

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРНЫХ МОЛЕКУЛ НА В-ЛИМФОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ЭТАПАХ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ

О. Н. Селютина[✉], Н. К. Гуськова, И. Б. Лысенко, М. А. Коновальчик

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ selyutinalesya@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить экспрессию иммунофенотипических маркерных молекул на В-лимфоцитах больных хроническим лимфолейкозом на этапах иммунохимиотерапии при мониторинге минимальной остаточной болезни. **Пациенты и методы.** Обследованы 20 больных ХЛЛ, которым в период 2019–2022 гг. проведено 6 курсов иммунохимиотерапии (ИХТ) в режиме RB/FCR в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. До лечения, после 3, 6 курсов ИХТ выполнялось иммунофенотипирование костного мозга методом проточной цитофлюориметрии. Данные оценены в Statistica 13.0.

Результаты. До лечения в зависимости от экспрессии прогностических маркеров (CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7) выделены 3 группы больных. I (2 чел.) – без экспрессии CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7 на опухолевых В-лимфоцитах. II (14 чел.) – с вариабельной экспрессией CD25, CD38 (0,4–47,6 % и 0,0–57,5 %, соответственно), отсутствием экспрессии ZAP-70, CD11c, FMC7. III (4 чел.) – с высокой экспрессией CD38 (57,5–69,2 %), ZAP-70 (36,6–48,3 %), CD11c (20,0–96,5 %), CD25 (64,9–92,7 %), FMC7 (13,6–88,6 %). После 3 курса ИХТ минимальная остаточная болезнь (МОБ): в I группе 0 %, во II-й 0,48 ± 0,13 %, в III-й 33,5 ± 7,84 %. После 6 курса ИХТ МОБ: в I группе 0 %, во II-й 0,42 ± 0,09 %, в III-й 33,2 ± 8,07 %. Экспрессия иммунофенотипических маркеров в II, III группах без изменений после 3,6 курсов ИХТ. Согласно критериям оценки ответа на терапию (IWCLL, 2018 г.) у пациентов I, II групп после 6 курса ИХТ полная ремиссия, у 3-х пациентов III группы частичная ремиссия, у 1 больного стабилизация процесса. Получены предварительные данные, указывающие на то, что отсутствие или повышенный уровень экспрессии CD38, CD25, ZAP-70, CD11c, FMC7 на В-лимфоцитах больных ХЛЛ до лечения могут предопределять гематологический ответ на терапию по схемам RB/FCR.

Заключение. Исходно повышенная экспрессия одновременно всех прогностических антигенов: CD38, CD25, ZAP-70, CD11c, FMC7 на опухолевой популяции В-лимфоцитов больных ХЛЛ ассоциируется с неудовлетворительным ответом на лечение, что представляется перспективным с точки зрения изучения влияния анализируемых маркерных молекул на достижение гематологического ответа на этапах иммунохимиотерапии.

Ключевые слова:

хронический лимфолейкоз, проточная цитометрия, минимальная остаточная болезнь, иммунофенотипические маркеры, иммунохимиотерапия

Для корреспонденции:

Селютина Олеся Николаевна – биолог клинко-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: selyutinalesya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>

SPIN: 4347-0302, AuthorID: 759134

Scopus Author ID: 57194276434

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Селютина О. Н., Гуськова Н. К., Лысенко И. Б., Коновальчик М. А. Профиль экспрессии иммунофенотипических маркерных молекул на В-лимфоцитах у больных хроническим лимфолейкозом на этапах иммунохимиотерапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(4):49-57. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-5>

Статья поступила в редакцию 03.06.2022; одобрена после рецензирования 15.10.2022; принята к публикации 12.12.2022.

© Селютина О. Н., Гуськова Н. К., Лысенко И. Б., Коновальчик М. А., 2022

EXPRESSION PROFILE OF IMMUNOPHENOTYPIC MARKER MOLECULES ON B-LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AT THE STAGES OF IMMUNOCHEMOTHERAPY

O. N. Selyutina✉, N. K. Guskova, I. B. Lysenko, M. A. Konovalchik

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ selyutinalesya@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To study the expression of immunophenotypic marker molecules on B-lymphocytes of patients with chronic lymphocytic leukemia at the stages of immunochemotherapy while monitoring minimal residual disease.

