

Д.Ф. Глузман
Л.М. Склярченко
Т.С. Иванивская
С.В. Коваль
Н.К. Родионова
Н.И. Украинская
Л.Ю. Полудненко
А. Джалилов

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ: ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА

Представлены обобщенные данные о патогенетических механизмах развития и принципах современной лабораторной диагностики хронического лимфолейкоза. Проанализированы корреляции между наличием определенных иммуноцитохимических маркеров и генетических aberrаций и прогнозом заболевания.

Ключевые слова:

хронический лимфолейкоз,
система стадирования,
иммуноцитохимические
маркеры, прогноз заболевания.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — наиболее частая форма лейкозов (24%), встречающихся в странах Европы и Северной Америки. На долю ХЛЛ приходится 11% всех форм опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [1]. Заболеваемость ХЛЛ в США, по данным Национального института рака, составляет 3,5 на 100 000 населения (5,0 — у мужчин и 2,5 — у женщин) [2]. ХЛЛ диагностируют преимущественно у лиц зрелого и пожилого возраста. Средний возраст мужчин в момент выявления заболевания — 70 лет, женщин — 74 года. ХЛЛ редко выявляют у лиц младше 50 лет и практически не диагностируют в юношеском и детском возрасте. Установлена семейная предрасположенность к развитию заболевания. Частота ХЛЛ и других опухолей лимфоидной ткани у ближайших родственников больных в 3 раза выше, чем у населения в целом [3]. Не существует прямых доказательств связи ХЛЛ с действием неблагоприятных факторов окружающей среды (за исключением применяющихся в сельском хозяйстве пестицидов и гербицидов). В немногих публикациях указывают на повышенный риск развития ХЛЛ у работающих с органическими растворителями, у занятых в производстве нефтепродуктов и резиновых изделий [4]. Ранее отрицалась роль ионизирующей радиации в возникновении ХЛЛ, но после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (особенно в последние годы) изучению этого вопроса уделяется повышенное внимание [4–6]. Нельзя считать убедительными результаты исследований, авторы которых пытались установить связь между аутоиммунными процессами, перенесенными инфекционными заболеваниями и ХЛЛ [3].

В последних классификациях ВОЗ (2001, 2008) опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ХЛЛ

на основе идентичности цитоморфологических признаков, данных гистологического изучения биоптатов, иммунофенотипа и результатов молекулярно-генетического анализа объединен с лимфомой из малых лимфоцитов и рассматривается как одна нозологическая форма.

Диагностические критерии ХЛЛ включают инфильтрацию костного мозга (КМ) популяцией CD5-положительных В-лимфоцитов и наличие в периферической крови (ПК) лимфоцитоза (не менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$ моноклональных В-клеток) на протяжении ≥ 3 мес [7, 8]. Диагноз лимфомы из малых лимфоцитов устанавливают при отсутствии субстратных (лейкемических) лимфоидных клеток в ПК при наличии характерных для ХЛЛ гистоморфологических и иммунофенотипических признаков [8]. Как показывает наш опыт, у таких больных при цитологическом исследовании стернального пунктата в мазках КМ не выявляют очаговые или очагово-диффузные инфильтраты из лимфоидных клеток.

Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ). В последнее время повышенное внимание исследователей сосредоточено на МВЛ — состоянии, которое может предшествовать развитию ХЛЛ [9, 10]. МВЛ возникает у 5% здоровых лиц в возрасте старше 50 лет при отсутствии гиперплазии лимфатических узлов (ЛУ) и спленомегалии и характеризуется более низким уровнем клональных В-лимфоцитов ($< 5 \cdot 10^9/\text{л}$). МВЛ, при котором клетки имеют сходный с ХЛЛ иммунофенотип и хромосомные аномалии, на протяжении многих лет может существовать самостоятельно или прогрессировать в ХЛЛ или другие В-клеточные лимфопролиферативные заболевания. Существует тесная корреляция между возрастом, МВЛ и старением иммунной системы, которое может быть связано с рядом

персистирующих инфекций (таких как гепатит С) или с повышенной реакцией на аутоантигены.

