

Львівський національний  
медичний університет  
ім. Данила Галицького

Інститут патології крові  
та трансфузійної медицини  
АМН України, Львів, Україна

**Ключові слова:**

онкогематологічні  
захворювання, діагностика,  
стадії, прогностичні чинники,  
оцінка відповіді.

Онкогематологічні захворювання вирізняються серед інших не лише різноманітністю клінічних проявів та комплексними підходами до їх лікування, а й складністю диференціальної діагностики, у тому числі у межах однієї нозологічної групи, та мультифакторним характером ряду прогностичних чинників, важливих насамперед у ракурсі раціонального вибору оптимальної терапії при кожному конкретному випадку лейкоемії чи лімфоми на даному етапі розвитку медицини. Сучасні можливості застосування високих доз цитостатичної терапії з аутотрансплантацією, мієлоаблативної та немієлоаблативної алотрансплантації з інфузією донорських лімфоцитів при рецидивуванні, методів біо- та імунотерапії злоякісних захворювань, зокрема використання препаратів моноклональних антитіл, інтерлейкінів, вакцин, дендритичних клітин та ін. вимагають ретельного моніторингу їх перебігу, адекватної оцінки відповіді на лікування та відстеження ступеня мінімальної резидуальної хвороби (MRD), для чого використовуються, з одного боку, високоточні засоби сканування хворих, а з іншого — методи імунотипового аналізу, цитогенетики та молекулярної біології (насамперед PCR).

Обсяг обстеження хворих на лейкоемію та лімфоми є *етапним* процесом, перед яким поставлено декілька цілей, суттєво відрізняється від випадку до випадку, залежно від нозологічної форми, а також від мети та програми обраного лікування, зокрема радикалізму останнього.

У деяких випадках, згідно з віком і загальним станом хворого та можливостями медицини щодо конкретного захворювання, метою лікування є пролонгація та покращання якості життя за рахунок помірної, лише стримувальної хіміотерапії, критерієм ефективності якої є здебільшого отримання хоча б часткової відповіді на лікування та стабілізація пухлинного процесу (фаза «плато») чи навіть дотримання вичікувальної тактики «watching & waiting». Прикладами останньої є певні категорії хворих на хронічну лімфолейкемію та зрілоклітинні неходжкінські лімфоми (НХЛ), хворі з

## ПРОГНОСТИЧНІ ЧИННИКИ ТА ПРОГРАМИ ОБСТЕЖЕННЯ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

**Резюме.** *Окреслені етапи та обсяг обстеження хворих з різними формами лейкоемії та лімфоми згідно з сучасними вимогами. Висвітлені нові досягнення у вдосконаленні систем стадіювання тих чи інших онкогематологічних захворювань, зокрема завдяки технічним можливостям позитронемісійної томографії та ядерно-магнітного резонансу. Узагальнені сучасні підходи до комплексного визначення прогностичних факторів при різних типах лейкоемії та лімфом з метою диференційованого лікування хворих. Показані нові можливості молекулярної біології у вдосконаленні діагностики та прогнозу, зокрема методів визначення профілю експресії генів. Підкреслена важливість адекватної та своєчасної оцінки відповіді на лікування у динаміці згідно з міжнародними критеріями у пацієнтів з різними формами лейкоемії та лімфом.*

ІА стадією мієломної хвороби та нодулярним варіантом лімфоїдного переважання лімфоми Ходжкіна (ЛХ), а також деякі пацієнти з хронічними мієлопроліферативними процесами, такими як поліцитемія чи есенційна тромбоцитемія. В інших випадках першою запорукою успіху є досягнення повної відповіді на лікування, насамперед шляхом проведення агресивної інтенсивної хіміотерапії, у тому числі у високих дозах з використанням аутологічної чи алогенної трансплантації гемопоетичних клітин. Для остаточного успіху в таких випадках повна відповідь на лікування повинна трансформуватись у повну стійку ремісію, причому при одних захворюваннях (агресивні НХЛ чи ЛХ) достатньо її підтвердження на клінічному рівні з використанням високоточних скануючих методів дослідження, тоді як в інших (гостра лейкоемія, хронічна мієлолейкемія, ХМЛ) необхідне підтвердження на цитогенетичному та/або молекулярно-генетичному рівні.

У будь-якому випадку першим кроком в обстеженні хворих з підозрою на ту чи іншу онкогематологічну патологію є виконання обмеженого, як правило, чітко окресленого міжнародними рекомендаціями («guidelines»), обсягу *діагностичних* досліджень гематологічного, морфологічного, імунологічного, генетичного та іншого напрямку.

Діагностика гострої лейкоемії здебільшого є нескладною і в її основі лежить насамперед цитологічне вивчення мазків периферичної крові та кісткового мозку, що виявляє тотальну чи субтотальну бластну метаплазію. Первинна діагностика хронічної лейкоемії також не надто складна, базуючись у першу чергу на виявленні гіперлейкоцитозу при виконанні загального аналізу крові.

Основними діагностичними критеріями В-клітинної хронічної лімфолейкемії (ХЛЛ), згідно з вимогами Національного ракового інституту (США) є: абсолютний лімфоцитоз у периферичній крові (> 5,0 Г/л), лімфоцитів у кістковому мозку > 30%; характерний імунологічний фенотип лімфоцитів CD5<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, FMC7<sup>-</sup>, з низькою експресією CD20, CD22, CD79b, пе-

реванням у кілька разів (клональним ексцесом) одного типу легких ланцюгів ( $\kappa/\lambda > 3:1$  або  $< 1:2$ ) та низькою щільністю поверхневих імуноглобулінів (sIgD  $\pm$  sIgM) [1]. Проблемою верифікації діагнозу ХМЛ, окрім характерних змін у картині крові та кісткового мозку, є виявлення філадельфійської хромосоми — транслокації t(9;22) з гіперекспресією фузійного гена *BCR-ABL* [2]. Діагностика істинної поліцитемії та есенційної тромбоцитемії базується насамперед на виключенні інших мієлопроліферативних захворювань чи реактивно-еритроцитозу та тромбоцитозу [3].