Patients and methods. 20 patients with CLL were examined, who in the period 2019–2022 underwent 6 courses of immunochemotherapy (ICT) in the RB/FCR mode at the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don. Before, after 3, 6 courses of ICT, bone marrow immunophenotyping was performed by flow cytometry. The data is evaluated in Statistica 13.0.

Results. Before treatment, 3 groups of patients were identified depending on the expression of prognostic markers (CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7). I (2 people) – without expression of CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7 on tumor B-lymphocytes. II (14 people) – with variable expression of CD25, CD38 (0.4–47.6 % and 0.0–57.5 %, respectively), lack of expression of ZAP-70, CD11c, FMC7. III (4 people) – with high expression of CD38 (57.5–69.2 %), ZAP-70 (36.6–48.3 %), CD11c (20.0–96.5 %), CD25 (64.9–92.7 %), FMC7 (13.6–88.6 %). After the 3rd course of ICT, the minimum residual disease (MRD): 0 % in group I, 0.48 ± 0.13 % in group II, 33.5 ± 7.84 % in group III. After the 6th course of ICT MRD: 0 % in group I, 0.42 ± 0.09 % in group II, 33.2 ± 8.07 % in group III. The expression of immunophenotypic markers in groups II and III remained unchanged after 3, 6 courses of ICT. According to the criteria for assessing the response to therapy (IWCLL, 2018), patients of groups I, II after the 6th course of ICT have complete remission, 3 patients of group III have partial remission, 1 patient has stabilization of the process. Preliminary data have been obtained indicating that the absence or increased expression of CD38, CD25, ZAP-70, CD11c, FMC7 on B-lymphocytes of CLL patients before treatment may predetermine the hematological response to therapy according to RB/FCR regimens.

Conclusion. Initially, increased expression of all prognostic antigens simultaneously: CD38, CD25, ZAP-70, CD11c, FMC7 on the tumor population of B-lymphocytes in patients with CLL is associated with an unsatisfactory response to treatment, which seems promising from the point of view of studying the effect of the analyzed marker molecules on achieving a hematological response at the stages of immunochemotherapy.

Keywords:

chronic lymphocytic leukemia, flow cytometry, minimal residual disease, immunophenotypic markers, immunochemotherapy

For correspondence:

Olesya N. Selyutina – biologist, clinical and diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: selyutinalesya@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>

SPIN: 4347-0302, AuthorID: 759134

Scopus Author ID: 57194276434

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Selyutina O. N., Guskova N. K., Lysenko I. B., Konovalchik M. A. Expression profile of immunophenotypic marker molecules on B-lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia at the stages of immunochemotherapy. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(4): 49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-5>

The article was submitted 03.06.2022; approved after reviewing 15.10.2022; accepted for publication 12.12.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – опухоль лимфоидной ткани из зрелых (периферических) В-клеток, характеризующаяся поражением костного мозга и лимфатических узлов. Заболевают, в основном, лица старше 50 лет. ХЛЛ выявляется случайно, прогрессирует медленно и чаще протекает без ярко выраженных симптомов в течение длительного времени [1; 2]. По данным ряда исследований [3; 4] ХЛЛ относят к чрезвычайно гетерогенным заболеваниям, характер течения которых варьируется от индолентного до агрессивного, и прогноз у одного и того же больного может существенно меняться со временем [5]. Опухолевые В-лимфоциты при ХЛЛ экспрессируют антигены – CD19, CD5, CD23, CD20 (слабая), CD22 (слабая), CD43 [6; 7].

Оценка ответа на терапию проводится по обновленным критериям Международной рабочей группы по ХЛЛ (IWCLL, 2018 г.), в соответствии с которыми устанавливается полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация или прогрессия заболевания. Оценивают параметры, характеризующие массу опухоли (лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, уровень лимфоцитов крови, инфильтрация костного мозга, конституциональные симптомы) и показатели, характеризующие функцию костного мозга (уровень тромбоцитов, гемоглобина, нейтрофилов) [8]. Важнейший этап при финальной оценке эффекта иммунохимиотерапии, используемой в лечении ХЛЛ, это определение минимальной остаточной болезни (МОБ), которое IWCLL также включено в критерии оценки ответа на терапию [8]. Минимальная остаточная болезнь характеризуется наличием популяции опухолевых клеток у больных в состоянии полной ремиссии, которые нельзя выявить цитологическим методом, но можно определить высокочувствительными методами ПЦР и многоцветной проточной цитометрии. Большинство прогностических схем построено на оценке МОБ в крови и/или костном мозге, что позволяет достоверно подтвердить МОБ-негативную полную ремиссию. Так, содержание остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге выше 1 % предвещает ранний рецидив и может служить основанием для смены терапии. Содержание МОБ в пределах от 0,90 % до 0,01 % характеризует группу пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) около 3 лет, что дает основание рассматривать возможность проведения поддерживающей терапии. Значения МОБ

