

# BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей

Г.А. Цаур<sup>1, 2, 3</sup>, Ю.В. Ольшанская<sup>4</sup>, А.Е. Друй<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Цаур Григорий Анатольевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы, г. Екатеринбург. Адрес: 620149, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32  
E-mail: tsaur@mail.ru

Цель настоящего обзора – характеристика генетических особенностей *BCR-ABL1*-подобного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, а также устранение терминологической путаницы, связанной с понятиями *BCR-ABL1*-подобный и Ph-подобный ОЛЛ. Показана генетическая неоднородность *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ у детей, подробно представлены генетические аномалии, выявляемые у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ. Подробно описаны методы диагностики данного типа ОЛЛ, а также прогностическое значение *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ у детей.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, дети, генетика, *BCR-ABL1*-подобный, Ph-подобный

Цаур Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 112–126.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126

© 2019 by NMRC PHOI

## BCR-ABL1-like pediatric acute lymphoblastic leukemia

G.A. Tsaur<sup>1, 2, 3</sup>, Yu.V. Olshanskaya<sup>4</sup>, A.E. Druy<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Regional Children's Hospital, Ekaterinburg

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg

<sup>4</sup> Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

**Correspondence:**  
Grigory A. Tsaur, MD, Doctor of Medical Science, Director of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathology Laboratory of Regional Children's Hospital, Ekaterinburg. Address: Russia, 620149, Ekaterinburg, S. Deryabina st., 32  
E-mail: tsaur@mail.ru

The purpose of this study is a comprehensive analysis of *BCR-ABL1*-like pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to point out the difference between *BCR-ABL1*-like and Ph-like ALL in children. It was shown the genetic heterogeneity of *BCR-ABL1*-like ALL including cases with tyrosine kinase fusion genes, activating mutations in JAK-STAT, RAS. We also described various diagnostic options and prognostic role of *BCR-ABL1*-like ALL in children.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia; children; genetics, *BCR-ABL1*-like, Ph-like

Tsaur G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (1): 112–126.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126

**В** *BCR-ABL1*-подобный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) в 2016 году был включен экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в качестве предварительной классификационной единицы в раздел В-лимфобластных лейкозов/лимфом современной классификации миелоидных новообразований и острых лейкозов [1]. Несмотря на это, на сегодняшний день отсутствует единая трактовка этого понятия, более того, существуют два близких по своей сути термина, которые появились практически одновременно – в 2009 году: собственно «*BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ», введенный голландскими исследователями из Медицинского центра университета Эразма Роттердамского (Роттердам, Нидерланды) [2] и «Ph-подобный ОЛЛ», предложенный группой из США, объединившей ученых из госпиталя *St. Jude* и *Children's Oncology Group* (COG) [3, 4].

**Как возникли эти термины?** Оба они являются производными от набора использовавшихся зондов в двух разновидностях экспрессионных чипов высокой

плотности – U133A и U133 Plus 2 *GeneChips*, разработанных для транскриптомного анализа компанией *Affymetrix* (США). Группа под руководством *M. den Boer* (Нидерланды) применила иерархический кластерный подход для анализа экспрессии 110 зондов [2], которые ранее показали высокую эффективность в выделении основных подгрупп ОЛЛ у детей: Т-линейного ОЛЛ, ОЛЛ с транслокациями *t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1*, *t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1*, высокой гипердиплоидией (модальное число хромосом в опухолевых бластах – 51–65), перестройками генов *TCF3* и *MLL* [5, 6]. Исследователи из США под руководством *Ch. Mullighan* использовали для описания новой подгруппы ОЛЛ классификатор, построенный на основании так называемого предсказательного анализа биологических чипов (*prediction analysis of microarrays* – PAM), который был получен путем выбора значений экспрессии 257 зондов к генам, отличающих группу Ph-позитивного ОЛЛ от Ph-негативного среди пациентов высокой группы риска [3, 4]. Общими в двух использованных классифи-

каторах оказались всего 9 зондов к 7 генам (*CCND2*, *SH3BP5*, *ABL1*, *SOCS2*, *DUSP6*, *LST1*, *EGFL7*) [7]. Интересно также, что многие из генов, использованных для выделения как группы *BCR-ABL1*-подобного, так и Ph-подобного ОЛЛ, не имели какой-либо патогенетической связи с развитием В- или Т-лимфоцитов, а их вклад в развитие ОЛЛ не ясен [2, 8].

#### В чем сходство и различие этих терминов?

Оба они характеризуют особую группу ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), для которой типичны следующие общие характеристики: профиль экспрессии генов, схожий с теми случаями, где выявлялась транслокация  $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$ ; неблагоприятный прогноз при использовании традиционной терапии; возможность применения как для детей, так и для взрослых с ВП-ОЛЛ; существенно более частое выявление у этих пациентов делеций в гене *IKZF1*, внутривхромосомной амплификации участка длинного плеча хромосомы 21 (так называемая *iAMP21 – intrachromosomal amplification of chromosome 21*), а также более высокая частота встречаемости химерных генов с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSFR1*, *CRLF2*, *JAK2*. В то же время *BCR-ABL1*-подобный и Ph-подобный профили экспрессии имеют существенные отличия: разные математические алгоритмы (иерархический кластерный анализ и РАМ соответственно); различия в этническом происхождении пациентов, которые были включены в анализ (европейцы и американцы с большой долей выходцев из Латинской Америки); неоднородность групп сравнения (все группы риска ОЛЛ и Ph-негативный ОЛЛ высокой группы риска: возраст старше 12 лет для мальчиков и 16 лет для девочек, инициальный гиперлейкоцитоз, инициальный нейролейкоз или поражение яичек, наличие перестроек гена *MLL*); разные генетические подгруппы, ассоциированные с тем или иным профилем экспрессии (более частое выявление  $dic(9;20)(p11-13;q11)$  и сочетание с мутациями в *JAK2*, гиперэкспрессией и перестройками *CRLF2* соответственно) [3, 7–9].

Интересно проследить эволюцию термина «Ph-подобный ОЛЛ» в американской научной литературе. Сразу после публикации работы *M. den Boer*, в которой впервые был предложен термин «*BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ», группа COG в 2009–2010 годах использует именно его [4, 10]. Но уже в 2012 году *K. Roberts* с соавт. впервые применили термин «Ph-подобный ОЛЛ» [8], и на протяжении 2013 года использовались оба термина в виде «*BCR-ABL1*-подобный или Ph-подобный ОЛЛ» [11, 12], а начиная с 2015 года, закрепился и используется термин «Ph-подобный ОЛЛ» [13–17]. Частично это связано с описанными выше различиями [7, 18], а возможно, и с нежеланием делить пальму первенства с европейцами.

Мы, признавая различия, имеющиеся между двумя классификаторами, в большей степени сконцентрируемся на схожести этих подгрупп пациентов и будем использовать рекомендованный ВОЗ термин «*BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ».

**Частота встречаемости *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ.** Частота встречаемости *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ в европейских странах составляет 13–15% всех случаев ОЛЛ у детей до 18 лет, но если убрать из расчетов случаи Т-линейного ОЛЛ, то этот показатель увеличится до 15–19% от ВП-ОЛЛ [2, 19]. В США среди пациентов стандартной группы риска (согласно критериям Национального института рака США, NCI) частота выявления *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии – около 14% [17], то есть несколько ниже, чем у пациентов высокой группы риска (20%), сформированной как на основании инициальных показателей (возраст – 10 лет и старше, лейкоцитоз – выше  $50 \times 10^9/\text{л}$ , нейролейкоз, поражение яичек), так и величины минимальной остаточной болезни (МОБ) – выше или равной 0,01% на момент окончания индукционной терапии, по данным проточной цитометрии [16].

У подростков и молодых взрослых данный тип ОЛЛ выявляют несколько чаще по сравнению с детьми в возрасте до 15 лет. Так, в возрасте 16–20 лет частота обнаружения *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ составляет 21% случаев ВП-ОЛЛ в США и достигает пика в 27% в возрастной группе 21–39 лет [13, 15]. Эти показатели расходятся с европейскими, согласно которым наибольшая частота отмечается у пациентов в возрасте 16–20 лет (19–25%) и снижается в 21–39 лет (18–19%) [20, 21]. Однако исследования среди взрослых проведены на относительно небольшом количестве пациентов, поэтому их результаты следует принимать во внимание с осторожностью.

**Генетическая гетерогенность *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ.** Несмотря на схожесть результатов экспрессионного анализа, который позволил охарактеризовать и выделить *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ, эта группа крайне неоднородна. Один из типичных признаков *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ – высокая экспрессия белка *CRLF2*, которая тесно взаимосвязана с перестройками *CRLF2*, такими как *IGH-CRLF2* и *P2RY8-CRLF2*, а также с активирующими мутациями в сигнальном пути JAK-STAT. Гиперэкспрессия *CRLF2* также типична для пациентов с ОЛЛ при синдроме Дауна [22], у которых часто определяется *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов [14]. Высокая экспрессия *CRLF2* более характерна для детей с ОЛЛ – выходцев из Латинской Америки, у них чаще выявляют химерный ген *IGH-CRLF2* [23] по сравнению с лицами европейского происхожде-

ния, у которых преобладает *P2RY8-CRLF2* [9, 24, 25]. Химерный ген *IGH-CRLF2* также более типичен, чем *P2RY8-CRLF2*, для взрослых пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ [21].

