

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29



# Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года

Ю.С. Коркина<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,2</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>2</sup>НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Острые лейкозы (ОЛ) у детей в возрасте до 1 года являются очень редкой патологией, составляя до 5 % всех случаев ОЛ детского возраста. Клиническое течение младенческих ОЛ крайне агрессивное, с частой экстрамедуллярной диссеминацией, инициальным гиперлейкоцитозом и абберациями с вовлечением гена *MLL*. Преобладание неблагоприятных клинико-лабораторных характеристик приводит к тому, что результаты лечения по современным протоколам у детей до 1 года остаются неудовлетворительными: 4-летняя бессобытийная выживаемость при остром лимфобластном лейкозе составляет  $50,9 \pm 4,5$  %, 3-летняя бессобытийная выживаемость при остром миелоидном лейкозе – 72–74 %.

Оптимизация программ терапии младенческих ОЛ с учетом анатомо-физиологических особенностей детей, включения таргетных (блинатумомаб), эпигенетических и клеточных технологий является актуальной и в настоящее время нерешенной задачей детской онкологии-гематологии.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, диагностика, ген *MLL*, лечение, дети до 1 года

**Для цитирования:** Коркина Ю.С., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года. Онкогематология 2022;17(2):23–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29.

## Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia

Yu.S. Korkina<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1,2</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Acute leukemia (AL) in children up 1 year old is very rare disease, comprise less 5 % of all pediatric AL cases. The clinical course of infant AL is extremely aggressive with frequent extramedullar dissemination, initial hyperleukocytosis and *MLL* aberrations. Predominance of unfavorable clinical and laboratory features leads to unsatisfactory treatment results by modern curative protocols in children up to 1 year old: 4-year event-free survival for acute lymphoblastic leukemia is  $50.9 \pm 4.5$  % and 3-year event-free survival for acute myeloid leukemia – 72–74 %.

Optimization of therapeutic programs for infant AL with consideration to anatomy and physiologic features of infants, inclusion of targeted drugs (blinatumomab), epigenetic and cell technologies is actual and not resolved problem in modern pediatric oncology-hematology.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, diagnosis, *MLL* gene, treatment, infants

**For citation:** Korkina Yu.S., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Clinical and molecular-biologic features of infant acute leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):23–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-23-29.

Острые лейкозы (ОЛ) являются наиболее частым вариантом злокачественных новообразований у детей, составляя до 33 %. Около 50 % случаев приходится на возраст 4–5 лет, тогда как ОЛ у детей до 1 года составляют менее 5 % всех ОЛ. Ежегодно на 1 млн новорожденных регистрируют 4,3–8,6 случая ОЛ. У девочек заболевание встречается чаще, чем у мальчиков, что отличает младенческие ОЛ от патологии более старшего возраста, при которой преимущественно болеют дети мужского пола. Отмечена ассоциация ОЛ с генетическими синдромами Дауна, Эллиса–ван Кревелда, Вискотта–Олдрича, анемией Фанкони.

Врожденный ОЛ (ВОЛ) – вариант младенческого лейкоза, который диагностируется в первые 28 дней жизни, характеризуется крайне агрессивным клиническим течением и является фатальным без проведения терапии в течение 3–4 нед. В клинической картине отмечаются геморрагический синдром, гепатоспленомегалия, поражение кожи в виде синюшных/красных узлов (лейкемиды), нарастают интоксикационный и инфекционный синдромы [1–8].

Несмотря на то что ОЛ у детей старше 1 года подразделяется на лимфобластный (ОЛЛ) и миелоидный (ОМЛ), данная классификация не является столь однозначной при ОЛ у детей до 1 года, поскольку описаны случаи трансформации одного варианта ОЛ в другой. При ВОЛ лимфоидные и миелоидные лейкоэмические бластные клетки имеют сходные иммунологические и генетические изменения, отмечается смешанный иммунофенотип либо признаки недифференцированного лейкоза, что существенно затрудняет диагностику. Данные биологические особенности ВОЛ свидетельствуют об опухолевой трансформации ранних клеток-предшественниц, еще не полностью коммитированных в отношении лимфоидной и/или миелоидной дифференцировки.