ниже 0,01 % свидетельствуют о высокой вероятности длительной ремиссии (> 5 лет) [9; 10]. В работе Gabor Kovacs и соавт. [11] проведен анализ прогностической значимости МОБ в сравнении с клиническим ответом на терапию. Показано, что для оценки эффективности терапии достижение МОБ-негативности также важно, как и клинический ответ.

В последнее десятилетие улучшенное понимание патогенеза ХЛЛ и активное внедрение в клиническую практику метода проточной цитометрии позволило использовать в качестве прогностических показателей экспрессию ряда иммунофенотипических маркеров. В частности, активационные антигены CD38 и CD25, белок ZAP70, миеломоноцитарные антигены CD11c и CD11b, FMC7 (антиген зрелых В-лимфоцитов), отсутствие антигена CD23 или его слабая экспрессия на поверхности лимфоцитов и др. [10]. Установлено также, что экспрессия CD38 на более чем 20 % CD19+/CD5+ клеток ассоциирована с плохим прогнозом, а пациенты с иммунофенотипически незрелым CD38+ ХЛЛ плохо отвечают на длительную мультирежимную химиотерапию и, в связи с этим, имеют короткую продолжительность жизни [12]. Практически у 50 % больных ХЛЛ на лимфоидных клетках отмечают экспрессию активационного антигена CD25, который считается маркером опухолевых лимфоцитов при волосатоклеточном лейкозе и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания [12]. Экспрессия ZAP-70 $\geq$ 20 % на опухолевых В-лимфоцитах рассматривается как фактор риска прогрессирования и развития синдрома Рихтера [12]. У 26,7 % больных ХЛЛ наблюдают экспрессию миеломоноцитарного антигена CD11c, что ассоциируется с коротким временем удвоения количества лимфоцитов в периферической крови (< 12 мес.) [13]. Отсутствие антигена CD23 или его слабая экспрессия на поверхности лимфоцитов наряду с одновременным обнаружением позитивной экспрессии по FMC7 (антиген зрелых В-лимфоцитов) также ассоциируется с плохим прогнозом [14].

Анализ литературных данных свидетельствует, что поиск маркеров, позволяющих прогнозировать течение опухолевого процесса и ответ больных ХЛЛ на терапию на этапах диагностики и при мониторинге МОБ, не теряет своей актуальности.

Цель исследования: изучить профиль экспрессии иммунофенотипических маркерных молекул на В-лимфоцитах у больных хроническим лимфолейкозом на этапах иммунохимиотерапии при мониторинге минимальной остаточной болезни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 20 больных (13 мужчин, 7 женщин), медиана возраста $66,4 \pm 1,9$ лет с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в стадии С по Binet, ранее не получавших специфическую терапию. В период с 2019 по 2022 гг. в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, пациентам проведено 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии в режиме RB или FCR. На этапах до и после 3 и 6 курсов ИХТ выполнено иммунофенотипирование костного мозга методом 10-цветной проточной цитометрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Исследования проводились в клетках нативного костного мозга в растворе антикоагулянта К2 ЭДТА. Изучение первичного иммунофенотипа В-лимфоцитов и прогностических маркерных молекул выполнялось с использованием панели моноклональных антител, меченных различными флуорохромами: CD45 (PB), CD19 (ECD, PC7), CD5 (PC7, APC), CD10 (PE), CD11c (PE), CD20 (PC7), CD22 (PE), CD23 (PE), CD25 (PC5), CD38 (FITC, PC7), CD43 (APC-A750), и FMC7 (FITC), ZAP-70 (PE), CD3 (PC7), kappa (FITC), lambda (PE). Проведена оценка МОБ, при этом учитывалось, что остаточная популяция клеток ХЛЛ в костном мозге $< 0,01\%$ (0%) оценивается как МОБ отрицательный статус [8]. Результаты проточной цитометрии анализировали с применением программного обеспечения Kaluza v2.1 (Beckman Coulter, США). Сбор клинической информации, биологического материала, пробоподготовку, контроль качества биообразцов, хранение, а также соблюдение правовых норм и правил, связанных с конфиденциальностью пациентов выполнялись согласно разработанным алгоритмам действий подразделений исследовательских и клинических групп ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России [15]. Полученные данные оценены в программе Statistica 13.0, результаты представлены с учетом средних значений (М), ошибки средних (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения (МОБ день 0) по результатам проточной цитофлуориметрии у всех больных отмечена высокая экспрессия маркеров, характерных для ХЛЛ – CD5, CD23, CD20, CD22, CD43 (рис. 1). В зависимости от профиля экспрессии прогностических

