DOI: 10.24287/j.1109

Смена иммунофенотипического варианта острого лимфобластного лейкоза при диагностике рецидива за счет изменения антигенного профиля опухолевых клеток

И.А. Дёмина, А.А. Семченкова, Е.В. Михайлова, А.Н. Дагестани, Е.А. Зеркаленкова, Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский, А.М. Попов

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

© 2026 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 10.04.2026
Принята к печати 21.04.2026

EDN: IZVRYA

Контактная информация:
Попов Александр Михайлович,
д-р мед. наук, заведующий лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: uralcytometry@gmail.com

Цель исследования – оценить изменения иммунофенотипа опухолевых клеток при рецидиве острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и определить частоту смены иммунологического варианта лейкоза.
Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы данные парного исследования иммунофенотипа опухолевых клеток костного мозга 234 пациентов с ОЛЛ, полученные при первичной диагностике и диагностике рецидива.
Результаты. Среди 212 описанных рецидивов В-линейного ОЛЛ в 21 (9,9%) случае изменение иммунофенотипа приводило к необходимости смены подтипа при формировании заключения при диагностике рецидива. Самым частым вариантом смены классификационной группы (43% случаев) при утрате или снижении экспрессии (до менее 10%) внутриклеточного IgM было изменение варианта BIII на BII. Второй по частоте являлась смена варианта BII на BI (38%) в связи с утратой или снижением экспрессии CD10 на поверхности опухолевых клеток. При Т-линейном ОЛЛ у 7 (31,8%) из 22 пациентов в рецидиве изменилась экспрессия классификационных маркеров, что привело к смене подтипа ОЛЛ. В 6 из 7 случаев смена подтипа происходила за счет утраты CD1a, который определяет TIII-вариант ОЛЛ. Самой частой была смена TIII на TII, которая определялась лишь утратой CD1a при отсутствии молекул Т-клеточного рецептора.
Обсуждение. Рецидивы ОЛЛ со сменой подтипа не имели достоверных отличий от обычных рецидивов ни по изменчивости иммунофенотипа, ни по времени возникновения, ни по биологии опухолевых клеток. В первую очередь они были связаны с особенностями классификации подгрупп ОЛЛ и установленными границами позитивности. Данные изменения носят строго формальный характер, не являясь отражением существенных изменений биологии опухоли.
Заключение. С одной стороны, подобная вариабельность антигенного профиля не должна усложнять интерпретацию цитометрических данных при диагностике рецидивов ОЛЛ, а с другой – она определяет необходимость проведения полного развернутого иммунофенотипирования клеток костного мозга в рецидиве.
Ключевые слова: *острый лимфобластный лейкоз, рецидивы, иммунофенотип*

Для цитирования: Дёмина И.А., Семченкова А.А., Михайлова Е.В., Дагестани А.Н., Зеркаленкова Е.А., Румянцева Ю.В. и др. Смена иммунофенотипического варианта острого лимфобластного лейкоза при диагностике рецидива за счет изменения антигенного профиля опухолевых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2026;25(2):129–37. DOI: 10.24287/j.1109

Change of immunophenotypic subtype in relapse of acute lymphoblastic leukemia due to a shift in antigen expression profile

I.A. Demina, A.A. Semchenkova, E.V. Mikhailova, A.N. Daghestani, E.A. Zerkalenkova, Yu.V. Rumyantseva, A.I. Karachunskiy, A.M. Popov

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

© 2026 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.04.2026
Accepted 21.04.2026

Correspondence:
Alexander M. Popov,
Dr. Med. Sci., Head of Leukemia Immunophenotyping Laboratory at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia
E-mail: uralcytometry@gmail.com

Aim: to evaluate changes in immunophenotype of leukemic blasts in acute lymphoblastic leukemia (ALL) relapse.
Materials and methods. The data of flow cytometric studies of paired diagnosis-relapse samples from 234 children with relapsed ALL were analyzed retrospectively.
Results. Among 212 B-lineage ALL cases, antigen expression changes in 21 (9.9%) patients led to a formal change of the immunophenotypic subtype of ALL. The most frequent direction of subtype change (43% of the cases) was intracellular IgM loss which resulted in a change from BIII to BII variant. Less frequently (in 38% of the cases) CD10 downexpression led to a change from BII to BI subtype. In T-lineage ALL patients, changes in the expression of antigens used for subtype classification were noted in 7 (31.8%) out of 22 cases. In six of them, tumor cells lacked CD1a which is crucial for the definition of TIII variant. The most frequent direction of subtype change was from TIII to TII, due to the loss of CD1a and absence of T-cell receptor expression.
Discussion. Relapses of ALL with subtype change did not differ from other relapses in either immunophenotypic stability, time to relapse or molecular characteristics of leukemic blasts. Such changes of subtype were mainly caused by the specifics of immunological classification and positivity thresholds. Therefore, immunophenotypic subtype shift is mainly formal and does not reflect significant changes in leukemia biology.
Conclusion. This immunophenotypical instability should be considered in order to avoid misinterpretation of flow cytometric data at relapse diagnosis. On the other hand, it shows the need for full immunophenotyping of tumor blasts also at relapse.
Keywords: *acute lymphoblastic leukemia, relapse, immunophenotype*

For citation: Demina I.A., Semchenkova A.A., Mikhailova E.V., Daghestani A.N., Zerkalenkova E.A., Rumyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Popov A.M. Change of immunophenotypic subtype in relapse of acute lymphoblastic leukemia due to a shift in antigen expression profile. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2026;25(2):129–37. DOI: 10.24287/j.1109

Иммунофенотипирование играет ключевую роль в определении линейной принадлежности опухолевых клеток при диагностике острого лейкоза. Именно определенный при помощи проточной цитометрии антигенный профиль лейкемических бластов позволяет отнести опухоль к лимфоидной или миелоидной линии дифференцировки. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее часто встречающееся злокачественное гематологическое заболевание у детей [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в лечении детского ОЛЛ, нередки рецидивы заболевания [1]. Рецидив ОЛЛ определяется как повторное появление лейкозных клеток после полной ремиссии в костном мозге (КМ), центральной нервной системе, яичках, других экстрамедуллярных локализациях. Комбинированные рецидивы предполагают сочетание двух поражений различной локализации и более. Опухолевые клетки в КМ выявляются в случаях изолированного костномозгового или комбинированного рецидивов [3–5]. При комбинированных рецидивах КМ считается пораженным при наличии 5% патологических лимфобластов и более. При обнаружении признаков рецидива – выявлении опухолевых клеток в КМ или других биологических жидкостях и тканях – необходимо провести повторный развернутый анализ их иммунофенотипа, поскольку он может существенно отличаться от инициального [6, 7], что может потребовать изменения подтипа ОЛЛ, по сравнению с определенным на этапе первичной диагностики.