Преобладание иммунологических маркеров миелоидного ряда клеточной дифференцировки при ОЛ чаще встречается у детей в возрасте до 1 мес (70 %). Среди иммуноморфологических вариантов преобладают М4 и М5, а также М7 (характерный для детей с синдромом Дауна). Признаки лимфоидного иммунофенотипа отмечены в 20 % случаев ВОЛ. Что касается иммунологических подвариантов ОЛЛ, то у младенцев чаще диагностируется про-В ОЛЛ, тогда как у детей более старшего возраста – иммуноподвариант пре-пре-В.

Дебют и клинические проявления ОМЛ и ОЛЛ у детей до 1 года схожи: гиперлейкоцитоз, поражение центральной нервной системы (ЦНС) (в 14 % случаев), кожи (в виде плотных синюшных или красного цвета узлов) [2], гепатоспленомегалия. Заболевание может дебютировать с клинических проявлений менингита, энцефалита (за счет поражения ЦНС), гипербилирубинемии. Врожденные лейкозы следует дифференцировать с цитомегаловирусной инфекцией, гепатитами, сепсисом [1, 3, 6, 9]. С учетом анемического синдрома

в клинической картине следует проводить дифференциальную диагностику с анемией недоношенных детей, а геморрагический синдром требует дифференциальной диагностики с геморрагическими диатезами.

Ведущим лабораторным признаком является гиперлейкоцитоз в периферической крови ( $>100 \times 10^9/\text{л}$ ), отмеченный в 58,3 % случаев, однако у 1/3 пациентов уровень лейкоцитов превышает  $200 \times 10^9/\text{л}$ . Гепатоспленомегалия, синдром желтухи и в особенности поражение ЦНС встречаются намного чаще, чем при ОЛ у детей старше 1 года.

Ранний дебют заболевания, выраженные клинические проявления, агрессивное клиническое течение, мультисистемность поражений, нетипичные и/или редкие для детей более старшего возраста хромосомные aberrации (например,  $t(v;11q23)$ ,  $inv(16)(p13.3q24.3)$ ,  $t(11;12)(p15;p13)$ ,  $t(8;16)(p11;p13)$ , перестройки гена *MLL*) – основные особенности ОЛ у детей до 1 года. С точки зрения этиологии и патогенеза ОЛ у младенцев кардинально отличается от ОЛ детей более старшей возрастной группы и взрослых, и его следует рассматривать как заболевание, связанное с нарушением внутриутробного развития. В поддержку данной гипотезы приводятся результаты исследования, в котором при изучении пуповинной крови младенцев методом полимеразной цепной реакции были выявлены повторяющиеся соматические генетические мутации у детей, у которых в дальнейшем диагностирован ОЛ. В другой группе детей данные мутации не были обнаружены в пуповинной крови, и ОЛ у них не развивался. В этой работе убедительно показано, что потенциально лейкозогенные мутации с вовлечением гена *MLL* ( $t(4;11)(q21;q23)$ ,  $t(11;19)(q23;p13.3)$ ,  $t(9;11)(p21;q23)$ ,  $t(10;11)(p12;q23)$ ,  $t(11;19)(q23;p13.1)$ ) произошли внутриутробно [1, 10].

Еще одна гипотеза рассматривает ОЛ как результат обязательного сочетания 2 лейкозогенных мутаций. Первая мутация происходит в ранних клетках-предшественницах внутриутробно, а вторая – на постнатальном этапе развития ребенка. К первичным лейкозогенным мутациям, кроме реаранжировок гена *MLL*, относят  $t(12;21)(p13;q22)$ . Так, было показано, что в 6 (1 %) из 567 образцов пуповинной крови обнаружен химерный транскрипт *ETV6-RUNX1* – результат транслокации  $t(12;21)(p13;q22)$ , т. е. приблизительно 1 % новорожденных имели предполагаемую скрытую предлейкемическую популяцию клеток. Этот результат был независимо подтвержден в других исследованиях. О наличии исходного онкогенного события во внутриутробном периоде также свидетельствует факт возникновения ВОЛ у детей, матери которых были подвержены воздействию радиации, а также получавшие лечение ингибиторами топоизомеразы II. Несмотря на достоверную корреляцию между обнаружением лейкозогенных мутаций в пуповинной крови и последующим развитием лейкоза у младенцев, имеется