маркеров, таких как CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7, выделены 3 группы больных (табл. 1). I группа (2 чел.) характеризовалась отсутствием экспрессии маркеров CD38, ZAP-70, CD11c и CD25, уровень экспрессии FMC7 не превышал $0,2\%$. Во II группе (14 чел.) отмечена вариабельная экспрессия CD25 и CD38, соответственно $0,4\text{--}47,6\%$ и $0,0\text{--}57,5\%$, отсутствие экспрессии ZAP-70, CD11c, FMC7 – не более $1,6\%$. В III группе (4 чел.) установлена высокая экспрессия всех изучаемых прогностических маркеров: CD38 ($57,5\% \text{--} 69,2\%$), ZAP-70 ($36,6\text{--}48,3\%$), CD11c ($20,0\text{--}96,5\%$), CD25 ($64,9\text{--}92,7\%$), FMC7 ($13,6\text{--}88,6\%$) (рис. 1, 2). Различий по возрасту и полу между группами установлено не было.

После проведения 3 курсов ИХТ отмечено снижение количества опухолевых В-лимфоцитов во всех группах, но с разной степенью интенсивности. Так, больные I группы имели МОБ – отрицательный статус: в костном мозге клетки ХЛЛ не обнаружены (табл. 2). Во II группе отмечено значительное снижение количества МОБ ($0,48 \pm 0,13\%$) в сравнении с данными до лечения ($86,2 \pm 1,43$) ($p < 0,05$), на этом этапе обращало внимание снижение экспрессии CD38 на клетках ХЛЛ до уровня $< 3\%$, экспрессия остальных прогностических маркеров оставалась неизменной в сравнении с уровнем до лечения. В III группе после 3 курсов ИХТ остаточная популяция клеток ХЛЛ (МОБ) составила в среднем $33,5 \pm 7,84\%$, при этом профиль экспрессии всех прогностических маркеров, выявленных в дебюте заболевания, оставался без изменений.

После 6 курсов ИХТ обращало внимание отсутствие статистически значимых отличий в значениях МОБ во всех 3-х группах в сравнении с данными после 3-х курсов ИХТ. Количество МОБ в I группе составило 0% , во II группе – $0,42 \pm 0,09\%$, в III группе – $33,2 \pm 8,07\%$ (табл. 2). Неизменным оставался и профиль экспрессии прогностических маркеров: отсутствие экспрессии в I группе, вариабельная экспрессия CD25, сниженная после 3 курса ИХТ экспрессия CD38 и отсутствие экспрессии ZAP-70, CD11c и FMC7 во II группе, высокая экспрессия всех анализируемых маркеров – CD25, CD38, ZAP-70, CD11c и FMC7 в III группе. Отсутствие динамики в значениях МОБ и экспрессии иммунофенотипических маркеров после 6 курсов ИХТ может явиться основанием для проведения оценки эффекта лечения методом ИФТ уже на промежуточных этапах, то есть после 4-го и/или 5-го курсов терапии в целях пересмотра схем лечения, что на наш взгляд, требует продолжения исследований.

