

Диагностика синдрома Ли–Фраумени у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом

К.И. Зарубина✉, Е.Н. Паровичникова, В.Л. Сурин, О.С. Пшеничникова, О.А. Гаврилина, Г.А. Исинова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, Т.Н. Обухова, Е.Е. Никулина, А.Б. Сударинов, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – редкое доминантно наследуемое заболевание, характеризующееся генетической предрасположенностью к опухолям различной природы, в том числе к опухолям кроветворной ткани. Генетической основой СЛФ являются мутации гена *TP53*. Пациентам с СЛФ и их родственникам требуются генетическое консультирование с последующим наблюдением и выбор оптимальной терапевтической тактики в случае развития онкологического заболевания.

Цель. Описать серию клинических наблюдений пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и СЛФ и рассмотреть общие вопросы диагностики и лечения взрослых больных с этим наследственным генетическим синдромом.

Материалы и методы. Исследование мутаций гена *TP53* выполнено 180 больным *de novo* Rh-негативным (В- и Т-клеточным) и Rh-позитивным ОЛЛ, лечение которым проводили по протоколам российской исследовательской группы (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012, ОЛЛ-2016) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и региональных клиниках – участниках многоцентровых исследований.

Результаты. Мутации гена *TP53* обнаружены у 7,8% ($n=14$) больных *de novo* ОЛЛ. Для доказательства герминального характера мутаций и подтверждения СЛФ статус гена *TP53* оценивали в ремиссии на образцах костного мозга и периферической крови, на образцах костного мозга после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и в тканях некроветворного происхождения. Всего в анализ включены 5 больных (из 14, у которых обнаружены мутации), неопухолевый биологический материал которых доступен для исследования. Герминальный характер мутаций, свидетельствующий о наличии СЛФ, подтвержден у 4 из 5 – В-клеточный ОЛЛ ($n=3$), Т-клеточный ОЛЛ ($n=1$) – обследованных пациентов.

Заключение. Таким образом, важным практическим выводом работы является наблюдение, что основная часть мутаций гена *TP53* у больных Rh-негативным В-клеточным ОЛЛ носит герминальный характер и ассоциирована с СЛФ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, генетическая предрасположенность, синдром Ли–Фраумени, мутации гена *TP53*

Для цитирования: Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Гаврилина О.А., Исинова Г.А., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Гальцева И.В., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Сударинов А.Б., Савченко В.Г. Диагностика синдрома Ли–Фраумени у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 763–769. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200913

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зарубина Ксения Игоревна** – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. Тел.: +7(495)612-45-75; e-mail: ksenijazarubina@mail.com; ORCID: 0000-0003-2947-6398

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Сурин Вадим Леонидович – и. о. рук. лаб. генной инженерии. ORCID: 0000-0002-1890-4492

Пшеничникова Олеся Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генной инженерии. ORCID: 0000-0001-5752-8146

Гаврилина Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог, ст. науч. сотр. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-9969-8482

Исинова Галина Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0003-2763-5391

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Соколов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Капранов Николай Михайлович – мед. физик лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-6512-910x

✉ **Kseniia I. Zarubina.** E-mail: ksenijazarubina@mail.com; ORCID: 0000-0003-2947-6398

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Vadim L. Surin. ORCID: 0000-0002-1890-4492

Olesia S. Pshenichnikova. ORCID: 0000-0001-5752-8146

Olga A. Gavrilina. ORCID: 0000-0002-9969-8482

Galina A. Isinova. ORCID: 0000-0003-2763-5391

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Andrei N. Sokolov. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Nikolai M. Kapranov. ORCID: 0000-0002-6512-910x

Li–Fraumeni syndrome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia

Kseniia I. Zarubina✉, Elena N. Parovichnikova, Vadim L. Surin, Olesia S. Pshenichnikova, Olga A. Gavrulina, Galina A. Isinova, Vera V. Troitskaya, Andrei N. Sokolov, Irina V. Galtseva, Nikolai M. Kapranov, Juliia O. Davydova, Tatiana N. Obukhova, Elena E. Nikulina, Andrei B. Sudarikov, Valerii G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Li–Fraumeni syndrome (LFS) is a rare, autosomal dominant, hereditary disorder that is characterized by an increased risk for certain types of cancer, acute lymphoblastic leukemia (ALL), particularly. Germline *TP53* mutations are associated with LFS. Genetic counseling and follow-up is essential for patients with LFS and their relatives. Special therapeutic approaches are needed for treatment of oncological disease in these patients. The article presents a series of clinical cases of patients with ALL and SLF, considers general issues of diagnosis and treatment of adult patients with this hereditary genetic syndrome.