Патофизиологические механизмы развития ХЛЛ остаются окончательно невыясненными. До сих пор не создана экспериментальная модель ХЛЛ. Клеточные линии, полученные при попытках культивирования *in vitro* клеток больных В-ХЛЛ, в большинстве случаев оказались клеточными элементами лимфомы из клеток мантийной зоны или В-лимфобластоидными линиями, образовавшимися из содержащихся в виде примесей нормальных лимфоцитов [11]. Возникающий у трансгенных мышей CD5-положительный В-клеточный лимфолиферативный процесс может рассматриваться в качестве модели агрессивного ХЛЛ, а не наиболее частых вяло протекающих форм заболевания [12].

В настоящее время изучение патогенеза ХЛЛ сосредоточено на исследовании внутриклеточного синтеза компонентов В-клеточного рецептора, баланса между пролиферативной активностью лимфоидных клеток и апоптозом, аномалиями, выявленными при цитогенетических исследованиях интерфазных ядер, роли стимулирующих и ростовых сигналов, связанных с микроокружением клеток ХЛЛ [1].

Сегодня в связи с применением новых достаточно эффективных терапевтических средств важное значение приобретает дифференциальная диагностика ХЛЛ и ряда других форм хронических лимфолиферативных заболеваний (таких как В-пролимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз), лимфом в фазе лейкоемизации (фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома маргинальной зоны селезенки и т.д.). Подобная диагностика основывается на использовании цитоморфологических и цитохимических методов и иммунофенотипирования. В ряде случаев с этой целью могут быть дополнительно применены методы кариотипирования и молекулярно-генетического анализа (FISH, CGA и др.).

Клинико-гематологические признаки ХЛЛ. ХЛЛ имеет крайне вариабельные клинические признаки, обусловленные инфильтрацией КМ и других органов лейкоэмическими клетками, наличием лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии. Нередко у больных отмечают поражения кожи, органов желудочно-кишечного тракта, легких, почек, центральной нервной системы [13, 14]. Иногда диагноз ХЛЛ устанавливают у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб, при выполнении общего анализа крови в ходе планового обследования по поводу других заболеваний или во время диспансеризации.

Абсолютное количество лейкоцитов в ПК больных ХЛЛ колеблется в широких пределах, иногда достигая $150\text{--}400 \cdot 10^9/\text{л}$. В последнее время в нашу лабораторию больные из Киева и областей Украины поступают достаточно рано — при количестве лейкоцитов в ПК $12\text{--}16 \cdot 10^9/\text{л}$ и относительном

содержании лимфоцитов в лейкограмме 55–65%. При этом количество эритроцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина могут оставаться в пределах нормы или быть меньше. В момент установления диагноза признаки анемии и тромбоцитопении отмечают у 30% пациентов.

В мазках ПК больных ХЛЛ при микроскопическом исследовании определяют мономорфную популяцию клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и цитоморфологическими признаками малых лимфоцитов. Наряду с преобладающим большинством клеток типа малых лимфоцитов в лейкограмме могут выявлять пролимфоциты, содержание которых при классическом ХЛЛ не превышает 10%. Нередко в мазках крови больных ХЛЛ регистрируют так называемые клетки лейколиза (тени Боткина — Гумпрехта). Их появление обусловлено хрупкостью мембран лейкоэмических клеток, связанной с особенностями структуры одного из белков цитоскелета (виментина), что приводит к разрушению клеток при приготовлении мазков.

КМ при ХЛЛ, по данным цитологического исследования, обычно гиперклеточный. Заключение о характере патологического процесса при изучении мазков из пунктатов КМ следует давать с известной долей осторожности, так как при этом могут быть выявлены клетки из очаговых лимфоидных инфильтратов, отмеченных в норме и при ряде заболеваний, которые по цитоморфологическим признакам не отличаются от клеток при ХЛЛ. В связи с этим наряду с исследованием пунктатов у больных ХЛЛ рекомендуется проводить гистологическое изучение трепанобиоптатов КМ. По результатам изучения гистологических срезов выделяют следующие типы инфильтрации КМ лимфоидными клетками при ХЛЛ: нодулярный (очаговый), интерстициальный, смешанный (нодулярный и интерстициальный) и диффузный. Характер поражения КМ коррелирует с клинической стадией заболевания и выживаемостью больных.

