

Гетерогенность В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (BIV-иммуновариант) у детей

И.А. Дёмина¹, Т.Ю. Вержбицкая^{2,3}, С.А. Кашпор¹, Л.В. Байдун⁴, Т.В. Конюхова¹, С.А. Плясунова¹, Г.А. Цаур^{2,3},
Е.Б. Русанова⁵, М.В. Горчакова⁵, Е.Е. Зуева^{5,6}, А.Н. Казакова¹, Е.А. Зеркаленкова¹, Ю.В. Ольшанская¹,
Ю.Г. Абугова¹, Л.Г. Фечина^{2,3}, Н.В. Мякова¹, Е.В. Самочатова¹, А.А. Масчан¹, А.М. Попов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

³ГАУЗ Свердловской области «Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22, корп. А;

⁴ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский просп., 117;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

⁶кафедра молекулярной биологии факультета естественных наук Ариэльского университета; Израиль, 40700 Ариэль

Контакты: Александр Михайлович Попов uraclytometry@gmail.com

Введение. При иммунофенотипировании признаком наиболее зрелой формы В-линейного острого лимфобластного лейкоза (BIV-ОЛЛ) является поверхностная экспрессия молекулы иммуноглобулина. Она обнаруживается преимущественно при лимфоме Беркитта (ЛБ), и врачи в этом случае обычно начинают лечение по протоколам, разработанным для терапии зрелоклеточных лимфом. Однако результаты многочисленных клинических наблюдений показывают, что в редких случаях поверхностная экспрессия легких цепей иммуноглобулинов или иммуноглобулина М выявляется на клетках, не имеющих дополнительных признаков зрелой лимфомы. **Цель исследования** — оценить гетерогенность острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) с поверхностной экспрессией легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов и степень ассоциации BIV-иммунофенотипа бластных клеток с ЛБ и другими лимфомами у детей. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты иммунофенотипирования, цитогенетического и морфологического анализа клеток 54 пациентов, у которых был выявлен зрелый В-клеточный иммунофенотип.

Результаты. Клинико-морфологический диагноз ЛБ был поставлен 39 из 54 пациентов, в то время как остальные 15 пациентов по совокупности признаков были отнесены к группе с ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Все пациенты, у которых была диагностирована ЛБ, имели 1 из вариантов перестройки гена С-МУС: $t(8;14)(q24;q32)$, $t(8;22)(q24;q11)$ или $t(2;8)(p22;q23)$. В группе ВП-ОЛЛ эти перестройки не выявлены, однако у 8 пациентов имелись перестройки гена КМТ2А, которые, в свою очередь, не определены ни в одном случае при ЛБ. У остальных пациентов группы ВП-ОЛЛ специфические перестройки не обнаружены. Пациенты с ВП-ОЛЛ не имели L3-морфологии бластов, характерной для ЛБ. Морфология L1/L2 также детектировалась у 2 пациентов с диагнозом ЛБ.

Заключение. Группа пациентов с детектированным поверхностным IgM на бластных клетках достаточно гетерогенна и включает не только ЛБ, но и редкие случаи ВП-ОЛЛ, в том числе с перестройками в КМТ2А. При проведении дифференциальной диагностики только сочетание цитоморфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаков может дать возможность точно дифференцировать ЛБ от ВП-ОЛЛ и выбрать правильную тактику ведения пациента.

Ключевые слова: лимфома/лейкоз Беркитта, острый лимфобластный лейкоз, BIV-иммунофенотип

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-34-40

Heterogeneity of childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia (EGIL subtype BIV)

I.A. Demina¹, T. Yu. Verzhbitskaya^{2,3}, S.A. Kashpor¹, L.V. Baidun⁴, T.V. Koniuhova¹, S.A. Plyasunova¹, G.A. Tsaur^{2,3},
E.B. Rusanova⁵, M.V. Gorchakova⁵, E.E. Zueva^{5,6}, A.N. Kazakova¹, E.A. Zerkalenskaya¹, Yu.V. Olshanskaya¹,
Yu.G. Abugova¹, L.G. Fechina^{2,3}, N.V. Miakova¹, E.V. Samochatova¹, A.A. Maschan¹, A.M. Popov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, GSP-7, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Children's Hospital No 1; 32 Serafimy Deryabinoy St., Ekaterinburg 620149, Russia;

³Research Institute of Medical Cell Technologies; 22a Karla Marksa St., Ekaterinburg 620026, Russia;

⁴Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospect, Moscow, 119571, Russia;

⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L. Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁶Ariel University, Faculty of Natural Sciences, Department of Molecular Biology; Ariel, Israel, 40700

Introduction. Surface immunoglobulin expression is a main immunophenotypic criteria of mature subtype of B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Although the majority of such cases represents Burkitt leukemia/lymphoma, it was shown for several times that membrane IgM could be detected in the absence of other mature lymphomas signs.