Найбільш визнаними критеріями діагнозу мієлофіброзу з мієлоїдною метаплазією є так звані італійські [4], в яких необхідно вважають наявність дифузного фіброзу кісткового мозку та відсутність філадельфійської хромосоми чи реаранжування *BCR-ABL* у клітинах периферичної крові. Діагноз мієлофіброзу підтверджується, окрім обов'язкових, ще за чотирма додатковими критеріями чи лише двома за умови обов'язкової наявності спленомегалії.

**Італійські критерії діагнозу мієлофіброзу з мієлоїдною метаплазією** [4]: **обов'язкові** — дифузний фіброз кісткового мозку, відсутність філадельфійської хромосоми чи реаранжування *BCR-ABL* у клітинах периферичної крові. **Факультативні** — спленомегалія, анізопоїкіцитоз із сльозоподібними еритроцитами, наявність незрілих мієлоїдних клітин у циркулюючій крові, циркулюючих еритробластів, кластерів мегакаріобластів та аномальних мегакаріоцитів у препаратах кісткового мозку, мієлоїдна метаплазія.

Діагноз тої чи іншої НХЛ, як і ЛХ, встановлюють насамперед на ґрунті морфологічних досліджень уражених лімфатичних тканин: безумовно перевагу слід надавати гістологічному дослідженню, що зовсім не виключає попереднє цитологічне вивчення пунктатів і відбитків лімфатичних вузлів. Доцільним є вивчення незалежної думки щодо біопсійного матеріалу одразу кількох кваліфікованих патоморфологів, враховуючи складність діагностики та класифікації лімфопрліферативних захворювань, особливо НХЛ.

Міжнародна група з вивчення мієломи, очолювана Durie та Kyle, **для діагностування активної чи симптоматичної множинної мієломи стадії ІВ–ІІІ за Durie — Salmon**, при якій необхідне лікування [5], вважає достатньою **наявність таких 3 критеріїв: діагностичні — активної/симптоматичної множинної мієломи** [5]:

1) плазмцити у кістковому мозку  $\geq 10\%$  або наявність клітин плазмцитоми у біоптаті; 2) вміст моноклонального протеїну у крові чи сечі (за його відсутності необхідна наявність  $\geq 30\%$  плазмцитів у кістковому мозку); 3) наявність однієї з асоційованих з мієломною хворобою ознак дисфункцій органів: гіперкальціємія  $> 105$  мг/л, підвищення креатиніну  $> 20$  мг/л, зниження рівня гемоглобіну  $< 100$  г/л, остеопороз чи літичні ураження кісток (при діагнозі солітарної плазмцитоми чи лише остеопорозу без переломів необхідний вміст плазмцитів у кістковому мозку  $\geq 30\%$ ).

Згідно з клінічною симптоматикою та лабораторними даними виділяють **м'явперемігану** та **тліючу** міє-

лому ІА стадії за Durie — Salmon. Ці поняття об'єднують наявність моноклонального парапротеїну у крові та/або сечі та моноклональних плазмцитів у кістковому мозку та/або тканинному біоптаті, за відсутності пов'язаних з мієломою уражень (кальцій  $> 2,75$  мм/л, гемоглобін  $< 100$  г/л, креатинін  $> 173$  мм/л), а також літичних та остеопоротичних кісткових уражень, гіпервіскозного синдрому, амілоїдозу, рецидивуючих бактеріальних інфекцій (більше 2 разів на рік).

Ще більш важливим є поняття моноклональної гаммапатії невідомого значення (MGUS), що об'єднує безсимптомні моноклональні гаммапатії, з плазмцитозом кісткового мозку  $< 10\%$  та певним рівнем  $\mu$ -градієнту в крові (для IgG  $< 35$  г/л, для IgA  $< 20$  г/л) чи у сечі (протеїну Бенс-Джонса  $< 1$  г/добу). При цьому повинні бути відсутні ураження скелета, амілоїдозу чи хвороби легких ланцюгів імуноглобулінів, а нормальними — рівні гемоглобіну, креатиніну та кальцію у крові. Важливо віддиференціювати моноклональні гаммапатії пухлинного походження або потенційно пухлинні від поліклональних (із підвищенням секреції обох типів легких ланцюгів), що відзначають переважно при запальних чи реактивних процесах.

Наступний крок в обстеженні хворих з вже встановленим діагнозом тої чи іншої онкогематологічної патології — це здебільшого ряд заходів з **диференціальної діагностики** у межах певної нозологічної групи.

У разі доведеного діагнозу гострої лейкемії слід визначити, до якої лінії гемопоезу належать бласти, а також ступінь їх зрілості та особливості генотипу. Першим кроком алгоритму є **диференціація гострих лімфобластних лейкемій (ГЛЛ) та гострих нелімфобластних (мієлобластних) лейкемій (ГМЛ)**, оскільки схеми їх лікування кардинально відмінні: як правило, для цього буває достатнім застосування **цитологічних та цитохімічних методів** дослідження. Встановлення імунологічного фенотипу бластних клітин, окрім визначення лінійності та зрілості, дозволяє виявити особливості аберантної чи асинхронної експресії деяких антигенів, додатково ідентифікувати біфенотипові види захворювання, допомогти у виділенні прогностичних груп, насамперед при ГЛЛ. Наступний принциповий крок у алгоритмі дій у обстеженні хворих на гострі лейкемії, як і на мієлодиспластичні синдроми (МДС), це **цитогенетичне дослідження**, що є суттєвим фактором як у диференціальній діагностиці, так і у встановленні груп ризику перед проведенням лікування.