Цель исследования – оценить изменения иммунофенотипа опухолевых клеток при рецидиве ОЛЛ и определить частоту смены иммунологического варианта лейкоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно были проанализированы данные парного исследования иммунофенотипа опухолевых клеток КМ пациентов с ОЛЛ, полученные при первичной диагностике и при диагностике рецидива в лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Диагностика проводилась в период с марта 2016 г. по июнь 2023 г. За данный период было исследовано 4858 первичных В-линейных ОЛЛ, в 217 случаях проводилось повторное иммунофенотипирование при рецидивировании заболевания. Также было зарегистрировано 797 первичных Т-клеточных ОЛЛ (Т-ОЛЛ), в 22 случаях проводилось повторное исследование при рецидиве.

Анализ иммунофенотипа клеток КМ проводили с использованием 8–10-цветных комбинаций моноклональных антител (МкАТ). При В-линейном ОЛЛ применяли МкАТ к следующим антигенам: CD3, CD7, CD10, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD22, CD24, CD33, CD34, CD38, CD45, CD56, CD58, CD79a, CD117, NG2, IgM, kappa, lambda, MPO, Lysozyme, Ki67. При Т-ОЛЛ применяли МкАТ к следующим антигенам: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD19, CD33, CD34, CD38, CD45, CD64, CD79a, CD117, HLA-DR, MPO, Lysozyme, а также к молекулам Т-клеточных рецепторов (ТкР) αβ- или γδ-типа. Окрашивание образцов КМ МкАТ выполняли согласно инструкции фирмы-производителя. Результаты анализировали с помощью программного обеспечения Kaluza 2.1 (Beckman Coulter, США). Исследовали не менее 30 000 ядросодержащих клеток. Опухолевые клетки выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45, значениям параметра бокового светорассеяния и экспрессии линейно-ассоциированных маркеров CD19 или CD7 согласно рекомендациям российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей [8]. Популяция считалась позитивной, если более 20% клеток экспрессировали исследуемый антиген на мембране или более 10% – внутриклеточно [8]. В качестве внутреннего контроля использовали сохранившиеся в образце нормальные клетки.

Опухолевые клетки, выявленные при инициальной диагностике и при рецидиве, сравнивали по уровню экспрессии исследуемых антигенов с учетом границ в 20% для поверхностных маркеров и в 10% для внутриклеточных [8, 9]. Согласно алгоритму дифференциальной диагностики и классификации, разработанным ранее российско-белорусской кооперативной группой по диагностике острых лейкозов у детей [8], инициально определялись линейная принадлежность и вариант ОЛЛ. Для В-линейного ОЛЛ основными классификационными критериями подтипов являлись поверхностный CD10 и тяжелые и легкие цепи иммуноглобулина М (IgM/kappa/lambda), выявляемые как поверхностно, так и внутриклеточно [8–10]. Для определения подтипа Т-ОЛЛ использовались маркеры CD1a, CD2, CD5, ТкР [8–10]. Под сменой подтипа ОЛЛ в рецидиве понималось значимое увеличение или снижение указанных классификационных маркеров с учетом принятых процентных границ позитивности опухолевой популяции. Также анализировались другие маркеры, используемые при развернутом иммунофенотипировании ОЛЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении комплексной диагностики было установлено, что среди 217 пациентов с повторно обнаруженными опухолевыми клетками В-линейной дифференцировки в 5 случаях был выявлен вторичный ОЛЛ, генетически отличный от инициаль-

ного. Среди 22 парных образцов Т-ОЛЛ таких случаев не было. Таким образом, в дальнейший анализ были включены только пациенты с подтвержденным рецидивом основного заболевания. В итоге были проанализированы парные данные (инициальные и при повторном обнаружении опухолевых клеток) 212 пациентов с В-линейным ОЛЛ и 22 пациентов с Т-ОЛЛ.