The aim of the study was to evaluate heterogeneity of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) with surface IgM expression and to assess correspondence of BIV EGIL ALL subtype with Burkitt lymphoma (BL) bone marrow dissemination.

Materials and methods. Immunophenotypic, cytomorphic and genetic data of 54 BIV-ALL cases were analyzed.

Results. Among the studied patients 39 had BL, while others belonged to B-cell precursor ALL (BCP-ALL). All BL patients and none of BCP-ALL patients carried C-MYC rearrangement while in BCP-ALL group in 8 cases and in any BL cases KMT2A rearrangements were found. None of BCP-ALL children had L3 morphology according to FAB classification.

Conclusions. B-lineage ALL with surface IgM expression is rather heterogeneous group of cases including typical BL and rare cases of BCP-ALL even with KMT2A-rearrangements. Combination of all available diagnostic technologies will allow precise split of these two different disease and select the appropriate treatment scheme.

Key words: Burkitt lymphoma/leukemia, acute lymphoblastic leukemia, flow cytometry

Введение

Имунофенотипическое дифференцирование острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) с помощью проточной цитометрии является одним из основных методов их диагностики. Точность и быстрота этого метода позволяют в кратчайшие сроки установить линейную принадлежность опухолевых клеток и начать специфическое лечение. Это особенно актуально в случае выявления опухолевой популяции, несущей маркеры зрелых В-клеток, что может свидетельствовать о наличии как быстро пролиферирующей, чрезвычайно агрессивной лимфомы Беркитта (ЛБ), так и ряда других лимфом или ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Важнейшим пунктом диагностики в этом случае становится разграничение ЛБ и ОЛЛ. К тому же в редких случаях ЛБ поражается только костный мозг без лимфопротекции или других объемных образований, что является дополнительной трудностью для дифференцировки ВП-ОЛЛ от ЛБ.

В настоящее время при иммунофенотипировании ОЛЛ используют критерии классификации Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the Immunological characterization of Leukemias, EGIL) [1], согласно которым признаками наиболее зрелой формы В-линейного лейкоза (BIV-вариант) являются поверхностная экспрессия μ -цепи молекулы иммуноглобулина и/или экспрессия одной из легких цепей. Зачастую такой иммунофенотип ассоциирован с L3-морфологией бластных клеток, по FAB (French-American-British) классификации острых лейкозов 2008 г., и перестройками в гене C-MYC [2]. В большинстве случаев эта триада признаков выявляется при ЛБ, и обычно после обнаружения при иммунофенотипировании варианта BIV врачи, как правило, начинают лечение по протоколам, разработанным для терапии зрелоклеточных лимфом. Однако результаты многочисленных клинических наблюдений показывают, что в редких случаях экспрессия легких цепей иммуноглобулинов (поверхностная или цитоплазматическая) или IgM выявляется на клетках, не имеющих дополнительных признаков зрелой лимфомы (по FAB морфология L3, транслока-

ция MYC и высокая пролиферативная активность [3–5]). Некоторые исследовательские группы предлагают классифицировать такие случаи как ВП-ОЛЛ и, соответственно, лечить как ОЛЛ, а не как ЛБ [6]. Частота таких находок достаточно велика, чтобы обратить внимание исследователей на отсутствие абсолютной корреляции зрелого В-клеточного иммунофенотипа опухолевых клеток в костном мозге и диагноза ЛБ.

Цель исследования – оценить гетерогенность ОЛЛ с поверхностной экспрессией легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов и степень ассоциации BIV-иммунофенотипа бластов с ЛБ и другими лимфомами у детей.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные иммунофенотипирования, морфологического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований 54 пациентов (40 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 7 мес до 18 лет (медиана 8 лет), у которых методом проточной цитометрии выявлена поверхностная экспрессия IgM на клетках опухолевого клона в костном мозге. Пациенты обследованы в лабораториях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва), ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1» и ее Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург), ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва) и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Анализ иммунофенотипа клеток КМ проводили с использованием 6–8-цветных комбинаций моноклональных антител (МКАТ) к следующим антигенам: CD45, CD19, CD3, CD10, CD34, CD13, CD33, CD117, CD15, CD58, CD38, CD20, CD22, CD79a, CD7, CD5, NG2, IgM, κ - и λ -цепей, TdT, MPO. Окрашивание образцов МКАТ выполняли согласно инструкции фирмы-производителя. Результаты анализировали с помощью программного обеспечения FACS Diva 6.1 (BD)

и Kaluza 1.5a (Beckman Coulter, США). Анализировали не менее 10 тыс. ядросодержащих клеток. Опухолевые клетки выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45, значениям параметра бокового светорассеяния и экспрессии линейно-ассоциированного маркера CD19. Популяция клеток считалась позитивной, если более 20 % клеток экспрессировали исследуемый антиген на мембране или более 10 % внутриклеточно [1]. В качестве внутреннего контроля использовали сохранившиеся в образце нормальные клетки.