Aim. Describe clinical observations of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and LFS and consider general issues of diagnosis and treatment of adult patients with LFS and ALL.

Materials and methods. *TP53* gene mutations were screened using Sanger sequencing in 180 *de novo* patients with Ph-negative (B- and T-cell) and Ph-positive ALL treated by Russian multicenter protocols (ALL-2009, ALL-2012, ALL-2016) at the National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, and at the hematology departments of regional clinics of Russia (multicenter study participants).

Results. *TP53* gene mutations were found in 7.8% ($n=14$) of *de novo* ALL patients. In patients, whose biological material was available *TP53* gene mutational status was determined in non-tumor cells (bone marrow and peripheral blood during remission, bone marrow samples after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation and in tissue of non-hematopoietic origin) for discriminating germline mutations. The analysis included 5 patients (out of 14 with *TP53* mutations), whose non-tumor biological material was available for research. Germline status was confirmed in 4 out of 5 – B-cell ALL ($n=3$), T-cell ALL ($n=1$) – investigated patients.

Conclusion. Practical value of the research is the observation that the greater part of *TP53* gene mutations in patients with Ph-negative B-cell ALL are germinal and associated with LFS.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, hereditary predisposition, Li–Fraumeni syndrome, *TP53* mutations

For citation: Zarubina KI, Parovichnikova EN, Surin VL, Pshenichnikova OS, Gavrulina OA, Isinova GA, Troitskaya VV, Sokolov AN, Galtseva IV, Kapranov NM, Davydova JuO, Obukhova TN, Nikulina EE, Sudarikov AB, Savchenko VG. Li–Fraumeni syndrome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 763–769. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200913

Введение

Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых связано с передачей из поколения в поколение предрасположенности к тому или иному злокачественному заболеванию. В настоящее время определено более 200 наследственных опухолевых синдромов, на которые приходится 5–10% всех случаев онкологических заболеваний [1, 2]. Среди здоровых людей не менее 1% являются носителями патогенных вариантов генов, многократно повышающих риск развития злокачественных новообразований.

Наследственные опухолевые синдромы, такие как наследственный рак молочной железы и яичников, в основе которых лежат герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, или наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча), связанный с дефектами в одном из генов репарации неспаренных оснований (например, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*), хорошо описаны, клинически распознаются и встречаются в 3–10% случаев всех онкологических заболеваний [1, 3]. К развитию онкогематологических заболеваний могут приводить синдромы, ассоциированные

с костномозговой недостаточностью (анемия Даймонда–Блекфена, синдром Швахмана–Даймонда, анемия Фанкони, врожденный дискератоз) [4].

В то время как для синдрома Линча, наследственного рака молочной железы и яичников, а также для синдромов, ассоциированных с костномозговой недостаточностью, разработаны диагностические и терапевтические алгоритмы для рутинного клинического использования [5, 6], потенциальная наследственная предрасположенность к таким гематологическим злокачественным новообразованиям, как острые лейкозы, лимфомы или миелодиспластический синдром, часто упускается из виду, особенно у взрослых [7].

Несмотря на то, что с начала 1900-х годов описано много семей с неоднократным проявлением гематологических злокачественных новообразований, только в последнее десятилетие популяционные и семейные исследования позволили открыть ряд новых генетических синдромов, ассоциированных с наследственным риском развития гематологических опухолей [8, 9] и обусловленных нарушениями в генах различных регуляторных белков. Среди них – мутации в генах *ANKRD26*, *GATA2*, *PAX5*, *ETV6*, *RUNX1* и *DDX41*. Кроме того, значительная часть больных острыми

Давыдова Юлия Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Обухова Татьяна Никифоровна – канд. мед. наук, зав. лаб. кариологии. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Никulina Елена Евгеньевна – науч. сотр. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-3914-8611

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, зав. научно-клинической лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Juliia O. Davydova. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Tatiana N. Obukhova. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Elena E. Nikulina. ORCID: 0000-0003-3914-8611