Рецидивы В-линейного острого лимфобластного лейкоза

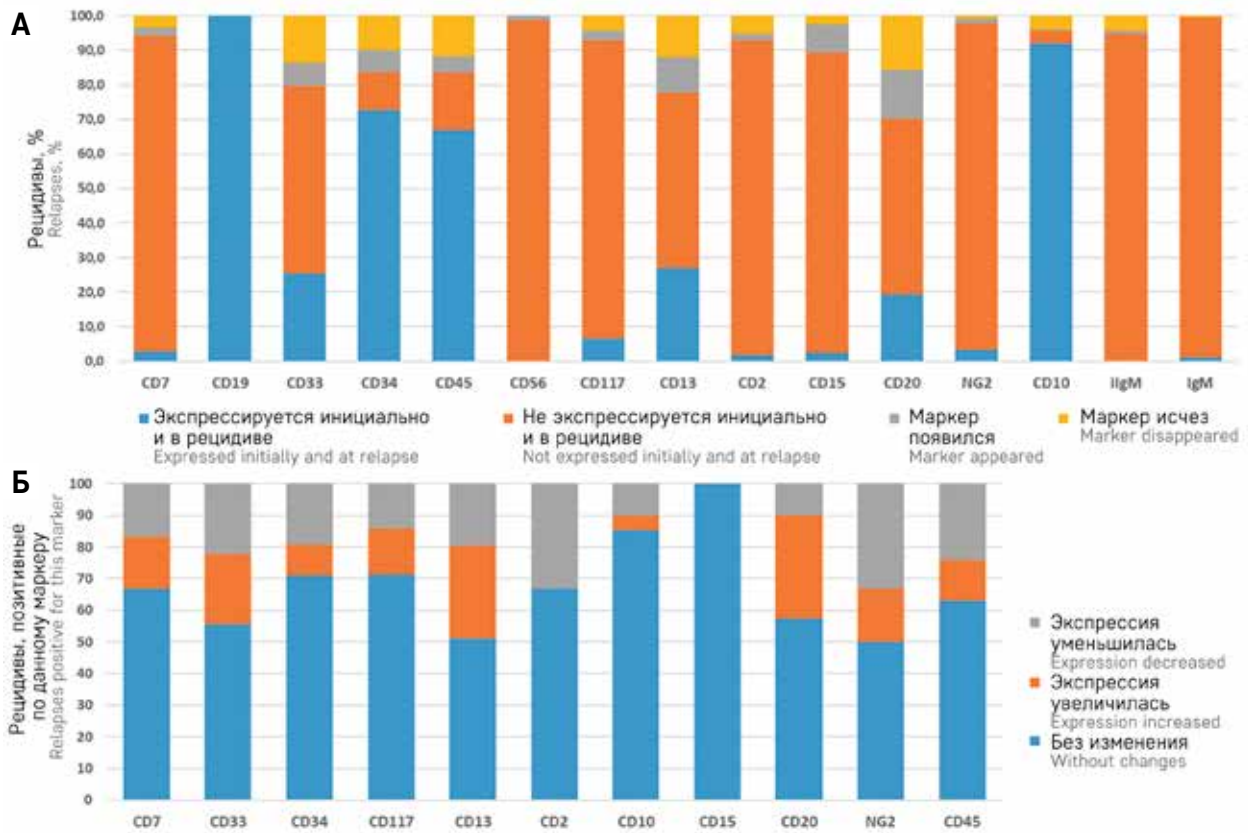
В подавляющем большинстве случаев при рецидиве В-линейного ОЛЛ иммунофенотип оставался неизменным в рамках определения позитивности/негативности по экспрессии того или иного антигена (*рисунок 1А*). Наиболее вариабельными были маркеры CD33, CD34, CD45, CD13, CD20. Однако и они значимо меняли уровень экспрессии не более чем в 30% случаев. Коэкспрессирующиеся миелоидные антигены, такие как CD33 и CD13, преимущественно в рецидиве исчезали, также в основном уменьшалась экспрессия CD45, CD34. Т-линейные маркеры, выявляемые при диагностике В-линейного ОЛЛ, появлялись и исчезали в рецидиве заболевания примерно в равных процентах случаев.

Необходимо отметить, что диапазон значений, при которых популяция считается позитивной, относительно большой – от 20 до 100% клеток, и изменения экспрессии внутри зоны позитивности также могут быть значительными. Была проведена градация позитивности, и этот диапазон был условно разделен на три группы: ярко-позитивная (75–100% клеток несут исследуемый маркер), позитивная (50–74%) и слабо позитивная (20–49%) экспрессия. Был проведен анализ изменения экспрессии внутри позитивной группы (*рисунок 1Б*). Значимыми считались изменения экспрессии маркера, переводящие его из одной группы позитивности в другую. Было показано, что в 37% случаев экспрессия CD45 меняется внутри группы позитивности, преимущественно уменьшаясь. Такая же тенденция наблюдается для маркеров CD10, CD2 и NG2. Экспрессия CD34 увеличивалась и уменьшалась примерно в равном числе случаев, как и CD7, CD33, CD117, а экспрессия CD13 чаще увеличивалась, чем уменьшалась (*рисунок 1Б*).

При появлении или исчезновении маркеров, определяющих подгруппу ОЛЛ согласно принятой классификации, она должна быть изменена. В случае В-линейного ОЛЛ это касается маркера CD10 и поверхностной/внутриклеточной экспрессии IgM/

Рисунок 1
Изменение экспрессии исследованных антигенов при рецидиве В-линейного ОЛЛ
А – изменение экспрессии антигенов относительно границ позитивности/негативности; Б – изменение процента позитивных клеток при сохранении позитивности по каждому конкретному антигену. Пояснение в тексте

Figure 1
Changes in the expression of the examined antigens at B-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL) relapse
A – changes in antigen expression regarding positivity/negativity thresholds; Б – changes in the percentage of positive cells with positivity being retained for each antigen. Detailed explanations are given in the text



kappa/lambda при сохранении классификационных маркеров линейности В-линейного ОЛЛ (CD19, CD22, iCD79a). Примеры изменения экспрессии классификационных и неклассификационных антигенов при рецидиве В-линейного ОЛЛ представлены на *рисунке 2*.

Среди 212 описанных рецидивов В-линейного ОЛЛ в 21 (9,9%) случае изменение иммунофенотипа приводило к необходимости смены подтипа при формировании заключения при диагностике рецидива. Самым частым вариантом смены классификационной группы (43% случаев) при утрате или снижении экспрессии (до менее 10%) внутриклеточного IgM было изменение варианта BIII на BII. Второй по частоте являлась смена BII на BI (38%) в связи с утратой или снижением экспрессии CD10 на поверхности опухолевых клеток. Редкими событиями являлись утрата поверхностного IgM при BIV-ОЛЛ и нарастание CD10 при BI-ОЛЛ, что меняло подтип на BII (*рисунок 3А*).

Общая тенденция изменения иммунофенотипа в рецидивах В-линейного ОЛЛ со сменой подтипа аналогична рецидивам в целом (*рисунок 3Б*). В подавляющем большинстве случаев экспрессия различных маркеров оставалась неизменной, включая линейный маркер CD19. Коэкспрессирующиеся миелоидные маркеры CD13 и CD33 в рецидиве исчезали у 3 (16%) и 4 (19%) пациентов соответственно. Другие коэкспрессирующиеся молекулы, такие как CD7, CD15, CD117, NG2, значимо менялись лишь в единичных случаях. У 4 пациентов значимо изменялись только классификационные маркеры, остальные оставались неизменными в границах позитивности.

Экспрессия CD45 варьировала в 28% случаев, данный маркер исчезал в рецидиве в 6 раз чаще, чем появлялся. Медиана количества CD45-позитивных клеток при рецидиве В-линейного ОЛЛ со сменой подтипа уменьшалась, она отличалась в 2 раза (91% против 45%; $p = 0{,}026$). CD20, один из «зрелых» В-линейных маркеров, примерно с равной частотой появлялся и исчезал в рецидиве.