Стандартное кариотипирование проводили методом G-banding после суточного культивирования без митогенной стимуляции по ранее описанной методике [7], результаты записывали согласно международной цитогенетической номенклатуре хромосом человека ISCN (An International System for human Cytogenetic Nomenclature) 2016 г. [8]. При исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescent *in situ* hybridisation, FISH) использовали ряд специфических проб согласно инструкции производителей. Перестройки гена *C-MYC* определяли с помощью зонда Vysis LSI C-MYC Breakapart (Abbott Molecular, США) на разрыв хромосомного региона 8q24. Перестройки гена *KMT2A* определяли с помощью зонда Vysis LSI KMT2A Breakapart (Abbott Molecular, США) на разрыв хромосомного региона 11q23. Наличие перестройки $t(9;11)(9p21.3;q23)/KMT2A-MLL3$ подтверждали с помощью транслокационного зонда Kreatech ON KMT2/MLL3 $t(9;11)$ Fusion (Leica Biosystems, ФРГ). Наличие перестройки $t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1$ определяли с помощью транслокационного зонда Vysis LSI TCF3/PBX1 Dual Color, Dual Fusion (Abbott Molecular, США).

Для статистической обработки результатов использовали программу XLSTAT-2016. Группы пациентов сравнивали по количеству случаев, позитивных по выбранным маркерам, используя критерий χ -квадрат. Для сравнения количественных показателей в 2 группах применялся критерий Манна–Уитни.

Результаты

Нами проанализированы результаты иммунофенотипирования, цитогенетического и морфологического исследований клеток костного мозга 54 пациентов, у которых на бластных клетках был выявлен BVV-иммунофенотип. Из них 39 пациентам был поставлен клинично-морфологический диагноз ЛБ (медиана возраста 11 лет), в то время как остальные 15 пациентов по совокупности признаков были отнесены к группе больных ВП-ОЛЛ (медиана возраста 3 года).

Все пациенты, у которых была диагностирована ЛБ, имели 1 из вариантов перестройки гена *C-MYC*: $t(8;14)(q24;q32)$, $t(8;22)(q24;q11)$ или $t(2;8)(p22;q23)$. Перестройка $t(8;14)(q24;q32)$ была определена у 28 пациентов, $t(8;22)(q24;q11)$ – у 2, $t(2;8)(p22;q23)$ – у 1 пациента (рис. 1). В группе больных ВП-ОЛЛ эти перестройки не выявлены, однако у 8 пациентов присутствовали перестройки гена *KMT2A*: $t(11;19)$

$(q23;p13)$ – у 1 больного, $t(9;11)(p22;q23)$ – у 3, $t(10;11)(p12;q23)$ – у 1 (см. рис. 1). У 3 пациентов с перестройкой *KMT2A* ген-партнер определить не удалось. У остальных пациентов этой группы специфические перестройки выявлены не были. Перестройки гена *KMT2A* не отмечены ни в одном случае при ЛБ.

У 1 пациента 1 года жизни с перестройкой $t(9;11)$ были одновременно идентифицированы 3 субпопуляции лимфобластов: 22,0 % бластных клеток соответствовали VI-варианту ОЛЛ, 55,0 % – VII, 23,0 % – VIII.

При анализе морфологии бластных клеток у 4 (10 %) из 39 пациентов с диагнозом ЛБ были обнаружены клетки L1/L2 по классификации FAB. У больных ВП-ОЛЛ такой морфологический вариант выявлялся у 10 (67 %) из 15 пациентов. Морфология L3 была определена в 27 (51 %) случаях при ЛБ и в 2 (13 %) при ВП-ОЛЛ (рис. 2).

Результаты исследования иммунофенотипических особенностей клеток КМ показали, что данные значительно различаются в группах пациентов с ЛБ и ВП-ОЛЛ. Так, была выявлена разная экспрессия маркеров CD20, CD34, CD45, CD133, IgM, iIgM, NG2 (см. таблицу). У пациентов с ВП-ОЛЛ в 25 % образцов был определен NG2 (экспрессируется на глиальных клетках и бластах при ОЛ с перестройками гена *KMT2A*), в 30 % – CD133 (экспрессируется на ранних гемопоэтических предшественниках), в то время как в случае ЛБ эти маркеры не определялись. Заметная разница в количестве позитивных образцов наблюдалась также по экспрессии CD20 и CD34. Более «зрелый» маркер CD20 преимущественно определялся на клетках пациентов с ЛБ, в то