Більш складною може виявитись диференціація гострої лейкемії з бластною кризою ХМЛ, оскільки можуть визначити філадельфійську хромосому та *BCR-ABL*-транскрипт, що в останньому випадку є несприятливою прогностичною ознакою. Диференціація гострої лейкемії з певними формами МДС (RAEB чи RAEB-t) чи високоагресивними варіантами НХЛ (беркітоподібною чи лімфобластною) має непринциповий характер, констатуючи лише умовні кількісні відмінності, що не впливають суттєво на вибір лікування.

Серед CD5<sup>+</sup> лімфоїдних пухлин, до яких насамперед належить ХЛЛ, вкрай важливо відрізнити лімфому ман-

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

тійної зони, що має значно менш сприятливий перебіг і прогноз: на відміну від ХЛЛ її клітини не експресують CD23 та CD11c, однак мають яскраву експресію поверхневих імуноглобулінів, CD20, FMC7, CD79b, а також цикліну D1. Для диференціальної діагностики ХЛЛ з іншими лейкоемізованими лімфоїдними пухлинами можна використати систему підрахунку типових імунофенотипових ознак, запропоновану E.J. Moreau і співавторами [6], згідно з якою діагноз ХЛЛ підтверджується за умови отримання суми більше 3 балів (табл. 1).

**Таблиця 1**  
**Імунофенотипові ознаки, що враховуються для діагностики ХЛЛ**

Імунофенотиповий маркер	1 бал	0 балів
SigM	Низька експресія	Висока експресія
CD5	Позитивний (+)	Негативний (-)
CD23	Позитивний (+)	Негативний (-)
FMC7	Негативний (-)	Позитивний (+)
CD22 чи CD79b	Низька експресія	Висока експресія

Слід пам'ятати про велику кількість реактивних лімфоцитозів непухлинного генезу, насамперед вірусної та бактеріальної етіології, а також при інших захворюваннях, зокрема, аутоімунного генезу. Однак в усіх цих випадках абсолютна кількість лімфоцитів у крові, як правило, не перевищує 10,0 Г/л, відсутні ознаки клонального експесу ( $1:1 < \kappa/\lambda < 2:1$ ), лімфоцитоз має транзиторний характер.

**Для верифікації варіанту НХЛ на сьогодні необхідно використання імунофенотипових та бажано цитогенетичних методів дослідження** згідно з вимогами останньої класифікації ВООЗ. Визначення імунофенотипу клітин пухлинного субстрату за допомогою панелі відповідних моноклональних антитіл у зрізах лімфатичних вузлів чи інших тканин, уражених лімфомою, або суспензії моноклеарних клітин периферичної крові чи кісткового мозку при їх ураженні після гістологічного дослідження нерідко має вирішальне значення у диференціальній діагностиці варіантів лімфоїдних пухлин. Результати подальшого прицільного вивчення експресії окремих маркерів у межах конкретного варіанту лімфоми чи лейкоїї можуть уточнити групу прогностичного ризику.

Після встановлення остаточного діагнозу онкогематологічного захворювання, включаючи проведення повноцінної диференціальної діагностики та верифікацію його варіанта у межах нозологічної групи, починають **наступний етап обстеження**, який у більшості випадків полягає у **встановленні стадії пухлинного процесу**, що є неодмінною складовою прогностичного комплексу та вибору стратегії лікування. Як зазначав S.A. Rosenberg [7], система стадіювання будь-якої онкологічної патології повинна відповідати наступним вимогам: надавати певну прогностичну інформацію; допомагати у виборі лікування; уможлилювати порівняння результатів лікування (зокрема різних трайлів); інформувати щодо поширення пухлинного процесу.

До останнього часу стадію ХЛЛ вважали головним чинником, що визначав не лише прогноз захворювання в тому чи іншому випадку, але й показання до початку терапії, вибір якої був досить обмеженим. Для

визначення **стадії ХЛЛ**, що має першорядне прогностичне значення, використовують **систему Rai (1975) чи Binet (1981): в обох системах критерієм пізніх стадій є наявність анемії та/або тромбоцитопенії**. Перевагами зазначених систем стадіювання ХЛЛ є їх простота, легка відтворюваність у повсякденній клінічній практиці і найголовніше високий ступінь кореляції з тривалістю життя хворих. У той же час у стадіюванні за Binet не виділена група хворих з одним лише лімфоцитозом (стадія 0 за Rai), а в стадіюванні за Rai — група хворих з ізольованою спленомегалією (стадія А за Binet). Інший суттєвий недолік обох стадійних систем — об'єднання у пізні стадії гемоцитопенії різного генезу, а порогові значення гемоглобіну в обох системах, що має безпосереднє відношення до виявлення пізніх стадій ХЛЛ, не відрізняються у чоловіків та жінок. Крім цього, обидві класичні системи мають низьку спільних недоліків щодо прогнозу подальшого перебігу захворювання, зокрема серед хворих на різних стадіях, особливо ранніх, неможливо відрізнити тих, що недовзі прогресуватимуть, і тих, що матимуть тривалу стабілізацію лейкоемічного процесу.

