

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-281-287>



ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ У БЛИЗНЕЦОВ

Валиев Т. Т.^{1*}, Волкова А. С.¹, Осипова И. В.²

¹ НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва, Россия

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420059, Республика Татарстан, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Однояйцевые близнецы представляют собой уникальную модель, с помощью которой можно оценить конкордантность различных заболеваний, в том числе острого лейкоза. Отмечается, что для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) характерна высокая конкордантность либо при монохориальной монозиготной двойне, либо при сращении плацент, что подтверждает модель развития этого заболевания во внутриутробном периоде.

Цель — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения ОЛЛ у однояйцевых близнецов.

Основные сведения. Представлен клинический случай развития common-варианта В-линейного ОЛЛ у однояйцевых близнецов с интервалом в 3 месяца. У одного из братьев заболевание характеризовалось рецидивирующим течением, но современная риск-адаптированная терапия позволила получить 15-летнюю ремиссию без проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У второго близнеца из двойни продолжительность жизни после достижения ремиссии ОЛЛ составляет 22 года.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, близнецы, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Валиев Т.Т., Волкова А.С., Осипова И.В. Острые лимфобластные лейкозы у близнецов. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 281–287. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-281-287>

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIAS IN TWINS

Valiev T. T.¹, Volkova A. S.¹, Osipova I. V.²

¹ Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation

² Republican Pediatric Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan, 420059, Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Identical twins are a unique model that can be used to assess the concordance of various diseases, including acute leukemia. It should be noted that acute leukemia is characterized with high concordance in cases of monovular twins or placentas adhesion, which confirms the model of development of this disease in the prenatal period.

Aim — to present a clinical case of successful diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in identical twins.

Main findings. Clinical cases demonstrate the development of common-variant of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in identical twins with three months interval. The disease course of one of the brothers was characterized by relapses, but treatment with highly effective protocols usage achieved 15-year remission without allogeneic stem cell transplantation. In case of second twin, disease-free life expectancy is 22 years.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, twins, diagnosis, treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Valiev T.T., Volkova A.S., Osipova I.V. Acute lymphoblastic leukemias in twins. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 281–287. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-281-287>

Введение

По данным литературы, близнецы составляют 3 % среди всех новорожденных и около 97 % среди многоплодных беременностей. При естественном наступлении беременности (в отсутствие применения вспомогательных репродуктивных технологий) монозиготные, то есть генетически идентичные близнецы, встречаются в 30 % случаев [1]. Монозиготные близнецы представляют собой уникальную модель, с помощью которой можно оценить вклад генетических факторов и факторов внешней среды в развитие ряда заболеваний у обоих близнецов. В настоящее время большое количество исследований направлено на изучение наследования различных заболеваний у близнецов. В некоторых случаях заболевания имеют почти 100 % конкордантность, в первую очередь, в случаях наследования доминантных мутантных генов с высокой пенетрантностью (например, хорья Гентингтона) [2, 3]. Исторически исследова-

тели придерживались общепринятой точки зрения, заключающейся в том, что конкордантность отражает унаследованную восприимчивость к различным заболеваниям. При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) конкордантность достаточно высока, а при других злокачественных новообразованиях — низкая: например, у близнецов с ретинобластомой этот показатель составил всего 2 %. Кроме того, частота встречаемости конкордантного лейкоза у близнецов из дизиготной двойни была очень низкой, что привело к предположению, что общая плацентарная среда монозиготных близнецов может способствовать развитию лейкоза у каждого из близнецов [3]. В 1962 г. I.J. Wolman предположил, что заболевание возникло у одного близнеца во внутриутробном периоде и передалось другому через совместное кровообращение [4]. Это предположение, как оказалось, было правильным, однако осталось незамеченным среди

исследователей, и дальнейшие работы по изучению роли кровообращения близнецов в развитии лейкоза были продолжены лишь в 1970-е годы [5]. Теория возникновения лейкоза у близнецов была сформирована на основании данных о большом количестве анастомозов в монохориальной плаценте, сообщающемся кровотоке близнецов и, с учетом общего кровотока, попадания единого пула стволовых лейкемических клеток в кровотоки второго близнеца. В то же время, для формирования и роста лейкемического клона необходимо дальнейшее накопление генетических мутаций. Таким образом, при ОЛЛ высокая конкордантность характерна в случае монохориальной однойцевой двойни (60 % случаев), либо при сращении двух плацент с сообщающимся кровотоком [3].