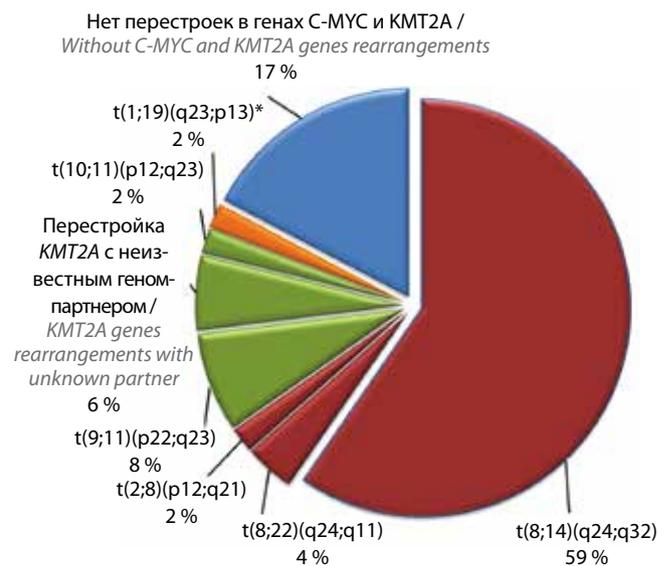


Рис. 1. Перестройки генов *C-MYC* (красный цвет) и *KMT2A* (зеленый цвет) у пациентов со зрелой формой В-линейного острого лимфобластного лейкоза

*Отдельная перестройка, не входящая ни в одну из представленных групп.
Fig. 1. *C-MYC* (red) and *KMT2A* (green) genes rearrangements in patients with mature subtype of B-lineage acute lymphoblastic leukemia

*A rearrangement of genes, not included in any of the represented groups.

время как антиген ранних гемопоэтических предшественников (CD34) чаще детектировался при ВП-ОЛЛ.

На опухолевых клетках 1 из пациентов с ЛБ выявлен CD117. У больных ВП-ОЛЛ экспрессии миелоид-

ных маркеров не отмечено. Несмотря на то что экспрессия IgM определялась во всех случаях и являлась одним из основных критериев отбора пациентов в исследование, в среднем содержание клеток с поверхностным IgM было выше при ЛБ и составило 88,7 % против 55,2 % при ВП-ОЛЛ. Примеры различных случаев ВП-ОЛЛ представлены на рис. 3–5.

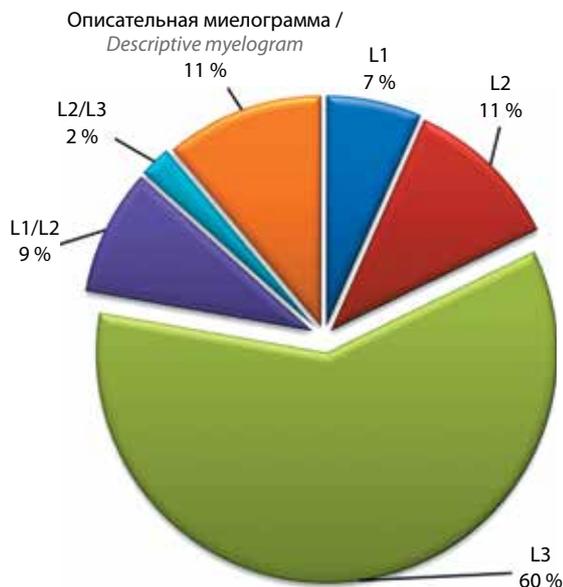


Рис. 2. Распределение цитоморфологических вариантов бластных клеток по классификации FAB у пациентов со зрелой формой В-линейного острого лимфобластного лейкоза

Fig. 2. Cytomorphological variants of blast cells according to FAB classification in patients with mature subtype of B-lineage acute lymphoblastic leukemia

Обсуждение

Поверхностный IgM, выявляемый проточной цитофлуориметрией и являющийся диагностическим признаком для определения ВП («зрелого») иммунофенотипа опухолевых клеток, наиболее характерен для ЛБ [6]. Выявление такого иммунофенотипа требует от врача особенно тщательного распределения пациентов по группам ОЛЛ и ЛБ с обязательным учетом клинической картины и результатов морфологического и цитогенетического исследований. Это связано прежде всего с принципиальными различиями в стратегии лечения этих заболеваний.

В литературе опубликованы несколько клинических случаев ОЛЛ с противоречивыми данными основных исследований и описаны варианты диагностического поиска и исходов лечения [4, 5, 9, 10] и среди них небольшое число пациентов, имеющих в опухолевом клоне перестройки генов *KMT2A*, особенно t(9;11)(p22;q23) [11, 12]. Еще в 1986 г. J. Van Eys и соавт. описали 4 клинических случая ВП-ОЛЛ с морфологией

Экспрессия антигенов опухолевыми клетками при лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) и лимфоме Беркитта (ЛБ)
Antigens expression by tumor cells in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) and Burkitt lymphoma (BL)

Антигены Antigens	ВП-ОЛЛ BCP-ALL		ЛБ BL		p
	Число положительных пациентов / общее число обследованных пациентов Number of positive patients / total number of tested patients				
	абс	%	абс	%	
CD10	14/15	93	31/31	100	0,6950
CD19	15/15	100	39/39	100	0,1340
CD20	10/15	66,6	38/39	100	<0,0001
CD34	7/15	46,6	2/36	5	<0,0001
CD38	10/10	100	31/31	100	0,7570
CD45	10/15	66,6	39/39	100	0,0820
IgM	15/15	100	39/39	100	<0,0001
iIgM	10/11	91	25/28	89	0,0090
NG2	3/12	25	0/23	0	<0,0001
CD133	3/10	30	0/16	0	0,0260
Myelo*	0/15	0	1/34	3	<0,0001

*Миелоидные маркеры CD13/CD33/CD117/CD15.