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients included in the study

Показатель	В-ОЛЛ		Т-ОЛЛ
	Ph-негативный	Ph-позитивный	
Число пациентов	89	27	64
Возраст, медиана (диапазон), лет	31 (17–59)	33 (23–72)	27 (16–53)
Мужчины/женщины, абс. (%)	41 (46)/48 (54)	10 (37)/17 (63)	44 (69)/20 (31)
Лейкоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	7,9 (0,4–593)	39 (2,8–412,8)	31,1 (0,5–833)
ЛДГ, медиана (диапазон), Ед/л	839 (200–20 062)	1318 (508–5451)	548,9 (120–20 064)
Спленомегалия, абс. (%)	61 (72,6)	19 (76)	49 (81,7)
Гепатомегалия, абс. (%)	53 (64,6)	22 (88)	47 (79,7)
Нейролейкемия, абс. (%)	9 (10,8)	4 (15,4)	12 (19,6)
Исходная группа риска по ОЛЛ-2009, абс. (%)			
Группа стандартного риска, абс. (%)	32 (35,9)	–	41 (64)
Группа высокого риска, абс. (%)	57 (64,1)	–	23 (36)
Иммунофенотип, абс. (%)			
Ранний пре-В (В1)	17 (19,1)	2 (7,5)	–
Общий В (ВII)	60 (67,4)	24 (89)	–
Пре-В (ВIII)	8 (9)	1 (3,5)	–
Смешанный (В/миелоидный)	4 (4,5)	–	–
Про-Т (ТI)	–	–	4 (6,25)
Пре-Т (ТII)	–	–	18 (28,3)
Кортикальный-Т (ТIII)	–	–	26 (40,5)
Медуллярный-Т (ТIV)	–	–	4 (6,25)
Смешанный (Т/миелоидный)	–	–	2 (3,2)
ЕТР	–	–	10 (15,5)
Цитогенетическая группа риска, абс. (%)			
Благоприятного риска	4 (4,5)	–	2 (3)
Промежуточного риска	48 (54)	–	39 (61)
Неблагоприятного риска	25 (28)	27 (100)	16 (25)
Нет митозов	12 (13,5)	–	7 (11)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

лейкозами имеют дефекты в генах, вовлеченных в процессы репарации ДНК, таких как *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* [10–15]. В 2016 г. миелоидные злокачественные новообразования, ассоциированные с герминальными мутациями, включены экспертами Всемирной организации здравоохранения в современную классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, и их выявление стало важнейшей составляющей диагностики при верификации миелоидной неоплазии.

Различные механизмы патогенеза связаны с наследственной предрасположенностью к острым лейкозам или миелодиспластическому синдрому. К ним относятся нарушения процессов репарации ДНК, генетическая нестабильность, теломеропатии, мутации в генах сигнальных каскадов, факторов транскрипции и генах-супрессорах опухолей, а также синдромы иммунодефицитов [16].

Спектр заболеваний простирается от синдромных расстройств с яркими фенотипическими особенностями до бессимптомной предрасположенности к злокачественным образованиям кроветворной ткани. За последние 10–15 лет благодаря развитию технологий молекулярно-генетического

анализа достигнут существенный прогресс в понимании причин развития наследственных болезней. Различные генетические нарушения обуславливают разную пенетрантность, возраст на момент развития клинических симптомов заболевания и клинические характеристики.

К синдрому наследственной предрасположенности к злокачественным гематологическим новообразованиям, не имеющим ассоциированных фенотипических проявлений или признаков аномального кроветворения, относится синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью, представляющее собой наследственный синдром, характеризующийся высоким кумулятивным риском развития различных опухолей на протяжении жизни у носителей герминальных мутаций в гене *TP53* [17–19].

Доктора Фредерик Пей Ли и Джозеф Ф. Фраумени – младший первыми сообщили о четырех семьях, в которых родители с анамнезом рака молочной железы и других злокачественных новообразований, возникших в молодом возрасте, имели детей с выявленными во младенчестве

рабдомиосаркомами или другими саркомами мягких тканей. Кроме первоначально описанных онкологических заболеваний СЛФ характеризуется распространением в семье опухолей головного мозга, остеогенных сарком, гемобластозов, аденокарциномы рака, одно- и двустороннего рака молочной железы [20–23]. Риск развития злокачественных новообразований у носителей мутации в течение жизни составляет: у мужчин ~70%, у женщин ~100% [17, 24]. Острые лейкозы занимают от 3 до 6% в спектре опухолей, ассоциированных с СЛФ [25]. Злокачественные гематологические опухоли, связанные с СЛФ, представлены в базе данных *TP53* Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) [26].

