

Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников

А.С. Шарлай¹, О.И. Илларионова¹, Ю.Г. Федюкова², Т.Ю. Вержбицкая^{3, 4}, Л.Г. Фечина^{3, 4}, Э.Г. Бойченко², А.И. Карачунский¹, А.М. Попов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Контактная информация:

Попов Александр Михайлович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. E-mail: uralcytometry@gmail.com

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) – недавно идентифицированный подтип Т-линейного ОЛЛ (Т-ОЛЛ) с особым профилем экспрессии генов и клеточных маркеров, а также плохим ответом на химиотерапию и высоким риском рецидива. В связи с тем, что группа пациентов, которые подходят под критерии ЕТР-ОЛЛ, достаточно гетерогенная, быстрая их идентификация не всегда возможна. Цель исследования – иммунофенотипическая характеристика ЕТР-ОЛЛ у пациентов с Т-ОЛЛ. Исследуемую группу составили 64 образца костного мозга пациентов с ЕТР-ОЛЛ. В группу сравнения вошли 380 пациентов с другими вариантами Т-ОЛЛ. Иммунофенотипирование проводили методом проточной цитофлуориметрии. Внутри исследуемой группы пациентов с ЕТР-ОЛЛ были обнаружены ТI и ТII иммунологические варианты ОЛЛ. Проведено исследование уровня экспрессии различных маркеров в обеих группах. В исследуемой группе ЕТР-ОЛЛ экспрессия CD11a была более характерна для ТII-варианта, а экспрессия CD33 – для ТI. Наше исследование позволило охарактеризовать группу пациентов с ЕТР-ОЛЛ и выявить иммунофенотипическую гетерогенность. Однако для большего понимания иммунологических и молекулярно-генетических особенностей ЕТР-ОЛЛ необходимо проведение более крупных межлабораторных исследований. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, ранние Т-клеточные предшественники, ЕТР-ОЛЛ, дети, проточная цитометрия

Попов А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 66–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-66-74

© 2019 by NMRC PHOI

Immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

A.S. Sharlai¹, O.I. Illarionova¹, Y.G. Fediukova², T.Yu. Verzhbitskaya^{3, 4}, L.G. Fechina^{3, 4}, E.G. Boichenko², A.I. Karachunskiy¹, A.M. Popov¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² St. Petersburg City Children's Hospital № 1, St. Petersburg

³ Regional Children Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

⁴ Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg

Correspondence:

Alexander M. Popov, MD, PhD, Head of flow cytometry laboratory Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. E-mail: uralcytometry@gmail.com

Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) is a recently recognized T-lymphoblastic leukemia subgroup with poor prognosis and high-risk of relapse. ETP-ALL subgroup is characterized by unique gene expression and particular cell surface markers profile. Nevertheless, this group cannot be easily detected due to its biological heterogeneity. The aim of the present study was to explore the immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in ETP-ALL patient. The study group consisted of 64 patients with ETP-ALL. 380 patients with other variants of T-ALL were included to the control group. The antigen expression profile was assessed by multicolor flow cytometry. TI and TII immunological variants were detected in the group of patients with ETP-ALL. Cell markers expression level was determined in both groups. In the study group of ETP-ALL patients CD11a expression was more specific to TII-ALL, while CD33 expression – for TI-ALL. This study allowed to characterize group of patients with ETP-ALL and detected immunophenotypic heterogeneity. More interlaboratory studies are needed for understanding immunological and molecular genetic features ETP-ALL. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, early T-cell precursor, ETP-ALL, children, flow cytometry

Popov A.M., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 66–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-66-74

Т-лимфобластный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) – злокачественная клональная экспансия незрелых Т-клеток – составляет 10–15% всех случаев ОЛЛ у детей и 25% – у взрослых. Благодаря широкому использованию интенсивной химиотерапии прогноз для детей с Т-ОЛЛ значительно улучшился: около 80% пациентов могут быть излечены [1]. Но некоторым пациентам современные протоколы химиотерапии не помогли в борьбе с болезнью. Возникла необходимость вовремя выявлять таких больных и подбирать для них альтернативные виды терапии [2, 3].

В 2009 году *Elaine Counstan-Smith* и соавт. предположили, что около 15% случаев Т-ОЛЛ возникает из онкогенно-трансформированных ранних Т-клеточных предшественников (*early T-cell precursors* – ЕТР), именно поэтому некоторые пациенты плохо реагируют на химиотерапию, направленную на лимфоидные клетки [4]. Так называемые ранние предшественники Т-клеток – это субпопуляция тимоцитов, которая мигрирует из костного мозга в тимус; они сохраняют потенциал мультилинейной дифференциации, что подтверждает их происхождение непосредственно из гемопоэтических стволовых клеток [5–7].

Острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) – относительно недавно идентифицированный подтип Т-ОЛЛ с особым профилем экспрессии генов и клеточных маркеров, а также с плохим ответом на химиотерапию и высоким риском рецидива [8]. ЕТР-ОЛЛ встречается примерно в 12–15% всех случаев Т-лимфобластного лейкоза у детей [4, 8–10]. Средний возраст начала заболевания у детей – 12 лет, при этом большая часть случаев приходится на детей старше 10 лет. Среди взрослых пациентов с Т-ОЛЛ ЕТР-подтип наблюдается примерно в 25% случаев [4, 8]. Во всех возрастных группах преобладают мужчины – соотношение 4:1 [4, 8, 11]. Примерно четверть случаев ЕТР ассоциирована с образованиями в средостении. Вовлечение центральной нервной системы наблюдается в 12% случаев [4, 8, 11]. Как правило, у пациентов с ЕТР-ОЛЛ лейкоцитоз ниже ($16,8 \times 10^9 \pm 18,1 \times 10^9/\text{л}$), чем у пациентов с другими вариантами Т-ОЛЛ ($125,8 \times 10^9 \pm 107 \times 10^9/\text{л}$) ($p = 0,003$) [9]. Помимо этого, есть сообщения о том, что хронический миелоидный лейкоз способен трансформироваться в ЕТР-ОЛЛ как у детей, так и у взрослых [12].