Одним из наиболее частых вариантов ОЛЛ у детей в возрасте до 18 месяцев является про-В ОЛЛ с перестройкой гена *KMT2A* (*MLL*). Конкордантность этого подварианта лейкоза среди однойцевых монохориальных близнецов достигает 100 %. Среди детей-близнецов в возрасте от 2 до 15 лет, среди которых более распространены подварианты ОЛЛ из В-клеточных предшественников, конкордантность значительно ниже и составляет около 15 % [6]. Х. Li и соавт. описали течение ОЛЛ у двух пар монозиготных близнецов. Наименьший возраст детей, у которых был диагностирован ОЛЛ, составил 7 мес., наибольший — 2 года 5 мес. У близнецов был подтвержден про-В иммуноподвариант ОЛЛ, а при исследовании методом полимеразной цепной реакции — химерный транскрипт *MLL-AF4*. У больных была завершена программная терапия, продолжительность полной ремиссии составляет 4 года [7].

Другую распространенную транслокацию, часто выявляемую у близнецов с ОЛЛ — $t(12;21)$, приводящую к образованию химерного транскрипта *ETV6-RUNX1*, описала английская исследовательская группа во главе с А.М. Ford в 2017 г. [8]. Они подтвердили моноклональное, пренатальное происхождение *ETV6-RUNX1*-позитивного ОЛЛ у монозиготных близнецов. При проведении секвенирования у двух близнецов была выявлена идентичная нуклеотидная последовательность в генах *ETV6* и *RUNX1*, что свидетельствовало об их происхождении из единой клетки-предшественницы. Кроме того, у другой пары монозиготных близнецов с подтвержденным диагнозом ОЛЛ с транслокацией $t(12;21)$ исследователи также оценивали образцы крови, взятой в раннем неонатальном периоде в рамках скрининга (карты Гатри). Было выявлено, что транскрипт *ETV-RUNX1* определялся в периферической крови новорожденного, что также подтвердило внутриутробное происхождение ОЛЛ [8].

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у монозиготных близнецов встречается гораздо реже. Описано всего несколько таких наблюдений. Интервалы между де-

бютами заболевания были различны — от синхронного выявления до нескольких лет. Y.V. Jimenez-Antolinez и соавт. [9] описали случай младенческого ОМЛ у двух однойцевых близнецов. У первого близнеца диагноз был верифицирован после появления жалоб на бледность кожных покровов, носовые кровотечения и боли в костях. У второго близнеца отмечалось бессимптомное течение заболевания, диагноз был подтвержден через 7 дней после установления диагноза у первого близнеца. В течение 2,5 и 4 лет у близнецов сохраняется ремиссия после проведенного программного лечения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора (сестры) [9]. Напротив, М. Debeljak и соавт. [10] описали возникновение ОМЛ у двух однойцевых близнецов с интервалом развития болезни в 13,5 лет. Дебют заболевания у первого сиблинга был выявлен в 21 месяц, у второго — в 15 лет. У каждого из близнецов была верифицирована герминальная мутация в гене *CEBP* — транскрипционном факторе, регулирующем процессы миелопоэза, дифференцировки гранулоцитов и моноцитов. Эта мутация определила предрасположенность близнецов к развитию ОМЛ, а появление второй — соматической — мутации во втором аллеле гена привело к развитию заболевания. После проведенного лечения у обоих больных сохраняется клинко-гематологическая ремиссия [10].

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения ОЛЛ у однойцевых близнецов.