Таким образом, группа пациентов, у которых в рецидиве изменился подтип В-линейного ОЛЛ, не отличалась от общей группы рецидивов. Эти изменения носили формальный классификационный характер, отражающий лишь изменения экспрессии классификационных маркеров и не являлись показателем изменения биологии опухоли.

Рецидивы Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза

Были проанализированы данные иммунофенотипирования при инициальной диагностике и в рецидиве у 22 пациентов с Т-ОЛЛ. Из них у 7 (31,8%) пациентов

Рисунок 2
Примеры изменения экспрессии классификационных (А) и неклассификационных (Б) антигенов при рецидиве В-линейного ОЛЛ

Figure 2
Examples of changes in the expression of subtype-specific antigens (A) and non-subtype specific antigens (Б) at B-lineage ALL relapse

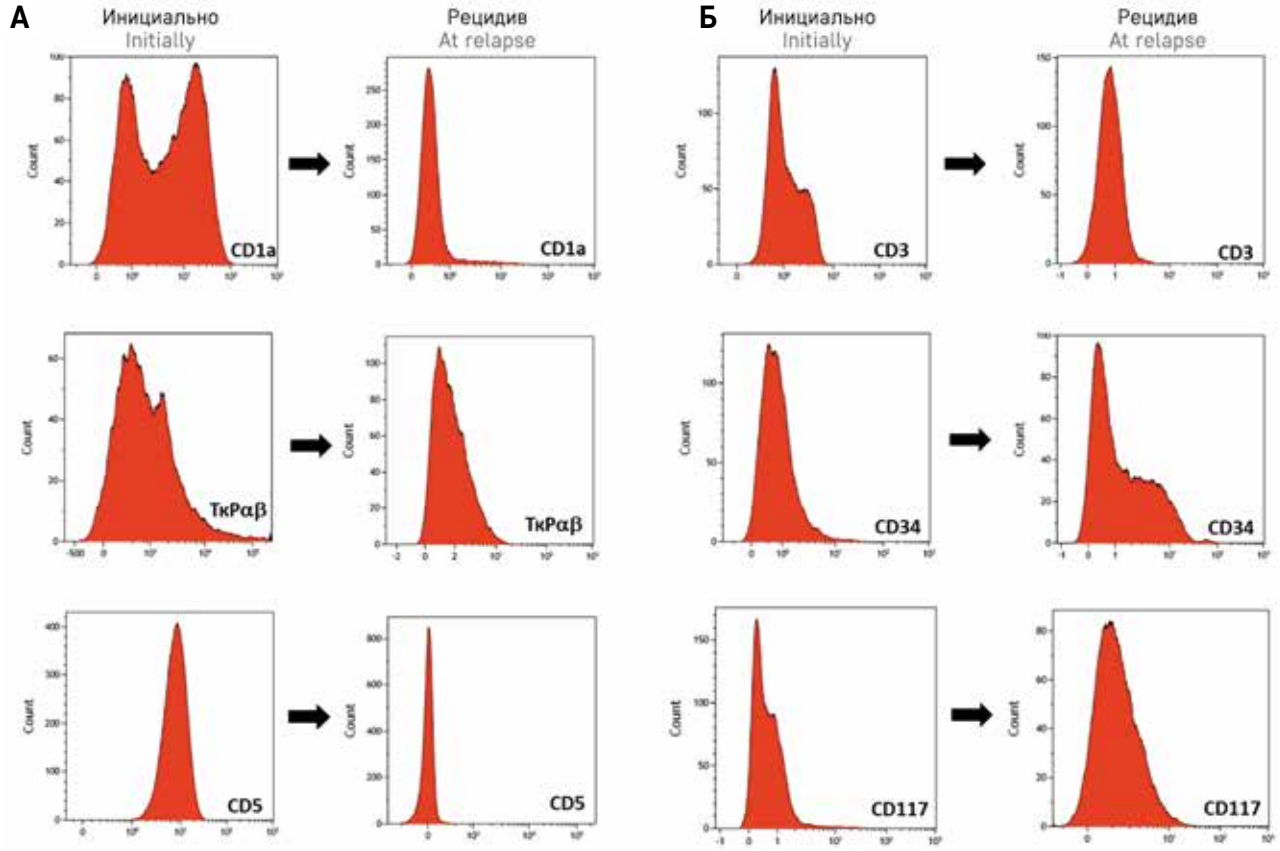
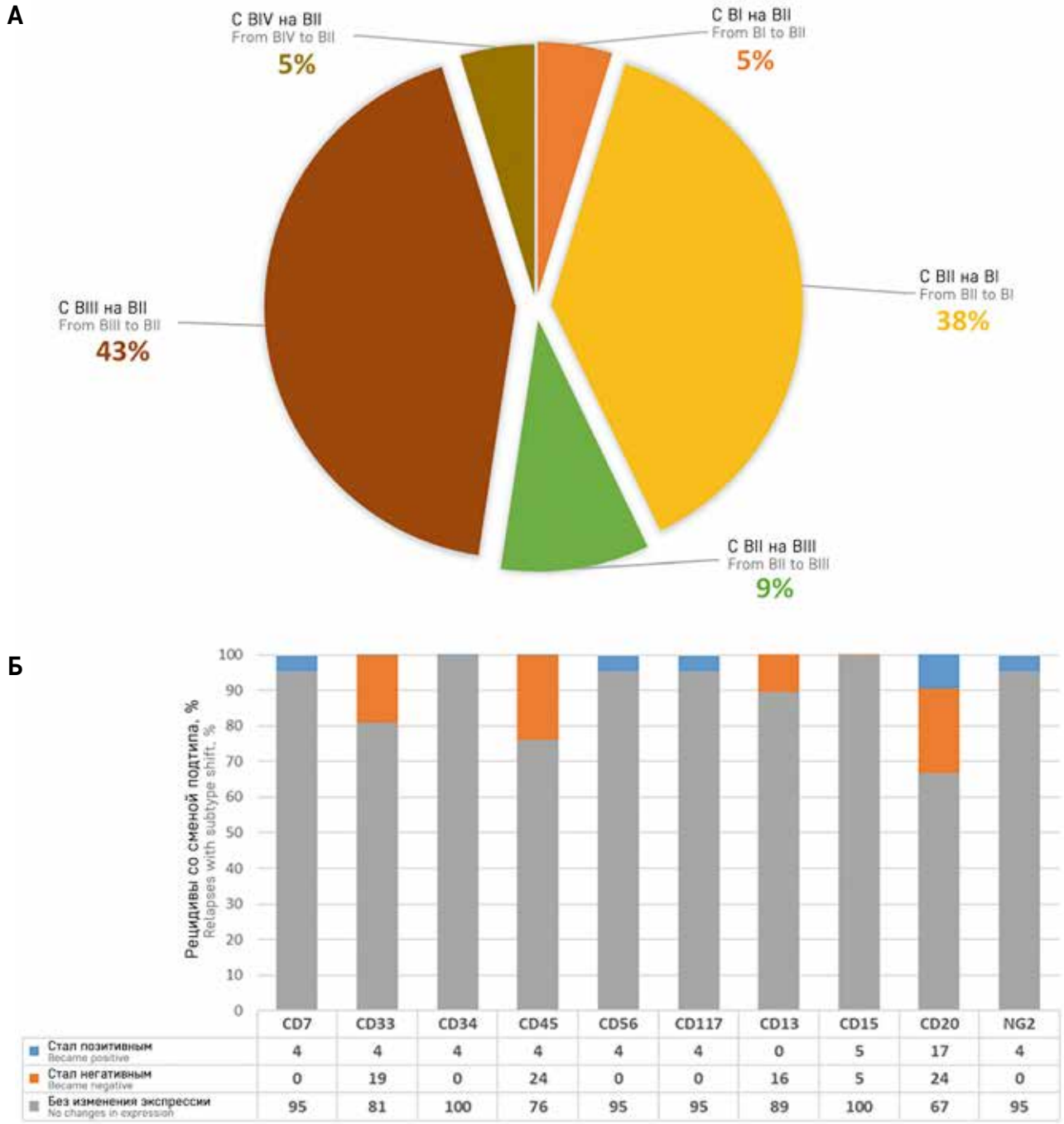