Клинические стадии заболевания. Наиболее широкое применение при определении клинической стадии ХЛЛ приобрели системы стадирования, предложенные К. R. Rai и соавторами [15] и J. L. Binet и соавторами [16]. Первая используется преимущественно в США, вторая получила распространение в Европе. В основе обеих систем лежит единый принцип — учет массы опухоли (количество лимфоцитов, степень увеличения ЛУ, селезенки, печени, выраженность угнетения различных ростков гемопоэза). Выделяемые в соответствии с предложенными критериями стадии ХЛЛ имеют прогностическое значение, коррелируют со средней продолжительностью жизни больных и используются при оценке результатов лечения (табл. 1, 2).

Таблица 1

Система стадирования ХЛЛ по Rai [15]

Стадия заболевания	Клинико-лабораторные признаки	Прогноз	Медиана выживаемости, мес
0	Только лимфоцитоз в ПК и КМ	Благоприятный	> 150
I	Лимфоцитоз и лимфаденопатия	Промежуточный	101
II	Лимфоцитоз и гепатомегалия, спленомегалия или наличие гепато- и спленомегалии одновременно; +/- лимфаденопатия	Промежуточный	> 71
III	Лимфоцитоз и анемия (гемоглобин < 110 г/л); +/- лимфаденопатия; спленомегалия, гепатомегалия	Плохой	19
IV	Лимфоцитоз и тромбоцитопения (тромбоцитов < 100 · 10 ⁹ /л); +/- анемия (гемоглобин < 110 г/л); органо-мегалия	Плохой	19

Таблица 2

Система стадирования ХЛЛ по Binet [16]

Стадия заболевания	Клинико-лабораторные признаки	Медиана выживаемости, мес
A	Лимфоцитоз в ПК и КМ; менее 3 зон с клиническими признаками поражения (одно- и двухстороннее увеличение шейных, подмышечных, паховых ЛУ, селезенки, печени); отсутствие анемии (гемоглобин ≥ 110 г/л) и тромбоцитопении (тромбоцитов ≥ 100 · 10 ⁹ /л)	> 120
B	Лимфоцитоз в ПК и КМ; вовлечение в процесс 3 и более зон (областей); отсутствие анемии (гемоглобин ≥ 110 г/л) и тромбоцитопении (тромбоцитов ≥ 100 · 10 ⁹ /л)	61
C	Содержание гемоглобина < 110 г/л у мужчин и < 100 г/л у женщин; содержание тромбоцитов < 100 · 10 ⁹ /л или наличие анемии и тромбоцитопении одновременно (независимо от количества зон с признаками поражения)	32

Иммунофенотип лейкоэмических клеток. На поверхностных мембранах клеток ПК и КМ при ХЛЛ отмечают экспрессию ассоциированных с В-лимфоцитами антигенов CD19, CD20, CD79a [17]. Экспрессия CD20 выражена слабее по сравнению с таковой на нормальных В-клетках. На поверхностных мембранах лейкоэмических клеток, как правило, выявляют IgM, реже — IgM и IgD, исключительно редко — IgD. Реакции при выявлении поверхностных иммуноглобулинов при ХЛЛ выражены слабее, чем на нормальных В-лимфоцитах крови. На мембранах клеток циркулирующей в крови моноклональной популяции определяется только один тип легких цепей иммуноглобулинов — κ или λ . В части случаев ХЛЛ тяжелые и легкие цепи иммуноглобулинов того же класса (подтипа) могут выявляться и в цитоплазме клеток.