Таблица 1. Генетические перестройки гена *MLL* при врожденных острых лейкозах [11]Table 1. *MLL* gene rearrangements in congenital acute leukemia [11]

Участок слияния с <i>KMT2A</i> Fusion region with <i>KMT2A</i>	Название Name	Расположение Location	Транслокация Translocation	Химерный транскрипт Chimeric transcript	Белок Protein
<i>AFF1</i>	<i>AF4</i>	4q21	t(4;11)(q21;q23)	<i>KMT2A-AFF1</i>	MLL-AF4
<i>MLLT1</i>	<i>ENL</i>	19p13.3	t(11;19)(q23;p13.3)	<i>KMT2A-MLLT1</i>	MLL-ENL
<i>MLLT3</i>	<i>AF9</i>	9p21	t(9;11)(p21;q23)	<i>KMT2A-MLLT3</i>	MLL-AF9
<i>MLLT10</i>	<i>AF10</i>	10p12	t(10;11)(p12;q23)	<i>KMT2A-MLLT10</i>	MLL-AF10
<i>ELL</i>	—	19p13.1	t(11;19)(q23;p13.1)	<i>KMT2A-ELL</i>	MLL-ELL

небольшая популяция здоровых детей, в крови которых обнаруживается транскрипт *KMT2A-AFF1*. Данное наблюдение подтверждает необходимость второго генетического события для пролиферации лейкоэмического клона клеток [12–16].

Особый интерес представляет младенческий ВОЛ, опосредованный перестройкой гена смешанных линий гемопоэза *MLL*, который обладает уникальными клиническими и биологическими особенностями. *MLL*, также известный как гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2A (*KMT2A*), расположен на участке хромосомы 11q23, реаранжирован при младенческих ОЛ примерно в 34–50 % случаев ОМЛ и в 50–80 % случаев ОЛЛ. У детей более старшего возраста частота реаранжировок *MLL* составляет 14 и 6 % для ОМЛ и ОЛЛ соответственно. Отсутствие перестроек гена *MLL* повышает шансы на достижение ремиссии и выздоровление, в то время как обнаружение данной мутации в лейкоэмических клетках свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [17]. Следует отметить, что перестройка *KMT2A* у детей старше 1 года и взрослых в большинстве случаев ассоциирована с моноцитарной линией дифференцировки, в то время как при младенческих ОЛ данная мутация определяется в случаях острого мегакариобластного лейкоза [1, 18, 19].

*MLL* — достаточно крупный белок (3969 аминокислотных остатков) с множеством доменов. Его С-концевой домен SET представляет собой метилтрансферазу гистона H3-лизин 4 (H3K4). N-концевой домен распознает промоторы или энхансеры определенных генов и направляет локусы метилирования для домена SET. Результаты исследований показывают, что метилированный H3K4 связан с активной транскрипцией многих генов, включая *HOX*-гены, важные для гемопоэза. Однако избыточная экспрессия некоторых *HOX*-генов, таких как *HOXA9*, приводит к лейкомогенезу, так как запускаются процессы гиперметилирования участков ДНК. Также *MLL* является частью большого белкового комплекса (≥29 белков), содержащего лизин-специфичную деметилазу 1 (LSD1, также известную как KDM1a), которая в настоящее время является мишенью для ряда таргетных препаратов [1, 20].

Острые лейкозы с перестройкой *KMT2A* встречаются у младенцев, а также в группе больных, получавших лечение по поводу другой злокачественной опухоли с применением ингибиторов топоизомеразы II (например, этопозиды). В настоящее время доказано, что внутриутробное воздействие ингибиторов топоизомеразы II из окружающей среды (например, пищевых флавоноидов) может способствовать мутациям *KMT2A* и повышенному риску развития ВОЛ [17].

На сегодняшний день описано более 100 перестроек в различных участках гена *MLL*, но только некоторые из них приводят к возникновению ВОЛ. Так, изменения в участке *MLLT3* (*AF9*) отмечены в 22 % случаев врожденного ОМЛ, *MLLT10* (*AF10*) — в 27 %, *ELL* — в 17 %. При врожденном ОЛЛ в 49 % случаев происходят перестройки *AFF1* (*AF4*), в 22 % — *MLLT1* (*ENL*) и в 17 % — *MLLT3* (табл. 1).