Рисунок 3
Изменения иммунофенотипического варианта при рецидиве В-линейного ОЛЛ (n = 21)
А – частота разных вариантов изменения иммунофенотипического подтипа В-линейного ОЛЛ; Б – изменение экспрессии неклассификационных антигенов при рецидивах со сменой иммунофенотипического варианта ОЛЛ

Figure 3
Immunophenotypic shifts in patients with B-lineage ALL at relapse (n = 21)
A – the frequency of different immunophenotypic subtype changes of B-lineage ALL; Б – changes in the expression of non-subtype specific antigens in ALL relapses with immunophenotypic shift

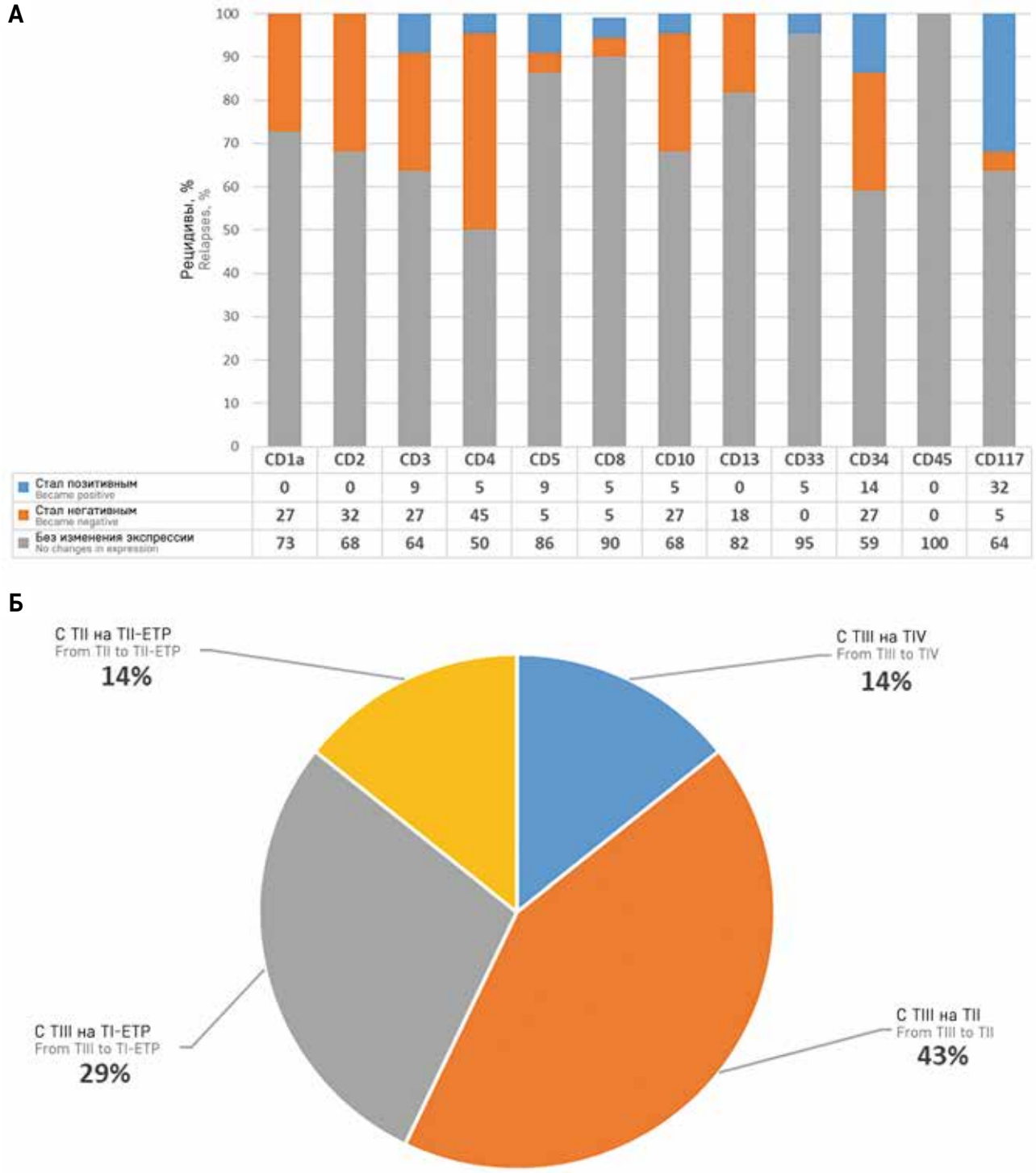


в рецидиве изменилась экспрессия классификационных маркеров, что привело к смене подтипа ОЛЛ (*рисунок 4А*).

