)$

елопероксидазу и положительная реакция на липиды (рис. 3а). По результатам иммунофенотипирования был диагностирован В1-вариант ОЛЛ с коэкспрессией CD15 и CD65, а также экспрессией NG2-антигена (рис. 3). Стандартное кариотипирование выявило клон 46,XY,t(4;11)(q21;q23). Транслокация $t(4;11)(q21;q23)$ подтверждена методом FISH с зондом Kreatech KMT2A/AFF1 $t(4;11)$ Fusion (Kreatech, Нидерланды). Методом ПЦР-РВ была выявлена экспрессия химерного транскрипта *KMT2A-AFF1*. Пациенту была начата терапия по протоколу ОЛЛ-МВ-2008, группа высокого риска. По данным обследования на 36-й день терапии была достигнута ремиссия.

На фоне проведения терапии у пациента сохранялись положительные значения минимальной остаточной

болезни — нормализованное число копий *KMT2A-AFF1* составило 3,9 % от контрольного гена *ABL* через 7 мес от начала заболевания. При этом в миелограмме сохранялась морфологическая ремиссия.

Через 8 мес от начала заболевания в миелограмме было выявлено 25,5–34,0 % бластных клеток, морфологически и цитохимически соответствующих ОМЛ (рис. 3б). По данным иммунофенотипирования, бластная популяция ярко экспрессировала миелоидные и моноцитарные маркеры дифференцировки (рис. 4). Таким образом, у пациента был диагностирован 1-й ранний рецидив со сменой линейной дифференцировки. Пациенту был проведен противорецидивный блок с клофарABIном, идарубицином, цитозаром, а также блок НАМ с добавлением бортезомиба. В контрольной

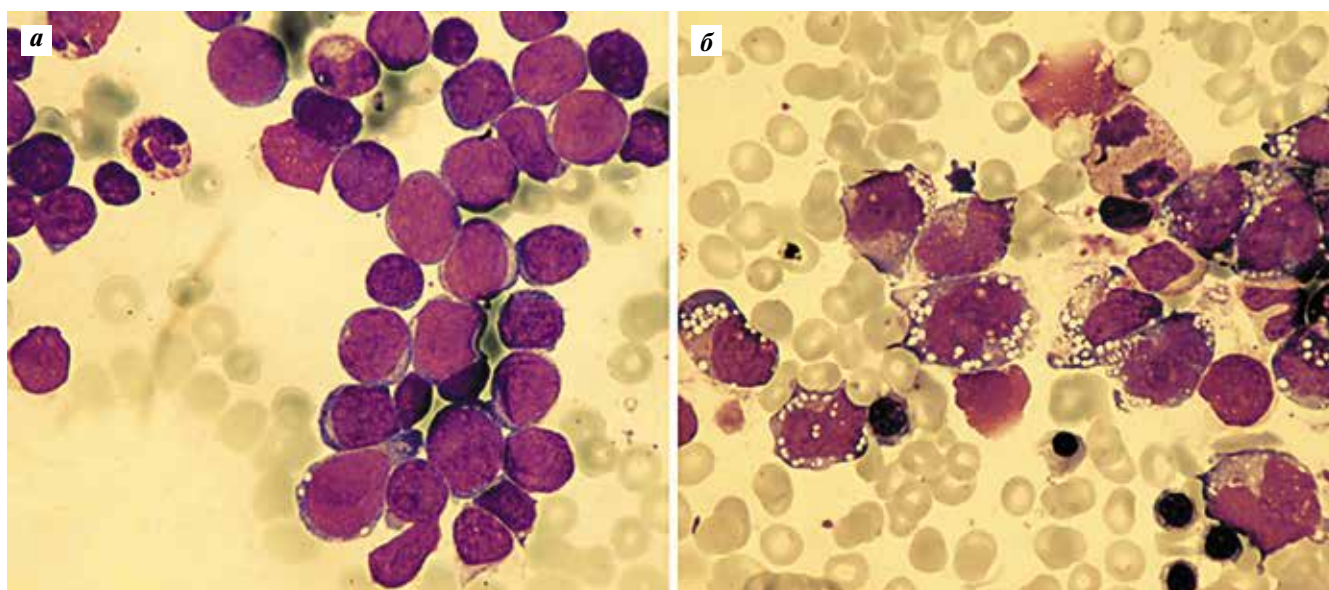


Рис. 3. Пациент А.К.: а – морфологическое исследование костного мозга в дебюте заболевания, морфология элементов соответствует ОЛЛ, L1; б – морфологическое исследование костного мозга в рецидиве заболевания, морфология элементов соответствует ОМЛ