E. Montserrat та співавтори [8] і Французька кооперативна група [9] першими запропонували термін «**тліючої**» («**smoldering**») **ХЛЛ** для певної частини хворих із стадією А за Binet для виділення групи пацієнтів, у яких **очікувана тривалість життя не відрізняється від такої у здорових осіб**, згідно з наступними показниками [10]: гемоглобін > 130 г/л; лімфоцитоз < 30 x 10<sup>9</sup>; мінімальна (< 2 зон) чи відсутня лімфаденопатія; недифузне ураження кісткового мозку; час подвоєння кількості лімфоцитів > 12 міс.

Загальновизнаною є система **стадіювання множинної мієломи** за B. Durie та S. Salmon (1975), що побудована на кореляції маси пухлинних клітин з клінічними та лабораторними показниками, такими як вміст парапротеїну у крові та/або сечі, рівень гемоглобіну та кальцію у крові, кількість кісткових уражень. Завдяки впровадженню у широку клінічну практику методів ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) та позитронемісійної томографії (ПЕТ), на сьогодні здійснюються спроби модифікувати класичну систему стадіювання за **Durie — Salmon PLUS staging system** (табл. 2).

**Таблиця 2**

**Модифікація стадіювання множинної мієломи за Durie — Salmon PLUS staging system**

Стадія за Durie — Salmon	ЯМР та/або ПЕТ
Моноклональна гамопатія (MGUS)	Від'ємні
Стадія IA (тліюча чи з млявим перебігом)	солітарна плазмоцитомою чи обмежене ураження
Стадія IB*	< 5 локусів чи помірне дифузне ураження
Стадія II A/B*	5–20 локусів чи середнє дифузне ураження
Стадія III A/B*	> 20 локусів чи важке дифузне ураження

\*B: креатинін < 20 мг/л; наявність екстремедулярного ураження (на відміну від A).

Інша система **стадіювання множинної мієломи**, нещодавно запронована групою SWOG [11] і побудована на визначенні 2 параметрів:  **$\beta_2$ -мікроглобуліну та альбуміну у сироватці крові**.  $\beta_2$ -Мікроглобулін є низькомолекулярним білком, що продукується усіма ядерними клітинами та екскретується з сечею: при мієломі цей



показник має важливе прогностичне значення, оскільки, з одного боку, відображає пухлинну масу, а, з іншого, пов'язаний з порушенням функції нирок внаслідок гіперпродукції парапротеїну, що проходить через ниркові клубочки. Сироватковий альбумін є непрямим індикатором вмісту ІЛ-6, важливого ростового та остеокластактивуєчого фактора при мієломній хворобі, функції печінки та загального стану пацієнта. **Стадіювання мієломної хвороби за системою SWOG:** стадія I —  $\beta_2$ -мікроглобулін  $< 2,5$  мг/л (OS = 55 міс); стадія II —  $\beta_2$ -мікроглобулін від 2,5 до 5,5 мг/л (OS = 40 міс); стадія III —  $\beta_2$ -мікроглобулін  $\geq 5,5$  мг/л, альбумін  $\geq 30$  г/л (OS = 24 міс); стадія IV —  $\beta_2$ -мікроглобулін  $\geq 5,5$  мг/л, альбумін  $< 30$  г/л (OS = 16 міс). Подібна **система стадіювання запропонована Міжнародною робочою групою** [12]: стадія I —  $\beta_2$ -мікроглобулін  $< 3,5$  мг/л, альбумін  $> 35$  г/л; стадія II —  $\beta_2$ -мікроглобулін  $< 3,5$  мг/л, альбумін  $< 35$  г/л, або  $\beta_2$ -мікроглобулін від 3,5 до 5,5 мг/л; стадія III —  $\beta_2$ -мікроглобулін  $> 5,5$  мг/л.

Унікальна система стадіювання (НХЛ, ЛХ) за Ann-Arbor, що залишається майже незмінною вже понад 30 років, поряд з іншими прогностичними факторами є одним з найсуттєвіших чинників диференційованого підходу до лікування даної категорії хворих. При **стадіюванні лімфом за системою Ann-Arbor**, окрім традиційної комп'ютерної томографії, можуть використовувати інші новітні інструментальні методи сканування: ЯМР, ПЕТ; сканування з радіоізотопом цитратом галію. На відміну від НХЛ, при ЛХ трепанобіопсія кісткового мозку є доцільною лише у хворих із ІВ–ІІІ стадією за наявності відхилень у аналізі крові, особливо підвищення ШОЕ, та при кількості локусів ураження  $> 3$ , оскільки за позитивними результатами цього дослідження (менше 10% хворих) можна хворого рестадіювати в ІV стадію, тобто мати певне прогностичне значення і впливати на вибір лікування [13]. Вірогідність ураження кісткового мозку при ЛХ на клінічних стадіях I–IIA вкрай низька і тому проводити трепанобіопсію недоцільно.

Вирішальне значення трепанобіопсія кісткового мозку має у **діагностиці, стадіюванні та диференціальній діагностиці МДС та хронічних мієлопроліферативних захворювань** [14].

**Після завершення діагностичних заходів та процедур стадіювання починається етап проведення оцінки резервів органів та систем організму**, зокрема, міокарда і легень, печінки та нирок, що може мати значення у виборі майбутнього лікування, згідно з здатністю хворого його витримати.