Изначально существовало мнение, что практически все случаи гиперэкспрессии *CRLF2* связаны с образованием химерных генов с участием *CRLF2* [23], которые возникают вследствие транслокации *CRLF2* в хромосомный район 14q32 с образованием *IGH-CRLF2* либо из-за фокальной делеции участка псевдоаутосомного региона PAR1 на X или Y-хромосоме с образованием *P2RY8-CRLF2* или *CSF2RA-CRLF2*. Позднее выяснилось, что это не совсем так. Группа AIEOP-BFM показала, что примерно в 20% случаев гиперэкспрессия *CRLF2* связана с наличием дополнительных копий *CRLF2* в геноме [25]. Однако в этой работе нет данных о том, были ли в группе с дополнительными копиями *CRLF2* пациенты с высокой гипердиплоидией, для которой типично наличие трисомии (реже тетрасомии) X [26]. Это важно по той причине, что одна из копий *CRLF2* расположена на X-хромосоме. Еще более высокие цифры были получены в США группами COG и *St. Jude*. По их данным, около 40% пациентов стандартной группы риска NCI с гиперэкспрессией *CRLF2* при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ имели либо дополнительные копии гена *CRLF2*, либо дубликации X или Y-хромосом. А суммарная доля *IGH-CRLF2* и *P2RY8-CRLF2* в этой группе составила всего 48,8% от числа пациентов с гиперэкспрессией *CRLF2* [17]. В группе высокого риска NCI доля пациентов с перестройками *CRLF2* была выше (80% случаев с гиперэкспрессией *CRLF2*) за счет увеличения числа случаев с наличием *IGH-CRLF2* (почти 40% случаев с гиперэкспрессией *CRLF2*) [16]. Более подробная информация о частоте встречаемо-

сти гиперэкспрессии *CRLF2*, химерных генов с участием *CRLF2*, активирующих мутаций в *JAK-STAT* у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска NCI представлена в таблице 1.

Одним из краеугольных камней в изучении *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ стала совместная публикация Детского исследовательского госпиталя *St. Jude* и группы COG, в которой с использованием методов полногеномного и транскриптомного анализа было показано, что в группе пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ были обнаружены перестройки *ABL1*, *JAK2*, *PDGFRB*, *CRLF2* и *EPOR* [8]. В ходе этой работы был впервые найден химерный ген *EBF1-PDGFRB*, который сегодня считается одним из типичных представителей, так называемых, химерных генов ABL1-класса при этом типе ОЛЛ, а также впервые при ВП-ОЛЛ описаны химерные гены *NUP214-ABL1* (ранее выявлявшийся при Т-линейном ОЛЛ [27]), *BCR-JAK2* (ранее описан при ОМЛ [28] и ХМЛ [29]), *STRN3-JAK2* и *RANBP2-ABL1*. Частота встречаемости химерных генов и мутаций, активирующих киназы у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ, в зависимости от группы риска NCI приведена в таблице 2.

Еще одной повторяющейся находкой у пациентов с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ, выявленной *K. Roberts* с соавт., стали активирующие мутации в *IL7R* и *FLT3* [8]. Так, в частности, это были небольшие вставки в трансмембранный домен рецептора интерлейкина 7, ведущие к его гиперэкспрессии (схожие мутации ранее были описаны при Т-ОЛЛ и ВП-ОЛЛ у детей [30–32]), а также мутация *FLT3-ITD*, типичная для ОМЛ.

Позднее все генетические находки при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ были разделены на несколько подгрупп исходя из вовлечения тех или иных групп генов: 1-я подгруппа – химерные гены

Таблица 1

**Частота встречаемости гиперэкспрессии *CRLF2*, химерных генов с участием *CRLF2*, активирующих мутаций в *JAK-STAT* у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска NCI [16, 17]**

Показатель	<i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ у пациентов стандартной группы риска NCI			<i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ у пациентов высокой группы риска NCI		
	абс.	доля от всей группы (n = 139), %	доля от случаев с гиперэкспрессией <i>CRLF2</i> (n = 84), %	абс.	доля от всей группы (n = 284), %	доля от случаев с гиперэкспрессией <i>CRLF2</i> (n = 155), %
Гиперэкспрессия <i>CRLF2</i>	84	60,4	–	155	54,6	–
Увеличение числа копий <i>CRLF2</i>	36	25,8	42,8	н.д.*	–	–
<b>Всего перестроек <i>CRLF2</i></b>	<b>41</b>	<b>29,5</b>	<b>48,8</b>	<b>124</b>	<b>43,7</b>	<b>80,0</b>
Химерный ген <i>P2RY8-CRLF2</i>	36	25,8	42,8	63	22,2	40,6
Химерный ген <i>IgH-CRLF2</i>	5	3,6	5,9	61	21,5	39,4
<b>Всего мутаций <i>JAK-STAT</i></b>	<b>14</b>	<b>10,1</b>	<b>16,7</b>	<b>63</b>	<b>22,2</b>	<b>40,6</b>
Мутации <i>JAK1</i>	–	–	–	10	3,5	6,5
Мутации <i>JAK2</i>	14	10,1	16,7	46	16,2	29,7
Мутации <i>IL7R</i>	–	–	–	8	2,8	5,2

\* н.д. – данные отсутствуют.

Таблица 2

**Частота встречаемости химерных генов и мутаций, активирующих киназы у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска NCI [16, 17]**

Показатель	<i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ у пациентов стандартной группы риска NCI			<i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ у пациентов высокой группы риска NCI		
	абс.	доля от всей группы (n = 139), %	доля от случаев без перестроек <i>CRLF2</i> (n = 95), %	абс.	доля от всей группы (n = 284), %	доля от случаев без перестроек <i>CRLF2</i> (n = 156), %
Общее количество случаев с наличием химерных генов и мутаций, активирующих киназы	13	9,4	13,7	113	39,8	72,4
<b>Перестройки <i>ABL1</i>-класса, всего</b>	<b>2</b>	<b>1,4</b>	<b>2,1</b>	<b>40</b>	<b>14,1</b>	<b>25,6</b>
Химерные гены с участием <i>ABL1</i>	1	0,7	1,1	17	6,0	10,9
Химерные гены с участием <i>ABL2</i>	–	–	–	4	1,4	2,6
Химерные гены с участием <i>PDGFRB</i>	1	0,7	1,1	15	5,3	9,6
Химерные гены с участием <i>CSFR1</i>	–	–	–	4	1,4	2,6
<b>Перестройки <i>EPOR</i> и <i>JAK2</i>, всего</b>	<b>2</b>	<b>1,4</b>	<b>2,1</b>	<b>25</b>	<b>8,8</b>	<b>16,0</b>
Химерные гены с участием <i>JAK2</i>	2	1,4	2,1	14	4,9	9,0
Химерные гены с участием <i>EPOR</i>	–	–	–	11	3,9	7,1
<b>Перестройки «других» киназ, всего</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>	<b>1,1</b>	<b>2</b>	<b>0,7</b>	<b>1,3</b>
Химерные гены с участием <i>NTRK3</i>	1	0,7	1,1	1	0,4	0,6
Химерные гены с участием <i>LYN</i>	–	–	–	1	0,4	0,6
<b>Мутации <i>JAK-STAT</i>, всего</b>	<b>2</b>	<b>1,4</b>	<b>2,1</b>	<b>23</b>	<b>8,1</b>	<b>14,7</b>
Мутации <i>JAK1</i>	–	–	–	2	0,7	1,3
Мутации <i>IL7R</i>	2	1,4	2,1	14	4,9	9,0
Мутации <i>SH2B3</i>	–	–	–	7	2,5	4,5
<b>Мутации <i>RAS</i>, всего</b>	<b>6</b>	<b>4,3</b>	<b>6,3</b>	<b>19</b>	<b>6,7</b>	<b>12,2</b>
Мутации <i>KRAS</i>	4	2,9	4,2	11	3,9	7,1
Мутации <i>NRAS</i>	2	1,4	2,1	6	2,1	3,8
Мутации <i>NF1</i>	–	–	–	1	0,4	0,6
Мутации <i>PTPN</i>	–	–	–	1	0,4	0,6
<b>Мутации «других» киназ, всего</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	<b>10</b>	<b>3,5</b>	<b>6,4</b>
Мутации <i>FLT3-ITD</i>	–	–	–	10	3,5	6,4

*ABL1*-класса, к которым относят перестройки (химерные гены) собственно гена *ABL1*, а также *ABL2*, *CSFR1*, *PDGFRB*; 2-я подгруппа – это перестройки (не мутации!) *EPOR* или *JAK2*; 3-я подгруппа – перестройки *CRLF2*, которые могут быть изолированными или сочетаются с мутациями в генах янус-киназ (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *IL7R*); 4-я подгруппа – так называемые «другие активирующие мутации» в сигнальном пути *JAK-STAT*, куда входят мутации в *IL7R*, *SH2B3*, *JAK1*, *JAK3*, *TYK2*, *IL2RB*; 5-я подгруппа – мутации в сигнальном пути *RAS*, к которому относятся *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *PTPN11* [13].