Клиническое наблюдение

Больной А., родившийся 31.08.1994, обратился с родителями в приемный покой Детской республиканской клинической больницы 12.02.1999 г. в возрасте 4 лет 5 месяцев, с жалобами на слабость, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита, фебрильную температуру тела. Указанные жалобы беспокоили в течение 1 недели. Из анамнеза известно, что ребенок — от многоплодной беременности, протекавшей на фоне нефропатии у матери; из монозиготной двойни. Мать ребенка во время беременности работала на автозаправочной станции, но с нефтепродуктами не контактировала. Роды произошли на сроке 36 недель путем кесарева сечения. В остальном анамнез жизни был без особенностей. Ребенок осмотрен врачом-генетиком, врожденные генетические синдромы, в том числе синдром Ниймеген, предрасполагающие к развитию злокачественных лимфолифопролиферативных заболеваний, были исключены.

Объективно при поступлении состояние ребенка было тяжелым, обусловлено выраженным интоксикационным синдромом, анемическим синдромом. Шейные, надключичные и подключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы при осмотре и пальпации были не увеличены. Печень пальпиру-

валась на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка при пальпации и перкуссии была не увеличена.

В клиническом анализе крови от 12.02.1999 лейкоциты составляли $4,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 55 г/л, тромбоциты — $66 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 80 мм/час. В лейкоцитарной формуле: бластные клетки — 49 %, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные — 17 %, эозинофилы — 1 %, моноциты — 2 %, плазматические клетки — 1 %, лимфоциты — 26 %. Биохимические показатели крови, включая активность лактатдегидрогеназы сыворотки, оставались в пределах референсных значений. По данным миелограммы от 15.02.1999 в костном мозге определялся тотальный бластоз. Цитологически бластные клетки были представлены лимфобластами типа L2. При цитохимическом исследовании миелопероксидаза была отрицательной в 100 % клеток, PAS-реакция в виде гранул — 100 %. 15.02.1999 проведено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии: иммунофенотип бластных клеток соответствовал common-варианту В-линейного ОЛЛ. При исследовании ликвора 18.02.1999 цитоз составил 3/3 (нейтрофилы — 40 %, лимфоциты — 60 %), белок — 0,25 г/л. На основании клинико-лабораторных данных установлен клинический диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, L2-вариант, common (ВII)-иммуноподвариант, ЦНС-негативный статус, стандартный риск».

Больному проведена терапия по протоколу «ALL-BFM-1995» [11]. На 8-й день терапии в общем анализе крови бластные клетки составили менее $1 \times 10^9/\text{л}$, на 15-й день в костном мозге бластные клетки составляли 1 %, на 33-й день терапии бластные клетки в костном мозге — 0,5 %. Полный объем терапии, предусмотренной протоколом лечения, был завершен в августе 2001 г.

Через 1,5 года после окончания поддерживающей терапии, в феврале 2003 г. в возрасте 8 лет 6 месяцев, у больного А. появились жалобы на боли в ногах, животе, поясничной области с тенденцией к нарастанию интенсивности, а также на подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. 05.03.2003 ребенок поступил в отделение онкогематологии «Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан» в тяжелом состоянии, с выраженным болевым синдромом. Видимые слизистые были влажные, чистые, периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы — без патологических изменений. Размеры печени и селезенки при пальпации и перкуссии были не увеличены.

В клиническом анализе крови от 05.03.2003 лейкоциты составляли $2,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 84 г/л, тромбоциты — $203 \times 10^9/\text{л}$, нейт-

рофилы — 43 %, лимфоциты — 41 %, моноциты — 2 %, бластные клетки — 2 %, СОЭ — 54 мм/час. В миелограмме бластные клетки составляли 88 %, по морфоцитохимическим признакам были отнесены к лимфобластам типа L2. Иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга определило common-вариант В-линейного ОЛЛ. При исследовании ликвора 06.03.2003: цитоз — 1/3, белок — 0,1 г/л. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвукового исследования внутренних органов, яичек патологические изменения не выявлены. По данным клинико-лабораторного обследования констатирован первый поздний костномозговой рецидив common (ВII)-иммуноподварианта ОЛЛ.

11.03.2003 начата терапия по протоколу «ALL-REZ BFM 02», группа S1 [12]. На 8-й день терапии в общем анализе крови бластные клетки составили менее $1 \times 10^9/\text{л}$, на 15-й день в костном мозге бластные клетки составили 1 %, на 33-й день бластные клетки в костном мозге — 0,5 %. В апреле 2003 г. констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия. Поддерживающая терапия завершена в 2005 г. Ребенок продолжал динамическое наблюдение у педиатра.