**Наступним етапом обстеження хворих онкогематологічного профілю перед початком лікування є формування прогностичного профілю у межах діагностованої нозології у кожному конкретному випадку**, до якого, окрім віку та стадії захворювання, відносять цілий ряд показників загальноклінічного, гематологічного, біохімічного, імунологічного, генетичного та іншого характеру. Е. Montserrat [15] перерахував наступні вимоги стосовно сприйняття нових прогностичних факторів у повсякденній клінічній практиці: параметр легко відтворю-

ваний та широко доступний з можливістю контролю за якістю дослідження; доведена незалежна прогностична цінність, що суттєво доповнює вже відомі фактори та системи прогнозування (з використанням мультиваріантного аналізу); прогностичний чинник впливає на вибір лікування хворого, при цьому легко інтерпретується лікарем; висновки щодо прогностичної цінності нового параметра побудовані на результатах незалежних доказових досліджень III фази.

Як зазначає Т.І. Hamblin [16], критерій використання новітніх прогностичних параметрів — це отримання відповіді на запитання «Чи результати дослідження впливатимуть на прийняття рішення щодо початку лікування та вибір останнього?», насамперед, чи вплине раннє призначення тієї чи іншої терапії у хворих з негативними чинниками прогнозу на віддалені результати, зокрема виживанність.

**У випадку ГЛЛ** найчастіше при виборі лікування (починаючи з 2-ї фази індукції та консолідації ремісії) враховуються **такі прогностичні чинники**: вік хворого, наявність тих чи інших хромосомних аномалій, рівень лейкоцитозу у дебюті, імунофенотиповий варіант захворювання, час досягнення ремісії та ступінь мінімальної резидуальної хвороби (MRD). В останніх **німецьких багаточентрових протоколах** з метою визначення постремісійної стратегії лікування ГЛЛ запропоновано виділяти такі **3 групи ризику** [17]: стандартного — ГЛЛ без жодного з перелічених нижче факторів ризику; високого — наявність хоча б одного з зазначених факторів: лейкоцитоз  $> 30,0$  Г/л для В-ГЛЛ чи  $> 100,0$  Г/л для Т-ГЛЛ; час досягнення повної ремісії більше 3 тиж; ранні В-(рго-В) чи Т-(рго-Т) ГЛЛ; наявність транслокації **t(4;11)**/фузійного гена **ALL1-AF4**; найвишого — наявність транслокації **t(9;22)**/фузійного гена **BCR-ABL**.

Американські дослідники встановили, що **час до відновлення кількості тромбоцитів** (до  $> 100,0 \times 10^9$ /л) від початку лікування є важливим незалежним фактором виживання (OS і DFS) хворих на ГЛЛ, які досягли повної ремісії [18]. Показано, що віддалені результати лікування Ph(+) хворих з часом відновленням тромбоцитів менше 12 днів кращі, ніж у Ph(-) хворих з часом відновлення тромбоцитів більше 48 днів. Скорочення терміну відновлення тромбоцитів, окрім зниження частоти кровотечі та інфекцій у хворих на ГЛЛ, може характеризувати чутливість до хіміотерапії лейкемічних клітин; взаємодію між лейкемічним клоном та нормальними клітинами; якість нормальних резервів кісткового мозку.

**У випадку ГМЛ**, згідно з рекомендаціями ESMO, насамперед враховують вік та загальний стан хворого, рівень лейкоцитозу у дебюті, підваріант захворювання, наявність дисплазії, первинний чи вторинний генез ГМЛ, особливості каріотипу, зокрема, наявність мутацій **FLT3** та часткової тандемної дуплікації **MLL** гена на хромосомі 11q23 [19].

Наприкінці 90-х років на ґрунті дослідження соматичних мутацій варіабельних ділянок генів імуноглобулінів (**IgV<sub>H</sub>**) зроблено відкриття, що **лейкемічний клон**

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*при В-ХЛЛ* може представляти, щонайменше, дві клітинні популяції відповідно до етапів визрівання В-лімфоцитів: прегермінальні «naïve» клітини без ознак соматичних мутацій генів  $IgV_H$  та  $bcl-6$  або ж постгермінальні клітини пам'яті з ознаками соматичних мутацій генів  $IgV_H$  та  $bcl-6$  [20, 21]. При цьому встановлено, що наявність мутацій  $IgV_H$  корелює із відсутністю експресії протеїнкінази ZAP-70, що є активною у кістковомозкових В-прекурсорах, оскільки відіграє ключову роль у диференціації про-В- у пре-В-клітини, та меншою мірою з низькою експресією CD38 на лейкомічних клітинах. Гіпотетично у хворих без соматичних мутацій генів  $IgV_H$  завдяки активності протеїнкінази ZAP-70 та експресії допоміжної молекули CD38 відзначають підвищення швидкості передачі внутрішньоклітинного сигналу через BCR, що сприяє інтенсивнішій пухлинній проліферації лейкомічних клітин, які є резистентними до апоптозу [22]. Погіршення прогнозу у *хворих на ХЛЛ*, окрім більш пізніх стадій захворювання, пов'язане з відсутністю мутацій  $IgV_H$ , підвищеною експресією ZAP-70 та CD38 у лейкомічних клітинах [23]. Показано, що експресія CD38  $\geq 7\%$  є суттєвим негативним фактором ризику прогресії ХЛЛ на ранніх стадіях захворювання [24, 25]. Окрім вищезазначених критеріїв, *класичними несприятливими чинниками прогнозу ХЛЛ* є [10, 15] час подвоєння лімфоцитів у периферичній крові < 1 року, дифузний характер інфільтрації кісткового мозку, вміст лімфоцитів у стерильному пунктаті > 80%; високий лімфоцитоз (> 50,0 × 10<sup>9</sup>/л) у дебюті захворювання; вміст пролімфоцитів у лейкоформулі > 10%; наявність персистуючих конституційних симптомів; прогресуюча гіпогаммаглобулінемія; трисомія 12 хромосоми та делеції 11q чи 17p; аномалії експресії p53; певною мірою чоловіча стать. Згідно з результатами проведеного мультиваріантного аналізу [26], *незалежними прогностичними чинниками виживання хворих на ХЛЛ* вважають відсоток p53-позитивних клітин та рівень  $\beta_2$ -мікроглобуліну, тоді як Y. Vasconcelos та співавтори — стадію за Binet та мутаційний статус генів  $IgV_H$  [27].