Также описаны более редкие изменения *MLL* в участках *AFF3*, *MYO1F*, *SEPT6*, *SEPT9*, на долю которых приходится около 10,5 % всех *MLL*-ассоциированных aberrаций. Самым частым местом разрыва ДНК гена *MLL* при ОЛЛ являлся интрон 11 (48,1 %), при ОМЛ — интрон 9 (42,1 %). Наиболее распространенные механизмы образования химерных генов — реципрокная транслокация (73,6 %), сплайсинг (15,3 %), инсерция (11,1 %). Выявление точки разрыва ДНК гена *MLL*, механизма образования химерных генов важно не только для понимания биологических особенностей ВОЛ, но и для дальнейшего мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) и оценки эффективности проводимой терапии [1, 11, 21, 22].

Мониторинг МОБ путем определения химерного транскрипта методом полимеразной цепной реакции проводится на контрольных точках протокола лечения. Однако было показано, что дни определения МОБ при лечении ОЛЛ у детей до 1 года отличаются от таковых у детей более старшей возрастной группы. Так, существуют данные о том, что наиболее значимой и информативной точкой контроля МОБ являются не 15-й и 36-й дни индукционной терапии (протокол MLL-Baby), а этап протокола после проведенного 2-го курса трансретиноевой кислоты. Сохранение МОБ-положительного статуса в данной точке свидетельствует

о крайне неблагоприятном прогнозе. Важно отметить, что наличие инициального поражения ЦНС, гиперлейкоцитоз  $>100 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное количество бластных клеток в периферической крови на 8-й день индукционной терапии не считаются настолько значимыми факторами прогноза, как уровень МОБ в вышеуказанной контрольной точке [23, 24].

В последних исследованиях при ВОЛ была обнаружена новая перестройка *KMT2A* – *MLL-TFE3*, которая ассоциирована с крайне агрессивным клиническим течением заболевания. Ранее роль данной мутации обсуждалась в качестве онкогенного фактора при почечно-клеточном раке у детей (20–50 % всех случаев) и доказательств ее участия в лейкемогенезе не было. Однако в исследованиях *in vivo* было подтверждено, что *MLL-TFE3* способна вызывать агрессивный лейкоз у мышей. Полученные сведения открывают новые перспективы для исследований молекулярно-биологических основ лейкемогенеза у детей до 1 года [25].

Стандартной стратегией лечения ВОЛ с реаранжировками *MLL* является интенсивная химиотерапия с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на то что алло-ТГСК может способствовать улучшению прогноза ВОЛ, риск рецидива остается все еще высоким. Было показано, что прогностическое значение имеют сроки проведения алло-ТГСК. Так, в случаях проведения алло-ТГСК в течение 4 мес после завершения 1-го курса индукции ремиссии отмечено снижение частоты ранних рецидивов. Показатели общей выживаемости у младенцев с ОЛ и реаранжировками *MLL* после алло-ТГСК составляют 53 %, тогда как при отсутствии *MLL* – 59 % [26].

В целях повышения эффективности терапии ОЛ у детей до 1 года обсуждается использование FLT3-ингибиторов, эпигенетических агентов и иммунотерапии. Представлен опыт лечения ОЛЛ у младенца биспецифичными антителами (блинатумомабом) с инфузией донорских лимфоцитов: достигнута полная ремиссия, продолжающаяся 3 года [27].