Имунофенотипическая характеристика – это основной критерий постановки диагноза ЕТР-ОЛЛ. Для ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников характерен иммунофенотипический профиль: отсутствие CD1a, CD8, слабая экспрессия CD5 (< 75% бластов), один или несколько миелоидных/стволовых маркеров (> 25% бластов) [4].

Морфологическая картина. В крови, костном мозге и экстрамедуллярных тканях опухолевые клетки не имеют морфологических особенностей. Иммуногистохимическое исследование позволяет определить экспрессию различных маркеров, но из-за низкой чувствительности (по сравнению с проточной цитометрией) данное исследование рекомендовано в качестве дополнительного метода диагностики [13].

Молекулярно-генетический профиль. С генетической точки зрения ЕТР-ОЛЛ – достаточно гетерогенное заболевание. Все мутации у детей с ЕТР-ОЛЛ можно разделить на три большие группы: мутации в генах цитокинового рецептора и/или RAS-пути; мутации в генах, ответственных за гемопоэтическое развитие, и мутации в генах, связанных с эпигенетической модификацией [14, 15]. Спектры мутаций ЕТР-ОЛЛ и миелоидных опухолей во многом схожи [14].

Группа пациентов, которые подходят под критерии ЕТР-ОЛЛ, достаточно гетерогенна в связи с неоднозначными иммунофенотипическими, морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, что усложняет быструю ее идентификацию.

Цель исследования: иммунофенотипическая характеристика ЕТР-ОЛЛ у пациентов с Т-ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве материала использованы 14 образцов костного мозга пациентов Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ г. Екатеринбурга и 50 образцов костного мозга пациентов НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ), исследованных в период с 2012 по 2018 год. У всех 64 пациентов (20 девочек и 44 мальчика) был идентифицирован ЕТР-ОЛЛ [4]. Медиана возраста пациентов исследуемой группы составила 13 лет (от 15 мес. до 69 лет). В группу сравнения вошли 380 пациентов с Т-ОЛЛ, обследованных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Имунофенотипирование проводили на свежих образцах аспирата костного мозга методом проточной цитофлуориметрии. Экспрессию антигенов изучали с помощью метода прямой иммунофлуоресценции с использованием широкой панели моноклональных антител (CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD 15, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, CD123, CD133, HLA-DR, CD20, CD22, NG2, CD79a, iCD3, MPO, TdT, cytCD22). Оценку результатов проводили на проточном цитометре BD FACSCanto II (BD Biosciences,

США) в гейте бластных клеток, которые идентифицировались по физическим параметрам светорассеяния (FSC и SSC) [16, 17]. Антигенно-позитивными считали случаи с экспрессией маркера более 20% опухолевых клеток для мембранного окрашивания и более 10% – для внутриклеточного [18].

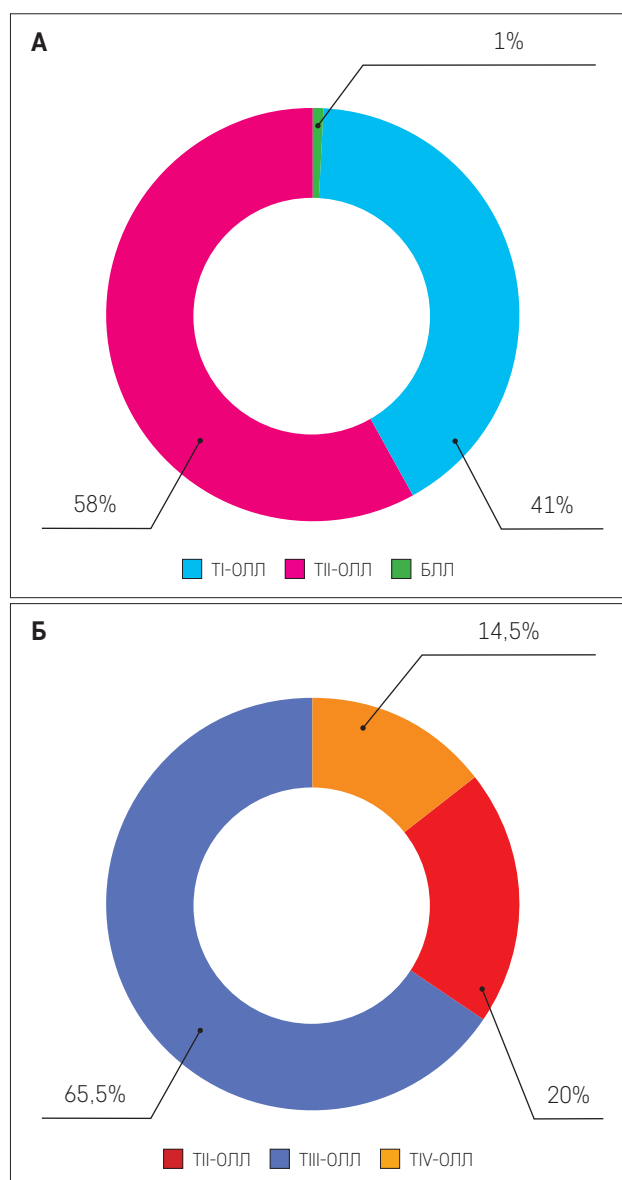
Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета *Statistica 13.3*. Статистическая значимость различий определялась при помощи непараметрического критерия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение вариантов Т-ОЛЛ по данным иммунофенотипирования в исследуемой группе ($n = 64$) представлено на рисунке 1 А. Данная

Рисунок 1

Распределение вариантов Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: А – в исследуемой группе; Б – в группе сравнения



выборка оказалась неоднородной, поскольку 26 (41%) человек среди пациентов с ЕТР-ОЛЛ имели ТI-вариант ОЛЛ, а 37 (58%) – ТII-вариант. У одного пациента был обнаружен острый билинейный лейкоз (БЛЛ), при этом иммунофенотип одной из опухолевых популяций соответствовал ЕТР-ОЛЛ. Среди пациентов с ТI-вариантом Т-ОЛЛ были выявлены 14 (53,8%) человек, иммунофенотип которых соответствует бифенотипическому лейкозу (БФЛ) согласно классификации EGIL [19], а среди пациентов с ТII-вариантом – лишь 11 (29,7%) человек. Значимых различий в частоте обнаружения БФЛ среди пациентов с ТI- и ТII-вариантами Т-ОЛЛ не выявлено ($p = 0,781$).