International Myeloma Working Group [28], окрім стадіювання мієломи за вмістом  $\beta_2$ -мікроглобуліну та альбуміну у сироватці, до найбільш значущих негативних факторів виживання хворих на мієлому в межах міжнародного прогностичного індексу (ІРІ), згідно з результатами мультиваріантного аналізу, відносять підвищення вмісту креатиніну, рівня ЛДГ; тромбоцитопенію, вік старше 65 років; поганий загальний стан згідно з ECOG. Іншими визнаними прогностичними факторами перебігу мієломної хвороби, що можуть впливати на вибір лікування, окрім параметрів стадіювання (рівень гемоглобіну, кальцію, креатиніну, ступінь ураження скелета, вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну та альбуміну), є підвищений вміст С-реактивного білка (СРП), що корелює з рівнем ІЛ-6 та sIL-6 у сироватці крові, аномалії/транслокації 13 чи 11 хромосом, підвищений вміст проангіогенних цитокінів (VEGF, HGF, bFGF) та розчиненого sCD138 у крові, плазмобластна морфологія та підвищений рівень проліферації мієломних клітин, на-

*явність екстрамедулярних плазмочитом, секреція білка Бенс-Джонса та  $\lambda$ -тип легких ланцюгів* [5].

Визначення вмісту  $\beta_2$ -мікроглобуліну та рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові хворих на НХЛ використовуються як головні прогностичні чинники їх перебігу згідно з пропозицією SWOG. Вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну має безпосереднє відношення до оцінки пухлинної маси, а рівень ЛДГ до проліферативної активності лімфом, крім того, цей показник є складовою частиною ІРІ для НГЛ (табл. 3).

Таблиця 3

ІРІ для НГЛ			ІРІ	
Прогностичний чинник виживання			Категорія	Кількість балів
Критерій	0 балів	1 бал		
Вік	≤ 60 років	> 60 років	Низький (Low)	0; 1
ЛДГ	≤ норми	> норми		
Загальний стан (згідно з ECOG)	0; 1	2; 3; 4	Низький-проміжний (Low-intermediate)	2
Стадія (Ann-Arbor)	I/II	III/IV	Високий-проміжний (High-intermediate)	3
Екстранодальні ураження	≤ 1	> 1	Високий (High)	4; 5

Для *фолікулярних НХЛ* міжнародний прогностичний індекс (FLIPI) нещодавно модифікували [29] (табл. 4).

Таблиця 4

FLIPI для фолікулярних НХЛ				
Прогностичний чинник виживання			FLIPI	
Критерій	0 балів	1 бал	Група ризику	Кількість балів
Вік	≤ 60 років	> 60 років	Добрий (Good)	0; 1
Рівень ЛДГ	≤ N	> N		
Рівень Hb	≥ 120 г/л	< 120 г/л	Проміжний (Intermediate)	2
Стадія (за Ann-Arbor)	I/II	III/IV		
Кількість уражених груп імфовузлів	≤ 4	> 4	Високий (Poor)	≥ 3

У прогностичних індексах для лімфом не враховують цілий ряд важливих чинників, таких як наявність чи відсутність системних інтоксикаційних В-симптомів, великих пухлинних мас («bulky disease»), анемію, ступінь ураження кісткового мозку і особливо вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну у сироватці крові. Ще суттєвішим недоліком класичних прогностичних індексів є відсутність індикаторів, що безпосередньо та різнобічно характеризували б біологічну поведінку лімфоїдних пухлин [30].

Разом з розвитком та вдосконаленням підходів до хіміо- та супутньої терапії лімфоїдних пухлин, фактор віку поступово втрачає своє першорядне прогностичне значення. *Вражаючі відмінності у прогнозі та тривалості життя хворих у надзвичайно гетерогенній групі НХЛ безпосередньо пов'язані з їх різною біологічною природою та поведінкою, зокрема кінетикою росту пухлин, залежно від клітинного походження останніх* [31]. Завдяки досягненням молекулярної біології в останні роки, зокрема вивченню профілю експресії генів, виділили дві принципово прогностично відмінні популяції хворих з агресивними крупноклітинними лімфомами, згідно з етапом розвитку та походженням пухлинних лімфоцитів — гермінального (GCB) чи постгермінального, що нагадує профіль експресії генів активованих В-клітин периферичної крові (ABC) із значно гіршим прогнозом. 5-річна виживаність хворих з крупноклітинними лімфомами GCB-типу становить 60%, тоді

як ABC-типу — лише 35% [32, 33]. В основі онкогенезу агресивних лімфом GCB-типу лежить хромосомна транслокація t(14;18) з реаранжуванням *BCL2* гена, тоді як в основі лімфом ABC-типу — активація транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B, важливою мішенню якого є *BCL2* ген з гіперекспресією відповідного протеїну [34]. За імунофенотипом лімфоми GCB-типу завжди експресують Bcl-6 і часто CD10, тоді як лімфоми ABC-типу, як правило, Mum1 і нерідко маркер плазмобластів CD138.