*Myeloid markers CD13/CD33/CD117/CD15.

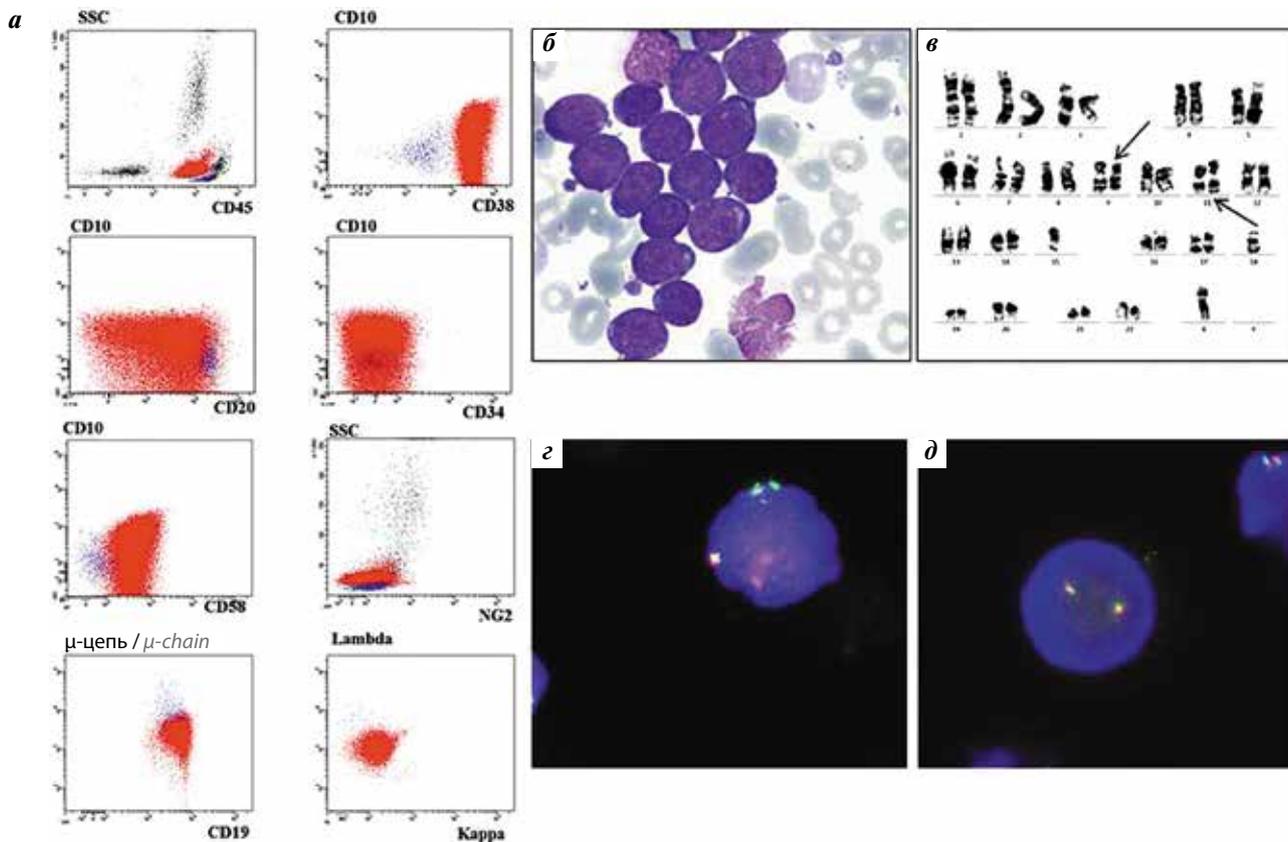


Рис. 3. Исследование клеток костного мозга пациента со зрелой формой В-линейного острого лимфобластного лейкоза и транслокацией $t(9;11)(p22;q23)$: а – иммунофенотипирование (красным отмечены опухолевые клетки, синим – нормальные В-лимфоциты); б – морфология бластов L1 по классификации FAB; в – кариотип (стрелками отмечены перестроенные хромосомы 9 и 11); г – перестройка гена *KMT2A* по данным исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH); д – отсутствие перестройки гена *C-MYC* по данным FISH-исследования. *Lambda* и *kappa* – цепи иммуноглобулина M