В группе сравнения ($n = 380$) среди четырех вариантов Т-ОЛЛ преобладал ТIII (65,5%); на долю ТII-ОЛЛ приходилось 20%, а ТIV выявили в 14,5% случаев (рисунки 1 Б). В группе сравнения отсутствовали пациенты с ТI-ОЛЛ, поскольку все они удовлетворяли критериям ЕТР-ОЛЛ и были включены в исследуемую группу.

У пациентов исследуемой группы и группы сравнения был проведен анализ экспрессии антигенов. Из широкой панели исследуемых антигенов больше всего нас заинтересовали маркеры: CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD33, CD56, CD117, HLA-DR. Анализ показал, что в группе сравнения экспрессия маркеров CD11b ($p < 0,001$), CD13 ($p = 0,010$), CD33 ($p < 0,001$), CD34 ($p < 0,001$), CD56 ($p < 0,001$), CD117 ($p = 0,015$) и HLA-DR ($p < 0,001$) характерна для ТII-ОЛЛ; остальные варианты Т-ОЛЛ значимых различий в антигенном профиле не имели. В исследуемой группе у всех пациентов с ТII-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ была отмечена экспрессия линейно-ассоциированного маркера CD2; экспрессия маркера CD13 на бластных клетках наблюдалась в 48% случаев ЕТР-ОЛЛ; CD33 – в 63%; CD 117 – в 68%; HLA-DR – в 51%,

Таблица 1

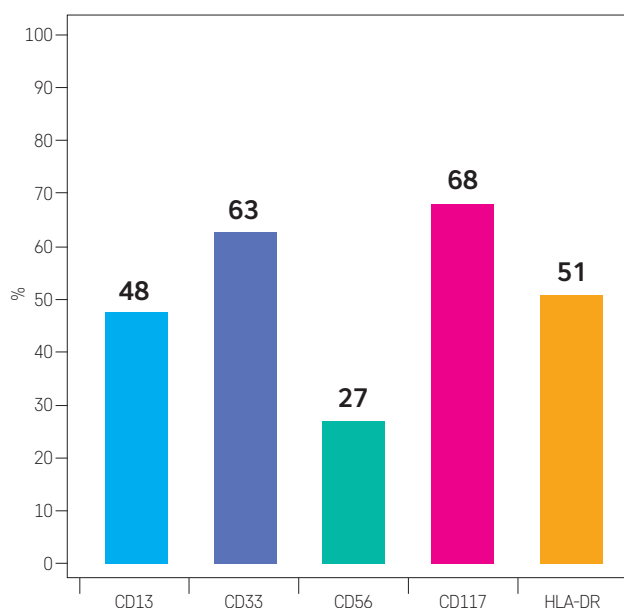
Процент бластных клеток, экспрессирующих маркеры, у пациентов с ЕТР-ОЛЛ

| Маркер | +/n* | Медиана, % | Диапазон, % |
|--------|-------|------------|-------------|
| CD13 | 30/59 | 86,5 | 20–100 |
| CD33 | 40/62 | 89,7 | 23–100 |
| CD11a | 13/19 | 93 | 70–100 |
| CD11b | 19/43 | 56 | 21–98,1 |
| CD11c | 10/38 | 38 | 22,4–78 |
| CD56 | 12/44 | 80,5 | 46–100 |
| CD117 | 42/62 | 88 | 22–100 |
| HLA-DR | 23/45 | 49 | 20,5–99 |
| iCD3 | 58/62 | 63 | 12–99,9 |

* Число позитивных пациентов/общее число пациентов, которым проводили определение экспрессии антигена; «i» – внутриклеточная экспрессия

Рисунок 2

Частота экспрессии маркеров на бластных клетках при остром лимфобластном лейкозе из ранних Т-клеточных предшественников



а CD56 экспрессировался у 27% пациентов (рисунок 2). Определен процент бластных клеток, экспрессирующих маркеры CD13, CD33, CD117, HLA-DR, CD56, CD11a, CD11b, CD11c и iCD3 (таблица 1). Проведено также сравнение экспрессии вышеупомянутых маркеров у пациентов с разными вариантами ЕТР-ОЛЛ: выявлены статистически значимые различия в экспрессии маркеров CD11a и CD33. Экспрессия CD11a

($p = 0,048$) характерна для ТII-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ, а экспрессия CD33 ($p < 0,001$) – для TI-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ.

Мы провели сравнение экспрессии маркеров у пациентов с ТII-ОЛЛ – с ЕТР-иммунофенотипом и без него. Статистически значимая разница обнаружена в экспрессии молекул CD13 ($p = 0,004$), CD117 ($p < 0,001$), CD33 ($p < 0,001$) и CD34 ($p < 0,001$) в пользу ТII-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ.

По доступным нам данным, в исследуемой группе 6 (9,4%) пациентов рецидивировали в течение 8 мес. с момента постановки диагноза; у 1 пациента рецидив диагностирован через 4,5 года. Подробное сопоставление иммунофенотипа опухолевых клеток на момент инициальной диагностики и при диагностике рецидива представлено в таблице 2. В случаях 5, 6 и 7 иммунофенотип бластных клеток изменялся несущественно, но у некоторых пациентов наблюдалась смена линейной дифференцировки опухолевой популяции.