Виявлено позитивне прогностичне значення поверхневої експресії CD21, зокрема його ізоформи CD21S при крупноклітинних лімфомах, незалежно від показників IPI [35]. Останнє може бути пов'язане із зникненням експресії CD21 на етапах активації В-клітин (лімфоми ABC-типу), а також з експресією додаткових молекул клітинної адгезії [36].

Застосування новітніх геномних технологій, зокрема вивчення профілю експресії генів, що дозволяє водночас виявити десятки тисяч експресованих генів у одного хворого, допомагає зробити діагностику суттєво прецизійнішою; виділити біологічно та клінічно гомогенні субкатегорії хворих у межах однієї нозології на рівні молекулярних аномалій; знайти додаткові прогностичні параметри; впливати на лікування, зокрема шляхом розробки препаратів, спрямованих на специфічні молекулярні ланцюжки [37].

Існують важливі перешкоди щодо впровадження у широку клінічну практику значної частини цих та інших новітніх чинників прогнозу, насамперед через відсутність стандартизації методів їх визначення та загальноновизнаних нормальних показників, а також надмірну високовартість окремих з них. Крім того, одні параметри (наприклад статус *IH*-генів) існують з моменту розвитку захворювання і є стабільними впродовж його перебігу, тоді як інші (експресія *CD38* при ХЛЛ) можуть з'являтися чи зникати у процесі як лейкогенезу, так і лікування. У значній частині випадків різні за своєю природою прогностичні чинники є тісно взаємопов'язані і лише мультіваріантний аналіз дозволяє виділити з їх когорти справді значущі незалежні параметри, що дійсно доповнюють одне одного.

Нещодавно показано, що *вузлові та екстранодальні форми крупноклітинних НХЛ* відрізняються не лише за клінічними проявами та перебігом, а й за молекулярно-генетичними характеристиками [38]. Виявлено також, що так звані підтипи крупноклітинної НХЛ, такі як первинна медіастинальна, інтраваскулярна чи первинна з випотом, за своїми біологічними характеристиками є самостійними захворюваннями. В останні роки з'явилися *свідчення негативного прогностичного значення зниження вмісту селену* у крові хворих з *агресивними НХЛ*, що здатний *in vitro* до індукції апоптозу та чутливості до хіміотерапії пухлинних клітин [39].

На сьогодні у доступній літературі активно дискутується питання щодо *доцільності негайного після діагнозу початку лікування нодулярного варіанта лімфоїдної переваги ЛХ*, оскільки хворі з цим варіантом частіше вмирають внаслідок ускладнень терапії, а не

самого захворювання: медіана виживаності нелікованих хворих перевищує 10–15 років. На цій підставі частина дослідників [40] пропонують апробацію підходу за принципом «watch & wait».

Європейські кооперативні групи з вивчення ЛХ (GHSG, EORTC, GELA) для виділення груп ризику, окрім стадії процесу, рекомендують враховувати насамперед наступні чинники: масивне ураження середостіння (індекс X у стадії захворювання), ураження 3 (4) і більше зон лімфатичних вузлів, значне зростання ШОЕ (> 50 мм/год для підстадії А чи > 30 мм/год для підстадії В), наявність екстранодальних уражень (індекс E у стадії захворювання) та/або вік хворого старше 50 років. До групи низького ризику належать хворі з I–II стадією без жодного з перелічених несприятливих прогностичних чинників (табл. 5).

Таблиця 5

Групи ризику пацієнтів з ЛХ згідно з даними кооперативних досліджень\*

Група ризику	GHSG	EORTC/GELA
Варіант лімфоцитарної переваги	NLPHD гістологія в клінічних стадіях (CS) I–II без факторів ризику	NLPHD гістологія в CS I–II з наддіафрагмальним ураженням
Ранні стадії, прогноз сприятливий	CS I–II без факторів ризику	CS I–II (наддіафрагмальні) без факторів ризику
Ранні стадії, прогноз несприятливий	Стадії I чи IIA з одним і більше факторами ризику Стадія IIB з факторами C/D, але без факторів A/B	Стадії I–II (наддіафрагмальні) з одним і більше факторами ризику
Пізні стадії	Стадія IIB з факторами A/B Клінічні стадії (CS) III–IV	Клінічні стадії (CS) III–IV

\*Фактори ризику за даними GHSG: А – великі медіастинальні маси, В – екстранодальне ураження, С – висока ШОЕ, D –  $\geq 3$  локусів уражень; за даними EORTC/GELA: А – великі медіастинальні маси, В – вік  $\geq 50$  років, С – висока ШОЕ, D –  $\geq 4$  локусів уражень.

Крім того, класичними несприятливими чинниками прогнозу ЛХ на пізніх стадіях [41] є гіпоальбумінемія (< 4,0 г/л); анемія (Hb < 100 г/л); лейкоцитоз (> 15,0  $\times 10^9$ /л); лімфоцитопенія (< 600/мкл чи < 8%); підвищений рівень ЛДГ; IV клінічна стадія; певною мірою чоловіча стать, а також підвищений вміст sCD30, IL-10, експресія bcl-2.

Недоліком відомих *прогностичних систем ідіопатичного мієлофіброзу* [42, 43] є відсутність у них чинників аномального каріотипу. У першому випадку враховуються фактори анемії (Hb < 100 г/л) та змін у кількості лейкоцитів (< 4  $\times 10^9$ /л чи > 30  $\times 10^9$ /л, а в другому — анемії (Hb < 100 г/л), наявності бластів у циркуляції ( $\geq 1\%$ ) та конституційних (В-) симптомів. І лише у системі J. T. Reilly та співавторів [44], окрім віку та рівня Hb, враховані аномалії каріотипу.