Fig. 3. Analysis of bone marrow cells in patients with mature subtype of B-lineage acute lymphoblastic leukemia and translocation $t(9;11)(p22;q23)$: а – immunophenotyping (red marked tumor cells, blue – normal B lymphocytes); б – L1 morphology of blasts cells according to FAB classification; в – karyotype (the arrows indicate the rearranged chromosomes 9 and 11); г – *KMT2A* gene rearrangement according to fluorescence in situ hybridization (FISH) data; д – absence of *C-MYC* gene rearrangement according to FISH data. *Lambda* and *kappa* – chains of immunoglobulin M

L1 и экспрессией поверхностного IgM [13]. При этом экспрессия CD34 и TdT не определялась. Эти пациенты получали лечение по протоколу для острого лейкоза и по течению заболевания не отличались от пациентов с незрелыми формами ОЛЛ, но отвечали на терапию значительно лучше, чем пациенты с морфологией L3. В 1988 г. J.L. Finlay и W. Borchering сообщили о 2 аналогичных случаях, причем характерной для них перестройки $t(8;14)(q24;q32)$ обнаружено не было [14]. Позже были описаны еще несколько случаев ВП-ОЛЛ с aberrантной экспрессией поверхностного IgM, TdT-положительным фенотипом В-клеток, но без характерной для ЛБ морфологии. Пациенты получали типичное для ОЛЛ лечение и достигли полной ремиссии [15]. Вероятнее всего такие случаи могут рассматриваться как ВП-ОЛЛ с aberrантной экспрессией поверхностного IgM, и данные больные должны получать лечение по протоколам для ОЛЛ. Однако описаны и случаи ЛБ с отсутствием экспрессии поверхностного Ig, причем чаще всего морфология клеток в этих случаях соответствовала L3 и присутствовали характерные хромосомные транслокации [16].

ОЛЛ в классификации FAB разделен на 3 морфологических подтипа (L1, L2 и L3) согласно размеру бластов, соотношению размеров ядра и цитоплазмы, количеству цитоплазмы и наличию ядрышек в препаратах костного мозга, окрашенных по Романовскому–Гимзе [17]. С внедрением в практику методов иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии ОЛЛ стали разделять на типы, условно соответствующие степени зрелости нормальных лимфоцитов [6]. Обычно клетки с морфологией L1 и L2 имеют на своей поверхности маркеры дифференцировки более ранних стадий, чем клетки с морфологией L3, которые обычно классифицируются как ЛБ. Кроме того, для ЛБ характерны перестройки гена *C-MYC*.

Нами проанализированы результаты обследований 54 пациентов с обнаруженной поверхностной экспрессией IgM. Из них 15 не имели классических перестроек *C-MYC* и/или L3-морфологии бластов, характерных для ЛБ. У всех пациентов (кроме 2) без перестроек *C-MYC* с диагнозом ВП-ОЛЛ определялась морфология L1/L2. Также она детектировалась у 2 пациентов с перестройками *C-MYC* и диагнозом ЛБ.