У большинства больных ХЛЛ определяется маркер активированных В-клеток — антиген CD23. Важным иммунофенотипическим признаком В-клеток при ХЛЛ является экспрессия на поверхностных мембранах антигена CD5, обычно экспрессирующегося на Т-клетках и считающегося их

специфическим маркером. Однако установлено, что и в норме небольшая часть циркулирующих в крови В-лимфоцитов экспрессирует этот антиген [8]. Нормальный аналог CD5-положительных лимфоцитов, выявленных при ХЛЛ, отмечен в мантийной зоне ЛУ, в селезенке и ЛУ 20-недельного плода человека. Предполагают, что CD5-положительные В-клетки, количество которых в крови увеличивается также при таких заболеваниях, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, являются источником выработки аутоантител при осложняющих течение ХЛЛ аутоиммунной анемии и тромбоцитопении [18]. У 7–20% больных ХЛЛ на поверхностных мембранах клеток не выявляют экспрессию антигена CD5. У данной категории пациентов чаще отмечают более выраженную экспрессию тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов на поверхностных мембранах клеток и диагностируют изолированную спленомегалию. Клиническое течение и медиана выживаемости больных с данным подтипом заболевания практически не отличаются от таковых у обычных наблюдаемых.

На поверхностных мембранах клеток при ХЛЛ определяют экспрессию антигена CD43 и у некоторых больных более высокую, чем в норме, экспрессию белка *bcl-2* [19]. Положительную реакцию при иммуноцитохимическом выявлении антигена CD38 у больных ХЛЛ отмечают при отсутствии мутаций генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV) [20]. Одновременное определение экспрессии антигена CD23 и циклина D1 используют в дифференциальной диагностике ХЛЛ и лимфомы из клеток мантийной зоны в фазе лейкоэмизации [8]. Однако клетки при ХЛЛ в некоторых случаях могут быть CD23-отрицательными, а при лимфомах из клеток мантийной зоны может проявляться экспрессия CD23. У больных ХЛЛ соответственно в 26,7 и 20% случаев отмечают экспрессию миеломоноцитарных антигенов CD11c и CD11b [18]. CD11c-положительные клетки чаще выявляют у больных ХЛЛ с коротким временем удвоения количества лимфоцитов в ПК (< 12 мес), а CD11b-положительные лимфоциты чаще регистрируют у больных с большим количеством вовлеченных в патологический процесс органов. Не исключено, что более агрессивное течение заболевания при наличии на поверхностных мембранах клеток CD11b обусловлено его функциями молекулы адгезии, участвующей в рециркуляции лимфоцитов. Почти у 50% больных ХЛЛ на лимфоидных клетках отмечают экспрессию активационного антигена CD25, считающегося маркером клеток при волосатоклеточном лейкозе [18]. Наличие CD25-положительных клеток ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Генетические аномалии. Гетерогенность клинических проявлений при ХЛЛ обусловлена различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов IgHV, определяемом на основе анали-

за полимеразной цепной реакции. Соматические мутации генов IgHV выявляют в лейкоэмических клетках 50–60% больных ХЛЛ и не обнаруживают у 40–50% пациентов. В первой группе больных, за исключением небольшой когорты пациентов с мутациями в сегменте VH3–21 генов иммуноглобулинов и дисфункцией p53, прогноз значительно лучше, чем во второй [21]. Отсутствие мутаций в генах IgHV ассоциируется с экспрессией антигена CD38, белка ZAP-70 и такими неблагоприятными в прогностическом плане аномалиями, как del(17p) и del(11q23) [22]. Медиана выживаемости в этой группе больных составила 5 лет и 5 мес, а пациенты с мутациями IgHV и отсутствием экспрессии на поверхностных мембранах CD38 и ZAP-70 были живы при наблюдении в течение 13 лет [22]. На основании результатов данного и подобных исследований [23, 24] предложено использовать иммуноцитохимическое определение антигена CD38 и белка ZAP-70 в качестве «суррогатных» прогностических маркеров.