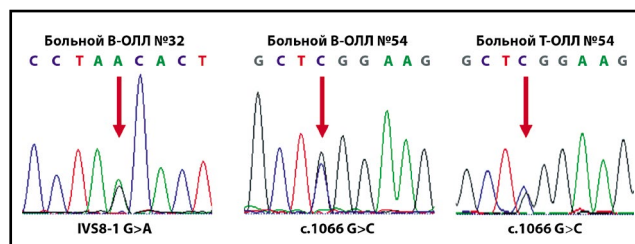
По нашим данным, на сегодняшний день в отечественной литературе нет описаний взрослых больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), ассоциированным с СЛФ. Ниже мы приводим серию клинических наблюдений пациентов с СЛФ и относительно редким его проявлением – ОЛЛ, рассматриваем вопросы диагностики, лечения и исходов у взрослых больных ОЛЛ с этим наследственным генетическим синдромом.

Материалы и методы

Исследование мутаций гена *TP53* выполнено 180 больным: *de novo* Рh-негативным В-клеточным ОЛЛ ($n=89$), Т-клеточным ОЛЛ ($n=64$), Рh-позитивным В-клеточным ОЛЛ ($n=27$). Группу с Рh-негативным ОЛЛ (В- и Т-клеточным) составили 153 больных (85 мужчин и 68 женщин от 16 до 72 лет, медиана возраста – 30 лет): 109 пациентов, включенных в исследование с ноября 2016 по январь 2020 г., получали лечение по протоколу ОЛЛ-2016, 44 больным лечение проводили по протоколу ОЛЛ-2009 с марта 2009 по август 2016 г. Медиана наблюдения составила 19 мес (0,57–131,3). В группу с Рh-позитивным В-ОЛЛ включены 27 пациентов (17 женщин и 10 мужчин от 23 до 78 лет, медиана возраста 33 года), им проводили лечение по протоколам ОЛЛ-2009 ($n=2$) в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) и ОЛЛ-2012 ($n=23$), 2 больных получали терапию по другим протоколам. Медиана наблюдения составила 26 мес (6,6–123,6).

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании клинических и лабораторных исследований согласно критериям Классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [27]. Клинико-лабораторная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Определение первичной нуклеотидной последовательности гена *TP53* (экзоны 2–10) проводили с помощью секвенирования по методу Сэнгера с использованием набора ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 (Thermo Fisher Scientific). Капиллярный электрофорез осуществлялся на автоматическом генетическом анализаторе ДНК ABI PRISM 3500 (Thermo Fisher Scientific) на базе Центра коллективного пользования «Геном» в ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» (Москва). При анализе последовательности использовали программный пакет BioEdit [28]. Полученные последовательности гена *TP53* больных сопоставляли с соответствующей референсной последовательностью из базы NCBI (*TP53* – NG_017013.2). Для доказательства герминального характера мутаций статус гена *TP53* оценивали в ремиссии на образцах костного мозга и периферической крови, на образцах костного мозга после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и в тканях некроветворного происхождения (буккальный эпителий).



Примечание. Красными стрелками показаны мутации гена *TP53*; G>A – замена гуанина в диком типе гена на аденин; G>C – замена гуанина в диком типе гена на цитозин.

Рис. 1. Примеры электрофореграмм для больных с мутациями гена *TP53*.

Fig. 1. Electropherograms of patients with *TP53* mutations.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение SAS 9.4 (Sas institute inc., Cary, NC, USA). Анализ клинических характеристик в группах больных проводили с помощью критериев χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и Манна–Уитни. Для оценки влияния мутаций гена *TP53* на параметры 5-летней общей выживаемости (ОВ), 5-летней безрецидивной выживаемости и вероятности развития рецидива проводили однофакторный событийный анализ, статистическую значимость различий между кривыми выживаемости в группах определяли с помощью теста log-rank. Все различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Мутации гена *TP53* обнаружены у 7,8% ($n=14$) больных *de novo* ОЛЛ. Наиболее часто определяли миссенс-мутации – 5% ($n=9$), доля инсерций 1,1% ($n=2$) и делеций 1,1% ($n=2$) сопоставима, в 1 случае обнаружена мутация сайта сплайсинга – 0,55%. Ни у 1 больного не выявлено двух мутаций одновременно.