Другое хромосомное нарушение, связанное с ВОЛ, – *inv(16)(p13.3q24.3)*, приводящая к слиянию генов *CBFA2T3* и *GLIS2*. Это наиболее часто встречающаяся aberrация у детей старше 1 года с острым мегакариобластным лейкозом без синдрома Дауна (60 % случаев). Мутации с вовлечением генов *CBFA2T3* и *GLIS2* наиболее характерны для ОЛ у детей и практически не выявляются у взрослых пациентов. Механизм действия полученного в результате мутации белка *CBFA2T3-GLIS2* заключается в связывании как с промоторными, так и с энхансерными последовательностями многих генов. В частности, он активирует экспрессию *ERG* и *KIT*, подавляет экспрессию *GATA1*. Следовательно, полученный белок, действуя на геном, вызывает остановку дифференцировки и увеличивает самообновление гемопоэтических клеток-предшественниц лейкоэмического клона. Интересно отметить, что бластные

клетки, содержащие данную мутацию, обычно демонстрируют характерный иммунофенотип (называемый RAM) с незначительной экспрессией CD45, отсутствием CD38, HLA-DR и выраженной экспрессией CD56. Обнаружение aberrаций с вовлечением *CBFA2T3* и *GLIS2* является неблагоприятным прогностическим фактором [1, 28, 29].

Два других гена – *KDM5A* (известный как *JARID1A*) и *KAT6A* – также обнаруживаются у детей младенческого возраста преимущественно с ОМЛ и связаны с нарушением регуляции экспрессии генов *HOX*-кластера. Перестройка *KDM5A* наиболее часто встречается при мегакариобластном варианте ОМЛ у младенцев, в то время как *KAT6A* – при миелонобластном и монобластном ОМЛ. Мутации с участием генов *KDM5A* и *KAT6A* ассоциированы не только с ОМЛ у детей до 1 года, но и часто являются причиной вторичного ОМЛ (развивающегося после цитотоксической химиотерапии по поводу первой злокачественной опухоли) [1].

Проведение полногеномного секвенирования позволило определить большой спектр генетических aberrаций, отличающих ВОЛ от лейкозов детей более старшего возраста и взрослых, а с учетом особенностей клинического течения и ответа на терапию достаточно убедительно можно констатировать тот факт, что ВОЛ – совершенно особое заболевание, отличное от аналогичных вариантов у других возрастных групп [1, 18].

Лечение ВОЛ существенно отличается от лечения ОЛ детей в целом. Разрабатывают и активно внедряют протоколы лечения младенческих ОЛ научные группы Interfant (Европа), COG (Северная Америка) и Японская группа по изучению детской лейкемии (JPLSG). Во всех протоколах используется идентичная программа индукции, основанная на протоколе Interfant-99. В программах COG применялся более интенсивный режим индукции, но от него отказались в пользу индукции протокола Interfant из-за чрезмерной токсичности. В недавно завершенных исследованиях применялась стратификация больных на прогностические группы риска с учетом возраста, инициального уровня лейкоцитов, поражения ЦНС и типа мутаций *KMT2A* (табл. 2).

Дифференцированная риск-адаптированная терапия позволяет получить 4–5-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) при ОЛЛ у младенцев с перестройками *MLL* в 29,1–43,2 % случаев, тогда как при отсутствии aberrаций с вовлечением *MLL* – в 56,9–95,5 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на годы исследований и накопленный опыт, общая выживаемость при ВОЛ существенно не увеличилась с момента появления трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (табл. 3).

В отличие от детей более старшего возраста, при ОЛЛ у детей до 1 года показатели выживаемости в 1,5–2,0 раза ниже. Так, 4-летняя БСВ составляет  $50,9 \pm 4,5$  % (у детей старше 1 года –  $82,5 \pm 3,4$  %), тогда как

Таблица 2. Стратификация на группы риска острого лимфобластного лейкоза у младенцев в современных протоколах лечения

Table 2. Risk groups stratification for infant acute lymphoblastic leukemia in modern treatment protocols

Риск Risk	Interfant	COG	JPLSG
Высокий High	<i>KMT2A</i> , возраст <6 мес, уровень лейкоцитов $\geq 300$ тыс/мкл <i>KMT2A</i> , age <6 months, leukocyte count $\geq 300\,000/\mu\text{L}$	<i>KMT2A</i> , возраст <3 мес <i>KMT2A</i> , age <3 months	<i>KMT2A</i> , возраст <6 мес или лейкоз центральной нервной системы <i>KMT2A</i> , age <6 months or CNS leukemia
Средний Intermediate	<i>KMT2A</i> и отсутствие других критериев высокого риска <i>KMT2A</i> and no other high-risk criteria		
Низкий Low	«Дикий» тип <i>KMT2A</i> Wild type of <i>KMT2A</i>	«Дикий» тип <i>KMT2A</i> Wild type of <i>KMT2A</i>	«Дикий» тип <i>KMT2A</i> Wild type of <i>KMT2A</i>