В отличие от В-линейного ОЛЛ экспрессия CD45 в рецидивах Т-ОЛЛ всегда была неизменной. Наиболее стабильно экспрессирующимися маркерами также были CD33 (95%), CD8 (90%) и CD5 (86%), а наиболее вариабельными – CD4 (50%), CD34 (32%), а также CD3 и CD117 (по 36%). В случаях изменения экспрессии CD5 примерно в 2 раза чаще появлялся, чем исчезал. В рецидивах Т-ОЛЛ некоторые маркеры (CD1a, CD2, CD13) только исчезали, но ни в одном случае не появлялись. Также многие маркеры, в том числе классификационные, преимущественно снижались и лишь CD117 появлялся в рецидиве существенно чаще, чем исчезал (32% против 5%). Экспрессия CD34, как при В-линейном ОЛЛ, в основном исчезала в рецидиве. Такая особенность изменения иммунофено-

Рисунок 4
Изменение экспрессии исследованных антигенов при рецидиве Т-ОЛЛ
А – изменение экспрессии антигенов относительно границ позитивности/негативности; Б – частота разных вариантов изменения иммунофенотипического подтипа Т-ОЛЛ. Пояснение в тексте

Figure 4
Changes in the expression of the examined antigens at T-lineage ALL (T-ALL) relapse
A – changes in antigen expression regarding positivity/negativity thresholds; Б – the frequency of different immunophenotypic changes of T-ALL. Detailed explanations are given in the text. ETP – early T-cell precursor



	CD1a	CD2	CD3	CD4	CD5	CD8	CD10	CD13	CD33	CD34	CD45	CD117
Стал позитивным / Became positive	0	0	9	5	9	5	5	0	5	14	0	32
Стал негативным / Became negative	27	32	27	45	5	5	27	18	0	27	0	5
Без изменения экспрессии / No changes in expression	73	68	64	50	86	90	68	82	95	59	100	64

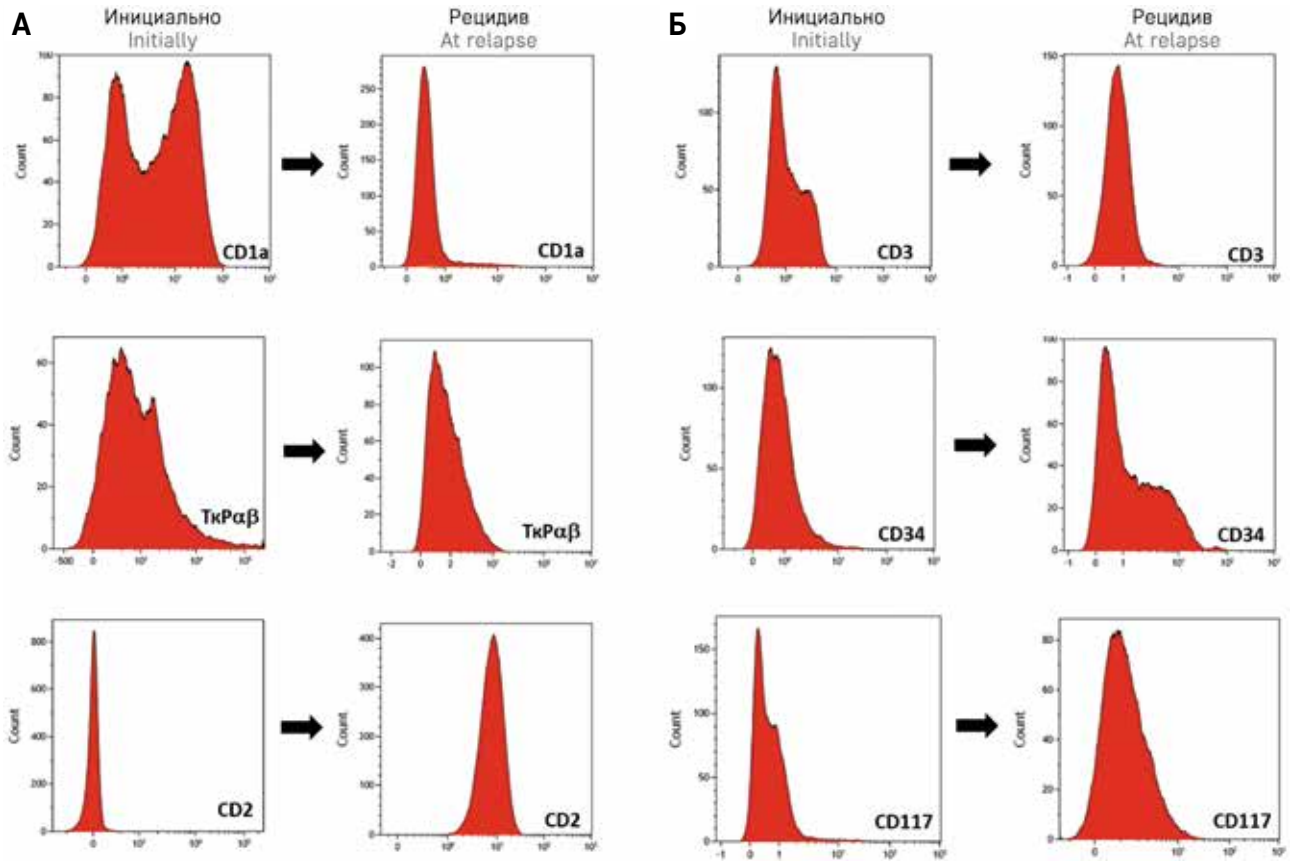
типа приводила к тому, что примерно в трети случаев рецидивов Т-ОЛЛ происходила формальная смена подтипа (*рисунок 4Б*).

Примеры изменения экспрессии классификационных и неклассификационных антигенов при рецидиве Т-ОЛЛ показаны на *рисунке 5*.