Наиболее часто – 11,2% ($n=10$) – мутации детектировали у больных Рh-негативным В-клеточным ОЛЛ по сравнению с 7,4% ($n=2$) и 3,1% ($n=2$) у больных Рh-позитивным В-клеточным ОЛЛ и Т-клеточным ОЛЛ соответственно. Необходимо отметить, что все обнаруженные мутации носят клональный или мажорный характер, о чем косвенно свидетельствует тот факт, что мутантный пик сопоставим с пиком дикого типа на электрофореграмме. Примеры электрофореграмм для больных с мутациями гена *TP53* представлены на **рис. 1**.

Для подтверждения герминального характера мутаций статус гена *TP53* оценивали в ремиссии на образцах костного мозга и периферической крови, на образцах костного мозга после аллоТГСК и в тканях некроветворного происхождения (буккальный эпителий). Всего в анализ включены 5 больных – В-клеточный ОЛЛ ($n=3$), Рh-позитивный В-клеточный ОЛЛ ($n=1$), Т-клеточный ОЛЛ ($n=1$), – неопухолевый биологический материал которых доступен для исследования. У больных В-клеточным ОЛЛ в 2 случаях исследовали костный мозг в ремиссии до и после аллоТГСК, в 1 – костный мозг в ремиссии и буккальный эпителий. У 1 больного Рh-позитивным В-клеточным ОЛЛ исследовали периферическую кровь в ремиссии и буккальный эпителий. И у 1 больного Т-клеточным ОЛЛ исследовали буккальный эпителий. Герминальный характер мутаций подтвержден у 4 из 5 обследованных больных. Только у одного Рh-позитивным В-клеточным ОЛЛ мутация гена *TP53* в период ремиссии и в буккальном эпителии не обнаружена.

Таблица 2. Характеристика больных ОЛЛ с СЛФ и эффективность проводимой терапии**Table 2. Characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia with Li-Fraumeni syndrome and treatment effectiveness**

Тип ОЛЛ	Пол/возраст	Мутация TP53	СЦИ	ХТ	Ответ	ТГСК	Статус	ОВ, мес
В	Ж/48	IVS8-1 G>A	46,XX [14]	ОЛЛ-2009	КМ (36-й день) ПР/МОБ- (133-й день)	Алло	Нет данных	43
В	М/23	c.1066 G>C	46,XY [20]	ОЛЛ-2009 Блинатумомаб + ИТК*	Рефрактерность ПР/МОБ- (1 курс)	Алло	Умер	28
В	М/30	c.659 A>G	46,XY [27]/ 45,X,-Y [1]/ 46,XY,del(1)(q31) [1]/ 46,XY,?add(1)(q44) [1]	ОЛЛ-2016	КМ (70 день) ПР/МОБ- (190-й день)	Нет	Жив	15
Т	М/28	c.1066 G>C	46,XY,inv(9)(p13q21), t(10;14)(q24;q11) [15]	ОЛЛ-2016	КМ (36-й день) ПР/МОБ-(70-й день)	Нет	Жив	9

Примечание. СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование; КМ – костномозговая ремиссия, ПР/МОБ – МОБ-негативная ремиссия; *ИТК – ингибитор тирозинкиназ (сорафениб).

Характеристика больных ОЛЛ с СЛФ и эффективность проводимой терапии представлена в табл. 2.

Мы наблюдали достижение ремиссии на стандартных протоколах химиотерапии (ХТ) у 3 из 4 больных. Рецидивов за период наблюдения не диагностировано. В настоящее время живы и находятся в полной ремиссии заболевания 2 больных. Судьба 1 больной, которой выполнена аллотГСК, неизвестна.