Таблица 3. Показатели выживаемости при острых лейкозах у детей до 1 года, %

Table 3. Survival rates for acute leukemia in children under 1 year old, %

Выживаемость Survival	COG	JPLG	Interfant
5-летняя бессобытийная выживаемость 5-years event-free survival	42,3 [30]	50,9 [26]	46,1 [26]
5-летняя общая выживаемость 5-years overall survival	52,9 [30]	60,5 [26]	55,2 [26]

3-летняя БСВ при ОМЛ вполне сопоставима с таковой у детей более старшей возрастной группы – 72–74 % [31, 32]. Отрицательный вклад в показатели общей выживаемости вносят не только крайне неблагоприятные клинические и молекулярно-биологические характеристики ОЛ, но и физиологические особенности младенческого организма, снижающие переносимость проводимого противоопухолевого лекарственного лечения и повышающие частоту осложнений. С учетом колоссальной опухолевой массы у 40 % детей до 1 года с ОЛ развивается жизнеугрожающее осложнение – синдром острого лизиса опухоли. Почечная токсичность метотрексата регистрируется у 23 % детей (в связи со сниженной гломерулярной и тубулярной функциями почек). Постхимиотерапевтический период существенно чаще осложняется внутричерепными кровоизлияниями (за счет более интенсивного кровоснабжения головного мозга, чем у детей более старшей возрастной группы), мукозитами III–IV степеней, тяжелыми инфекционными осложнениями и сепсисом (с учетом общей иммунологической незрелости младенческого организма). На распределение цитостатиков влияют преобладание внеклеточной жидкости и воды у младенцев, низкая активность цитохрома P450, а также низкое сродство активных метаболитов цитостатиков к белкам сыворотки крови детей раннего возраста.

Таким образом, ОЛ у детей до 1 года представляют собой особую гетерогенную группу опухолей системы

крови со специфическими клиническими, иммунологическими, молекулярно-биологическими и цитогенетическими характеристиками, отличающими их от аналогичных заболеваний у детей более старшего возраста и взрослых. Инициальный гиперлейкоцитоз, преобладание случаев с неблагоприятными цитогенетическими абберациями (с вовлечением *MLL*, *KMT2A*) и как результат плохой ответ на лечение привели к тому, что показатели 4-летней БСВ при ОЛЛ составляют  $50,9 \pm 4,5$  %, 3-летней БСВ при ОМЛ – 72–74 % при обязательном выполнении алло-ТГСК в максимально ранние сроки. Морфофункциональная незрелость младенческого организма способствует более высокой частоте постхимиотерапевтических осложнений, что также отрицательно влияет на выживаемость детей.