Случай 1. При первичной диагностике проведено иммунофенотипическое исследование костного мозга, которое показало наличие бластной популяции, экспрессирующей Т-линейные антигены CD7, CD4, CD5 и iCD3, миелоидные антигены CD11b, CD11c, CD13. Кроме того, были обнаружены маркеры гемопоэтических предшественников CD34, CD133 и ранний миелоидный антиген CD117. На опухолевых клетках отмечен высокий уровень экспрессии маркера CD56. Через 7,5 мес. от начала заболевания выявлена бластная популяция, которая отличалась

Таблица 2

Иммунофенотипическая характеристика бластных клеток пациентов с рецидивами острого лейкоза

| Пациент | Иммунофенотип бластной популяции (первичная диагностика) | Время до рецидива, мес. | Иммунофенотип бластной популяции (рецидив) | Изменение варианта ОЛ |
|---------|--|-------------------------|--|-----------------------|
| 1 | CD4, CD5 , CD7, CD11c , CD11b, CD13 , CD33, CD34, CD56, CD117, CD133, HLA-DR, iCD3 | 7,5 | CD4, CD7, CD11b, CD33, CD34, CD56, CD117, CD133, HLA-DR | ТII-ОЛЛ → TI-ОЛЛ |
| 2 | CD45, CD7, CD13, CD33, CD34, CD117, iCD3 | 7,9 | CD45, CD4 , CD5 , CD7, CD13, CD15 , CD33, CD34, CD117, iCD3 | TI-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ |
| 3 | CD45, CD4, CD7, CD11b, CD33, CD34, CD117, iCD3 , CD79a | 1 | CD45, CD4, CD7, CD11b, CD11c , CD15 , CD33, CD34, CD117, CD99 , CD64 , Lisozyme | TI-ОЛЛ → ОМЛ |
| 4 | CD45, CD2, CD5, CD7, CD13 , CD33, CD34, CD117, iCD3, iMPO | 1,4 | CD45, CD2, CD4 , CD5, CD7, CD33, CD34, CD45, CD117, iCD3 | БФЛ → ТII-ОЛЛ |
| | CD45, CD2, CD7, CD13, CD15 , CD34 | 52,8 | CD45, CD2, CD7, CD11a , CD13, CD34, CD117 , iCD3 | ТII-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ |
| 5 | CD45, CD2, CD3 , CD5 , CD7, CD34, iCD3 | 2,4 | CD45, CD2, CD7, CD34, iCD3 | ТII-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ |
| 6 | CD45, CD4, CD7, CD11b, CD33, CD34, CD117, iCD3 , CD79a | 1 | CD45, CD4, CD7, CD11b, CD11c , CD15 , CD33, CD34, CD117, CD99 , CD64 , Lisozyme | TI-ОЛЛ → ОМЛ |
| 7 | CD45, CD5, CD7, CD11b, CD13 , CD33, CD34, CD38, iCD3, CD79a | 3,6 | CD45, CD5, CD7, CD11c, CD33, CD34, CD38, CD64 , iCD3, CD79a | ТII-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ |

Примечание: маркеры, экспрессия которых изменилась, выделены жирным; «i» – внутриклеточная экспрессия.

от первоначального клона отсутствием экспрессии Т-линейных маркеров CD5 и iCD3, отсутствовала также экспрессия миелоидных антигенов CD11b и CD13.

Случай 2. В данном случае первично выявлена опухолевая популяция с иммунофенотипом, соответствующим ТI-ОЛЛ (CD13+, CD33+, CD117+). Спустя почти 8 мес. был диагностирован рецидив; фенотип бластных клеток соответствовал ТII-ОЛЛ (CD13+, CD15+, CD33+, CD117+).

Случай 3. По результатам иммунофенотипирования первично диагностирован ТI-ОЛЛ с коэкспрессией CD33, CD117 и CD79a. Ровно через 1 мес. проведено иммунофенотипическое исследование: обнаружен опухолевый клон с фенотипом, характерным для ОМЛ CD7+.

Случай 4. По результатам иммунофенотипирования диагностирован ТII-ОЛЛ с коэкспрессией CD13+, CD33+, CD117+, MPO+ (острый БФЛ по классификации ВОЗ) [20]. Рецидив выявлен через 1,4 мес., иммунофенотип бластной популяции соответствовал ТII-ОЛЛ (CD33+, CD117+).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

После описания *Elaine Counstan-Smith* и соавт. в 2009 году нового отдельного подтипа Т-ОЛЛ –

острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников – возникла необходимость точной и быстрой идентификации таких пациентов на раннем этапе развития болезни. Это чрезвычайно важно, поскольку пациенты с ЕТР-ОЛЛ имеют высокий риск неэффективности терапии, низкую общую и бессобытийную выживаемость, а также частые рецидивы [4]. Вышеописанные особенности течения болезни объясняются биологической гетерогенностью и уникальностью опухоли. Изучение ее молекулярных особенностей поможет понять биологию ОЛЛ из Т-клеточных предшественников.