Относительная частота встречаемости различных генетических подгрупп у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска

по критериям NCI представлена на рисунке 1 и в таблице 3. Выделение генетических подгрупп стало особенно актуальным после появления информации об *in vitro* чувствительности и отдельных клинических случаях эффективности применения ингибиторов тирозинкиназ, в частности, дазатиниба в комплексной терапии при наличии химерных генов *ABL1*-класса [13, 33], а также руксолитиниба при наличии активирующих мутаций в сигнальном пути *JAK-STAT* [13, 34].

Иногда все вышеперечисленные группы объединяют и называют «перестройками, ведущими к активации (тирозин) киназ» (*tyrosine kinase-activating lesions*), или «перестройками киназ, на которые возможно таргетное воздействие» (*targetable kinase*

**Рисунок 1**

Относительная частота встречаемости различных генетических подгрупп у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска по критериям Национального института рака (NCI): А – пациенты высокой группы риска NCI; Б – пациенты стандартной группы риска NCI [16]

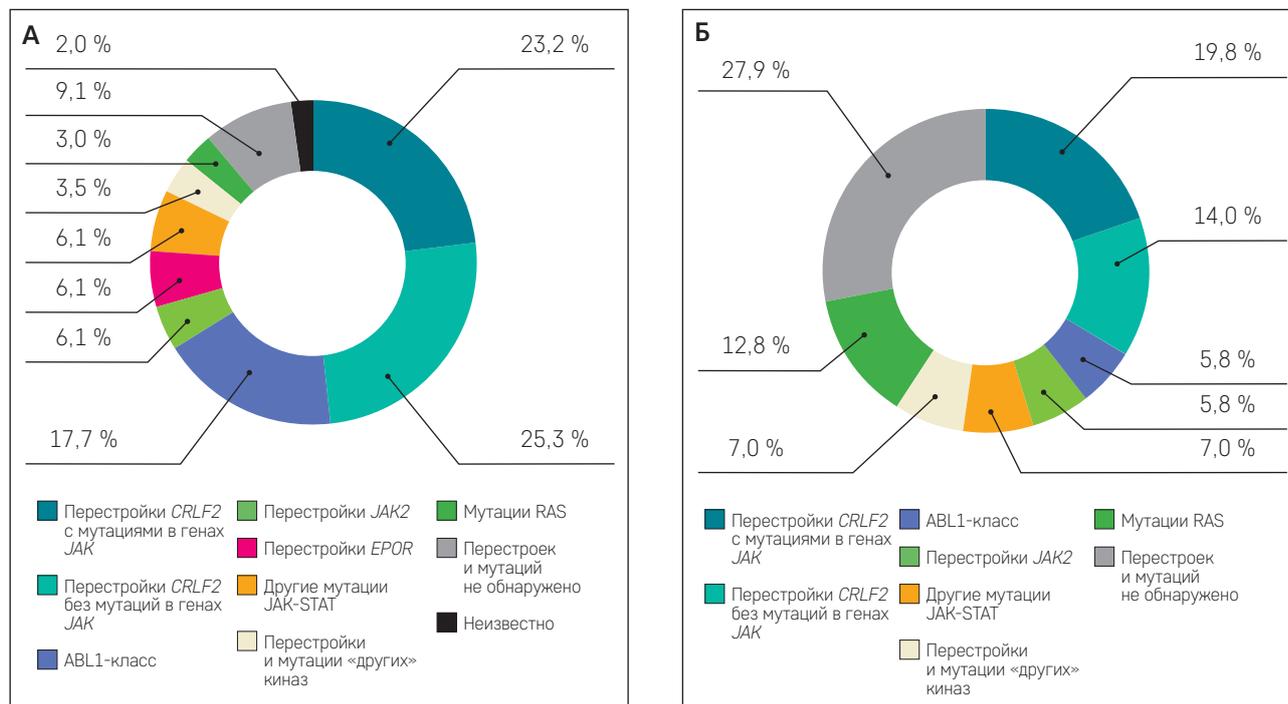


Таблица 3

**Сравнение частоты встречаемости химерных генов и мутаций, активирующих киназы, у детей с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в зависимости от группы риска и МОБ [16, 17]**

Показатель	Высокая группа риска NCI (n = 884)	Стандартная группа риска NCI МОБ+* (n = 505)	Стандартная группа риска NCI (n = 1023)	p**
<i>BCR-ABL1</i> -подобный ОЛЛ	198 (22,4%)	86 (17,0%)	139 (13,6%)	< 0,0001
<b>Всего перестроек <i>CRLF2</i></b>	<b>96 (10,9%)</b>	<b>29 (5,7%)</b>	<b>41 (4,0%)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Химерный ген <i>P2RY8-CRLF2</i>	40 (4,5%)	24 (4,8%)	36 (3,5%)	0,29
Химерный ген <i>IgH-CRLF2</i>	56 (6,3%)	5 (1,0%)	5 (0,5%)	< 0,0001
Всего перестроек <i>CRLF2</i> с мутациями <i>JAK-STAT</i>	46 (5,3%)	17 (3,4%)	14 (1,7%)	< 0,0001
Всего перестроек <i>CRLF2</i> без мутаций <i>JAK-STAT</i>	50 (5,7%)	12 (2,4%)	27 (2,6%)	0,001
Случаи без перестроек <i>CRLF2</i>	102 (11,5)	57 (11,3)	98 (9,6)	
Перестройки ABL1-класса***	35 (4,0)	5 (1,0)	2 (0,2)	< 0,0001
Химерные гены с участием <i>JAK2</i>	9 (1,0)	5 (1,0)	2 (0,2)	0,029
Химерные гены с участием <i>EPOR</i>	11 (1,2)	–	–	< 0,0001
Другие мутации <i>JAK-STAT</i> ****	12 (1,4)	6 (1,2)	2 (0,2)	0,0049
Мутации <i>RAS</i> *****	6 (0,7)	11 (2,2)	6 (0,6)	0,99
Перестройки и мутации «других» киназ*****	7 (0,8)	6 (1,2%)	1 (0,1)	0,028
Перестроек и мутаций не обнаружено	18 (2,0)	24 (4,8)	55 (5,5)	0,0001
Исследование не проведено	4 (0,5)	–	29 (2,8)	

\* Величина МОБ > 0,01% к окончанию индукции; \*\* сравнение проведено между пациентами стандартной и высокой групп риска; \*\*\* перестройки ABL1-класса включали химерные гены с участием ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB; \*\*\*\* другие мутации *JAK-STAT* включали мутации в *IL7R*, *SH2B3*, *JAK1*; \*\*\*\*\* мутации *RAS* включали мутации в *KRAS*, *NRAS*; \*\*\*\*\* перестройки и мутации «других» киназ включали перестройки *NTRK3*, *LYN* и мутации *FLT3*.

alterations). С позиции классической молекулярной биологии, объединять в одну группу киназы, кодирующие непосредственно тирозинкиназы, в частности *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, и гены, отвечающие за биосинтез цитокинов, например, *CSFR1*, и даже цитокиновых рецепторов – *EPOR*, *CRLF2*, не до конца корректно. Но это неизбежная данность.

Отметим также, что у 25–30% пациентов стандартной группы риска NCI и у 10% пациентов высокой группы риска при наличии *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии отсутствуют перестройки в генах киназ и активирующие мутации [16, 17].

#### Способы диагностики *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ.

На сегодняшний день существует несколько принципиальных подходов к диагностике данной подгруппы ОЛЛ. Связаны они как с различными технологическими платформами для диагностики *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ, так и с разными целями и диагностическими мишенями. К числу последних относятся:

- собственно *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов;
- химерные гены с участием тирозинкиназ *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, цитокинов *CSFR* и цитокиновых рецепторов *EPOR*, *CRLF2*, которые могут быть мишенями для таргетной терапии;
- мутации в генах сигнального пути JAK-STAT, обуславливающие возможную чувствительность к ингибиторам JAK2;
- мутации в генах сигнального пути RAS;
- гиперэкспрессия гена и/или белка *CRLF2* и верификация перестроек с участием *CRLF2*.

Выявление *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии генов. Первым в историческом плане появились два варианта экспрессионного анализа на биологических чипах высокой плотности от компании *Affymetrix* [2, 3], которые принято считать методами «золотого стандарта» [35]. Наборы зондов, выделяющие группу с *BCR-ABL1*-подобным профилем, опубликованы, и, казалось бы, ничто не мешает использовать эту технологию для рутинного скрининга пациентов, однако этот вариант продолжает использовать только исследовательская группа *M. den Boer* [20], все остальные переключились на другие способы детекции *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [11, 12, 16, 17, 36, 37]. Связано это, на наш взгляд, со сложностью проведения самого экспрессионного анализа, а главное – оценки получаемых данных. Имеет значение и небольшое количество лабораторий, владеющих данной методикой, и, отчасти, относительно высокая стоимость исследования, хотя последнее не может быть определяющим фактором. Еще одна возмож-

ная причина – появление новых технологий диагностики, с одной стороны, упрощающих определение *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии (*Taqman low-density array* – TLDA, чипы низкой плотности, использующие технологию *Taqman*, ПЦР в режиме реального времени, ПЦР-PB), а с другой – предоставляющих гораздо больший объем информации (таргетное секвенирование нового поколения, транскриптомный анализ).