Современные программы терапии характеризуются неудовлетворительными результатами, а развивающиеся осложнения (в том числе отдаленные) заставляют проводить поиск новых терапевтических подходов к лечению младенческих ОЛ. Одной из возможных опций является применение таргетных препаратов (блинатумомаб) и эпигенетических агентов. Так, при ОЛ с перестройками *MLL* патогенетически оправданно использование ингибиторов LSD1, что повышает метилирование H3K4, подавляет экспрессию генов, связанных с лейкозом, индуцирует апоптоз и дифференцировку, подавляет самообновление стволовых лейкозных клеток [14, 19, 27].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wertheim G. Infant acute leukemia. *Clin Lab Med* 2021;41(3):541–50. DOI: 10.1016/j.cll.2021.04.002.
- Brethon V., Cavé H., Fahd M. et al. Les leucémies aiguës de l'enfant de moins d'un an: des maladies rares, encore un défi [Infant acute leukemia (in French)]. *Bull Cancer* 2016;103(3):299–311. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.11.009.
- Габитова Н.Х., Жданова С.И., Черезова И.Н. и др. Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(5):204–8. [Gabitova N.H., Zhdanova S.I., Cherezova I.N. et al. A case of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn baby. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020;65(5):204–8. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208.
- Богдельников И.В., Усова С.В., Дябина Т.А. и др. Случай острого лейкоза у ребенка раннего возраста. *Здоровье ребенка* 2013;2(45):121–6. [Bogadel'nikov I.V., Usova S.V., Dyabina T.A. et al. Case of acute leukemia in infant. *Zdorov'e rebenka* = Child Health 2013;2(45): 121–6. (In Russ.)].
- Нечаев В.Н., Черненко Ю.В., Мишина О.А. и др. Врожденный мегакариобластный лейкоз: клинический случай. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019;15(1):34–40. [Nechaev V.N., Chernenkov Yu.V., Mishina O.A. et al. Congenital megakaryoblastic leukemia: a clinical case. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019;15(1):34–40. (In Russ.)].
- Emerenciano M., Koifman S., Pombo-de-Oliveira M.S. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(6):749–60. DOI: 10.1590/s0100-879x2007000600002.
- Valentine M.C., Linabery A.M., Chasnoff S. et al. Excess congenital non-synonymous variation in leukemia-associated genes in *MLL*-infant leukemia: a Children's Oncology Group report. *Leukemia* 2014;28(6):1235–41. DOI: 10.1038/leu.2013.367.
- Сидоренко Л.В. Отдаленные последствия противоопухолевого лечения злокачественных новообразований у детей, индивидуальный подход в разработке персонализированных программ медико-психологической и социальной реабилитации пациентов, излеченных от онкологического заболевания в детском возрасте. *Методические рекомендации по диспансерному наблюдению*. Оренбург, 2020. [Sidorenko L.V. Long-term effects of pediatric cancer therapy, an individual approach in the development of personalized programs for medical, psychological and social rehabilitation of patients cured of cancer in childhood. *Methodical recommendations for dispensary observation*. Orenburg, 2020. (In Russ.)].
- Артемова Н.С., Цвиренко С.Н., Похилько В.И. и др. Клинический случай неонатального острого лимфобластного лейкоза. *Здоровье ребенка* 2019;14(5):317–22. [Artemova N.S., Cvirenko S.N., Pokhilko V.I. et al. A clinical case of neonatal acute lymphoblastic leukemia. *Zdorov'e rebenka* = Child Health 2019;14(5):317–22. (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177408.
- Gale K.B., Ford A.M., Repp R. et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(25):13950–4. DOI: 10.1073/pnas.94.25.13950.
- Brown P., Pieters R., Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood* 2019;133(3):205–14. DOI: 10.1182/blood-2018-04-785980.
- Schäfer D., Olsen M., Lähmann D. et al. Five percent of healthy newborns have an *ETV6-RUNX1* fusion as revealed by DNA-based GIPFEL screening. *Blood* 2018;131(7):821–6. DOI: 10.1182/blood-2017-09-808402.
- Zuna J., Madzo J., Krejci O. et al. *ETV6/RUNX1* (TEL/AML1) is a frequent prenatal first hit in childhood leukemia. *Blood* 2011;117(1):368–71. DOI: 10.1182/blood-2010-09-309070.
- Hein D., Borkhardt A., Fischer U. Insights into the prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39(1):161–71. DOI: 10.1007/s10555-019-09841-1.
- Tomizawa D., Miyamura T., Imamura T. et al. A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG *MLL*-10 trial. *Blood* 2020;136(16):1813–23. DOI: 10.1182/blood.2019004741.
- Михеева Н.Г., Григорьева Н.Н., Клещкий С.К. и др. Случай острого мегакариобластного миелоидного лейкоза у плода. *Пренатальная диагностика* 2013;12(4):335–9. [Mikheeva N.G., Grigoryeva N.N., Kletskiy S.K. et al. A case of acute megakaryoblastic myeloid leukemia in the fetus. *Prenatal'naya diagnostika* = Prenatal Diagnostics 2013;12(4):335–9. (In Russ.)].
- Zhang H., Cheng J., Li Z., Xi Y. Identification of hub genes and molecular mechanisms in infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangement. *Peer J* 2019;7:e7628. DOI: 10.7717/peerj.7628.
- Bahous G., Vafapour M., Kariminejad R. Detection of new translocation in infant twins with concordant ALL and discordant outcome. *Pediatr Rep* 2020;13(1):9–14. DOI: 10.3390/pediatric13010002.
- Sanjuan-Pla A., Bueno C., Prieto C. et al. Revisiting the biology of infant t(4;11)/*MLL*-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126(25):2676–85. DOI: 10.1182/blood-2015-09-667378.
- Feng Z., Yao Y., Zhou C. et al. Pharmacological inhibition of LSD1 for the treatment of *MLL*-rearranged leukemia. *J Hematol Oncol* 2016;9:24. DOI: 10.1186/s13045-016-0252-7.
- Цаур Г.А. Структура химерных генов с участием гена *MLL* при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Онкопедиатрия* 2014;3:81. [Tsauro G.A. The structure of chimeric genes with the participation of the *MLL* gene in acute leukemia in children of the first year of life. *Onkopediatriya* = Onkopediatrics 2014;3:81. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Мeye С.Р., Попов А.М. и др. Изучение структуры химерных генов с участием гена *MLL* при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Вестник гематологии* 2014;10(2):96–7. [Tsauro G.A., Meye C.R., Popov A.M. et al. Study of the structure of chimeric genes with the participation of the *MLL* gene in acute leukemia in children of the first year of life. *Vestnik gematologii* = Hematology Bulletin 2014;10(2):96–7. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Попов А.М., Наседкина Т.В. и др. Мониторинг химерных транскриптов с участием гена *MLL* для оценки прогностического значения минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL*-baby. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(3):27. [Tsauro G.A., Popov A.M., Nasedkina T.V. et al. Monitoring of chimeric transcripts with the participation of the *MLL* gene to assess the prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in infants under the *MLL*-baby protocol. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2012;57(3):27. (In Russ.)].
- Цаур Г.А., Попов А.М., Наседкина Т.В. и др. Сравнение костного мозга и периферической крови для мониторинга минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL*-Baby. *Гематология и трансфузиология* 2014;59(1):70. [Tsauro G.A., Popov A.M., Nasedkina T.V. et al. Comparison of bone marrow and peripheral blood for monitoring minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in infants under the *MLL*-Baby protocol. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and Transfusiology 2014;59(1):70. (In Russ.)].