Только в 1 случае отмечалась рефрактерность к стандартной терапии, поэтому лечение по протоколу ОЛЛ-2009 прекращено и начат протокол лечения рефрактерных форм ОЛЛ (блинатумомаб в сочетании с сорафенибом) в связи с наличием мутации *FLT3*-ITD. Случай этого пациента описан нами ранее как вариант Ph-подобного ОЛЛ [29]. После одного курса блинатумомаба и непрерывного приема сорафениба минимальная остаточная болезнь (МОБ) не определялась (методом многоцветной проточной цитофлуориметрии), мутация *FLT3*-ITD не детектировалась (методом полимеразной цепной реакции), т.е. достигнуты МОБ-негативная клиничко-гематологическая и молекулярная ремиссии заболевания. Всего пациенту проведено 4 курса блинатумомаба с постоянным приемом сорафениба с последующим выполнением аллотГСК от неродственного частично совместимого донора. На сроке +6 мес констатировано отторжение трансплантата и выполнена повторная аллотГСК от того же неродственного частично совместимого донора. Однако через 9 мес пациент умер от инфекционных осложнений вследствие повторного отторжения трансплантата.

На рис. 2 представлены данные динамического исследования миссенс-мутации (c.1066 G>C) гена *TP53* описанного больного. Мутация выявлялась как в дебюте заболевания, так и на протяжении всего этапа терапии (молекулярная ремиссия, отторжение трансплантата после 1-й аллотГСК). Только после 2-й аллотГСК отмечалось отсутствие мутации, которое объясняется полным донорским химеризмом кроветворной ткани.

Обсуждение

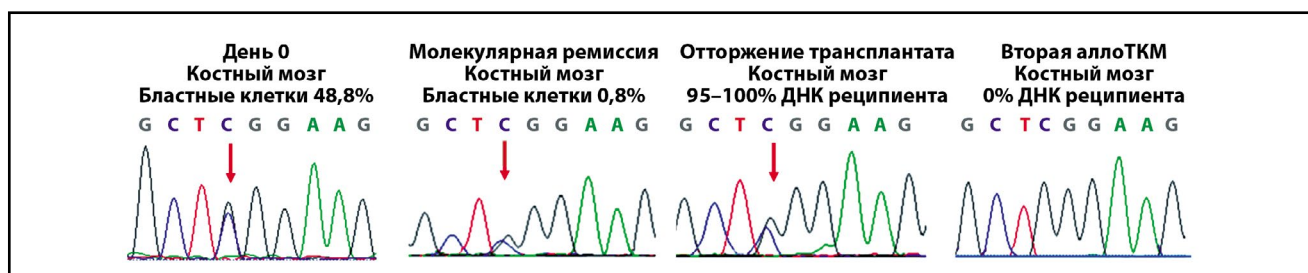
Большинство гематологических злокачественных новообразований возникает в результате спорадических соматических мутаций, а не наследственной предраспо-

ложенности. Тем не менее выявление синдромов наследственной предрасположенности к опухолям кроветворной ткани – клинически важная задача, так как диагностика этих синдромов оказывает влияние на терапевтическую тактику (в частности, включение аллотГСК) и протоколы наблюдения этих больных. Родственники таких пациентов нуждаются в генетической консультации, профилактических осмотрах и динамическом наблюдении.

К синдромам наследственной предрасположенности к злокачественным образованиям кроветворной ткани, не имеющим ассоциированных синдромных проявлений или признаков аномального кроветворения, относится СЛФ, генетической основой которого являются герминальные мутации гена *TP53*. Хотя нарушения гена *TP53* описаны при множестве опухолей, при ОЛЛ они встречаются достаточно редко, за исключением рецидивов ОЛЛ и ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом [30, 31]. Примечательно, что более 1/2 мутаций гена *TP53* у больных ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом детектируют в неопухолевых клетках, что позволяет предположить наследственный характер этих мутаций, и в этом случае лейкоз может считаться проявлением СЛФ [32]. Стоит отметить, что ни у кого из выявленных нами больных с СЛФ не определен гипоплоидный кариотип, характерный для ОЛЛ, манифестирующего как проявление этого генетического заболевания [32].

Поскольку СЛФ представляет собой доминантно наследуемый генетический синдром, предполагается, что у его носителей имеет место отягощенный онкологический семейный анамнез. Однако среди 4 больных, у которых выявлены герминальные мутации гена *TP53* в ходе нашего исследования, наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена только у 1 (рак пищевода у дедушки по материнской линии). Отчасти это можно объяснить тем, что в 10–20% случаев СЛФ мутации гена *TP53* возникают *de novo* [17, 33]. Кроме того, сбор семейного анамнеза в ряде случаев представляет определенную сложность в связи с тем, что медицинская информация о членах семьи может быть недостоверна или вообще отсутствует, поэтому построение родословных доступно не для всех больных.