Вместе с тем, установленные нами до начала ИХТ больных ХЛЛ различия в профиле экспрессии маркерных молекул на В-лимфоцитах представляют несомненный интерес. Так, ряд авторов проводит исследования по оценке влияния экспрессии CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7 на результаты специфической терапии, однако эти данные противоречивы. Известно, что при ХЛЛ позитивность CD38, представляющего собой трансмембранный гликопротеин, является плохим прогностическим маркером, связанным с резистентностью к лечению [16; 17]. Предполагается, что экспрессия CD38 более 20 % связана с поражением лимфатических узлов, печени, а также с агрессивным течением заболевания [17]. По другим данным, позитивность CD38 на поздних стадиях связана с бессобытийной и общей выживаемостью, а при ранних стадиях является плохим прогностическим фактором общей выживаемости [17].

Согласно нашим данным у пациентов II группы (ремиссия) отмечены исходно высокие уровни экспрессии 2-х маркеров – CD38 и CD25. После ИХТ отмечалось значительное снижение экспрессии CD38. А в III группе (стабилизация) в исходе установлена высокая экспрессия всех маркеров – CD38, ZAP-70, CD11c CD25, FMC7 и отсутствие изменения профиля экспрессии после лечения.

Результаты по изучению экспрессии FMC7 согласуются с данными литературы. Показано, что пациентам с экспрессией FMC7 ниже 30 % лечение требовалось чаще в отличие от пациентов с экспрессией более 30 % [18]. В нашем исследовании, напротив, отсутствие экспрессии FMC7 отмечено в I и II группах больных с положительным ответом на лечение по схемам RB и FCR, в то время как в III группе – высокая экспрессия FMC7, что согласуется с данными Choi Y. и др. (2021), получившими аналогичные нашим результаты [19].

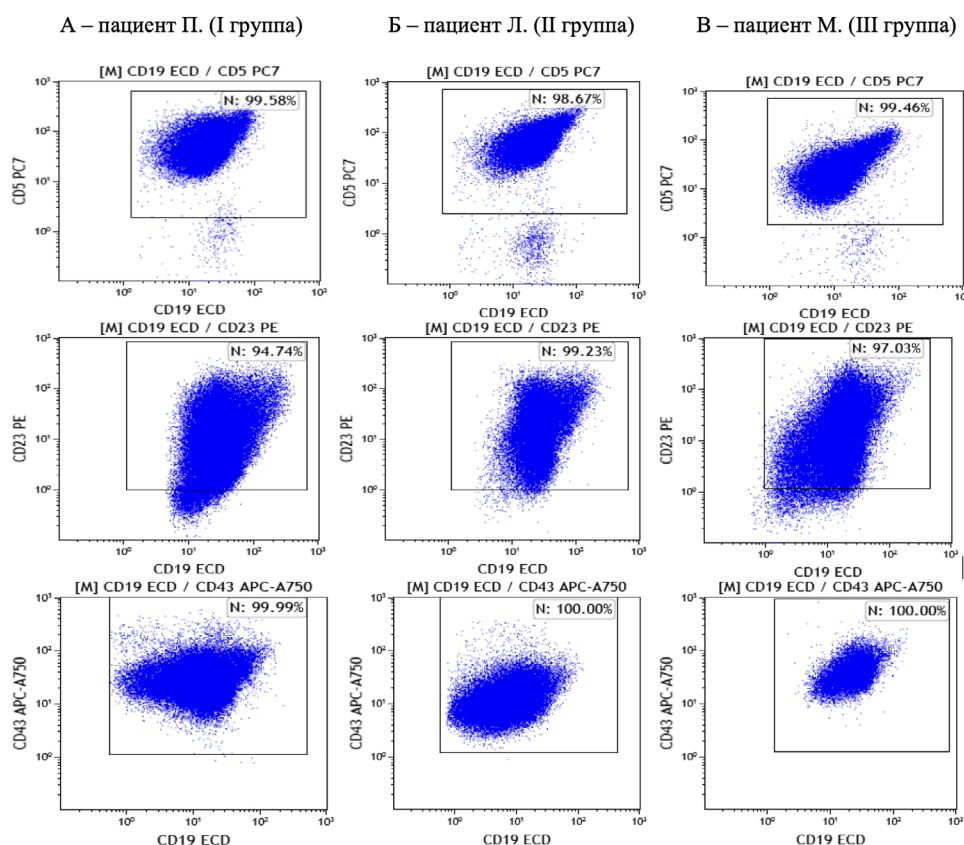


Рис. 1. Результаты иммунофенотипирования костного мозга больных ХЛЛ методом проточной цитометрии до лечения. Точечные графики специфической для В-ХЛЛ коэкспрессии CD-молекул. Синим цветом выделена популяция опухолевых В-лимфоцитов: А – пациент П. (I группа), Б – пациент Л. (II группа), В – пациент М. (III группа).