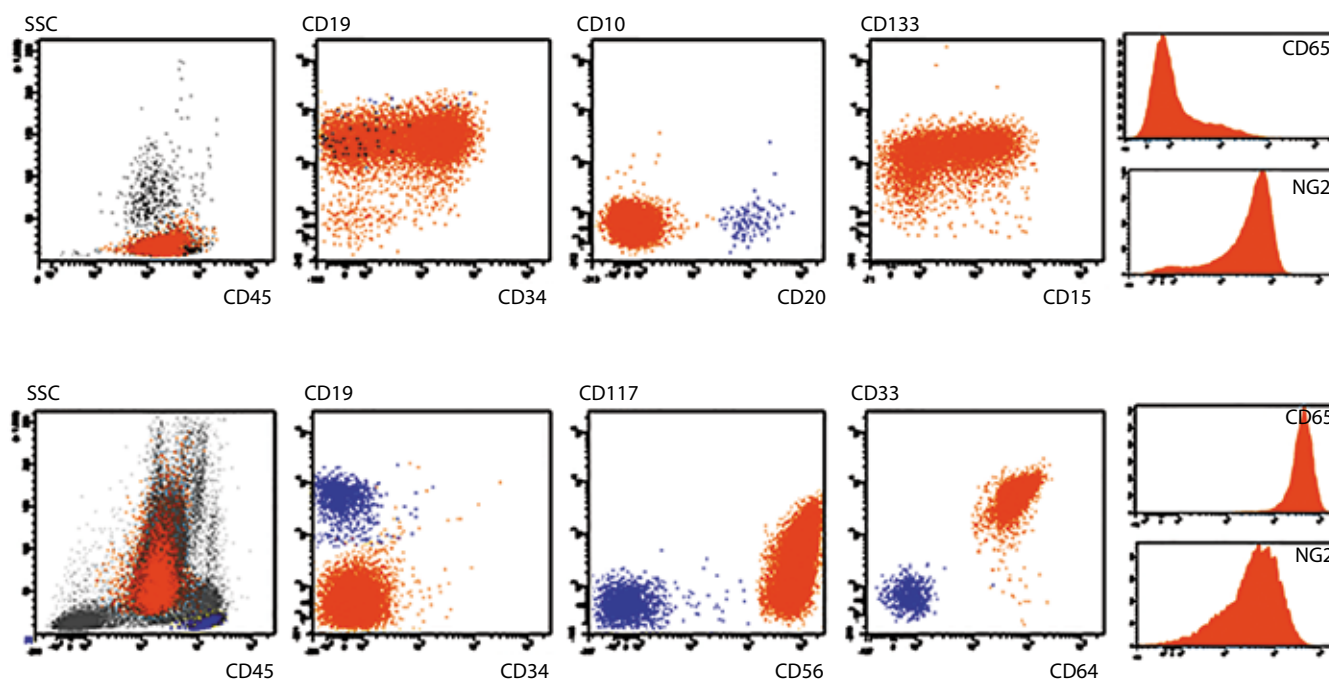


Рис. 4. Результаты иммунофенотипирования бластных клеток в костном мозге пациента А. К. на момент инициальной диагностики (верхний ряд) и при рецидиве (нижний ряд). Бласты выделялись по интенсивности экспрессии (CD45) и значению параметра бокового светорассеяния (SSC). Опухолевые клетки отмечены оранжевым цветом, нормальные В-лимфоциты – синим. Пояснения в тексте

миелограмме была выявлена тотальная бластная инфильтрация (98 %), соответственно, констатировано рефрактерное течение заболевания после проведенной полихимиотерапии 3-й линии.

Клинический случай 3

Пациент И.Л., заболел в возрасте 8 мес, когда на коже головы появилось объемное образование, увеличились все лимфатические узлы шеи и околоушная слюнная железа слева. Изменений в общем анализе

крови выявлено не было. В возрасте 10 мес в миелограмме было выявлено 27,6 % бластных клеток. По результатам проведенного морфологического и цитохимического обследования поставлен диагноз ОЛЛ. Иммунофенотипирование показало, что бластные клетки экспрессируют антигены, ассоциированные с В-линейной дифференцировкой, Т-линейные антигены, а также миелоидный антиген CD33 (см. таблицу). Коэкспрессия антигена NG2 позволила предположить перестройку гена *KMT2A*. При исследовании методом

Характеристика пациентов со сменой линии дифференцировки в рецидиве острого лейкоза