Существенным шагом вперед в диагностике *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии стала работа *R. Harvey* с соавт., которые впервые показали, что в выделении группы *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ (она была обозначена как кластер R8) наибольшую роль играют 11 экспрессионных зондов к 7 генам (*BMPR1B*, *CRLF2*, *ADGRF1*, *GPR117*, *JCHAIN*, *LDB3*, *MUC4*) [10]. Позднее эта же группа предложила оценивать экспрессию 15 генов, также типичных для кластера R8 и описанных ими ранее с использованием технологии TLDA, разработанной компанией *Applied Biosystems*. Проведенная валидация этого метода показала, что предложенный классификатор обладал высокими показателями чувствительности и специфичности (93,0 и 89,7% соответственно), а сопоставимость с результатами экспрессионного анализа чипов [3] составила 87,2% [12]. Основные различия были связаны с более частым выявлением перестроек с участием *CRLF2* чипами низкой плотности, использующими технологию *Taqman* [12]. Позднее в двух работах, опубликованных группой COG в 2017 и 2018 годах, использовали укороченную версию классификатора, состоящую из 8 генов, входящих в состав 15, упомянутых выше [16, 17]. Австралийская группа исследователей тоже на основе 15-генного классификатора *R. Harvey* [12] создала свой из 9 генов – тоже с использованием технологии TLDA. Они исключили *CRLF2*, гиперэкспрессия которого чаще выявлялась у выходцев из Латинской Америки, что было не типично для детей с ОЛЛ, проживающих в Австралии и Новой Зеландии [36]. Интересно, что еще в 2017 году группа из *MD Anderson Cancer Center* в работе, описывающей *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ у взрослых в США, еще пользовалась классификатором из 15 генов [38].

*S. Chiaretti* с соавт. на основании собственного ранее опубликованного анализа экспрессии генов, характерных для Ph-позитивного ОЛЛ [39, 40], выделили группу генов, наиболее типичных для *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [37]. Затем они сравнили полученные результаты с опубликованными ранее данными из работы *R. Harvey* с соавт. [10] и отобрали 9 генов, которые встречались в обеих работах, и добавили экспрессию *CRLF2* [37]. В отличие от американских и австралийских исследователей, *S. Chiaretti* с соавт. не использовали метод TLDA,

а применили технологию ПЦР-РВ. При этом для каждого из 10 генов рассчитывали нормализованное значение экспрессии по формуле:

$$2^{(Ct \text{ исследуемый ген} - Ct \text{ контрольный ген})}$$

На втором этапе на основании анализа главных компонент каждой величине нормализованной экспрессии присваивали определенный коэффициент, использованный в итоговой формуле для получения суммарной величины экспрессии, позволяющей отнести пациента к группе *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [37]. Перечень генов, использованных для создания всех вышеупомянутых классификаторов с применением TLDA или ПЦР-РВ, приведен в таблице 4. В то же время наличие экспрессии *JCHAIN* в комбинации с другими экспрессионными маркерами для разделения пациентов с ОЛЛ с разным прогнозом впервые использовали *K. Hoffmann* с соавт.: еще в 2008 году на основании экспрессионного анализа на чипах они предложили классификатор, состоящий из

Таблица 4

**Комбинации генов, использованных для выделения подгруппы *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ**

№ п/п	Название гена*	Хромосома, на которой расположен ген	R. Harvey с соавт. [10]	R. Harvey с соавт. [12]	S. Reshmi с соавт. [16]	S. Heatley с соавт. [36]	S. Chiaretti с соавт. [37]
1	<i>BMPR1B</i>	4	+	+	+	+	
2	<i>CRLF2</i>	X, Y	+	+	+		+
3	<i>ADGRF1 (GPR110)</i>	6	+	+	+	+	
4	<i>GPR117**</i>	-	+				
5	<i>JCHAIN (IGJ)</i>	4	+	+	+	+	+
6	<i>LDB3</i>	10	+	+	+	+	
7	<i>MUC4</i>	3	+	+	+	+	
8	<i>SPATS2L</i>	2		+	+	+	
9	<i>CA6</i>	1		+	+	+	
10	<i>NRXN3</i>	14		+	+	+	
11	<i>CHN2</i>	7		+		+	
12	<i>SEMA6A</i>	5		+			+
13	<i>PON2</i>	7		+			
14	<i>S100Z</i>	5		+			
15	<i>TP53INP1</i>	8		+		+	+
16	<i>IFITM1</i>	11		+			+
17	<i>IFITM2</i>	11					+
18	<i>SOCS2</i>	12					+
19	<i>CD99</i>	X					+
20	<i>NUDT4</i>	12					+
21	<i>CD97</i>	19					+

\* В скобках представлено название гена, использованное авторами статьи на момент публикации, при условии того, что оно отличается от современного по номенклатуре HGNS.

\*\* Данный ген исключен из современной классификации генов.

величины экспрессии трех генов – *JCHAIN*, *GLUL* и *AZIN1*, оцениваемых методом ПЦР-РВ. Чувствительность метода для прогнозирования рецидивов у детей с ОЛЛ составила 69%, специфичность – 97%, диагностическая эффективность теста – 89% [41].

*Химерные гены с участием тирозинкиназ ABL1, ABL2, PDGFRB, JAK2, NTRK3, TYK2, цитокинов CSFR1 и цитокиновых рецепторов EPOR, CRLF2.* Для их выявления существует несколько диагностических подходов. Наиболее дешевый и не сложный в исполнении метод – мультиплексная ПЦР, позволяющая выявить основные химерные транскрипты в РНК/кДНК, которые ранее были идентифицированы в ходе транскриптомного (чаще) или полногеномного (реже) анализа [13] (таблица 5). Часто параллельно с этим выявляют химерный ген *P2RY8-CRLF2* из геномной ДНК [44]. Также из геномной ДНК возможно определение химерного гена *EBF1-PDGFRB* [45]. Мультиплексная ПЦР позволяет верифицировать конкретный ген-партнер,

Таблица 5

**Химерные транскрипты с участием тирозинкиназы, цитокинов и цитокиновых рецепторов, выявляемые в ходе мультиплексной ПЦР у пациентов *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ [13, 42, 43]**

Подгруппа	Ген (3'), кодирующий киназу	Количество генов-партнеров	Перечень генов-партнеров (5')
<i>ABL1</i>	<i>ABL1</i>	13	<i>CENPC, ETV6*, FOXP1*, LSM14A, NUP153, NUP214*, RANBP2*, RCSD1*, SFPQ*, SNX1, SNX2*, SPTNA1*, ZMIZ1*</i>
	<i>ABL2</i>	3	<i>PAG1*, RCSD1*, ZC3HAV1*</i>
	<i>PDGFRB</i>	8	<i>ATF7IP*, EBF1*, ETV6, SNX29, SSBP2*, TNIP1, ZEB2*, ZMYND8</i>
	<i>PDGFRA</i>	1	<i>FIP1L1</i>
	<i>CSFR1</i>	3	<i>MEF2D, SSBP2, TBL1XR1</i>
	<i>JAK2 и EPOR</i>	<i>JAK2</i>	21
<i>EPOR</i>		4	<i>IGH, IGK, LAIR1, THADA</i>
<i>IL2RB</i>		1	<i>MYH9</i>
<i>CRLF2</i>	<i>CRLF2</i>	3	<i>CSF2RA, IGH, P2RY8*</i>
Другие	<i>LYN</i>	2	<i>GATAD2A, NCOR1</i>
	<i>TYK2</i>	3	<i>MYB*, SMARCA4, ZNF340</i>
	<i>PTK2B</i>	3	<i>KDM6A, STAG2, TMEM2</i>
	<i>NTRK3</i>	1	<i>ETV6*</i>
	<i>FLT3</i>	1	<i>ZMYM2</i>
	<i>FGFR1</i>	1	<i>BCR</i>
	<i>BLNK</i>	1	<i>DNTT</i>
	<i>DGKH</i>	1	<i>ZFAND3</i>
<i>CBL</i>	1	<i>KANK1</i>	

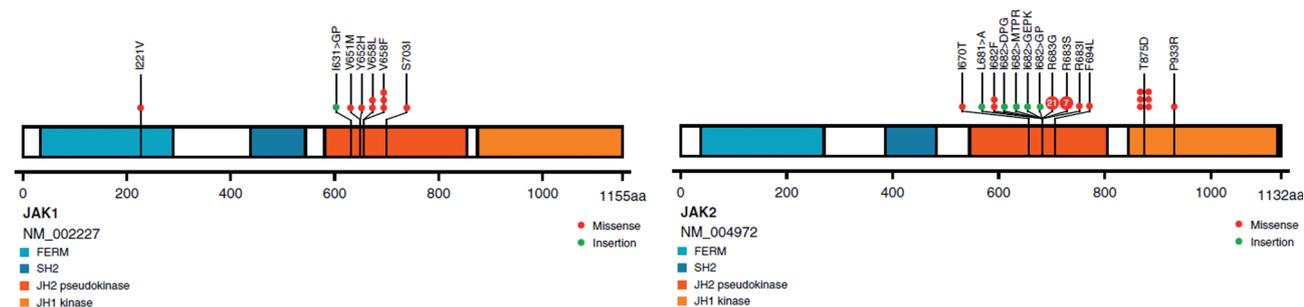
Примечание: жирным шрифтом выделены частые гены-партнеры; \* возможно определение в ходе мультиплексной ПЦР.