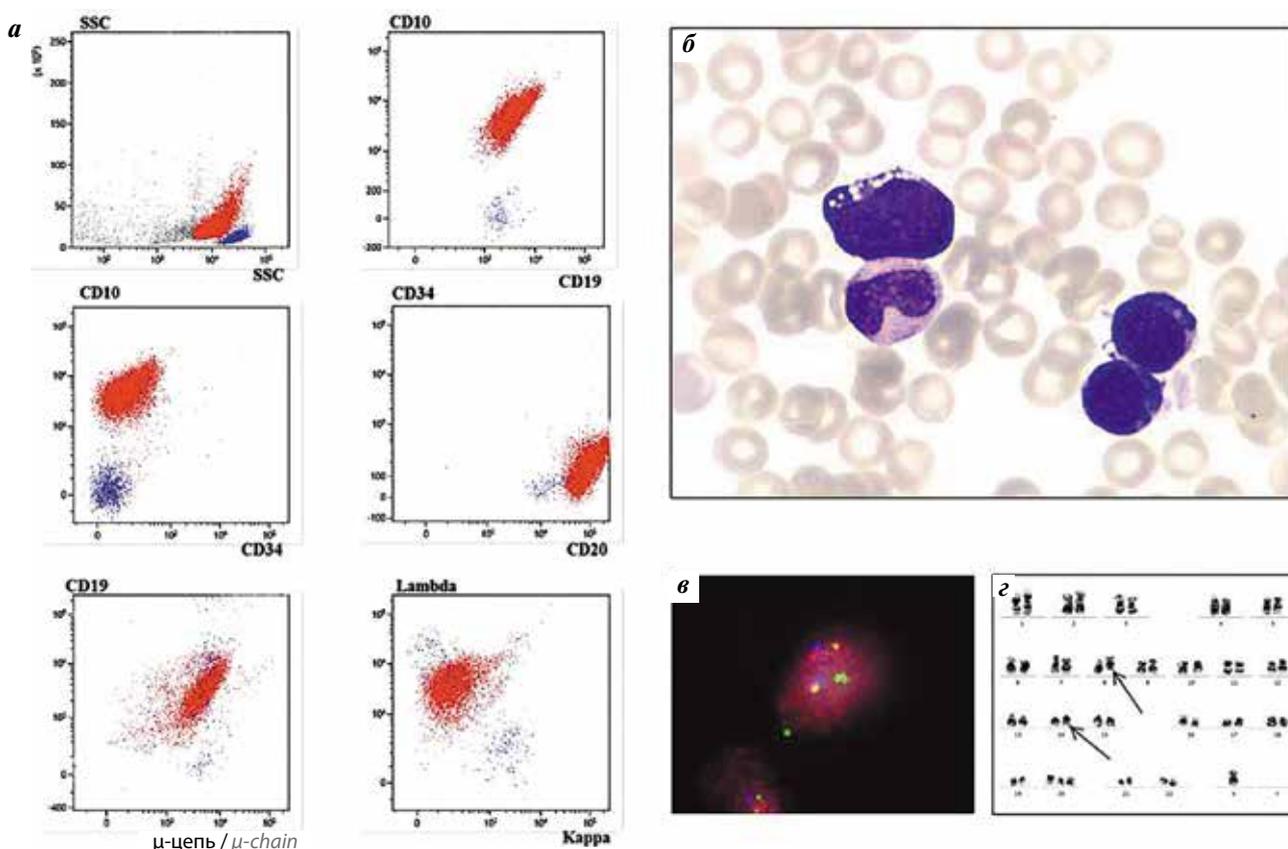


Рис. 4. Исследование клеток костного мозга пациента с диагнозом лимфомы Беркитта и перестройкой $t(8;14)(q24;q32)$: а – иммунофенотипирование (красным отмечены опухолевые клетки, синим – нормальные В-лимфоциты); б – морфологически определяется L3 фенотип по классификации FAB; в – перестройка гена C-MYC по данным исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ*; г – кариотип, стрелками отмечены перестроенные хромосомы 8 и 14. Lambda и kappa – цепи иммуноглобулина M

Fig. 4. Analysis of bone marrow cells in patients with Burkitt lymphoma and translocation $t(8;14)(q24;q32)$: а – immunophenotyping (red marked tumor cells, blue – normal B lymphocytes); б – L3 morphology of blasts cells according to FAB classification; в – C-MYC gene rearrangement according to fluorescence *in situ* hybridization (FISH) data; г – karyotype (the arrows indicate the rearranged chromosomes 8 and 14). Lambda and kappa – chains of immunoglobulin M

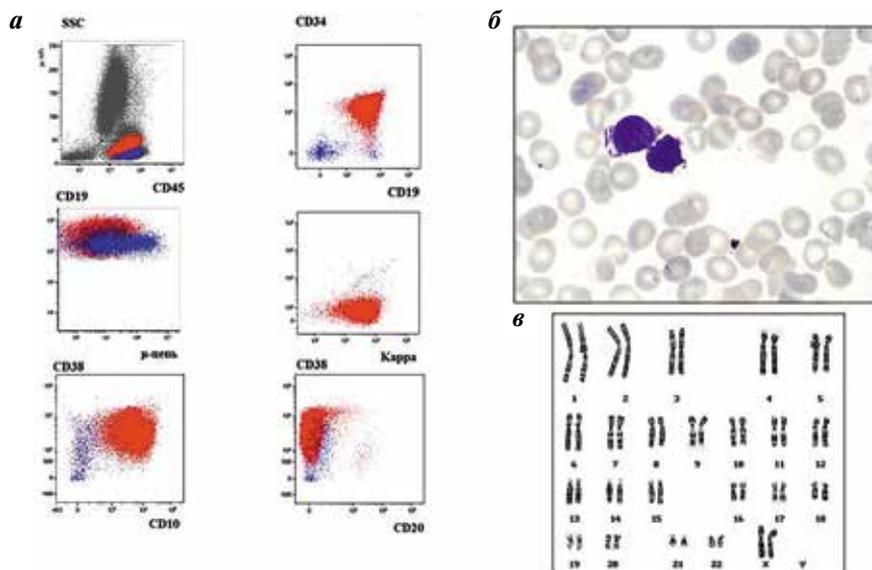


Рис. 5. Исследование клеток костного мозга пациента со зрелой формой В-линейного острого лимфобластного лейкоза и отсутствием специфических хромосомных aberrаций: а – иммунофенотипирование (красным отмечены опухолевые клетки, синим – нормальные В-лимфоциты); б – морфологически определяется L2 фенотип по классификации FAB; в – нормальный кариотип. Kappa – цепь иммуноглобулина M

Fig. 5. Analysis of BM cells in patients with mature subtype of B-lineage acute lymphoblastic leukemia and absence of specific chromosomal aberrations: а – immunophenotyping (red marked tumor cells, blue – normal B lymphocytes); б – L2 morphology of blasts cells according to FAB classification; в – normal karyotype. Kappa – chains of immunoglobulin M.