№ случая, пол	1 случай – Р.А., муж		2 случай – А.К., муж		3 случай – И.Л., муж		4 случай – И.Г., жен	
	Инициально	Рецидив	Инициально	Рецидив	Инициально	Рецидив	Инициально	Рецидив
Возраст	1 год 5 мес	1 год 9 мес	3 года 8 мес	4 года 5 мес	8 мес	1 год 5 мес	2 года 3 мес	3 года 8 мес
Диагноз	ОЛЛ	ОМЛ	ОЛЛ	ОМЛ	ОЛЛ	ОМЛ, М7	ОЛЛ	ОМЛ
Иммуно-фенотип*	CD19+, CD22+, cytCD79a+, CD34+, CD133+, CD15+, NG2+	CD33+, CD65+, CD123+, CD7+, CD56+, CD133+	CD19+, CD22+, cytCD79a+, CD34+, CD133+, CD15+, CD65+, NG2+	CD33+, CD11a+, CD11c+, CD11b+, CD64+, CD65+, CD117+, CD4+, NG2+, CD56+	CD19+, CD22+, cytCD79a+, CD2+, CD4+, CD7+, CD33+, NG2+	CD33+, CD41+, CD42a+, CD61+	CD19+, CD22+, cytCD79a+, CD15+, CD33+, NG2+	CD33+, CD11a+, CD11c+, CD11b+, CD64+, CD65+, CD15+, CD4+, NG2+
Кариотип	46, XY, t (q21; q23) [7]	57–80, XY,+X, +Y,+ 1,+1,+1,+2,+2, +3,+3, t(4;11)(q21;q23),+der (4) t(4;11)(q21;q23), +4,+5,+6,+7,+7, +8,+8,+9,+9,+10, +10,+der (11) t(4;11) (q21;q23),+13,+14,+15, +16,+17,+iso(17q), +18,+18,+19,+20, +20,+20,+21,21,+22, +mar [cp10]	46, XY, t (q21; q23) [3]	Не делали	Нет митозов	48, Y, der (X), t (6;11) (q27; q23), der (10) (del (10q)), +19, +mar [6]	Нет мате- риала	56, XX,+4, +5,+8, t (9;11) p21; q23), +9,+10,+ 11,+12, +13,+17, +19 [3]/ 46, XX [5]
FISH	t (4;11) – 90 %	пер. KMT2A – 80 %	t (4;11) – 90 %	пер. KMT2A – 80 %	t (6;11) – 90 %	t (6;11) – 90 %	t (9;11) – 90 %	t (9;11) – 80 %
ПЦР в режиме реального времени	KMT2A- AFF1 106 %	KMT2A-AFF1 76,2 %	KMT2A- AFF1 2472 %	KMT2A- AFF1 4,5 %	KMT2A- MLLT4 61 %	KMT2A- MLLT4 9 %	Нет мате- риала	KMT2A- MLLT3 49 %

*Суммарный иммунофенотип показан в виде перечисления антигенов, экспрессия которых считалась положительной (более 20 % позитивных клеток для мембранных маркеров и более 10 % положительных клеток – для внутриклеточных).

FISH с зондом Vysis LSI MLL (Abbott Molecular, США) перестройка гена *KMT2A* была подтверждена. При стандартном кариотипировании митозов получить не удалось. При исследовании методом FISH с зондом Kreatech *KMT2A/MLLT4* t (6;11) Fusion (Kreatech, Нидерланды) была обнаружена транслокация t(6;11)(q27;q23) (рис. 5a). Наличие транскрипта *KMT2A-MLLT4* подтверждено методом ПЦР-PB.

Пациенту было начато лечение по протоколу ALL-BFM-2000. Через 13 мес после начала заболевания в миелограмме было выявлено 39 % бластных клеток. По результатам иммунофенотипирования на бластных клетках обнаружилась экспрессия антигенов, ассоциированных с мегакариоцитарной дифференцировкой – CD41a и CD61. По сравнению с первичным иммунофенотипом отсутствовала экспрессия антигена NG2 и B-линейно-ассоциированных антигенов, за исключением слабой экспрессии в цитоплазме CD79a. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило клон 48,Y,der(X),t(6;11)(q27;q23),der(10)(del(10q)), +19,+mar (рис. 5b), в составе которого наличие транслокации

t(6;11)(q27;q23) было подтверждено методом FISH с зондом Kreatech *KMT2A/MLLT4* t(6;11) Fusion (Kreatech, Нидерланды). Наличие транскрипта *KMT2A-MLLT4* было подтверждено методом ПЦР-PB. Все это дало повод констатировать рецидив с трансформацией в острый мегакариоцитарный лейкоз. Была начата терапия по протоколу AML-BFM-2004, по схеме AIE+HAM. Далее была продолжена терапия по протоколу для группы высокого риска, блок AI, после чего в миелограмме обнаружили тотальную инфильтрацию бластными клетками. Через 3 мес после начала лечения была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного HLA-совместимого донора. На 28-й день от трансплантации в костном мозге обнаружилось 35 % бластных клеток, диагностировано прогрессирование основного заболевания.

Клинический случай 4

Пациентка И.Г., заболела в возрасте 2 года 3 мес с повышения температуры тела до фебрильных цифр.