В августе 2006 г., в возрасте 12 лет, через 9 месяцев после окончания поддерживающей терапии противорецидивного протокола, ребенок заметил увеличение размеров правого яичка, нараставшее в динамике. 30.11.2006 больной поступил в отделение онкогематологии. При поступлении общее состояние было средней степени тяжести, интоксикация не выражена, кожа и слизистые — физиологичной окраски, периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. Обращало на себя внимание увеличение размеров правого яичка до $4,0 \times 3,0$ см, оно было плотное, безболезненное, кожа над ним не изменена. Левое яичко — без особенностей. В клиническом анализе крови от 01.12.2006 лейкоциты составляли $12,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 139 г/л, тромбоциты — $227 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные — 72 %, лимфоциты — 18 %, моноциты — 5 %, эозинофилы — 1 %. В миелограмме от 30.11.2006: бластные клетки — 2 %, лейко-эритроидное соотношение — 3,0:1. При компьютерной томографии органов грудной клетки, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, магнитно-резонансной томографии головного мозга патологических изменений не выявлено.

30.11.2006 выполнена пункционная биопсия правого яичка. При цитологическом исследовании обнаружены лимфобласты. 05.12.2006 проведена скрототомия, правосторонняя орхэктомия; биопсия левого яичка. По результатам гистологического исследования удаленного правого яичка выявлено замещение нормальной ткани яичка лимфобластами, что характер-

но для специфического поражения при ОЛЛ. В левом яичке опухолевого роста не было. Полученные клинико-лабораторные данные позволили установить второй поздний экстрамедуллярный (тестикулярный) рецидив ОЛЛ.

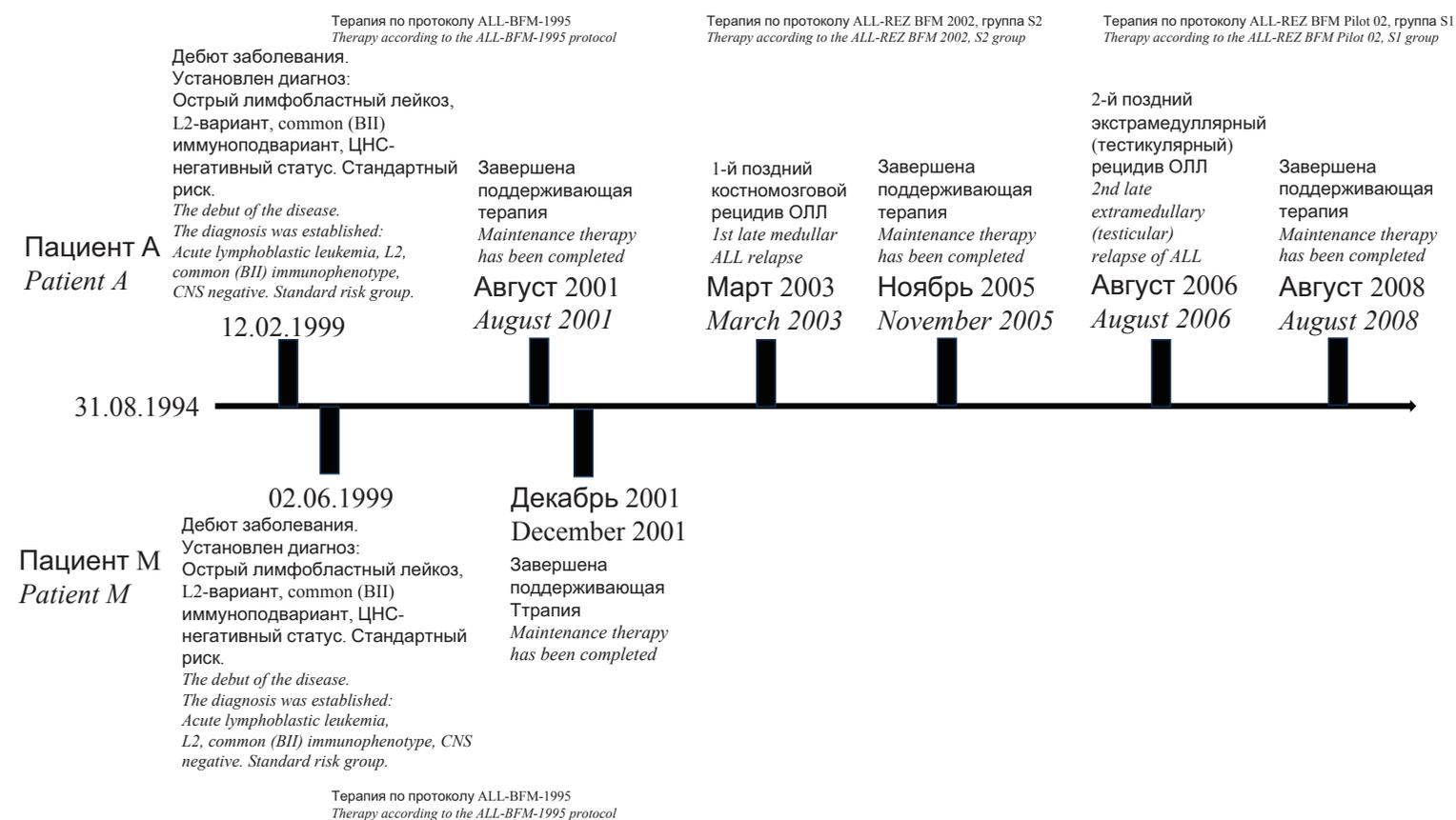
Проведена терапия «ALL-REZ BFM Pilot 02», группа S2 [12]. С 18.12.2006 по 22.05.2007 выполнена интенсивная часть программы, с 06.06.2007 по 20.06.2007 проведена лучевая терапия на область левого яичка в суммарной очаговой дозе (СОД) 12 Гр; с 20.06.2007 по 04.07.2007 — лучевая терапия на область головного мозга + С1 в СОД 12 Гр; на область правого яичка в СОД 15 Гр. Поддерживающая терапия проведена в период 20.07.2007 — 01.08.2008. Терапия завершена в возрасте 15 лет.