При ХЛЛ, помимо упомянутых мутаций вариабельных участков иммуноглобулинов, выявляют также такие генетические аномалии, как трисомию 12, делецию 13q, 11q, 6q, делецию короткого плеча хромосомы 17 [25, 26]. Частота выявления хромосомных aberrаций при ХЛЛ в разных исследованиях различается в значительной степени, что обусловлено как методическими особенностями, так и тем, что в ряде работ не учитывали стадию болезни. Заметим, что в некоторых ранних цитогенетических исследованиях диагноз ХЛЛ не был верифицирован в достаточной мере на основе иммунофенотипирования. Результаты наиболее крупных исследований ХЛЛ, проведенных с использованием классических цитогенетических методов, показали, что клональные хромосомные aberrации имеются в наличии у 50% больных на ранних стадиях процесса и у 70% — на поздних [26]. Прогноз у больных ХЛЛ с нормальным кариотипом лучше, чем у пациентов, у которых выявляют те или иные цитогенетические аномалии. В прогностическом плане наличие одной aberrации более благоприятно, чем комплекса нарушений кариотипа.

Внедрение нового метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH), позволяющего исследовать интерфазные ядра, дало возможность уточнить частоту наиболее распространенных хромосомных аномалий при ХЛЛ [25]. Наиболее часто выявляли делецию длинного плеча хромосомы 13 (55%), охватывающую регионы 13q12 и 13q4. В регионе 13q14.3 располагается тумор-супрессорный ген ретинобластомы (*Rb-1*), кодирующий ядерный фосфопротеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. Следующими по частоте являются трисомия 12 (18%) и делеция 11 (16%). Реже выявляли 6q21 (9%) и 17p13 (7%). Трисомия 12 коррелирует с атипическими морфологическими вариантами ХЛЛ с повышен-

ным содержанием пролимфоцитов и aberrантным иммунофенотипом. Делецию 11q, как правило, отмечают у больных в более молодом возрасте, она ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. С неблагоприятным прогнозом ассоциируется делеция 17p13. В регионе 17p13.1 располагается тумор-супрессорный ген *p53*, непосредственно участвующий в индукции апоптоза при повреждении генома клеток. В табл. 3 и 4 представлены данные о частоте генетических аномалий у больных ХЛЛ при наличии и отсутствии мутации генов IgHV [27], выявляемых на разных стадиях заболевания [25].

Таблица 3
Генетические aberrации у больных ХЛЛ при наличии и отсутствии мутаций генов IgHV [27]

Аберрации	Мутации генов IgHV есть, %	Мутаций генов IgHV нет, %
Клональные aberrации	80	84
Делеция 13q	65	48
Изолированная делеция 13q	50	26
Трисомия 12	15	19
Делеция 11q	4	27
Делеция 17p	3	10
Делеция 17p и 11q	7	35

Таблица 4
Генетические aberrации, выявляемые на разных стадиях развития ХЛЛ [25]

Группы обследованных	Нормальный кариотип, %	Делеция 13q, %	Трисомия 12, %	Делеция 11q, %	Делеция 17p, %
Все больные ХЛЛ	18	55	18	16	7
Стадии болезни по Binet:					
A	53	72	51	25	23
B	30	20	34	50	41
C	17	8	15	25	36
Медиана выживаемости, мес	120	132	120	84	30

Критерии прогноза. Клиническое течение ХЛЛ, как указано выше, крайне вариабельно. У большинства больных отмечено длительное течение, при котором происходит постепенное накопление массы неопластических лимфоидных клеток. Осложнения возникают в результате развивающейся иммуносупрессии или цитопении. У некоторых же пациентов происходит быстрое прогрессирование процесса [13, 14].

Одним из важнейших факторов прогноза у больных считалась стадия заболевания, определяемая по системе Rai (0–IV) или Binet (A–C). Однако последние исследования [28] показали, что при этом во время установления диагноза, особенно на ранних стадиях, не удается точно прогнозировать клиническое течение заболевания у отдельных пациентов с ХЛЛ. До сих пор обсуждается вопрос о возможности использования в качестве реального прогностического фактора абсолютного количества лимфоцитов и времени удвоения массы лимфоцитов. Ранее установлено, что у больных ХЛЛ с содержанием лимфоцитов в крови $< 20 \cdot 10^9$ /л медиана вы-

живаемости составляет 8,6 года, а при абсолютном количестве лимфоцитов $> 40 \cdot 10^9/\text{л}$ — 3,7 года [29]. Более благоприятный прогноз отмечают у пациентов, у которых период удвоения количества лимфоцитов превышает 12 мес. Агрессивное течение процесса регистрируют у больных, у которых этот период составляет менее 12 мес [30].