В данной работе мы провели иммунофенотипическое исследование аспирата костного мозга 64 пациентов с ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников. Исследование позволило выявить очевидную иммунофенотипическую гетерогенность среди пациентов этой группы: выявлены разные профили коэкспрессирующихся маркеров и уровни их экспрессии. В более ранних исследованиях ЕТР-ОЛЛ считали подтипом исключительно ТI-ОЛЛ, позже эти данные были опровергнуты [21, 22]. Мы тоже обнаружили различные варианты Т-ОЛЛ, которые удовлетворяют иммунофенотипическим критериям ЕТР-ОЛЛ (рисунки 3–7). Критерии для идентификации ЕТР-ОЛЛ неоднозначны, что ставит некоторые вопросы. В нашем исследовании мы пытались выявить дополнитель-

Рисунок 3

Результат иммунофенотипирования костного мозга при ТI-ОЛЛ, который удовлетворяет критериям ЕТР-ОЛЛ (опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; «i» – внутриклеточная экспрессия)

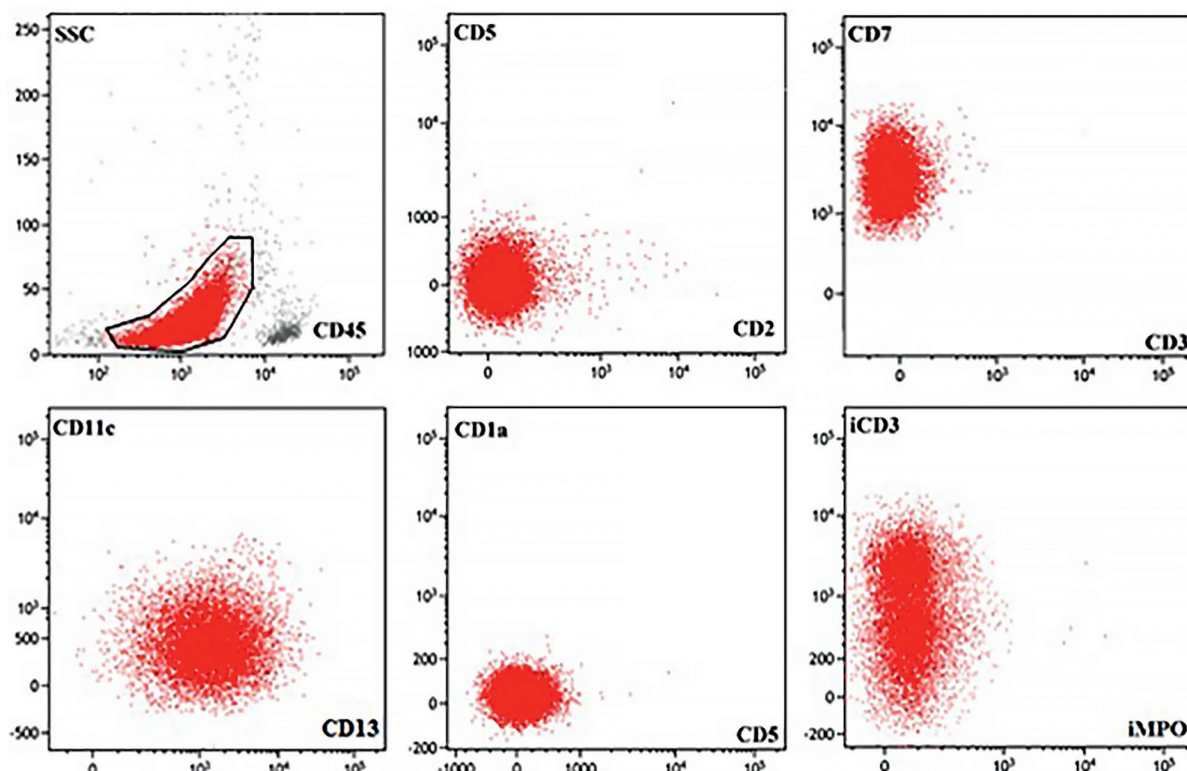
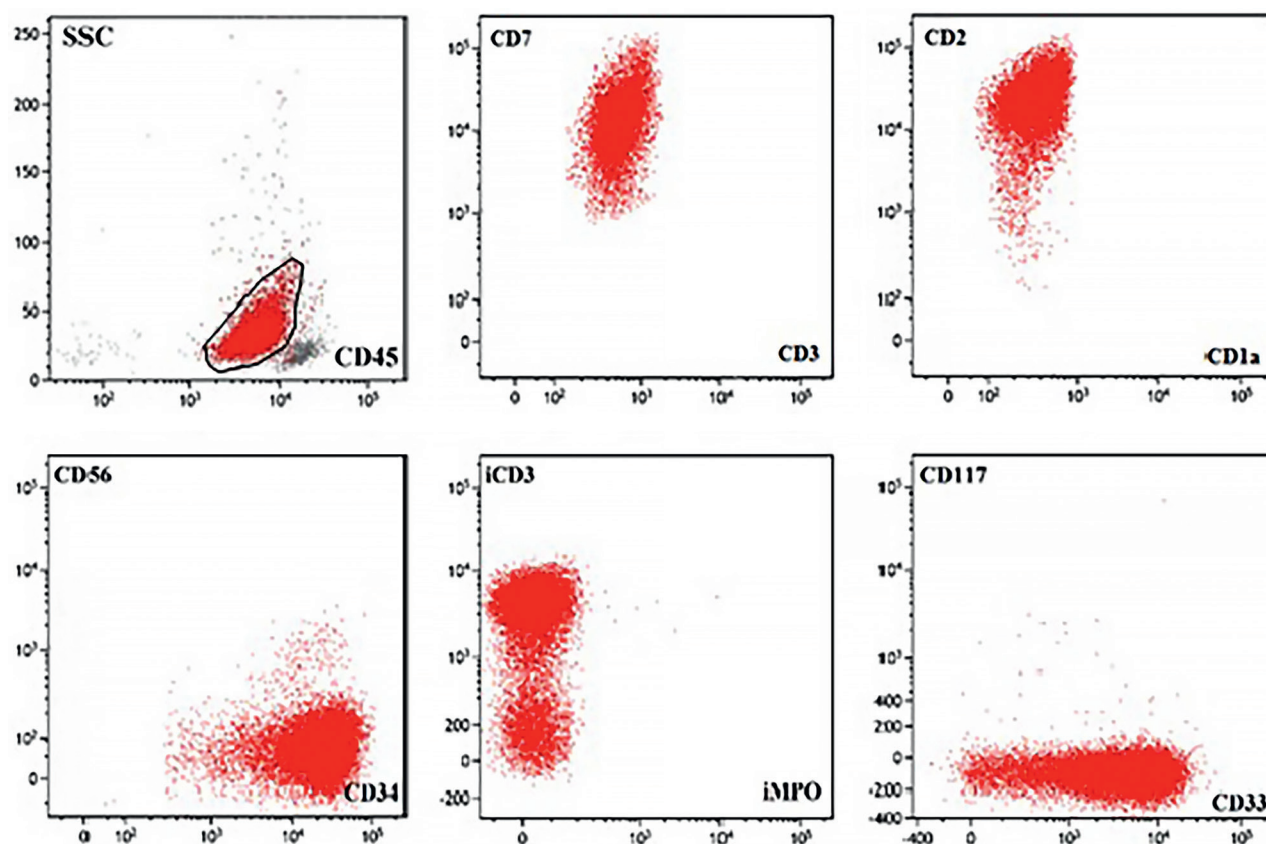