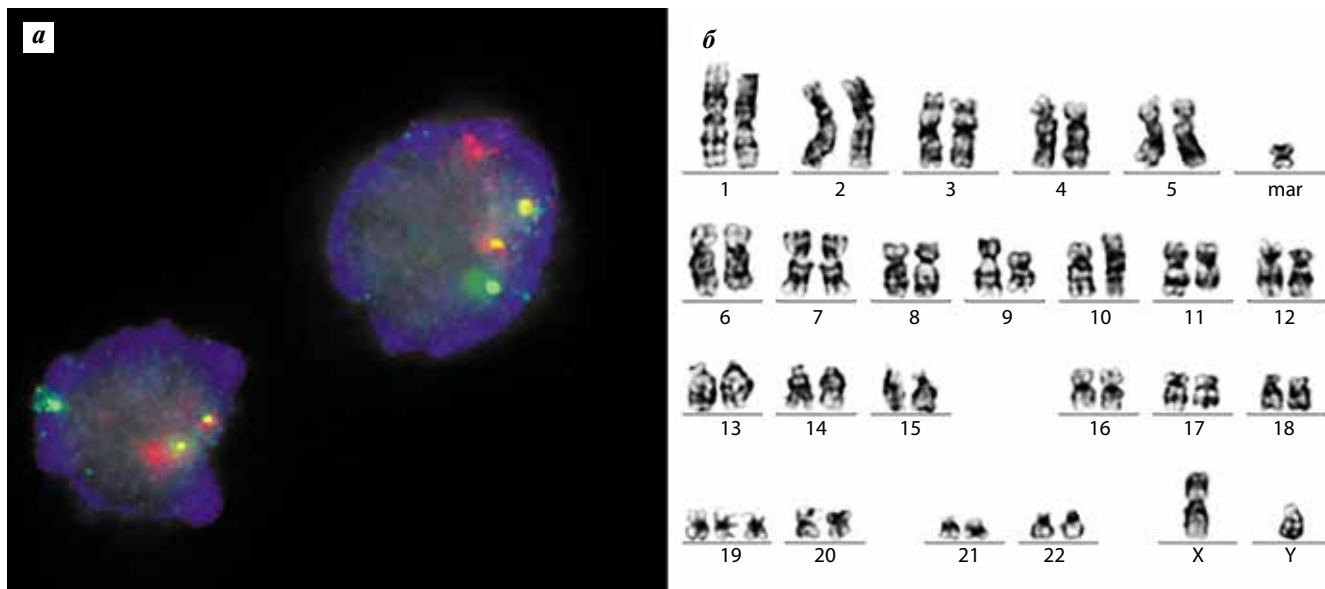


Рис. 5. Пациент И.Л.: а — исследование методом FISH в дебюте заболевания (зонд Kreatech KMT2A/MLLT4 t(6;11) Fusion); б — стандартное кариотипирование костного мозга в рецидиве заболевания, кариотип 48, Y, der(X), t(6;11)(q27;q23), der(10)(del(10q)), +19, +mar

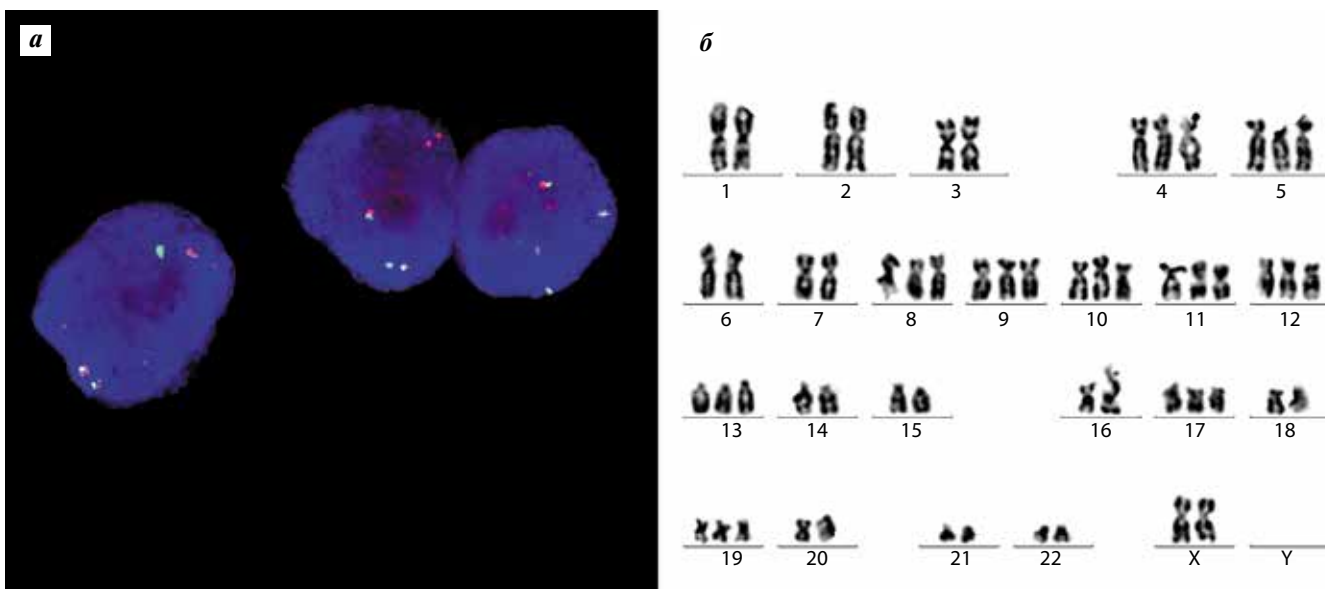


Рис. 6. Пациентка И.Г.: а — FISH-исследование на инициальных морфологических препаратах (зонд Kreatech KMT2A/MLLT3 t(9;11) Fusion); б — стандартное кариотипирование костного мозга в рецидиве заболевания