Что касается эффективности лечения пациентов с гемобластомами и СЛФ, согласно данным литературы, у большинства пациентов достигается ремиссия после индукционной



Примечание: аллоТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга; красными стрелками показана мутация с.1066 G>C гена *TP53*.

Рис. 2. Детекция мутации гена *TP53* на разных этапах противоопухолевой терапии у больного *de novo* В-клеточным ОЛЛ.

Fig. 2. Detection of *TP53* mutation in different stages of therapy in *de novo* B-cell acute lymphoblastic leukemia patient.

терапии, однако продолжительность их короткая, и в целом результаты терапии признаются неудовлетворительными [23]. В работе С. Перрег и соавт. показано, что *TP53*-мутированные лимфоциты у пациентов с СЛФ имеют внутреннюю резистентность к химиотерапевтическим препаратам, применяемым в протоколах терапии острых лейкозов (хлорамбуцил, флударабин, флавопиридол) [34]. Для того чтобы сделать выводы об эффективности химиотерапевтического воздействия по протоколам ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933) и ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095) для этой категории больных, несомненно, нужно продолжать набор пациентов и увеличивать сроки наблюдения.

Диагностика наследственных опухолевых синдромов имеет важное практическое значение, поскольку, согласно мнению экспертов, этой группе больных показано выполнение аллоТГСК. Если в качестве потенциального донора рассматривается родственник донор, то крайне важно исключить у него наличие герминальных мутаций, поскольку ТГСК от родственного донора может привести к повторному развитию острого лейкоза из клеток донора. Данный подход обоснован необходимостью полной эрадикации не только злокачественного кроветворного клона, но и кроветворного клона с мутациями, ассоциированными с наследственными опухолевыми синдромами [35, 36].

Заключение

Гематологические злокачественные новообразования в ряде случаев могут быть обусловлены наследственной предрасположенностью. Принимая во внимание важность диагностики генетических синдромов для лечения и после-

дующего наблюдения за пациентами, следует быть особенно настороженными в отношении этого феномена у взрослых больных. При выявлении унаследованного генетического дефекта необходимо предлагать тестирование бессимптомным членам семьи, что позволит (в случае обнаружения соответствующей мутации) организовать ряд мероприятий, направленных на раннюю диагностику онкологической патологии. Из-за относительной редкости и значительной неоднородности наследственных опухолевых синдромов специфические меры профилактики, скрининга и лечения для носителей соответствующих мутаций преимущественно основываются на общих рекомендациях по ранней диагностике новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90094.

Благодарность. Региональным центрам и участникам многоцентрового исследования ОЛЛ-2016: К.Д. Капланову (Москва, Волгоград), Т.С. Константиновой (Екатеринбург), Е.А. Борисенковой (Калуга), Е.С. Фокиной (Киров), О.С. Самойловой и М.Е. Гришуниной (Нижний Новгород), О.Ю. Барановой и А.С. Антиповой (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва), Л.В. Гавриловой (Саранск), Е.Е. Зининой (Сургут), В.А. Лапину (Ярославль).

Список сокращений

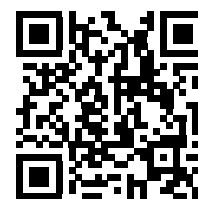
аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