В 6 из 7 случаев смена подтипа происходила за счет утраты CD1a, который определяет TIII-ОЛЛ. Самым частым вариантом была смена TIII на TII, которая определялась лишь утратой CD1a при отсутствии ТкР. В 1 случае TIII трансформировался в TIV за счет исчезновения экспрессии CD1a

Рисунок 5
Примеры изменения экспрессии классификационных (А) и неклассификационных (Б) антигенов при рецидиве Т-ОЛЛ

Figure 5
Examples of changes in the expression of subtype-specific antigens (А) and non-subtype specific antigens (Б) at T-ALL relapse



и сохранения ТкР. При этом остальные классификационные маркеры остались без изменений, но исчез CD4. Интересным наблюдением является случай изменения подтипа с TIII на TI-ETP (ранние Т-клеточные предшественники). При инициальной диагностике обращали на себя внимание довольно низкая экспрессия CD1a (28%) и отсутствие CD2 и CD8. В рецидиве иммунофенотип опухолевых клеток претерпел радикальные изменения, не только утратив CD1a, CD5 и существенно снизив экспрессию CD45 и iCD3, но и приобретя целый ряд таких маркеров, как CD19, CD33, CD34, HLA-DR, iCD79a, что в итоге привело к указанной смене подтипа.

Как и при В-линейном ОЛЛ, общий набор изменений антигенного профиля не отличался существенно от рецидивов без смены подтипа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения в иммунофенотипе опухолевых клеток в рецидиве ОЛЛ были описаны относительно давно. Так, C. Guglielmi и соавт. в 1997 г. [7] обнаружили, что у 39 (38%) из 103 случаев В-линейного ОЛЛ наблюдались изменения фенотипа опухолевых клеток при первом рецидиве по сравнению с 20 (80%) из 25 случаев Т-ОЛЛ. При этом работ, посвященных изучению особенностей изменения иммунофенотипа ОЛЛ, ведущего к смене подтипа в рецидиве, крайне мало. Выполнены они, как правило, на небольших выборках пациентов, и результаты существенно различаются. Так, в работе M. Eveillard и соавт. были проанализированы парные образцы КМ (инициально и в рецидиве) от 15 пациентов с В-линейным ОЛЛ. Было показано, что у всех пациентов при рецидиве сохранялся принципиально тот же иммунофенотип без каких-либо изменений в классификации EGIL (3 BI, 8 BII, 4 BIII). Стабильными маркерами были CD58, CD44, CD200, CD81 и CD24 в отличие от CD19, CD22, CD123, CD304, CD24 и CD20, экспрессия которых изменилась у 27–67% пациентов [11]. В аналогичной работе по В-линейному ОЛЛ, также включающей 15 пациентов, были зафиксированы разнонаправленные изменения маркеров CD10, CD34, CD45 в 9 случаях (8 с рецидивами в КМ и 1 с рецидивом в центральной нервной системе). CD19 при этом оставался относительно стабильным [12]. Также об уменьшении экспрессии CD34 и CD10 в рецидиве В-линейного ОЛЛ сообщалось в работе A. Tomová и O. Babusíková [13], но эти данные не связывались с изменением подтипа.

В данной работе изменения иммунофенотипа, приводящие к необходимости смены подтипа, нами были выявлены в 10% рецидивов В-линейного ОЛЛ и в 32% рецидивов Т-ОЛЛ. Для В-линейного ОЛЛ наиболее характерным вариантом была смена экспрессии CD10. Также было выявлено достоверное снижение экспрессии CD45 в рецидивах В-линейного ОЛЛ со сменой подтипа, а также снижение CD34. В работе E.R. van Wering и соавт. [14], проведенной на 40 случаях детского рецидивирующего ОЛЛ (32 случая В-линейного ОЛЛ и 8 – Т-ОЛЛ), было отмечено, что изменение экспрессии CD10 (n = 5; 16%), приводящее к смене подтипа В-линейного ОЛЛ, происходило через 30 мес от первичной диагностики и более. Нами было исследовано 212 случаев рецидива В-линейного ОЛЛ, из них у 9 пациентов было выявлено значимое изменение CD10. Рецидив был диагностирован во временном диапазоне от 8 до 60 мес (медиана – 34 мес), из них у 4 пациентов рецидив диагностировался менее чем через 30 мес. У пациентов с изменением подгруппы без сдвига CD10 (n = 12) медиана рецидива составила 39 мес. При этом медиана всех исследованных рецидивов В-линейного ОЛЛ (n = 212) составила 34 мес, что свидетельствует об отсутствии какой-либо специфики сроков рецидивирования для пациентов с изменением подтипа ОЛЛ вне зависимости от особенностей этого изменения. Это согласуется с суммарными данными 12 клинических исследований, в которых было показано, что медиана времени до рецидива В-линейного ОЛЛ составляет 34,6 мес [15]. Таким образом, смена подтипа В-линейного ОЛЛ не связана напрямую со временем до наступления рецидива. Для Т-ОЛЛ медиана времени до наступления рецидива в группах без смены подтипа и со сменой составила 17,5 и 13,8 мес соответственно.

Изменение подгруппы ОЛЛ в рецидиве в первую очередь носит формальный, классификационный характер. Наличие границы позитивности популяции опухолевых клеток по определенным маркерам всегда приводит к сложностям в ситуациях, когда значимые для классификации маркеры экспрессируются в количествах, близких к пограничным значениям. При смене формальных признаков природа опухолевых клеток остается неизменной, меняется лишь соотношение классификационных маркеров, приводящее к смене подтипа. При этом зачастую при инициальной диагностике одновременно идентифицируются маркеры, характеризующие разные подтипы (например, CD1a и TкR), но в инициальном исследовании формальную границу позитивности преодолел один маркер, а в рецидиве – другой. Это приводит к необходимости смены подтипа в описании иммунофенотипа опухолевых клеток в рецидиве.