В общем анализе крови была выявлена анемия (гемоглобин 65 г/л), тромбоцитопения (39 тыс/мкл), лейкоциты 8,4 тыс/мкл, бластные клетки 25 %. В миелограмме — тотальная бластная инфильтрация, морфология элементов L2. По результатам иммунофенотипирования диагностирован ОЛЛ из В-предшественников с коэкспрессией миелоидных антигенов CD15 и CD33, а также NG2-антигена (см. таблицу). Особенности иммунофенотипа позволяли предположить перестройку гена *KMT2A*. При исследовании методом FISH с зондом Kreatech KMT2A/MLLT3 t(9;11) Fusion (Kreatech, Нидерланды) была обнаружена транслокация t(9;11)(p21;q23) (рис. 6а). Молекулярно-биологическое ис-

следование не проводили. Пациентке была начата химиотерапия по протоколу ОЛЛ-МВ-2008, стандартная группа риска, фаза индукции. На 36-й день терапии была достигнута клинико-гематологическая ремиссия.

Через 17 мес после начала лечения в общем анализе крови выявлены гиперлейкоцитоз 35 тыс/мкл, тромбоцитопения 68 тыс/мкл, 62 % бластных клеток. По месту жительства пациентке была повторно проведена фаза индукции протокола ОЛЛ-МВ-2008. На 84-й неделе от начала заболевания при иммунологическом исследовании в костном мозге выявлено 42 % бластных клеток, экспрессирующих антигены, ассоциированные с миело-

моноцитарной линией дифференцировки (см. таблицу). Дополнительно на части клеток выявлены яркая экспрессия NK-ассоциированного антигена CD56 и слабая экспрессия В-линейного антигена CD19. Ретроспективный пересмотр миелограммы от 71 нед выявил тотальную инфильтрацию костного мозга бластными клетками с морфологическими признаками моноцитарной линии дифференцировки. По результатам морфологического и цитохимического исследования диагностирован ОМЛ, М5.

Таким образом, был констатирован рецидив В-линейного ОЛЛ с переключением иммунофенотипа в ОМЛ с коэкспрессией CD56. Проведено цитогенетическое исследование, обнаружена транслокация $t(9;11)(p21;q23)$ в составе гиперплоидного клона, подтвержденная методом FISH с зондом Kreatech KMT2A/MLLT3 $t(9;11)$ Fusion (Kreatech, Нидерланды) (рис. 6в, г). Наличие транскрипта *KMT2A-MLLT3* было подтверждено методом ПЦР-РВ. Был проведен противорецидивный блок химиотерапии для ОМЛ — FLAI. Однако заболевание оказалось резистентным к проводимой терапии: через 2 мес после диагностики рецидива в костном мозге наблюдалась тотальная бластная инфильтрация.

Обсуждение

Смена линии дифференцировки в рецидиве острого лейкоза — довольно редкое явление. К настоящему моменту в литературе описано более 25 случаев переключения иммунофенотипа у пациентов младше 18 лет [12–21], причем у 5 из них наблюдался врожденный острый лейкоз. Имеются сообщения, что в группе пациентов с врожденными лейкозами, у которых в рецидиве наблюдается смена линейной принадлежности, частота встречаемости перестроек гена *KMT2A* составляет 40 % [22, 23]. Более того, в половине известных из литературы случаев смены линейной принадлежности наблюдалась перестройка гена *KMT2A*.

У всех описанных в настоящей статье пациентов была обнаружена перестройка гена *KMT2A* в составе транслокаций $t(4;11)(q21;q23)$ (2 случая), $t(9;11)(p21;q23)$ и $t(6;11)(q27;q23)$ (по 1 случаю). Лейкозы с перестройкой гена *KMT2A* чаще встречаются у детей раннего возраста [24, 25], что также соответствует нашим данным: возраст инициального диагноза составлял 8 мес, 17 мес, 2 года 3 мес, 3 года 8 мес. Высокий инициальный лейкоцитоз, в целом характерный для лейкозов с перестройкой гена *KMT2A* [26], присутствовал в 2 случаях (пациенты Р.А. и А.К.).

Все описанные в настоящей статье пациенты продемонстрировали переключение из ОЛЛ в ОМЛ. По данным E. Dorantes-Acosta и R. Pelayo [12], таких пациентов было большинство (13 из 18), также описано еще 6 таких случаев [13–18]. При этом известно, что среднее время от инициального диагноза до рецидива составило 18 мес в группе переключений из ОЛЛ в ОМЛ и 1 год в группе переключений из ОМЛ в ОЛЛ [12]. Для наших пациентов это время оказалось меньше:

всего у 1 пациента развился рецидив через 17 мес, для остальных это время составило 4, 7 и 9 мес. Сводные данные о пациентах приведены в таблице.