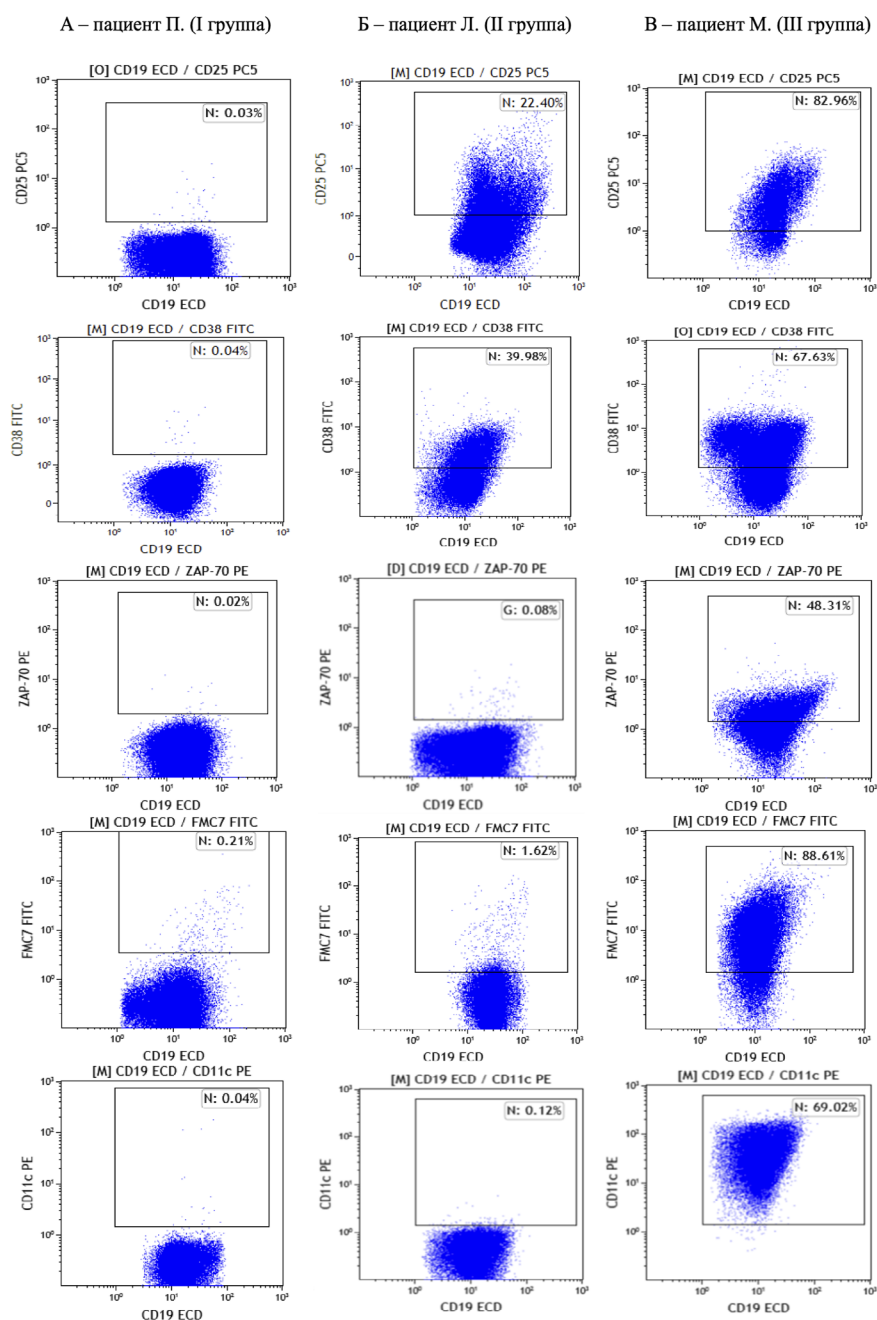


Рис. 2. Результаты иммунофенотипирования костного мозга больных ХЛЛ методом проточной цитометрии до лечения. Точечные графики экспрессии прогностических маркерных молекул. Синим цветом выделена популяция опухолевых В-лимфоцитов: А – пациент П. (I группа), Б – пациент Л. (II группа), В – пациент М. (III группа).