Таким образом, общий срок лечения больного составил 10 лет 6 месяцев, длительность терапии — 2670 дней (7 лет 3 месяца 10 дней). После окончания терапии прошло 15 лет, больной жив, признаков заболевания у него нет (рис. 1).

Второй близнец — мальчик М., родившийся 31.08.1994. С февраля 1999 г. ребенок наблюдался педиатром и гематологом в связи с заболеванием ОЛЛ брата-близнеца. Гематологические показатели за время наблюдения были в пределах референсных значений. В конце мая 1999 г. отмечены нарастающая бледность кожных покровов, слабость. 31.05.1999, т. е. через 3 месяца после установки диагноза ОЛЛ у брата-

близнеца, в возрасте 4 лет 9 месяцев больной поступил в отделение онкогематологии с подозрением на острый лейкоз. При осмотре его состояние было тяжелое, обусловленное интоксикацией, анемическим и геморрагическим синдромом. Отмечалась микрополиадения шейной группы лимфатических узлов; пальпировался край печени, селезенка не пальпировалась. В клиническом анализе крови при поступлении: лейкоциты — $1,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $1,75 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 56 г/л, тромбоциты — $55 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 25 мм/час. В лейкоцитарной формуле лимфоциты составляли 90 %. Биохимические показатели крови были без особенностей.

При исследовании миелограммы от 01.06.1999 выявлен тотальный бластоз. При цитохимическом исследовании костного мозга миелопероксидаза была отрицательной в 100 % клеток, PAS-реакция в виде гранул — 100 %. Морфоцитохимические признаки соответствовали L2-варианту ОЛЛ. 03.06.1999 проведено иммунофенотипирование бластных клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии: иммунофенотип бластных клеток соответствовал common-варианту В-линейного ОЛЛ, аналогичному тому варианту, который был диагностирован у брата-близнеца. Ликвор от 09.06.1999: цитоз — 1/3 (нейтрофилы — 34 %, лимфоциты — 66 %), белок — 0,16 г/л. На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз,



L2-вариант, common (ВII)-иммуноподвариант, ЦНС-негативный статус, стандартный риск».