Прогноз у пациентов со сменой варианта лейкоза в целом плохой — по данным M.C. Fernandez и его коллег, 10 из 18 пациентов умерли, причем прогноз не зависел от типа переключения [23]. Во всех наблюдаемых нами случаях рецидивы заболевания были рефрактерны к проводимой терапии.

Механизм смены линейной принадлежности лейкоза изучен недостаточно. Для его объяснения было предложено несколько моделей, основанных на высокой пластичности гемопоэтических клеток-предшественников. Современные исследования в области кроветворения говорят о том, что дифференцировка этих клеток может идти в нескольких направлениях и быть обратной в зависимости от внутренних и внешних факторов.

Согласно одной из предложенных моделей, в костном мозге могут обнаруживаться нормальные ранние В-лимфо-миелоидные и другие би- и олиголинейные предшественники. Долгое время считалось, что стволовая кроветворная клетка может делиться с образованием 2 типов предшественников — общего лимфоидного и общего эритроидно-миелоидного. В 2001 г. была предложена новая схема гемопоэза, согласно которой при делении стволовой кроветворной клетки образуются общий миело-лимфоидный и общий эритроидно-миелоидный предшественники [27–29]. В пользу этой схемы говорят данные о том, что у части эритроидных, Т-клеточных и В-клеточных предшественников сохраняется способность к миелоидной дифференцировке [30, 31]. Именно такие олиголинейные предшественники могут служить мишенью лейкозной трансформации [32].

Другая возможность заключается в дедифференцировке и репрограммировании клеток за счет нарушений в генах репликации и репарации ДНК, генах-регуляторах клеточного цикла, генах различных транскрипционных факторов [33]. Эксперименты на мышиных моделях показали, что в лейкозах, вызываемых химерным геном *KMT2A-MLLT1*, стволовые лейкозные клетки образуются из двух источников — долгоживущих стволовых клеток крови и короткоживущих гранулоцитарно-моноцитарных предшественников. При этом транскрипционный профиль клеток не зависел от исходной популяции, подвергавшейся онкогенной трансформации [34]. Поскольку транскрипционный профиль у острых лейкозов с перестройкой гена *KMT2A* похож на таковой у ранних гемопоэтических предшественников [35–37], было высказано предположение, что перестройка гена *KMT2A* сообщает даже достаточно зрелым клеткам состояние «стволовости», в котором может осуществиться смена направления дифференцировки. Переход к незрелому состоянию в клетках, экспрессирующих перестроенный ген *KMT2A*, осуществляется с помощью двух механизмов — генетического и эпигенетического. Среди нарушений на уровне ге-

нома описаны изменения копийности транскрипционных факторов «стволовости» (*MYC*, *TCF3*, *RB1*, *CDKN1A*) [38]. В процессе дедифференцировки важное значение могут иметь также эпигенетические изменения, такие как метилирование/деметилирование ДНК и эктопическая экспрессия транскрипционных факторов в результате ремоделирования хроматина [39]. Аберрантное деметилирование было показано для семейства *HOX*-генов. Известно, что эти гены интенсивно экспрессируются в стволовой кроветворной клетке, и их экспрессия снижается в более зрелых предшественниках. На модели knock-in мышей, экспрессирующих химерный ген *KMT2A-SH3GL1* только в гемопоэтических клетках, была показана высокая способность химерного белка ингибировать метилирование в *HOX*-локусах. Это приводит к гипометилированию генов семейства *HOX* и значительному повышению их экспрессии, что сообщает трансформированным клеткам незрелый фенотип [40].

Согласно 3-й модели, среди стволовых лейкозных клеток изначально существует олигоклональность. Лейкозы с перестройкой гена *KMT2A* могут демонстрировать билинейный характер. Бластная популяция также может быть вообще без особенностей [26].

Одним из подходов к изучению клональной эволюции является выявление соматических мутаций. Хотя в случаях острых лейкозов с перестройкой гена *KMT2A* у детей количество соматических мутаций одно из самых малых среди всех известных злокачественных новообразований, в исследовании Andersson и его коллег [41] с помощью высокопроизводительного секвенирования удалось ретроспективно сравнить спектр мутаций у 2 пациентов в дебюте заболевания и в рецидиве. Оказалось, что у обоих пациентов изначально имелось несколько родственных клонов, встречающихся с разной частотой (от 6,25 до 50 %). В рецидиве (через 3 года для обоих пациентов) наименьший из клонов вырастал и вытеснял все остальные. Кроме того,

он приобретал дополнительные мутации. Таким образом, существование клональной эволюции не вызывает сомнений.