Рисунок 4

Результат иммунофенотипирования костного мозга при Т11-ОЛЛ, который удовлетворяет критериям ЕТР-ОЛЛ (опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; i – внутриклеточная экспрессия)

**Рисунок 5**

Результат иммунофенотипирования костного мозга при ЕТР-ОЛЛ. Экспрессия миелопероксидазы (MPO) в опухолевых клетках позволяет классифицировать данный случай как MPAL (согласно критериям ВОЗ) (опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; i – внутриклеточная экспрессия)

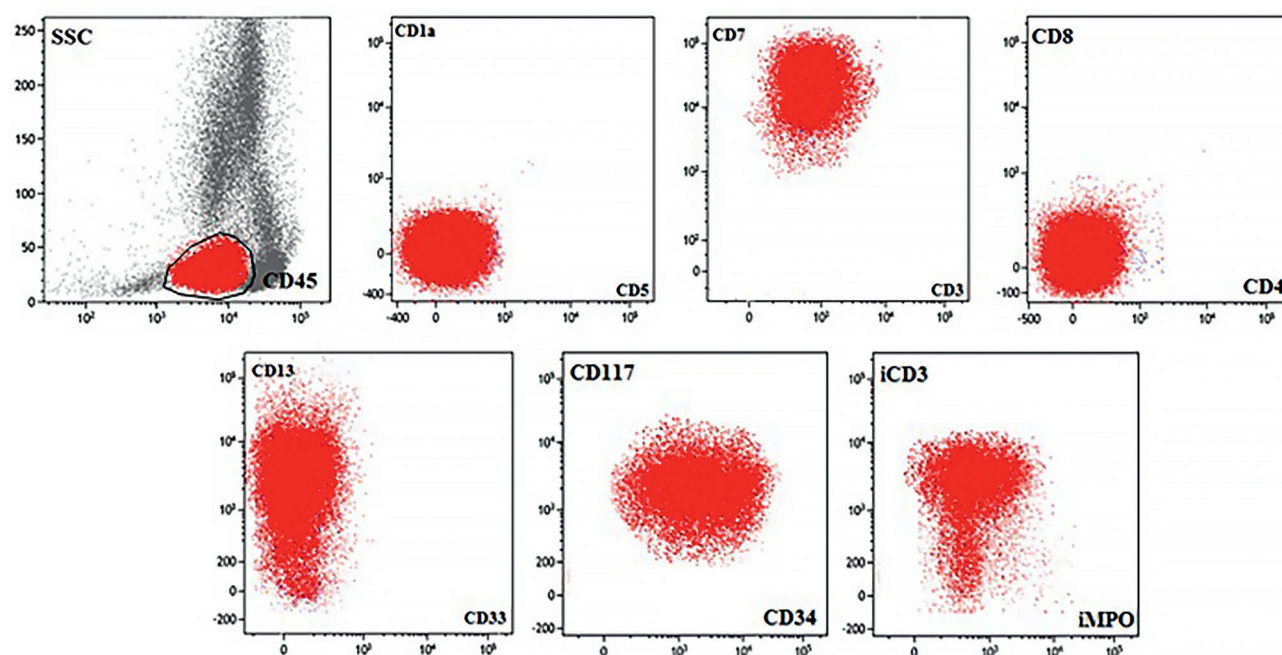
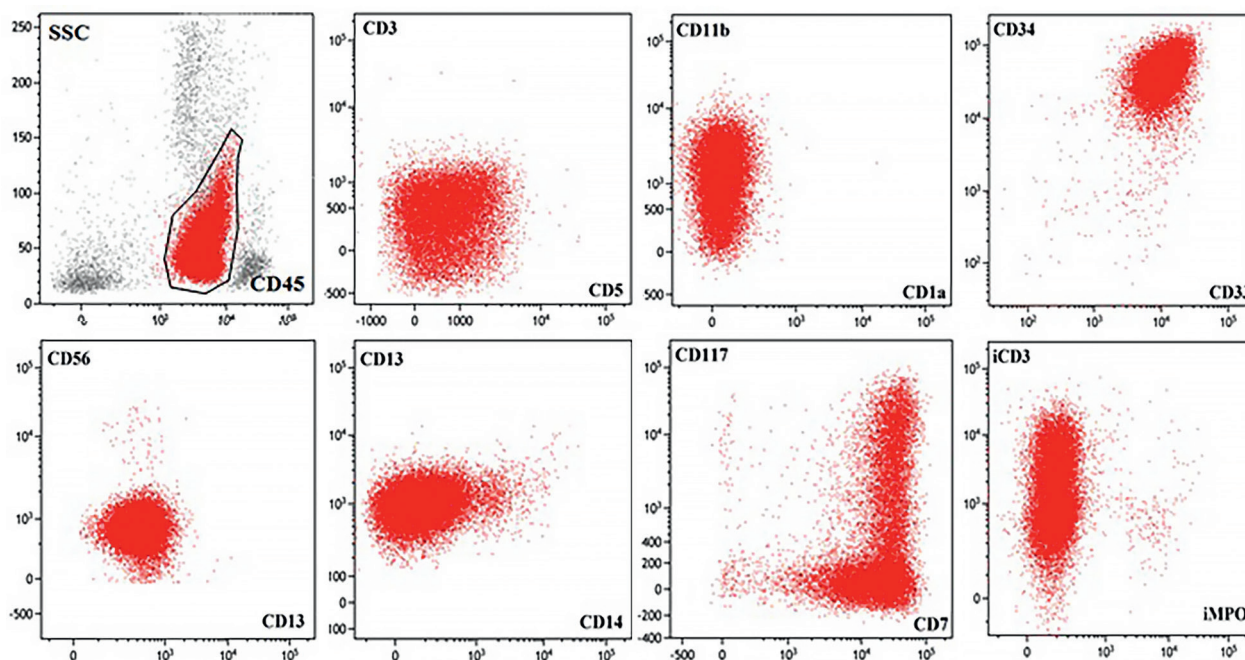
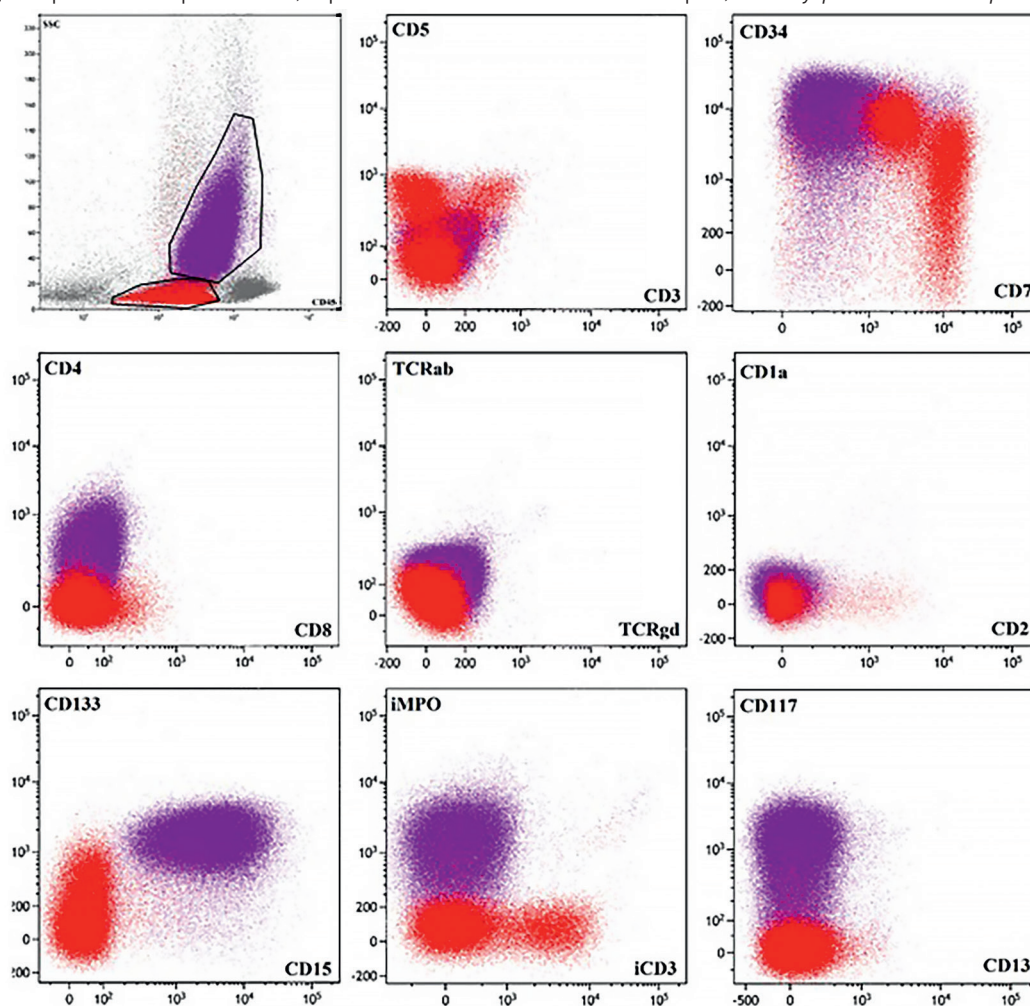


Рисунок 6

Результат иммунофенотипирования костного мозга при ЕТР-ОЛЛ согласно классификации EGIL
(опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; «i» – внутриклеточная экспрессия)

**Рисунок 7**

Результат иммунофенотипирования костного мозга при остром билинейном лейкозе
(популяция опухолевых клеток с фенотипом, соответствующим ЕТР-ОЛЛ, показана красным; опухолевая популяция с миелоидным фенотипом – фиолетовым; нормальные клетки костного мозга – серым; «i» – внутриклеточная экспрессия)