что дает возможность оценить чувствительность (потенциально различную [18]) того или иного химерного гена к ИТК и ингибиторам JAK2. Несмотря на ограниченность репертуара выявляемых перестроек, этот метод активно применяют исследователи из разных стран, в том числе США, Японии и Нидерландов [9, 16, 17, 45]. Важно отметить, что обнаруживаемые перестройки являются маркером *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ, их нет у пациентов без *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии генов [18].

Еще один распространенный и простой в исполнении метод – технология флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), которая позволяет перестройки основных генов *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *CSFR1*, *EPOR*, *CRLF2*, но, за небольшим исключением, наиболее частых генов-партнеров, таких как *ETV6*, *PAX5*, *P2RY8*, *IgH*, *IgK*, не в состоянии дать ответ, какой конкретно ген-партнер участвует в образовании химерного гена. Недостатком является также невозможность разделить перестройки двух близко расположенных генов *PDGFRB* и *CSFR1*, которые описаны при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ. Еще один, общий с мультиплексной ПЦР, недостаток состоит в том, что отрицательный результат этих исследований не исключает наличия *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ [35]. Отдельные публикации указывают на то, что часть хромосомных aberrаций, возникающих вследствие внутривхромосомных инверсий (например, инверсия *inv(9)*, ведущая к образованию химерного гена *PAX5-JAK2*) или внутривхромосомных делеций (например, делеции *del(X)(p22p22)* или *del(Y)(p11p11)*, ведущих к образованию химерного гена *P2RY8-CRLF2*), не выявляется методом FISH [35]. Однако, судя по всему, в большинстве случаев два вышеуказанных химерных гена могут быть выявлены этим методом [9, 24]. Тем не менее, FISH – это хорошая скрининговая технология, которая может стать отправной точкой для дальнейшего, более детального изучения *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ. Данная диагностическая стратегия – основная в английской группе MRC [24].

## Рисунок 2

Схематичное изображение первичной структуры белков JAK1 (слева) и JAK2 (справа) с локализацией мутаций; красными точками обозначены мутации (однонуклеотидные замены), ведущие к замене аминокислоты; зелеными точками – вставки [16]



Третье диагностическое направление – секвенирование нового поколения, которое может быть представлено как в виде широкого скрининга, например, транскриптомного анализа, так и в виде таргетных панелей. Транскриптомный анализ дает возможность как подтвердить диагноз *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ и описать известные химерные гены с участием киназ, так и охарактеризовать новые. Одновременно этот метод дает возможность выявления точечных мутаций в генах, вставок/делеций в кодирующих последовательностях генов, белки которых интегрированы в сигнальные пути JAK-STAT и RAS [35, 46]. Минусом является сложность и, как следствие, длительность биоинформационной обработки получаемых данных. Таргетное секвенирование *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ может быть проведено с использованием технологии гибридного захвата (*Hybrid-capture*), а также так называемой якорной мультиплексной ПЦР (*Anchored multiplex PCR*, AMP). Каждый из этих вариантов запатентован компанией-разработчиком. Оба варианта позволяют выявлять химерные гены с участием *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *NTRK3*, *TYK2*, *CSFR1*, *EPOR*, *CRLF2*, а также мутации в кодирующих последовательностях генов.

Мутации в генах сигнального пути JAK-STAT (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *IL7R*, *SH2B3*, *JAK1*, *JAK3*, *TYK2*, *IL2RB*). Наиболее часто в этой группе наблюдаются мутации в *JAK2*, несколько реже – изменения в *IL7R*, *JAK1*, *SH2B3*. Мутации в этих генах затрагивают относительно небольшие по протяженности участки. В генах *JAK2* и *JAK1* они преимущественно локализируются в псевдокиназном домене (рисунок 2), в гене *IL7R* сконцентрированы в начале трансмембранного домена (рисунок 3). Наиболее простой способ выявления – секвенирование по Сэнгеру, которое может сочетаться с предварительной полногеномной амплификацией в тех случаях, когда количества имеющейся ДНК недостаточно [11]. Вышеуказанные мутации могут быть выявлены также при таргетном секвенировании [46]. Еще один возможный вариант выявления наиболее часто встречающихся мутаций,

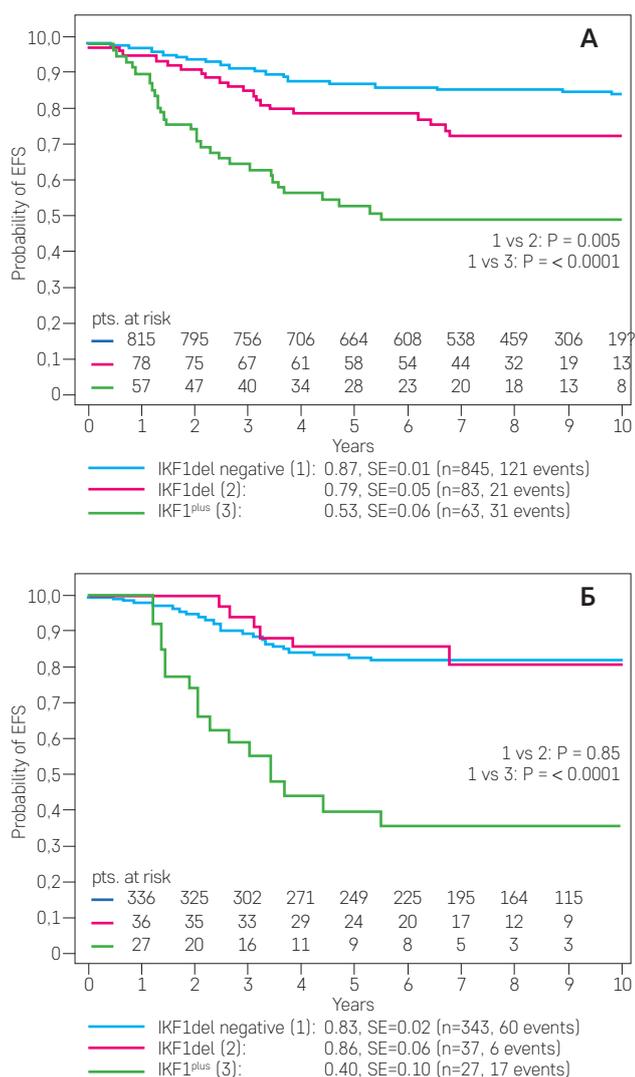


этот показатель в группе ВП-ОЛЛ без *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии. Делеции *IKZF1* чаще выявлялись в сочетании с химерными генами с участием *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *JAK2*, *CSFR1*, *EPOR*, *CRLF2* (78%), чем при мутациях в генах сигнальных путей JAK-STAT или RAS (33%). Комбинация делеции *IKZF1* с мутациями в генах, кодирующих другие факторы развития лимфоидных клеток (*ETV6*, *EBF1*, *ERG*, *PAX5*, *TCF3*), встречалась в 86% случаев *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ. Пациенты, у которых было отмечено сочетание *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ с делециями *IKZF1*, имели худшие показатели выживаемости по сравнению со всеми остальными группами [13].

С учетом этой взаимосвязи появились альтернативные способы выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом, основанные на поиске комбинации делеций *IKZF1* с делециями других генов без учета профиля экспрессии генов. Одна из таких комбинаций, предложенная группой AIEOP-BFM, получила

### Рисунок 5

Прогностическое значение комбинации *IKZF1*<sup>плюс</sup> и делеций *IKZF1* в общей группе пациентов (А) и группе промежуточного риска (Б) протокола AIEOP-BFM ALL 2009 у пациентов с ВП-ОЛЛ [56]



название *IKZF1*<sup>плюс</sup>. Она включает в себя сочетание делеции *IKZF1* с делециями одного или более из числа следующих генов: *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5*, а также делеций в псевдоаутосомном регионе *PAR1* при обязательном отсутствии делеций *ERG*. Данная комбинация показала высокую эффективность в выделении группы с неблагоприятным прогнозом, особенно в случае сохранения МОБ к окончанию 1-й консолидации на 78-й день терапии при лечении по протоколу AIEOP-BFM ALL 2009 (рисунок 5) [56]. Комбинация *IKZF1*<sup>плюс</sup> используется для стратификации пациентов промежуточной группы риска и в современном протоколе AIEOP-BFM ALL 2017. Скорее всего, большинство пациентов, которых относят к группе *IKZF1*<sup>плюс</sup>, будет иметь и *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов.