Терапию проводили по протоколу «ALL-BFM-1995» [11] с 02.06.1999. На 8-й день терапии в общем анализе крови бластные клетки не определялись, на 15-й день в костном мозге бластные клетки составляли 0,5 %, на 33-й день сохранялась клиничко-гематологическая ремиссия. Полный объем терапии завершен в декабре 2001 г. Длительность наблюдения после ремиссии 1 — 22 года. Схема истории болезни обоих больных представлена на рисунке 1.

Обсуждение

Первое сообщение о случае острого лейкоза у близнецов появилось в литературе в 1882 г., и с тех пор было описано большое количество подобных клинических наблюдений. Подтверждение теории о внутриутробном формировании общего прелейкемического клона (пула стволовых лейкемических клеток) было достигнуто путем использования методов молекулярно-генетической диагностики. В парах близнецов были выявлены аналогичные мутации в генах, кодирующих тяжелую цепь иммуноглобулина, а также аналогичные перестройки Т-клеточного рецептора. Конкордантность ОЛЛ среди новорожденных близнецов с монохориальной плацентой может достигать 100 % [3]. Тем не менее существуют данные о случаях дискордантности по острому лейкозу с перестройкой гена *KMT2A* в паре монозиготных близнецов. В одном из описанных наблюдений плацента была дихориальной, что, вероятно, привело к разделению кровотока и препятствовало попаданию стволовых лейкемических клеток в кровотоки второго близнеца. В другой паре близнецов плацента была монохориальной, однако заболевание было выявлено только у одного близнеца. Возможно, что в данном случае заболевание носило постнатальный характер. Таким образом, предполагается, что редкие случаи дискордантного лейкоза с мутацией в гене *KMT2A* у близнецов возникают либо в случаях дихориальной плаценты, либо в результате возникновения мутаций в постнатальном периоде [3]. Появление мутации внутриутробно не всегда приводит к развитию лейкоза. Необходимы дополнительные генетические события для перехода из состояния прелейкемии до дебюта острого лейкоза. В этом отношении мутации в гене *KMT2A* должны рассматриваться в качестве исключения, поскольку, с учетом очень короткого латентного периода от рождения ребенка до дебюта острого лейкоза, можно предположить, что одной мутации в гене *KMT2A* достаточно для развития заболевания, либо для его возникновения необходима вторая мутация, которая инициирует

ся первичным генетическим событием с участием гена *KMT2A*. В то же время, описывая драйверные мутации с образованием химерных транскриптов *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1* и *BCR-ABL1*, следует отметить, что в этих случаях необходимо второе генетическое событие для трансформации прелейкемии в острый лейкоз. Механизм развития лейкоза в данном случае представлен двухэтапной моделью, аналогичной гипотезе «двойного удара» Кнудсона: для возникновения заболевания требуется возникновение двух последовательных мутаций (в герминальных клетках и в соматических клетках) [13].

Представленные клинические наблюдения демонстрируют развитие одного и того же иммунологического подварианта ОЛЛ у однояйцевых близнецов с интервалом в 3 мес. У одного из братьев заболевание характеризовалось рецидивирующим течением, но современная риск-адаптированная терапия позволила получить 15-летнюю ремиссию без проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У второго близнеца из двойни продолжительность жизни после достижения ремиссии ОЛЛ составляет 22 года. Терапевтический протокол «ALL-BFM-1995» не предполагал рассматривать наличие перестроек в гене *KMT2A* как критерий высокой группы риска/неблагоприятного прогноза, лишь спустя десятилетия было показано неблагоприятное прогностическое влияние *KMT2A* на прогноз при ОЛЛ у детей [14]. В настоящее время, благодаря обобщению и анализу данных, обнаружение транслокаций t(9;22), t(4;11), перестроек *KMT2A*, определение гиподиплоидного набора хромосом в бластных клетках наряду с клиническими признаками (возраст больного, ответ на лечение на 8-й, 15-й и 33-й дни индукционной терапии) позволяет стратифицировать больных ОЛЛ в группу высокого риска с выполнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии ОЛЛ. Для объяснения различного клинического течения ОЛЛ у близнецов (в одном случае — рецидивирующее течение, а в другом — быстрый и полный многолетний ответ на терапию), вероятно, проведение секвенирования следующего поколения (next generation sequencing) позволило бы более полно оценить генетический профиль и выявить особенности ОЛЛ, ответственные за течение заболевания. Таким образом, представленные клинические наблюдения подтверждают высокую конкордантность ОЛЛ у монозиготных близнецов. Детским онкогематологам, онкологам, а также педиатрам необходимо проводить тщательное наблюдение за вторым близнецом для своевременной диагностики заболевания и начала специального лечения.