МОБ – минимальная остаточная болезнь
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
СЛФ – синдром Ли-Фраумени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92. DOI:10.1200/JCO.2005.10.042
- Ngeow J, Liu C, Zhou K, et al. Detecting Germline PTEN Mutations Among At-Risk Patients With Cancer: An Age- and Sex-Specific Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2537-44. DOI:10.1200/JCO.2014.60.3456
- Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8. DOI:10.1038/nature12981
- Collopy LC, Walne AJ, Cardoso S, et al. Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase. *Blood*. 2015;126(2):176-84. DOI:10.1182/blood-2015-03-633388
- Steinke V, Engel C, Büttner R, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(3):32-8. DOI:10.3238/arztebl.2013.0032
- Lax SF. Hereditary breast and ovarian cancer. *Pathologie*. 2017;38(3):149-55. DOI:10.1007/s00292-017-0298-5
- DiNardo CD, Bannan SA, Routbort M, et al. Evaluation of Patients and Families With Concern for Predispositions to Hematologic Malignancies Within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(7):417-28.e2. DOI:10.1016/j.clml.2016.04.001
- Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4):424-32. DOI:10.1182/blood-2017-02-735290
- Bannan SA, DiNardo CD. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):838. DOI:10.3390/ijms17060838
- Topka S, Vijai J, Walsh MF, et al. Germline ETV6 Mutations Confer Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia. *PLoS Genet*. 2015;11(6):e1005262. DOI:10.1371/journal.pgen.1005262
- Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, et al. Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the ankirin repeat domain 26 gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2. *Am J Hum Genet*. 2011;88(1):115-20. DOI:10.1016/j.ajhg.2010.12.006
- Tawana K, Fitzgibbon J. Inherited DDX41 mutations: 11 genes and counting. *Blood*. 2016;127(8):960-1. DOI:10.1182/blood-2016-01-690909
- Maciejewski JP, Padgett RA, Brown AL, Müller-Tidow C. DDX41-related myeloid neoplasia. *Semin Hematol*. 2017;54(2):94-7. DOI:10.1053/j.seminhematol.2017.04.007
- Kanagal-Shamanna R, Loghavi S, DiNardo CD, et al. Bone marrow pathologic abnormalities in familial platelet disorder with propensity for myeloid malignancy and germline RUNX1 mutation. *Haematologica*. 2017;102(10):1661-70. DOI:10.3324/haematol.2017.167726
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016;127(11):1387-97. DOI:10.1182/blood-2015-09-669937
- Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley LA. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(4):254-69. DOI:10.1177/2040620713487399
- Chompret A, Brugières L, Ronsin M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000;82(12):1932-7. DOI:10.1054/bjoc.2000.1167
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345-52. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5728
- Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. 2017;176(4):539-52. DOI:10.1111/bjh.14461
- Birch JM, Hartley AL, Marsden HB, et al. Excess risk of breast cancer in the mothers of children with soft tissue sarcomas. *Br J Cancer*. 1984;49(3):325-31. DOI:10.1038/bjc.1984.51
- Li FP, Fraumeni JF Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48(18):5358-62
- Birch JM, Hartley AL, Blair V, et al. Identification of factors associated with high breast cancer risk in the mothers of children with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1990;8(4):583-90. DOI:10.1200/JCO.1990.8.4.583
- Swaminathan M, Bannan SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5(1):a003210. DOI:10.1101/mcs.a003210
- Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer*. 1997;76(1):1-14. DOI:10.1038/bjc.1997.328
- McBride KA, Ballinger ML, Killick E, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(5):260-71. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.41
- Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007;28(6):622-9. DOI:10.1002/humu.20495
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
- Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. Oxford, 1999; p. 95-8.
- Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Басхаева Г.А., и др. Трудности диагностики и терапии Ph-подобных острых лимфобластных лейкозов: описание 3 клинических случаев. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):110-7 [Zarubina KI, Parovichnikova EN, Baskhaeva GA, et al. Diagnostics and Treatment Challenges of Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia: A Description of 3 Clinical Cases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(7):110-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018907110-117
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45(3):242-52. DOI:10.1038/ng.2532
- Hsiao MH, Yu AL, Yeargin J, et al. Nonhereditary p53 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia are associated with the relapse phase. *Blood*. 1994;83(10):2922-30
- Comeaux EQ, Mullighan CG. TP53 Mutations in Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(3):a026286. DOI:10.1101/cshperspect.a026286
- Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):84-8. DOI:10.1055/s-0036-1579759
- Pepper C, Thomas A, Hoy T. Leukemic and non-leukemic lymphocytes from patients with Li-Fraumeni syndrome demonstrate loss of p53 function, Bcl-2 family dysregulation and intrinsic resistance to conventional chemotherapeutic drugs but not flavopiridol. *Cell Cycle*. 2003;2(1):53-8
- Akpan IJ, Osman AEG, Drazer MW, Godley LA. Hereditary Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis, Questions, and Controversies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(6):426-34. DOI:10.1007/s11899-018-0473-7
- University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800-13. DOI:10.1182/blood-2016-05-670240

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOC.TOR.RU