**Прогностическое значение *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии генов, делеций *IKZF1*, гиперэкспрессии *CRLF2*, активирующих мутаций JAK-STAT и химерных генов с участием киназ.** Отдельный вопрос связан с тем, какой именно генетический фактор вносит наибольший вклад в неблагоприятный прогноз *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ: собственно *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии генов, делеции *IKZF1*, гиперэкспрессия *CRLF2*, химерные гены с участием *CRLF2*, активирующие мутации JAK-STAT, или химерные гены с участием киназ.

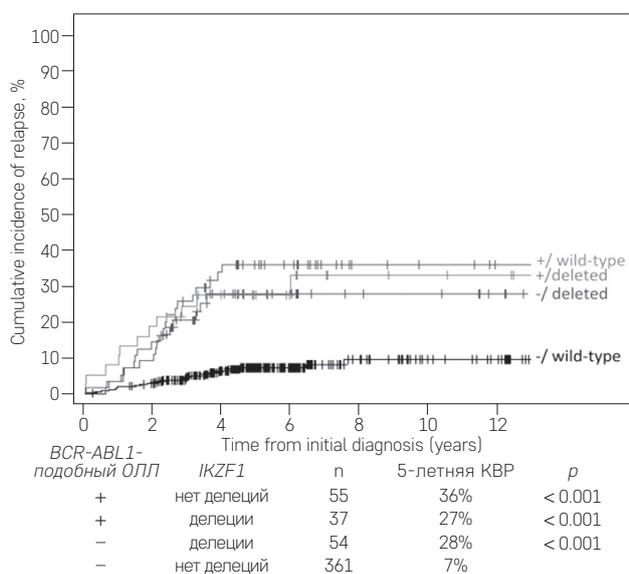
Ранее неоднократно было показано, что *BCR-ABL1*-подобный профиль экспрессии связан с более тяжелым течением ОЛЛ у детей: такие пациенты чаще имеют инициальный гиперлейкоцитоз, замедленный клиренс бластов во время индукции, длительно сохраняют МОБ [2–4, 14, 16, 17, 36]. Поэтому неудивительно, что пациенты с *BCR-ABL1*-подобным профилем экспрессии имеют достоверно более низкие показатели выживаемости в первую очередь благодаря высокой частоте развития рецидивов. Одним из возможных путей преодоления недостаточной эффективности лечения в этой группе пациентов стал так называемый риск-адаптированный подход, основанный на измерении МОБ. Группа из госпиталя *St. Jude*, использовавшая в качестве порогового значения для перевода пациентов в группу высокого риска величину МОБ  $\geq 1,0\%$  на момент окончания индукции, показала, что результаты терапии могут быть сопоставимы в группе с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ и другими вариантами ВП-ОЛЛ. На протоколе *Total XV* 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов составила  $86,6 \pm 4,1$  и  $81,7 \pm 11,7\%$  соответственно ( $p = 0,41$ ) [14]. При этом необходимо отметить, что всем пациентам высокой группы риска была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Схожая стратегия с плановой ТГСК в 1-й ремиссии была использована и кооператив-

ной австрало-новозеландской группой ANZCOG, которая на протоколе ALL8 стратифицировала пациентов в группу высокого риска при наличии 1000 и более бластных клеток в периферической крови на 8-й день монотерапии преднизолоном, отсутствии клиничко-гематологической ремиссии на 33-й день и высокой величине МОБ ( $> 5 \times 10^{-4}$ ) на 78-й день. Однако данный вариант риск-адаптированного лечения не был столь эффективен для *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ: 5-летняя БСВ составила 34% и была достоверно ниже, чем во всех других подгруппах ВП-ОЛЛ, включая даже Ph-позитивный ОЛЛ [36].

Судя по всему, гиперэкспрессия *CRLF2* сама по себе не может служить прогностическим фактором [19, 24, 47], хотя эту точку зрения не разделяет группа COG. Но и они смогли показать прогностическое значение высокой экспрессии *CRLF2* только для пациентов группы высокого риска NCI [52], в то время как наличие химерных генов с участием *CRLF2* значительно ухудшает прогноз ВП-ОЛЛ [25, 47, 52], особенно *IGH-CRLF2* [25]. Однофакторный анализ показал прогностическое значение *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии (относительный риск (ОР) – 3,5; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) – 2,2–5,7;  $p < 0,001$ ); делеций *IKZF1* (ОР – 2,8; 95% ДИ – 1,7–4,6;  $p < 0,001$ ) и инициального лейкоцитоза выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  (ОР – 2,3; 95% ДИ – 1,4–3,8;  $p = 0,001$ ), но не гиперэкспрессии *CRLF2* (ОР – 1,8; 95% ДИ – 1,0–3,5;  $p > 0,05$ ) у пациентов на протоколах DCOG и COALL [19]. Вне зависимости от сочетания *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии с делециями *IKZF1* вероятность рецидива была досто-

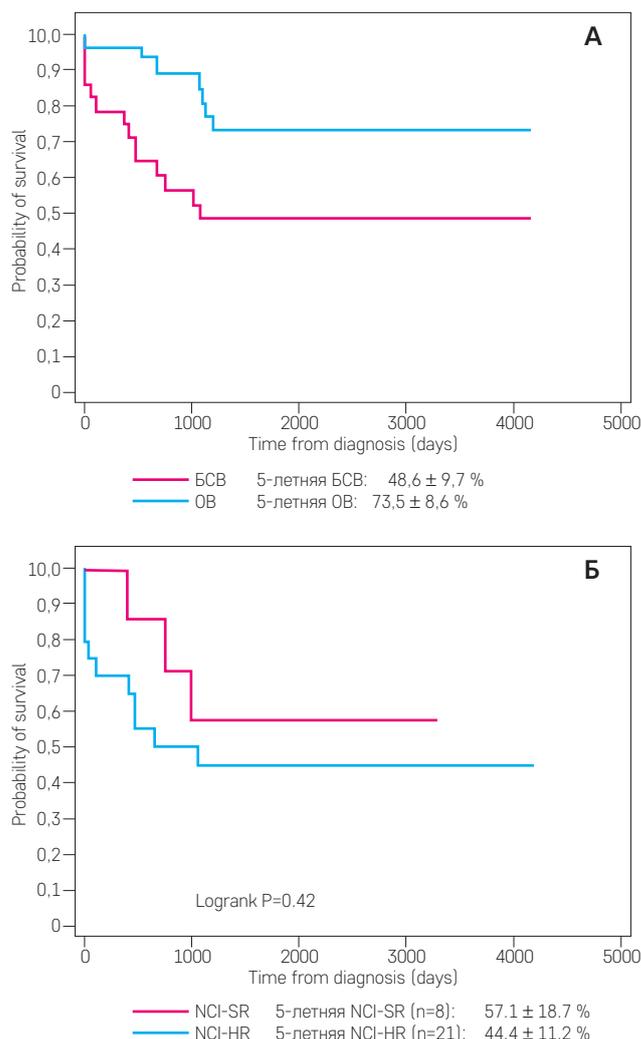
### Рисунок 6

Прогностическое значение комбинации делеций *IKZF1* и *BCR-ABL1*-подобного профиля экспрессии у пациентов с ВП-ОЛЛ. Кумулятивная частота развития рецидива [19]



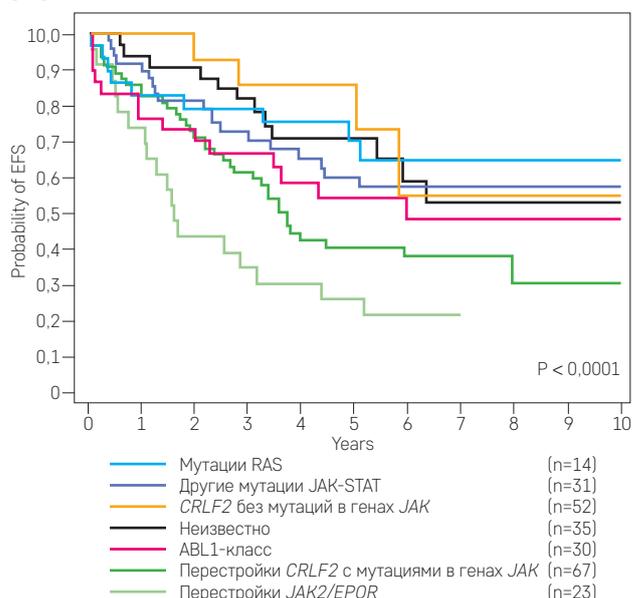
### Рисунок 7

Прогностическое значение (БСВ и ОВ) наличия химерных генов с участием киназ (А) и деления по группам риска NCI (Б)