Литература / References

- Gill P., Lende M.N., Van Hook J.W. Twin births. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Yelland L.N., Scurrah K.J., Ferreira P., et al. Conducting clinical trials in twin populations: A review of design, analysis, recruitment and ethical issues for twin-only trials. *Twin Res Hum Genet.* 2021; 24(6): 359–64. DOI: 10.1017/thg.2021.52.
- Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: Lessons in natural history. *Blood.* 2003; 102(7): 2321–33. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3817.
- Wolman I.J. Parallel responses to chemotherapy in identical twin infants with concordant leukemia. *J Pediatr.* 1962; 60: 91–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(62)80014-6.
- Clarkson B.D., Boyse E.A. Possible explanation of the high concordance for acute leukaemia in monozygotic twins. *Lancet.* 1971; 1(7701): 699–701. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)92705-x.
- Ford A.M., Colman S., Greaves M. Covert pre-leukaemic clones in healthy co-twins of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia.* 2023; 37(1): 47–52. DOI: 10.1038/s41375-022-01756-1.
- Li X., Sun N., Huang X., Ju X. Two pairs of monozygotic twins with concordant acute lymphoblastic leukemia (ALL): Case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(5): e299–303. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000098.
- Ford A.M., Greaves M. ETV6-RUNX1⁺ acute lymphoblastic leukaemia in identical twins. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 962: 217–28. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2_14.

- Jimenez-Antolinez Y.V., Gonzalez-Lopez E.E., Ruiz I.Y.V., et al. Concordant acute myeloblastic leukemia in identical twins treated with allogeneic transplantation from a younger HLA-identical sibling following a single apheresis procedure. *Int J Hematol Oncol.* 2020; 10(1): IJH32. DOI: 10.2217/ijh-2020-0017.
- Debeljak M., Kitanovski L., Pajič T., Jazbec J. Concordant acute myeloblastic leukemia in monozygotic twins with germline and shared somatic mutations in the gene for CCAAT-enhancer-binding protein α with 13 years difference at onset. *Haematologica.* 2013; 98(7): e73–4. DOI: 10.3324/haematol.2012.082578.
- Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D, et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: A retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma.* 2016; 63(3): 456–61. DOI: 10.4149/316_150910N482.
- Eckert C., Parker C., Moorman A.V., et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: Combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. *Eur J Cancer.* 2021; 151: 175–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.034.
- Knudson A.G. Stem cell regulation, tissue ontogeny, and oncogenic events. *Semin Cancer Biol.* 1992; 3(3): 99–106.
- El Chaer F., Keng M., Ballen K.K. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020; 15(2): 83–9. DOI: 10.1007/s11899-020-00582-5.

Информация об авторах

Валиев Тимур Теймуразович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Волкова Анастасия Сергеевна, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Осипова Ильяса Вагизовна, главный внештатный детский онколог-гематолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующая отделением онкологии, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», e-mail: ivos29@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 30.03.2023

Принята в печать: 19.05.2023

Information about the authors

Timur T. Valiev*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Anastasiya S. Volkova, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Ilsia V. Osipova, Chief Freelance Specialist in Pediatric Oncology of Ministry of Health of Republic of Tatarstan; Head of the Department of Oncology of Republican Pediatric Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Tatarstan, e-mail: ivos29@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

* Corresponding author

Received 30.03.2023

Accepted 19.05.2023