Медиана выживаемости пациентов, у которых выявлены те или иные генетические аномалии, ниже продолжительности жизни лиц, у которых подобные нарушения не отмечены. Продолжительность жизни больных ХЛЛ с делецией 11q и делецией 17p меньше, чем при наличии делеции 13q и трисомии 12 [24].

К числу важных прогностических критериев, как уже отмечалось, относятся соматические гипермутации в подвергшихся реаранжировке вариабельных регионах генов IgHV. Более агрессивное течение заболевания фиксируют у больных, в клетках которых не выявляют признаков мутации генов IgHV [28]. Однако при выявлении подобных мутаций необходимо секвенирование ДНК. Этот непростой, требующий длительного времени для выполнения и дорогостоящий метод пока не нашел широкого применения. В этой связи, как уже упоминалось, предприняты попытки использования с прогностической целью «суррогатных» маркеров — антигена CD38 и белка ZAP-70.

Полезным в плане уточнения диагноза является определение в сыворотке крови больных ХЛЛ β_2 -микроглобулина ($\beta_2\text{M}$). Повышенный уровень $\beta_2\text{M}$ отмечали у пациентов с большой массой неопластических клеток и выраженной инфильтрацией лимфоцитами КМ [24]. Повышенный уровень сывороточной тимидилкиназы, определяемый радиологическим методом, и растворимого антигена CD23, выявляемые на ранней стадии ХЛЛ, указывают на возможность быстрого прогрессирования заболевания [24].

У небольшой части пациентов эволюция ХЛЛ сопровождается морфологической трансформацией и появлением большого количества клеток (10–55%) с признаками пролимфоцитов. При этом смешанно-клеточном варианте заболевания иммунофенотипические признаки лейкоэмических клеток такие же, как при классическом ХЛЛ, но прогноз более неблагоприятный.

У 2–8% пациентов с ХЛЛ в результате трансформации развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома (синдром Рихтера) [8]. Молекулярно-генетические нарушения, приводящие к развитию синдрома Рихтера, недостаточно изучены. В 50% случаев в трансформированных лимфоидных клетках при синдроме Рихтера выявляют мутации гена *p53* [31]. У пациентов с ХЛЛ после терапии флударабином могут возникнуть ассоциированные с вирусом Эпштейна — Барр лимфопролиферативные заболевания, включая лимфому Ходжкина [32]. У 1–2% больных ХЛЛ, находящихся под наблюдением более 6 лет, могут диагностировать острый