25. Kosasih H.J., Davidson N.M., Bjelosevic S. et al. *MLL-TFE3*: a novel and aggressive *KMT2A* fusion identified in infant leukemia. *Blood Adv* 2020;4(19):4918–23. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002708.
26. Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В. и др. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(2): 11–9. [Paina O.V., Semenova E.V., Markova I.V. et al. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. *Russian Journal of Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(2):11–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-11-19.
27. Власова А.А., Вахонина Л.В., Вяткин И.Н. и др. Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при младенческом лейкозе группы высокого риска. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(1): 82–3. [Vlasova A.A., Vakhonina L.V., Vyatkin I.N. et al. Experience of hematopoietic stem cell transplantation in high-risk infantile leukemia. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(1):82–3. (In Russ.)].
28. De Rooij J.D., Masetti R., Van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study. *Blood* 2016;127(26):3424–30. DOI: 10.1182/blood-2016-01-695551.
29. Masetti R., Bertuccio S.N., Pession A. et al. CBFA2T3-GLIS2-positive acute myeloid leukaemia. A peculiar paediatric entity. *Br J Haematol* 2019;184(3):337–47. DOI: 10.1111/bjh.15725.
30. Dreyer Z.E., Hilden J.M., Jones T.L. et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):419–26. DOI: 10.1002/pbc.25322.
31. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):302–8. [Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Results of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkopediatriya = Onkopediatrias* 2016;3(4):302–8. (In Russ.)].
32. Woods W.G., Neudorf S., Gold S. et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97(1):56–62. DOI: 10.1182/blood.v97.1.56.

#### Вклад авторов

Ю.С. Коркина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;

С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи и научной концепции, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

#### Authors' contributions

Yu.S. Korkina: study design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing, final article approval;

T.T. Valiev: study design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing, scientific article editing, final article approval;

S.R. Varfolomeeva: article design and scientific concept development, scientific article editing, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Коркина / Yu.S. Korkina: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.