ные маркеры, которые помогли бы быстрее и точнее отделять ЕТР-ОЛЛ от прочих вариантов Т-ОЛЛ. Однако из широкой панели исследуемых маркеров наше внимание привлекли лишь несколько молекул – CD11a, CD13, CD33, CD56, CD117, HLA-DR. Возможно, миелоидный маркер CD33 чаще экспрессируется при ТI-варианте с ЕТР-иммунофенотипом в связи с тем, что бластные клетки соответствуют ранним тимоцитам. Козэкспрессия прочих миелоидных, миеломоноцитарных и линейно-неассоциированных маркеров (CD11b, CD11c, CD13, CD117, HLA-DR) в равной степени наблюдается во всех подгруппах. Особое внимание стоит уделить маркеру CD56, который экспрессируется в трети случаев ЕТР-ОЛЛ и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при Т-ОЛЛ [23, 24]. Значимая разница в экспрессии CD117 и CD34 между Т-ОЛЛ и ЕТР-ОЛЛ – это очередное подтверждение того, что в случае ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников бластные клетки происходят из более ранних лимфоцитов, нежели опухолевый клон обычного Т-ОЛЛ. Наше внимание привлекла также разница в пользу ЕТР-ОЛЛ при анализе экспрессии миелоидных маркеров CD13 и CD33, поскольку при ЕТР-ОЛЛ бластные клетки, коэкспрессирующие миелоидные маркеры, способны впоследствии дифференцироваться в клетки миелоидной линии, давая начало билинейному лейкозу [25].