Следует также отметить, что один из клонов в дебюте заболевания может быть представлен очень малым числом клеток и не определяться при диагностике [42]. Данные, полученные на ксенографтных моделях острого лейкоза с экспрессией гена *KMT2A-AFF1*, говорят о том, что рецидив в большинстве случаев выходит из минорного субклона, уже присутствующего в дебюте заболевания [43]. Присутствие значительного числа минорных субклонов с различными профилями дифференцировки при лейкозах с перестройками гена *KMT2A* может объяснять как смену линии в рецидиве заболевания, так и частое развитие рецидивов у этой группы больных, и частую резистентность к полихимиотерапии. Проводимая химиотерапия в этом случае может выступать фактором селекции клонов [44].

Однако остается неясным, является ли переключение линии дифференцировки свойством определенных типов острых лейкозов или же это побочный и потому случайный продукт общей пластичности и нестабильности генома лейкозной клетки. По всей видимости, ряд перестроек (с вовлечением таких генов, как *KMT2A*, *TLX3*, *PICALM*) возникает в сравнительно ранних предшественниках гемопоэза.

Заключение

Смена линейной принадлежности в рецидиве острого лейкоза — редкое явление, ставящее перед врачом ряд важных вопросов. В первую очередь необходимо исключить развитие индуцированного (вторичного) лейкоза, для этого обязательно проведение цитогенетического и молекулярно-биологического исследования. Впрочем, вторичные лейкозы, как правило, возникают позже, в то время как для лейкозов с перестройкой гена *KMT2A* характерны ранние рецидивы. Вопрос о выборе терапии для таких пациентов также остается нерешенным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E. et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?, *Blood* 2012;120(6):1165–74. DOI: 10.1182/blood-2012-05-378943; PMID: 22730540.
2. Hunger S.P., Lu X., Devidas M. et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1663–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8018; PMID: 22412151.
3. Conter V., Arico M., Basso G. et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(2):255–64. DOI: 10.1038/leu.2009.250; PMID: 20016536.
4. Moricke A., Zimmermann M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–84. DOI: 10.1038/leu.2009.257; PMID: 20010625.
5. Sander A., Zimmermann M., Dworzak M. et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010;24(8):1422–8. DOI: 10.1038/leu.2010.127; PMID: 20535146.
6. Vora A., Goulden N., Wade R. et al., Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199–209. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70600-9; PMID: 23395119.
7. Burnett A.K., Hills R.K., Milligan D. et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):369–77. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4310; PMID: 21172891.

8. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874; PMID: 23940227.
9. Ribeiro R.C., Razzouk B.I., Pounds S. et al. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005;19(12):2125–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2403872; PMID: 16281077.
10. Stass S., Mirro J., Melvin S. et al. Lineage switch in acute leukemia. *Blood* 1984;64(3):701–6. PMID: 6590097.
11. Chung H.J., Park C.J., Jang S. et al. A case of lineage switch from acute lymphoblastic leukemia to acute myeloid leukemia. *Korean J Lab Med*. 2007;27(2):102–5. DOI: 10.3343/kjlm.2007.27.2.102; PMID: 18094559.
12. Dorantes-Acosta E., Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? *Bone Marrow Res* 2012;2012:406–796. DOI: 10.1155/2012/406796; PMID: 22852088.
13. Paganin M., Buldini B., Germano G. et al. A case of T-cell acute lymphoblastic leukemia relapsed as myeloid acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;5(3), [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/pbc.26054; PMID: 27149388.
14. Э.Г. Бойченко, А.М. Попов, Т.А. Макарова и др. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):38–44. [Boychenko E.G., Popov A.M., Makarova T.A. et al. Acute lymphoblastic leukemia from early T-cell precursor. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric hematology/oncology and immunopathology* 2015;14(1):38–44 (In Russ.)
15. Rayes A., McMasters R. L., O'Brien M.M. Lineage switch in MLL-rearranged infant leukemia following CD19-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(6):1113–5. DOI: 10.1002/pbc.25953; PMID: 26914337.
16. Fallah Azad V., Hedayati Asl A.A., Tashvighi M. et al. CD7 aberrant expression led to a lineage switch at relapsed childhood acute pre-B lymphoblastic leukemia. *Med Mol Morphol*. 2016;49(1):53–6. DOI: 10.1007/s00795-015-0117-0; PMID: 26242204.
17. Hutter C., Attarbaschi A., Fischer S. et al. Acute monocytic leukaemia originating from MLL–MLLT3-positive pre-B cells. *Br J Haematol*. 2010;150(5):621–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08239.x; PMID: 20497176.
18. Winter S.S., Greene J.M., McConnell T. S. et al. Pre-B acute lymphoblastic leukemia with b3a2(p210) and e1a2(p190) BCR-ABL fusion transcripts relapsing as chronic myelogenous leukemia with a less differentiated b3a2(p210) clone. *Leukemia* 1999;13(12):2007–11. PMID: 10602422.
19. Oh S.H., Park T.S., Kim H.R. et al. Chronic myelogenous leukemia showing biphenotypic blast crisis followed by lineage switch to B lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(11):195–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.04.026; PMID: 19446879.
20. Germano G., Pigazzi M., del Giudice L. et al. Two consecutive immunophenotypic switches in a child with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006;91(5):ECR09. PMID: 16709517.
21. Bierings M., Szczepanski T., van Wering E.R. et al. Two consecutive immunophenotypic switches in a child with immunogenotypically stable acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;113(3):757–62. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02772.x; PMID: 11380467.
22. Bresters D., Reus A.C., Veerman A.J. et al. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2002;117(3):513–24. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03459.x; PMID: 12028017.
23. Fernandez M.C., Weiss B., Atwater S. et al. Congenital leukemia: successful treatment of a newborn with t(5;11)(q31; q23). *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(2):152–7. PMID: 10206463.
24. Killick S., Matutes E., Powles R.L. et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 1999;84(8):699–706. PMID: 10457405.
25. Owaidah T.M., Al Beihany A., Iqbal M.A. et al. Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. *Leukemia* 2006;20(4):620–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404128; PMID: 16437134.
26. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. S.S. H., et al. 2008, Lyon: IARC.
27. Katsura Y., Kawamoto H. Stepwise lineage restriction of progenitors in lympho-myelopoiesis. *Int Rev Immunol*. 2001;20(1):1–20. PMID: 11342295.
28. Katsura Y. Redefinition of lymphoid progenitors. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2): 127–32. DOI: 10.1038/nri721; PMID: 11910894.
29. Kawamoto H. A close developmental relationship between the lymphoid and myeloid lineages. *Trends Immunol* 2006;27(4):169–75. DOI: 10.1016/j.it.2006.02.004; PMID: 16515884.
30. Kawamoto H., Katsura Y. A new paradigm for hematopoietic cell lineages: revision of the classical concept of the myeloid-lymphoid dichotomy. *Trends Immunol* 2009;30(5):193–200. DOI: 10.1016/j.it.2009.03.001; PMID: 19356980.
31. Bell J.J., Bhandoola A. The earliest thymic progenitors for T-cells possess myeloid lineage potential. *Nature* 2008;452(7188):764–7. DOI: 10.1038/nature06840; PMID: 18401411.
32. Pui C.H., Raimondi S.C., Behm F.G. et al. Shifts in blast cell phenotype and karyotype at relapse of childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;68(6):1306–10. PMID: 2946333.
33. Messina M., Chiaretti S., Iacobucci I. et al. AICDA expression in BCR/ABL1-positive acute lymphoblastic leukaemia is associated with a peculiar gene expression profile. *Br J Haematol* 2011;152(6):727–32. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08449.x; PMID: 21623761.
34. Cozzio A., Passegue E., Ayton P.M. et al. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev* 2003;17(24):3029–35. DOI: 10.1101/gad.1143403; PMID: 14701873.
35. Eppert K., Takenaka K., Lechman E.R. et al. Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia. *Nat Med* 2011;17(9):1086–93. DOI: 10.1038/nm.2415; PMID: 21873988.
36. Gentles A.J., Plevritis S.K., Majeti R. et al. Association of a leukemic stem cell gene expression signature with clinical outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA* 2010;304(24):2706–15. DOI: 10.1001/jama.2010.1862; PMID: 21177505.
37. Valk P.J., Verhaak R.G., Beijnen M.A. et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004;350(16):1617–28. DOI: 10.1056/NEJMoa040465; PMID: 15084694.
38. Strauss R., Hamerlik P., Lieber A. et al. Regulation of stem cell plasticity: mechanisms and relevance to tissue biology and cancer. *Mol Ther* 2012;20(5):887–97. DOI: 10.1038/mt.2012.2; PMID: 22314288.
39. Wernig M., Meissner A., Foreman R. et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007;448(7151):318–24. DOI: 10.1038/nature05944; PMID: 17554336.
40. Ng R.K., Kong C.T., So C.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; PMID: 24122813.
41. Andersson A.K., Ma J., Wang J. et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet*. 2015;47(4):330–7. DOI: 10.1038/ng.3230; PMID: 25730765.
42. Weir E.G., Ali Ansari-Lari M., Batista D.A. et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia* 2007;21(11):2264–70. DOI: 10.1038/sj.leu.2404848; PMID: 17611554.
43. Bardini M., Woll P.S., Corral L. et al. Clonal variegation and dynamic competition of leukemia-initiating cells in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL rearrangement. *Leukemia* 2015;29(1):38–50. DOI: 10.1038/leu.2014.154; PMID: 24798483.
44. Panzer-Grumayer E.R., Cazzaniga G., van der Velden V.H. et al. Immunogenotype changes prevail in relapses of young children with TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia and derive mainly from clonal selection. *Clin Cancer Res* 2005;11(21):7720–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1239; PMID: 16278392.