Таким образом, рецидивы ОЛЛ со сменой подтипа не имеют достоверных отличий от обычных рецидивов ни по изменчивости иммунофенотипа, ни по времени возникновения, ни по биологии опухолевых клеток. В первую очередь они связаны с особенностями классификации подгрупп ОЛЛ и установленными границами позитивности. Тем более следует отличать рецидивы ОЛЛ со сменой подтипа внутри одной линии дифференцировки от рецидивов со сменой линейной дифференцировки опухолевых клеток, сопровождающиеся гораздо более существенными изменениями иммунофенотипа [16–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что экспрессия большинства антигенов, исследуемых при иммунофенотипировании ОЛЛ, может подвергаться существенным изменениям при развитии рецидива опухоли. За счет изменения экспрессии классификационных маркеров каждый десятый рецидив В-линейного ОЛЛ и каждый третий рецидив Т-ОЛЛ сопровождаются изменением иммунофенотипического подтипа ОЛЛ. При этом данные изменения носят строго формальный характер, не являясь отражением существенных биологических изменений биологии опухоли. С одной стороны, подобная вариабельность антигенного профиля не должна осложнять интерпретацию цитометрических данных при диагностике рецидивов ОЛЛ, а с другой – она определяет необходимость проведения полного развернутого иммунофенотипирования клеток КМ в рецидиве.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.А. Дёмина: концепция исследования, анализ данных, написание статьи;

А.А. Семченкова, Е.В. Михайлова, А.Н. Дагестани: анализ данных, редактирование статьи;

Е.А. Зеркаленкова: цитогенетические и молекулярно-генетические данные, редактирование статьи;

Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский: администрирование проекта, клинические данные, редактирование статьи;

А.М. Попов: концепция исследования, администрирование проекта, анализ данных, написание статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

I.A. Demina: study conception, data analysis, manuscript writing;

A.A. Semchenkova, E.V. Mikhailova, A.N. Daghestani: data analysis, manuscript editing;

E.A. Zerkalenkova: cytogenetic and molecular genetic data, manuscript editing;

Yu.V. Rumyantseva, A.I. Karachunskiy: project administration, clinical data, manuscript editing;

A.M. Popov: study conception, project administration, data analysis, manuscript writing.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, авторами представлена деперсонифицированная информация, в связи с чем одобрения этического комитета не требовалось.

ETHICS REVIEW

Ethical approval was not required for this retrospective study, as only anonymized patient data were used.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Данное исследование проведено при финансовой поддержке благотворительного фонда «Подари жизнь».
FUNDING
This study was financially supported by the Podari Zhizn Charity Foundation.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTEREST
The authors confirm that there is no conflict of interest to declare.

ORCID
I.A. Demina: https://orcid.org/0000-0002-4317-2094
A.A. Semchenkova: https://orcid.org/0000-0002-7082-1694
E.M. Mikhailova: https://orcid.org/0000-0002-3450-0498
A.N. Daghestani: https://orcid.org/0009-0004-4303-1250
E.A. Zerkalenkova: https://orcid.org/0000-0001-9634-5828
Yu.V. Rumyantseva: https://orcid.org/0000-0001-9670-3728
A.I. Karachunskiy: https://orcid.org/0000-0002-9300-198X
A.M. Popov: https://orcid.org/0000-0002-0889-6986

Литература / References

1. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 2015;373(16):1541–52.
2. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013;381(9881):1943–55.
3. Harned T.M., Gaynon P.S. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: Current status and future opportunities. Curr Oncol Rep 2008;10(6):453–8.
4. McMahon C.M., Luger S.M. Relapsed T cell ALL: current approaches and new directions. Curr Hematol Malig Rep 2019;14(2):83–93.
5. Buchmann S., Schrappe M., Baruchel A., Biondi A., Borowitz M.J., Campbell M. et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. Blood 2022;139(12):1785–93.
6. Borowitz M.J., Pullen D.J., Winick N., Martin P.L., Bowman W.P., Camitta B. Comparison of diagnostic and relapse flow cytometry phenotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: implications for residual disease detection: a report from the children's oncology group. Cytometry B Clin Cytom 2005;68(1):18–24.
7. Guglielmi C., Cordone I., Boecklin F., Masi S., Valentini T., Vegna M.L. et al. Immunophenotype of adult and childhood acute lymphoblastic leukemia: changes at first relapse and clinico-prognostic implications. Leukemia 1997;11(9):1501–7.
8. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023;22(1):165–77. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A. et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023;22(1):165–77. (In Russ.)].
9. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A. 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.
10. Dworzak M.N., Buldini B., Gaipa G., Ratei R., Hrusak O., Luria D. et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cytometry B Clin Cytom 2018;94(1):82–93.
11. Eveillard M., Garand R., Robillard N., Wuilleme S., Thomas C., Strullu M. et al. Paired immunophenotype comparison of diagnosis and relapse samples in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood 2013;122:4954.
12. Liu Y.-r., Fu J.-y., Cheng Y.-f., Zhang L.-p., Li L.-d., Wang H. et al. [Comparison of the immunophenotype of patients with B lineage acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and relapse]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2006;27:335–8.
13. Tomová A., Babusíková O. Shifts in expression of immunological cell markers in relapsed acute leukemia. Neoplasma 2001;48:164–8.
14. van Wering E.R., Beishuizen A., Roeffen E.T., van der Linden-Schrever B.E., Verhoeven M.A., Hählen K. et al. Immunophenotypic changes between diagnosis and relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1995;9(9):1523–33.
15. Rheingold S.R., Bhojwani D., Ji L., Xu X., Devidas M., Kairalla J.A. et al. Determinants of survival after first relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia 2024;38(11):2382–94.
16. Semchenkova A., Mikhailova E., Komkov A., Gaskova M., Abasov R., Matveev E. et al. Lineage conversion in pediatric B-cell precursor acute leukemia under blinatumomab therapy. Int J Mol Sci 2022;23(7):4019.
17. Silbert S.K., Rankin A.W., Hoang C.N., Semchenkova A., Myers R.M., Zerkalenkova E.P. et al. Project EVOLVE: an international analysis of postimmunotherapy lineage switch, an emergent form of relapse in leukemia. Blood 2025;146(4):437–55.
18. Demina I., Dagestani A., Borkovskaia A., Semchenkova A., Soldatkina O., Kashpor S. et al. Immunophenotypic but not genetic changes reclassify the majority of relapsed/refractory pediatric cases of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Int J Mol Sci 2024;25(11):5610.