лимфобластный лейкоз (чаще L2 типа). В результате эволюции патологического клона клеток возможна также трансформация в плазмоклеточный лейкоз и множественную миелому.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dighiero G, Hamblin TY. Chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 2008; **371**: 1017–29.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; **58** (2): 71–96.
3. Shumacher HR, Cotelingham JD. Chronic leukemia. Approach to diagnosis. New York, Tokyo: Igaku-Shoin Med Publ 1993; 354 p.
4. Hamblin TY. Have we been wrong about ionizing radiation and chronic lymphocytic leukemia? *Leuk Res* 2008; **32**: 523–25.
5. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Zavelevich MR, et al. Hematological malignancies in Chernobyl clean-up workers (1996–2010). *J Hematol Malignancies* 2012; **2** (4): 43–50.
6. Savli H, Sunnetci D, Cine N, et al. Gene expression profiling of B-CLL in Ukrainian patients in post-Chernobyl period. *Exp Oncol* 2012; **34**: 57–63.
7. Hallek K, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; **111** (12): 5546–56.
8. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: WHO classification of tumour of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2008; 179–82.
9. Lanasa MC, Allgood SD, Weinberg JB. Monoclonal B cell lymphocytosis. *Leuk Lymphoma* 2010; **51** (8): 1386–88.
10. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, et al. Brif report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; **27** (24): 3959–63.
11. Bichi R, Shinton SA, Martin ES, et al. Human chronic lymphocytic leukemia model in mouse by targeted TCL1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 6955–60.
12. Drexler HG, Dirks WG, Matsuo Y, MacLeod RA. False leukemia-lymphoma cell lines an update on over 500 cell lines. *Leukemia* 2003; **17**: 416.
13. Клиническая онкогематология / Под ред.: МА Волковой. Москва: Медицина, 2001. 572 с.
14. Атлас. Опухоли лимфатической системы / Под ред.: АИ Воробьева, АМ Кременецкой. Москва: Ньюдиамед, 2007. 204 с.
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; **46** (2): 219–34.
16. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; **48** (1): 198–206.
17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; **112** (12): 4384–97.
18. Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА. Диагностическая онкогематология. Киев: Морион, 2011. 256 с.
19. Bain BJ. Leukemia diagnosis. 4th ed. London: Wiley-Blackwell, 2010. 377 p.
20. Schwarz J, Mikulenkova D, Cermakova K, et al. Prognostic relevance of the FAB morphological criteria in chronic lymphocytic leukemia: correlations with IgHV gene mutational status and other prognostic markers. *Neoplasma* 2006; **53**: 219–25.
21. Chevallier P, Ponther D, Avet-Loiseau H, et al. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2002; **116** (1): 142–50.

22. Morilla A, Gonzalez de Castro D, Del Giudice I, *et al.* Combinations of ZAP-70, CD38 and IGHV mutational status as predictors of time to first treatment in CLL. *Leuk Lymphoma* 2008; **49** (11): 2108–15.

23. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, *et al.* ZAP-70 expression by flow cytometry is a good prognostic markers in CLL and a potential surrogate for immunoglobulin VH gene mutation. *Lancet* 2004; **363** (9403): 105–11.

24. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control* 2012; **19** (1): 18–25.

25. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, *et al.* Genomic aberration and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343** (26): 1910–16.

26. Никитин ЕА, Баранова АВ, Асеева ЕА, Домрачёва ЕВ. Молекулярно-цитогенетические нарушения при хроническом лимфолейкозе. *Гематол трансфузиол* 2000; **45** (3): 61–63.

27. Krober A, Seiler T, Benner A, *et al.* V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberration, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; **100** (4): 1410–16.

28. Vroblova V, Smolej L, Vrbacky F, *et al.* Biological prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Acta Medica* 2009; **52** (1): 3–8.

29. Johnston JB, Seftel M, Gibson SP. Chronic lymphocytic leukemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008; 2214–55.

30. Vallespi T, Monserrat E, Sanz MA. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic value of lymphocytic morphological subtypes. A multivariate survival analyses in 146 patients. *Br J Haematol* 1991; **77** (4): 478–85.

31. Gaidano G, Newcomb EW, Gong JZ, *et al.* Analysis of alteration of oncogenes and tumor suppressor genes in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Pathol* 1994; **144**: 1312–19.

32. Thornton PD, Bellas C, Santon A, *et al.* Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. The possible role of fludarabine and the Epstein — Barr virus in its pathogenesis. *Leuk Res* 2005; **29**: 389–95.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: LABORATORY DIAGNOSIS AND PROGNOSTIC CRITERIONS

*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, T.S. Ivanyvskaya,
S.V. Koval, N.K. Rodionova, N.I. Ukrainskaya,
L.Y. Poludnenko, A. Jalilov*

Summary. *Gross data are presented about the pathogenetic mechanisms of development and principles of modern laboratory diagnostics of chronic lymphocytic leukemia. Correlations are analyzed between the presence of certain immunocytochemical markers and genetic aberrations and prognosis of disease.*

Key Words: chronic lymphocytic leukemia, clinical staging, immunocytochemical markers, prognosis of disease.

Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: gluzman@onconet.kiev.ua

Получено: 19.08.2014