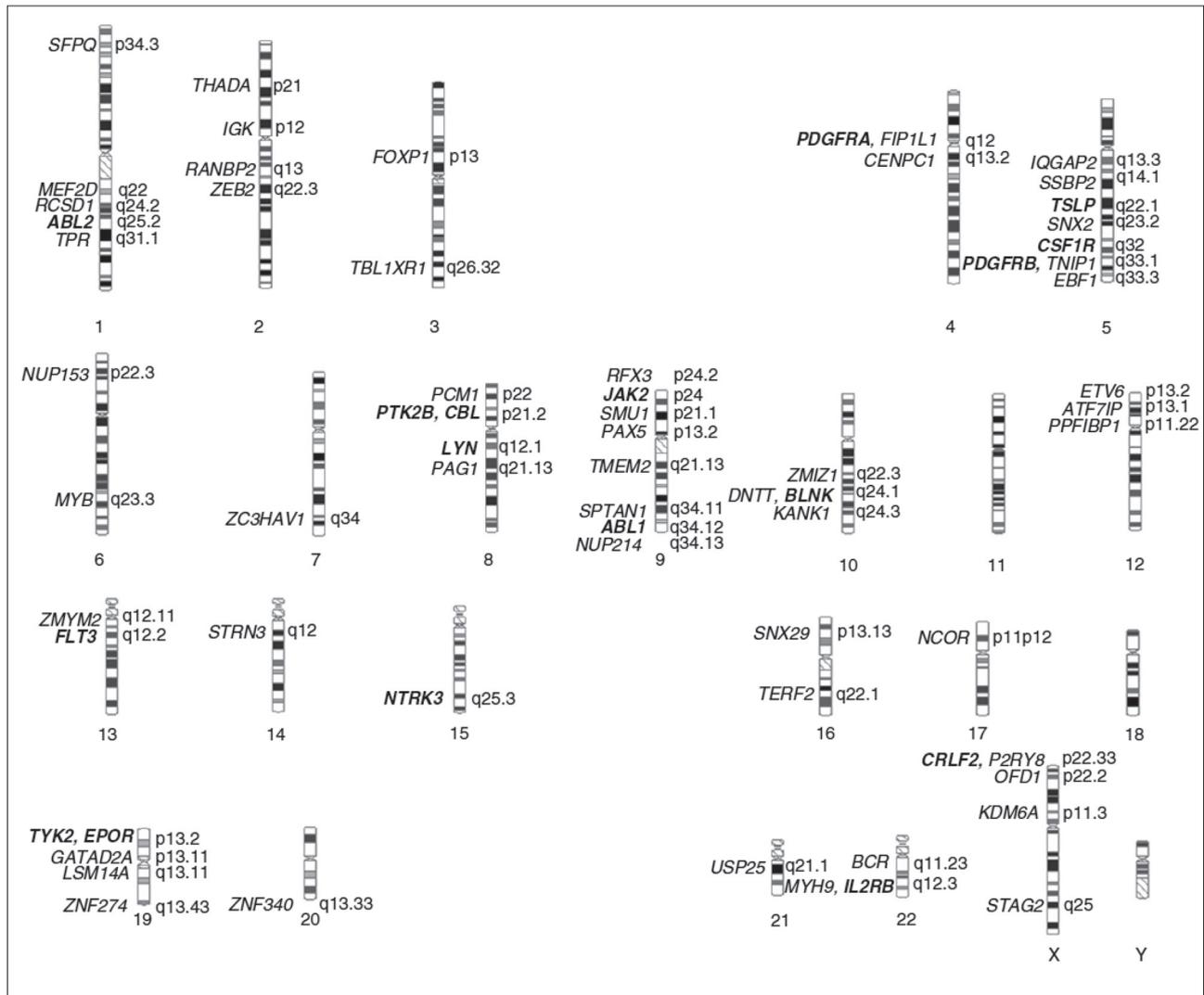
### Рисунок 8

Прогностическое значение различных генетических подгрупп *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ у пациентов высокой группы риска [13]



## Рисунок 9

Идеограмма с локализаций генов, перестройки которых описаны при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ [16]



верно выше по сравнению с ВП-ОЛЛ без данного профиля и без делеций (рисунок 6) [13, 19].

Сложно также ответить на вопрос об изолированном прогностическом значении химерных генов с участием киназ. Само по себе их наличие снижает БСВ ВП-ОЛ, что показано японскими исследователями (рисунок 7) [45]. Внутри группы *BCR-ABL1*-позитивного ОЛЛ наилучшие показатели 5-летней БСВ имели пациенты с мутациями *RAS* ( $85,7 \pm 11,5\%$ ), другими мутациями *JAK-STAT* ( $68,3 \pm 9,9\%$ ), в то время как прогноз пациентов с перестройками *CRLF2* и мутациями *JAK-STAT*, а также химерными генами с участием *EPOR/JAK2* был наименее благоприятным ( $38,8 \pm 7,0$  и  $26,1 \pm 8,5\%$  соответственно) (рисунок 8) [13].

Локализация генов, перестройки которых описаны при *BCR-ABL1*-подобном ОЛЛ, представлена на рисунке 9.

**Диагностический алгоритм определения *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ.** С нашей точки зрения, целесообразно разделить диагностический поиск на

несколько этапов по аналогии с тем, как предложено группой COG [16, 17]. Первый этап – это взаимное исключение с так называемыми неслучайными количественными и структурными генетическими aberrациями при ВП-ОЛЛ у детей, такими как высокая гипердиплоидия ( $n = 51-65$ ), гиподиплоидный кариотип ( $n < 45$ ), а также транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$ ,  $t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$ ,  $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$ , перестройки гена *MLL*, *iAMP21*. После исключения этих известных и прогностически значимых генетических перестроек остается группа пациентов с нормальным кариотипом или случайными aberrациями, которую стали называть «другие В-линейные ОЛЛ» (В-other ALL), на ее долю, по разным данным, приходится 25–35% всех случаев ОЛЛ у детей [57, 58]. Именно эта группа представляет наибольший интерес в плане выявления *BCR-ABL1*-подобного ОЛЛ, и именно ее целесообразно исследовать.

На втором этапе среди «других В-линейных ОЛЛ» находят пациентов с *BCR-ABL1*-подобным профилем

экспрессии генов, выделенным по данным ПЦР-РВ. И уже внутри этой группы – на третьем этапе – прицельно ведут последовательный поиск химерных генов с участием *CRLF2* и киназ ABL1-класса (*ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSFR1*), а в случае негативного результата – поиск на перестройки *EPOR*, *NTRK3*, *JAK2* методом FISH. Параллельно проводят ПЦР на наличие *P2RY8-CRLF2*. При выявлении перестроек *CRLF2* исследуют активирующие мутации в JAK-STAT методами ПЦР-РВ и секвенирования. При отсутствии каких-либо находок применяется транскриптомный анализ.

Всем пациентам с *BCR-ABL1*-подобным профилем экспрессии генов необходимо также определение делеций в гене *IKZF1*, а также в ряде других прогностически значимых генов, ответственных за развитие В-лимфоцитов (таких как *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5*, *ERG*), и в псевдоаутосомном регионе PAR1 для оценки роли комбинации *IKZF1*<sup>плюс</sup>.

Алгоритм, описанный выше, целесообразно применять также у пациентов с высокой гипердиплоидией или *iAMP21* с сохранением МОБ на момент окончания индукционной терапии, так как, с одной стороны, случаи *BCR-ABL1*-подобного ОЛП описаны и у пациентов с высокой гипердиплоидией, и при наличии *iAMP21* [7, 9, 16, 17], а с другой стороны, данные о прогнозе при сочетании этих показателей с *BCR-ABL1*-подобным профилем экспрессии в опубликованной литературе отсутствуют.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Tsaur G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

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

**Druy A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

## Литература

- Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M., Le Beau M. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 27(20): 2391–405.
- Den Boer M., van Slegtenhorst M., De Menezes R., Cheok M., Buijs-Gladines J., Peters S. et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10 (2): 125–34.
- Mullighan C., Su X., Zhang J., Radtke I., Phillips L., Miller C., et al. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009; 360 (5): 470–80.
- Mullighan C., Zhang J., Harvey R., Collins-Underwood J., Schulman B., Phillips L., et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (23): 9414–8.
- Yeoh E., Ross M., Shurtleff S., Williams W., Patel D., Mahfouz R., et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1 (2):133–43.
- Ross M., Zhou X., Song G., Shurtleff S., Girtman K., Williams W., et al. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood* 2003; 102 (8): 2951–9.
- Boer J., Marchante J., Evans W., Horstmann M., Escherich G., Pieters R., et al. BCR-ABL1-like cases in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a comparison between DCOG/Erasmus MC and COG/St. Jude signatures. *Haematologica* 2015; 100 (9): e354–7.
- Roberts K., Morin R., Zhang J., Hirst M., Zhao Y., Su X., et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; 22 (2): 153–66.
- Boer J., Steeghs E., Marchante J., Boeree A., Beaudoin J., Beverloo H., et al. Tyrosine kinase fusion genes in pediatric BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget* 2017; 8 (3): 4618–28.
- Harvey R., Mullighan C., Wang X., Dobbin K., Davidson G., Bedrick E., et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood* 2010; 116 (23): 4874–84.
- Loh M., Zhang J., Harvey R., Roberts K., Payne-Turner D., Kang H., et al. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 2013; 121 (3): 485–8.
- Harvey R., Kang H., Roberts K., Atlas S., Bedrick E., Gastier-Foster J., et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with a Philadelphia chromosome-like ("Ph-like" or "BCR-ABL1-Like") signature for therapeutic targeting and clinical intervention. 55th ASH meeting, New Orleans, December 7–10. *Blood* 2013; 122: 826.
- Roberts K., Li Y., Payne-Turner D., Harvey R., Yang Y., Pei D., et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371 (11): 1005–15.
- Roberts K., Pei D., Campana D., Payne-Turner D., Li Y., Cheng C., et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with

- risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3012–20.
15. Tasián S., Hurtz C., Wertheim G., Bailey N., Lim M., Harvey R., et al. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL. *Leukemia* 2017; 31 (4): 981–4.
  16. Reshmi S., Harvey R., Roberts K., Stonerock E., Smith A., Jenkins H., et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood* 2017; 129 (25): 3352–61.
  17. Roberts K., Reshmi S., Harvey R., Chen I., Patel K., Stonerock E., et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2018; 132 (8): 815–24.
  18. Boer J., den Boer M. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur J Cancer* 2017; 82: 203–18.
  19. Veer van der A., Waanders E., Pieters R., Willemse M., Van Reijmersdal S., Russell L., et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013; 122 (15): 2622–9.
  20. Boer J., Koenders J., van der Holt B., Exalto C., Sanders M., Cornelissen J., et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica* 2015; 100 (7): e261–4.
  21. Herold T., Schneider S., Metzeler K., Neumann M., Hartmann L., Roberts K., et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 2017; 102 (1): 130–8.
  22. Mullighan C., Collins-Underwood J., Phillips L., Loudin M., Liu W., Zhang J., et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009; 41 (11): 1243–6.
  23. Harvey R., Mullighan C., Chen I., Wharton W., Mikhail F., Carroll A., et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115 (26): 5312–21.
  24. Schwab C., Enshaei A., Roberts K., Russell L., Harvey R., I-Ming L., et al. The frequency and outcome of Ph-like ALL associated abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia treated on MRC UKALL2003 58th ASH meeting, San Diego, December 3–6, 2016. *Blood* 2016; 128: 2914.
  25. Schmah J., Fedders B., Panzer-Grümayer R., Fischer S., Zimmermann M., Dagdan E., et al. Molecular characterization of acute lymphoblastic leukemia with high CRLF2 gene expression in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (10): e26539.
  26. Moorman A., Richards S., Martineau M., Cheung K., Robinson H., Jalali G., et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003; 102 (8): 2756–62.
  27. Graux C., Cools J., Melotte C., Quentmeier H., Ferrando A., Levine R., et al. Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004; 36 (10): 1084–9.
  28. Cirmena G., Aliano S., Fugazza G., Bruzzone R., Garuti A., Bocciardi R., et al. A BCR-JAK2 fusion gene as the result of a t(9;22)(p24;q11) in a patient with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 183 (2): 105–8.
  29. Griesinger F., Hennig H., Hillmer F., Podleschny M., Steffens R., Pies A., et al. A BCR-JAK2 fusion gene as the result of a t(9;22)(p24;q11.2) translocation in a patient with a clinically typical chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44 (3): 329–33.
  30. Shochat C., Tal N., Bandapalli O., Palmi C., Ganmore I., te Kronnie G., et al. Gain-of-function mutations in interleukin-7 receptor- $\alpha$  (IL7R) in childhood acute lymphoblastic leukemias. *J Exp Med* 2011; 208 (5): 901–8.
  31. Zenatti P., Ribeiro D., Li W., Zuurbier L., Silva M., Paganin M., et al. Oncogenic IL7R gain-of-function mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2011; 43 (10): 932–9.
  32. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., Wu G., Heatley S.-L., Payne-Turner D., et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012; 481 (7380): 157–63.
  33. Roberts K., Yang Y., Payne-Turner D., Lin W., Files J., Dickerson K., et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL-class and JAK-STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL. *Blood Adv* 2017; 1 (20): 1657–71.
  34. Tasián S., Assad A., Hunter D., Du Y., Loh M. A Phase 2 Study of Ruxolitinib with Chemotherapy in Children with Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia (INCB18424-269/AALL1521): Dose-Finding Results from the Part 1 Safety Phase 60<sup>th</sup> ASH meeting, San Diego, December 7–10, 2018. *Blood* 2018; 132: 555.
  35. Siegele B.J., Nardi V. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2018; 93 (7): 971–7.
  36. Heatley S., Sadras T., Kok C., Nievergall E., Quek K., Dang P., et al. High prevalence of relapse in children with Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia despite risk-adapted treatment. *Haematologica* 2017; 102 (12): e490–e493.
  37. Chiaretti S., Messina M., Grammatico S., Picicocchi A., Fedullo A., Di Giacomo F., et al. Rapid identification of BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia patients using a predictive statistical model based on quantitative real time-polymerase chain reaction: clinical, prognostic and therapeutic implications. *Br J Haematol* 2018; 181 (5): 642–52.
  38. Jain N., Roberts K., Jabbour E., Patel K., Eterovic A., Chen K., et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017; 129 (5): 572–81.
  39. Chiaretti S., Li X., Gentleman R.,

- Vitale A., Wang K., Mandelli F., et al. Gene expression profiles of B-lineage adult acute lymphocytic leukemia reveal genetic patterns that identify lineage derivation and distinct mechanisms of transformation. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (20): 7209–19.
40. Haferlach T., Kohlmann A., Wiczorek L., Basso G., Kronnie G.T., Bene M.C., et al. Clinical utility of microarray-based gene expression profiling in the diagnosis and subclassification of leukemia: report from the International Microarray Innovations in Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2529–37.
41. Hoffmann K., Firth M., Beesley A., Freitas J., Ford J., Senanayake S., et al. Prediction of relapse in paediatric pre-B acute lymphoblastic leukaemia using a three-gene risk index. *Br J Haematol* 2008; 140 (6): 656–64.
42. Ernst T., Score J., Deininger M., Hidalgo-Curtis C., Lackie P., Ershler W., et al. Identification of FOXP1 and SNX2 as novel ABL1 fusion partners in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011; 153 (1): 43–6.
43. Soler G., Radford-Weiss I., Ben-Abdelali R., Mahlaoui N., Ponceau J., Macintyre E., et al. Fusion of ZMIZ1 to ABL1 in a B-cell acute lymphoblastic leukaemia with a t(9;10)(q34;q22.3) translocation. *Leukemia* 2008; 22 (6): 1278–80.
44. Chiaretti S., Brugnoletti F., Messina M., Paoloni F., Fedullo A-L., Piciocchi A., et al. CRLF2 overexpression identifies an unfavourable subgroup of adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia lacking recurrent genetic abnormalities. *Leuk Res* 2016; 41: 36–42.
45. Imamura T., Kiyokawa N., Kato M., Imai C., Okamoto Y., Yano M., et al. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J* 2016; 6: e419.
46. Yap K., Furtado L., Kiyotani K., Curran E., Stock W., McNeer J., et al. Diagnostic evaluation of RNA sequencing for the detection of genetic abnormalities associated with Ph-like acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leuk Lymphoma* 2017; 58 (4): 950–8.
47. Palmi C., Vendramini E., Silvestri D., Longinotti G., Frison D., Cario G., et al. Poor prognosis for P2RY8-CRLF2 fusion but not for CRLF2 over-expression in children with intermediate risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26 (10): 2245–53.
48. Kuiper R., Waanders E., van der Velten V., van Reijmersdal S., Venkatachalam R., Scheijen B., et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia* 2010; 24: 1258–64.
49. Kuiper R., Schoenmakers E., van Reijmersdal S., Hehir-Kwa J., van Kessel A., van Leeuwen F., et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007; 21: 1258–66.
50. Mullighan C., Goorha S., Radtke I., Miller C., Coustan-Smith E., Dalton J., et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007; 446: 758–64.
51. Dörge P., Meissner B., Zimmermann M., Moericke A., Schrauder A., Bouquin J.P., et al. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 2013; 98: 428–32.
52. Chen I.-M., Harvey R., Mullighan C., Gastier-Foster J., Wharton W., Kang H., et al. Outcome modeling with CRLF2, IKZF1, JAK, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *Blood* 2012; 119 (15): 3512–22.
53. Palmi C., Valsecchi M.G., Longinotti G., Silvestri D., Carrino V., Conter V., et al. What is the relevance of Ikaros gene deletions as a prognostic marker in pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia? *Haematologica* 2013; 98: 1226–31.
54. Öfverholm I., Tran A.N., Heyman M., Zachariadis V., Nordenskjöld M., Nordgren M., et al. Impact of IKZF1 deletions and PAX5 amplifications in pediatric B-cell precursor ALL treated according to NOPHO protocols. *Leukemia* 2013; 27: 1936–9.
55. Цайр Г.А., Друй А.Е., Солодовников А.Г., Попов А.М., Шапочник А.П., Вахонина Л.В. и др. Делеции гена *IKZF1* – независимый прогностический фактор у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников. *Онкогематология* 2016; 11 (4): 33–48.
56. Stanulla M., Dagdan E., Zaliova M., Möricke A., Palmi C., Cazzaniga G., et al. IKZF1<sup>plus</sup> defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (12): 1240–9.
57. Pui C.-H., Relling M., Downing J. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1535–48.
58. Pieters R., Carroll W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55 (1): 1–20.