Следует отметить, что все пациенты с ТI-ОЛЛ соответствовали критериям ЕТР, так как во всех случаях была определена коэкспрессия как минимум одного раннего или миелоидного маркера. При ТII-варианте ОЛЛ именно экспрессия ранних и миелоидных

антигенов отличала пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

В исследуемой группе у 6 пациентов был диагностирован рецидив. В этих случаях также отмечена явная биологическая неоднородность пациентов с ЕТР-ОЛЛ. Это проявлялось в разнице иммунофенотипа бластных клеток при первичном исследовании и диагностике рецидива, что описано и в более раннем сообщении [26]. Помимо изменения профиля коэкспрессирующихся молекул, обнаружены изменения варианта Т-ОЛЛ, а в нескольких случаях произошла смена линейной дифференцировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с многочисленными литературными данными, но для более полного понимания иммунологических особенностей ЕТР-ОЛЛ необходимо проведение крупных, возможно, межлабораторных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Illarionova O.I. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-2685-674X>

Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Popov A.M. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

- Goldberg J.M., Silverman L.B., Levy D.E., Dalton V.K., Gelber R.D., Lehmann L., Cohen H.J., et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3616–22.
- Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166–78.
- Pullen J., Shuster J.J., Link M., Borowitz M.J., Amylon M., Carroll A.J., et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 1999; 13: 1696–707.
- Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Onciu M., Behm F.G., Raimondi S.C., Pei D., et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147–56 [PubMed: 19147408].
- Breit S., Stanulla M., Flohr T., Schrappe M., Ludwig W.D., Tolle G., et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 1151–7.
- Rothenberg E.V., Moore J.E., Yui M.A. Launching the T-cell-lineage development programme. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 9–21.
- Bell J.J., Bhandoola A. The earliest thymic progenitors for T cells possess myeloid lineage potential. *Nature* 2008; 452: 764–7.
- Inukai T., Kiyokawa N., Campana D., Coustan-Smith E., Kikuchi A., Kobayashi M., et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012; 156 (3): 358–65.
- Ma M., Wang X., Tang J., Xue H., Chen J., Pan C., et al. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med* 2012; 6 (4): 416–20.
- Wood B., Winter S., Dunsmore K., Raetz E., Borowitz M.J., Devidas M., et al. Patients with early T-cell precursor

- (ETP) acute lymphoblastic leukemia (ALL) have high levels of minimal residual disease (MRD) at the of induction-A Children's Oncology Group (COG) Study. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 9.
11. Neumann M., Heesch S., Gokbuget N., Schwartz S., Schlee C., Benlasfer O., et al. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutation. *Blood Cancer J* 2012; 2: e55.
 12. Senapati J., Devasia A.J., Alex A.A., George B. Early T cell precursor lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia – a novel transformation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015 Mar; 8 (1): 43–6.
 13. Czuchlewski D.R., Foucar K. Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Surgical pathology clinics* 2013; 6 (4): 661–76.
 14. 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: 157–63.
 15. Streensma M., DeAngelo D.J. Looking under the hood of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *The Hematologist* 2012; 9: 12.
 16. Аксёнова А.С., Илларионова О.И., Литвинов Д.В., Кашпор С.А., Попов А.М. Анализ результатов применения различных антител для определения экспрессии CD1a при иммунофенотипировании Т-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (4): 23–6.
 17. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. и др. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82.
 18. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783–6.
 19. Bene M.C., Bernier M., Casasnovas R.O., Castoldi G., Knapp W., Lanza F., et al. The Reliability and Specificity of c-kit for the Diagnosis of Acute Myeloid Leukemias and Undifferentiated Leukemias. *Blood* 1998; 92: 596–9.
 20. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
 21. Chopra A., Bakhshi S., Pramanik S.K., Pandey R.M., Singh S., Gajendra S., et al. Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A CD5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL. *Eur J Haematol* 2014; 92 (3): 211–8.
 22. Ono T., Takeshita A., Kishimoto Y., Kiyoi H., Okada M., Yamauchi T., et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci* 2014; 5 (1): 97–104.
 23. Федюкова Ю.Г., Бойченко Э.Г., Попов А.М., Макарова Т.А., Гарбузова И.А., Боронина С.А. и др. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток: результаты лечения в рамках исследования ОЛЛ-Москва-Берлин. *Педиатрия* 2018; 97 (4): 17–22.
 24. Fuhrmann S., Karawajew L., Schabath R., Moricke A., Zimmermann M., Ludwig W., et al. T/NK-Cell Immunophenotype with Coexpression of CD56 Predicts Poor Outcome in Childhood T-ALL. Results of the ALL-BFM 2000 Trial. *Blood* 2016; 128: 760.
 25. Wang P., Peng X., Deng X., Gao L., Zhang X., Feng Y. Diagnostic challenges in T-lymphoblastic lymphoma, early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia. *Medicine* 2018; 97: 41.
 26. Бойченко Э.Г., Попов А.М., Макарова Т.А., Дохина Н.Н., Гарбузова И.А., Макарова О.В. и др. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14 (1): 1–7.