Таблица 1. Экспрессия CD38, ZAP-70, CD11c, CD25, FMC7 на В-лимфоцитах до лечения в костном мозге больных ХЛЛ

Группы больных	CD38, %	ZAP-70, %	CD11c, %	CD25, %	FMC7, %
I (n = 2)	0	0	0	0	0–0,2
II (n = 14)	0–57,5	0	0	0,4–47,6	0–1,6
III (n = 4)	57,5–69,2	36,6–48,3	20,0–96,5	69,4–92,7	13,6–88,6

Таблица 2. Количественная характеристика МОБ в костном мозге больных ХЛЛ на этапах ИХТ

Группы больных	Количественная характеристика МОБ на этапах обследования (% от ЯСК остаточной популяции клеток ХЛЛ)		
	День 0 (М ± m)	После 3 курса ИХТ (М ± m)	После 6 курса ИХТ (М ± m)
I (n = 2)	72,4 ± 1,21	0***	0***
II (n = 14)	86,2 ± 1,43	0,48 ± 0,13***	0,42 ± 0,09***
III (n = 4)	90,1 ± 1,60	33,5 ± 7,84***	33,2 ± 8,07***

Примечание: ЯСК – ядродержащие клетки, * – статистически значимые отличия от МОБ «день 0» в своей группе ($p < 0,05$), ** – статистически значимые отличия от МОБ I и II/III группы ($p < 0,05$).

Далее, позитивность по CD11с определяется как aberrantная экспрессия при ХЛЛ [20; 21]. Клинические данные и прогностическая значимость CD11с при ХЛЛ ограничены. В исследовании Umit E. G. (2017) была выявлена значительная взаимосвязь между позитивностью CD11с ($\geq 20\%$) и временем до лечения [22]. По нашим данным, позитивность по CD11с отмечена в III группе больных и варьирует в пределах от 20,0 до 96,5 %.

Экспрессия антигена CD25 (α -цепь поверхностного рецептора IL-2) отражает активированное состояние опухолевого лимфоцита. Shvidel L. и др. (2012) не нашли доказательств того, что этот параметр в отдельности может использоваться в качестве предиктора общей выживаемости или времени до первого лечения [23]. В наших исследованиях отмеченная в III группе повышенная экспрессия CD25 на опухолевых В-лимфоцитах наряду с CD38, ZAP-70, CD11с, FMC7, сопровождалась неудовлетворительным ответом на терапию.

Таким образом, получены предварительные данные, указывающие на то, что отсутствие или повышенный уровень экспрессии прогностических маркеров CD38, CD25, ZAP-70, CD11с, FMC7 на В-лимфоцитах у больных на этапе диагностики ХЛЛ могут предопределять гематологический ответ на терапию по схемам RB или FCR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходно повышенная экспрессия одновременно всех прогностических антигенов: CD38, CD25, ZAP-70, CD11с, FMC7 на опухолевой популяции В-лимфоцитов у больных ХЛЛ ассоциируется с неудовлетворительным ответом на лечение, что представляется перспективным с точки зрения изучения влияния анализируемых маркерных молекул на достижение гематологического ответа на этапах иммунохимиотерапии.

Список источников

1. Войцеховский В. В., Заболотских Т. В., Целуйко С. С., Ландышев Ю. С., Григоренко А. А. Хронический лимфолейкоз. Благовещенск, 2015, 178 с.
2. Стадник Е. А., Стругов В. В., Вирц Ю. В., Зарицкий А. Ю. Хронический лимфолейкоз. Рекомендации по диагностике и лечению. Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2012;(6):5–15.
3. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005 Feb 24;352(8):804–815. <https://doi.org/10.1056/nejmra041720>
4. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. Cancer Genet. 2013 Mar;206(3):49–62. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2013.01.003>
5. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30029-8)
6. Кравченко Д. В., Свирновский А. И. Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение. Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017, 117 с.
7. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood. 2008 Apr 15;111(8):3941–3967. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-120535>