Ранее нами было показано, что иммунофенотип ЛБ значительно отличается от такового при ВП-ОЛЛ, даже без учета экспрессии IgM, в частности, по экспрессии миелоидных маркеров CD20 и CD34 [18]. Полученные в данной работе результаты подтвердили выявленные ранее тенденции.

Заключение

Таким образом, группа пациентов с детектированным поверхностным IgM на бластных клетках достаточно гетерогенна и включает не только ЛБ,

но и редкие случаи ВП-ОЛЛ, в том числе с перестройками в *KMT2A*. При иммунофенотипической диагностике необходимо уделять особое внимание не только наличию IgM, но и другим признакам различия бластов при лимфомах и ОЛЛ. При проведении дифференциальной диагностики только сочетание цитоморфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаков может дать возможность надежно дифференцировать ЛБ от ВП-ОЛЛ и выбрать правильную тактику лечения пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bene M., Castoldi G., Knapp W. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–6. PMID: 7564526.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. Swerdlow S., Campo E., Harris N.L. et al. Lyon, France: IARC, 2008. P. 262–264.
- Kansal R., Deeb G., Barcos M. et al. Precursor B lymphoblastic leukemia with surface light chain immunoglobulin restriction: A report of 15 patients. *Am J Clin Pathol* 2004;121(4):512–25. DOI: 10.1309/WTXC-Q5NR-ACVX-TYBY. PMID: 15080303.
- Li S., Lew G. Is B-lineage acute lymphoblastic leukemia with a mature phenotype and L1 morphology a precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma or Burkitt leukemia/lymphoma? *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(10):1340–4. DOI: 10.1043/1543-216 (2003)127<1340:IBALLW>2.0.CO;2. PMID: 14521459.
- Tsao L., Draoua H.Y., Osunkwo I. et al. Mature B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(9;11) translocation: A distinct subset of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Mod Pathol* 2004;17(7):832–9. DOI: 10.1038/modpathol.3800128. PMID: 15098014.
- Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G. et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/cyto.b.21518. PMID: 28187514.
- Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608. PMID: 22879540.
- ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016). Eds. J. McGowan-Jordan, A. Simons, M. Schmid. (Reprint of: *Cytogenetic and Genome Research* 2016;149:1–2). Basel (Switzerland): S. Karger AG, 2016. ISBN: 978-3-318-05857-4.
- Frater J.L., Batanian J.R., O'Connor D.M., Grosso L.E. Lymphoblastic leukemia with mature B-cell phenotype in infancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(10):672–7. DOI: 10.1097/01.mph.0000142493.56793.cb. PMID: 15454841.
- Blin N., Mèchinaud F., Talmant P. et al. Mature B-cell lymphoblastic leukemia with MLL rearrangement: an uncommon and distinct subset of childhood acute leukemia. *Leukemia* 2008;22(5):1056–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404992. PMID: 18007578.
- Kim B., Lee S.-T., Kim H.J. et al. Acute lymphoblastic leukemia with mature B-cell phenotype and t(9;11)(p22;q23;p11.2): a case study and literature review. *Ann Lab Med* 2014;34(2):166–9. DOI: 10.3343/alm.2014.34.2.166. PMID: 24624357.
- Krivtsov A.V., Armstrong S.A. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer* 2007;7(11):823–33. DOI: 10.1038/nrc2253. PMID: 17957188.
- Van Eys J., Pullen J., Head D. et al. The French-American-British (FAB) classification of leukemia: the Pediatric Oncology Group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;57(5):1046–51. PMID: 3484662.
- Finlay J.L., Borchering W. Acute B-lymphocytic leukemia with L1 morphology: a report of two pediatric cases. *Leukemia* 1988;2(1):60–2. PMID: 3123810.
- Micheils J.J., Adriaansen H.J., Hagemeijer A. et al. TdT positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) without Burkitt characteristics. *Br J Haematol* 1988;68(4):423–6. PMID: 3288272.
- Angi M., Kamath V., Yuvarani S. et al. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: A study of 34 cases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(3):126–34. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.03.002. PMID: 28390216.
- Miller D.R., Leikin S., Albo V. et al. Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Haematol* 1981;48(2):199–206. PMID: 6940623.
- Дёмина И.А., Вержицкая Т.Ю., Кашпор С.А. и др. Иммунофенотипическая характеристика опухолевых клеток в костном мозге при лимфоме/лейкозе Беркитта: возможности дифференциальной диагностики с острым лимфобластным лейкозом. *Онкогематология* 2017;12(1):55–61. [Demina I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Kashpor S.A. et al. Immunophenotypic features of bone marrow tumor cell in Burkitt lymphoma/leukemia: B-lineage acute lymphoblastic leukemia diagnostics opportunities. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):55–61 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-55-61.

Статья поступила: 01.11.2017. **Принята в печать:** 15.12.2017.

Article received: 01.11.2017. **Accepted for publication:** 15.12.2017.