8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
9. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Böttcher S, Ghia P, Zehnder JL, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007 May;21(5):956–964. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404584>
10. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Minimal residual disease and survival outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jul;19(7):423–430. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.03.014>
11. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3758–3765. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.1305>
12. Сухина И. А., Поляков А. С., Семелев В. Н., Никитин В. Ю., Иванов А. М., Колюбаева С. Н. и др. Взаимосвязь вариабельности иммунофенотипа хронического лимфоцитарного лейкоза с прогнозом и молекулярно-генетическими аномалиями. *Лаборатория ЛПУ*. 2014;4-1:33–37.
13. Глузман Д. Ф., Скляренко Л. М., Надгорная В. А. *Диагностическая онкогематология*. Киев: Морион, 2011, 256 с.
14. Shaikh MS, Ahmed A, Sohail S, Fahim A, Nohario SH, Pervez S. Flow Cytometric Analysis of ZAP-70 Protein Expression for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Prognostication: Usefulness and Limitations. *Cureus*. 2020 Nov 24;12(11):e11691. <https://doi.org/10.7759/cureus.11691>
15. Кит О. И., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Колесников Е. Н. Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины. *Современная онкология*. 2022;24(1):6–11. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201384>
16. Mainou-Fowler T, Dignum H, Taylor PR, Dickinson AM, Saunders PW, Proctor SJ, et al. Quantification improves the prognostic value of CD38 expression in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118(3):755–761. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03673.x>
17. Joshi AD, Hegde GV, Dickinson JD, Mittal AK, Lynch JC, Eudy JD, et al. ATM, CTLA4, MND4, and HEM1 in high versus low CD38 expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 15;13(18 Pt 1):5295–5304. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-0283>
18. Oscier DG, Stevens J, Hamblin TJ, Pickering RM, Lambert R, Fitchett M. Correlation of chromosome abnormalities with laboratory features and clinical course in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1990 Nov;76(3):352–358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1990.tb06367.x>
19. Choi Y, Lee JH, Jung CW, Jo JC, Kim JS, Kim I, et al. Treatment outcome and prognostic factors of Korean patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter retrospective study. *Korean J Intern Med*. 2021 Jan;36(1):194–204. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.210>
20. Postigo AA, Corbí AL, Sánchez-Madrid F, de Landázuri MO. Regulated expression and function of CD11c/CD18 integrin on human B lymphocytes. Relation between attachment to fibrinogen and triggering of proliferation through CD11c/CD18. *J Exp Med*. 1991 Dec 1;174(6):1313–1322. <https://doi.org/10.1084/jem.174.6.1313>
21. Wormsley SB, Baird SM, Gadol N, Rai KR, Sobol RE. Characteristics of CD11c+CD5+ chronic B-cell leukemias and the identification of novel peripheral blood B-cell subsets with chronic lymphoid leukemia immunophenotypes. *Blood*. 1990 Jul 1;76(1):123–130.
22. Umit EG, Baysal M, Durmus Y, Demir AM. CD11c expression in chronic lymphocytic leukemia revisited, related with complications and survival. *Int J Lab Hematol*. 2017 Oct;39(5):552–556. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12695>
23. Shvidel L, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Herishanu Y, Tadmor T, et al; Israeli CLL Study Group. Cell surface expression of CD25 antigen (surface IL-2 receptor α -chain) is not a prognostic marker in chronic lymphocytic leukemia: results of a retrospective study of 281 patients. *Ann Hematol*. 2012 Oct;91(10):1597–1602. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1492-4>

Информация об авторах:

Селютин Олеся Николаевна✉ – биолог клинко-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>, SPIN: 4347-0302, AuthorID: 759134, Scopus Author ID: 57194276434

Гуськова Наиля Катиловна – к.б.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979, Scopus Author ID: 6506703993

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, врач-гематолог, заведующая отделением онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Коновальчик Мария Алексеевна – к.б.н., биолог клинко-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>, SPIN: 9724-0766, AuthorID: 881434

Вклад авторов:

Селютин О. Н. – разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, редактирование статьи;

Гуськова Н. К. – разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, систематизация и анализ полученных данных, написание текста рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи;

Лысенко И. Б. – консультация по клиническим случаям, интерпретация и анализ данных, редактирование статьи;

Коновальчик М. А. – написание текста рукописи, редактирование статьи.