У численних *прогностичних системах МДС* (Bournemouth, Dusseldorf, Spanish, Goasguen) переважно враховуються такі фактори як рівень Hb, кількість нейтрофілів та тромбоцитів у периферичній крові, відсоток бластів у мієлограмі, а також віковий фактор. На сьогодні більш коректно використовувати ті, в яких враховуються аномалії каріотипу (Lille, Lausanne-Bournemouth, IPSS). Найбільш поширеною системою є International Prognostic Scoring System (IPSS), у якій не врахований фактор віку хворого [45] (табл. 6). За цією системою виділяють 4 гру-



## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

пи ризику: низький (0 балів) з середньою тривалістю життя 5–7 років, проміжний-1 (0,5–1,0 бал) — 3–5 років, проміжний-2 (1,5–2,0 бали) — 1–2 роки, високий ( $\geq 2,5$  балів) — 0,6 року.

Таблиця 6

Фактори прогнозу МДС за IPSS

Кількість балів	% бластів у кістковому мозку	Каріотип	Росткові цитопенії (кількість)
0	< 5	Нормальний, -Y, del 5q, del 20q	0–1
0,5	5–10	Інші аномалії	2–3
1,0	–	$\geq 3$ аномалій або аномалії хромосоми 7	–
1,5	11–20	–	–
2,0	21–30	–	–

Як свідчать результати проведеного іспанською групою мультиваріантного аналізу [46], незалежними негативними *прогностичними чинниками МДС* є вміст бластів у кістковому мозку  $\geq 5\%$  та ступінь змін згідно з IPSS. У випадку нормального каріотипу чи при недоступності проведення цитогенетичних досліджень незалежну прогностичну цінність мають інші 2 негативні чинники: кількість росткових аберацій імунотипу клітин кісткового мозку  $\geq 2$  та кількість цитопенії периферичної крові  $\geq 2$ .

*Цінність тих чи інших прогностичних чинників може нівелюватися* природнім шляхом *через розробку принципово нових, більш ефективних методів лікування*. Наприклад, у доінтерферонову еру для хворих ХМЛ J. E. Sokal та співавтори [47] розробили прогностичний індекс, куди увійшли вік, розмір селезінки, кількість тромбоцитів та бластів, спроба покращити який при застосуванні інтерферону була здійснена J. Hasford та співавторами [48] шляхом доповнення індексу Sokal показниками відсотка базофілів та еозинофілів (Європейська система стадіювання). J. Rodriguez та співавтори [49] шляхом мультиваріантного аналізу визначили наступні несприятливі чинники прогнозу у пізній фазі хронічної стадії ХМЛ (час від встановлення діагнозу > 1 року) при лікуванні інтерфероном: вік — 60 років або старше, попередня тривалість захворювання  $\geq 3$  років, загальний стан за ECOG  $\geq 1$ , вміст базофілів у периферичній крові  $\geq 7\%$ . У будь-якому випадку при застосуванні інтерферону найважливішим прогностичним фактором, зокрема, щодо вибору подальшого лікування, є отримання тієї чи іншої цитогенетичної відповіді на лікування та час її досягнення [50].

Веру іматінібу фактор віку практично втратив своє прогностичне значення, натомість найважливішими негативними чинниками прогнозу щодо досягнення цитогенетиної відповіді згідно з результатами мультиваріантного аналізу визнані [51]: попередня резистентність на гематологічному рівні; час від постановки діагнозу ХМЛ до застосування іматінібу > 1 року; вміст базофілів у кістковому мозку  $\geq 5\%$ ; Ph(+) метафаз > 90%; виражена (ступінь  $\geq 3$ ) нейтропенія та/або тромбоцитопенія між 45–90 днями терапії; залучення додаткових хромосом у транслокацію t(9;22) (варіант Ph(+)); делеція частини деривативної хромосоми 9 [9]; ознаки клональної еволюції ХМЛ.

Серед ознак клональної еволюції ХМЛ найчастіше відзначають: трисомію 8 хромосоми, додаткову Ph-хромосому, ізохромосому 17 чи інші аномалії 17 хромосоми. Клональна еволюція є найважливішою складовою констатації фази акселерації ХМЛ. Іншими критеріями акселерації, згідно з класифікацією ВООЗ [2], є: бласти — 10–19%; вміст базофілів  $\geq 20\%$ ; кількість тромбоцитів < 100 чи > 1000, нечутливі до терапії; фіброз кісткового мозку, проліферація мегакаріоцитів. Хворі на ХМЛ у фазі акселерації з ознаками однієї лише клональної еволюції (вміст метафаз без аномалій 17 хромосоми < 16%) мають значно кращий прогноз виживання, ніж хворі з ураженням 17 хромосоми ( $\geq 36\%$  метафаз чи  $\geq 16\%$  метафаз) та іншими (гематологічними) ознаками фази акселерації [52], у відповідь як на інтерферон, так і на іматініб [53].

Окрім вмісту  $\beta_2$ -мікроглобуліну та ЛДГ у крові, найбільш типовими несприятливими додатковими прогностичними чинниками пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями є: різноманітні цитогенетичні аномалії; гіперекспресія антиапоптозного гена *bcl-2* та/або збільшення співвідношення *Bcl-2/Bax*; високий рівень проліферії (висока експресія Ki-67, вміст тимідинкінази та ін.); аномальна експресія, делеція чи мутація пухлиносупресуючого гена *p53*; експресія генів множинної медикаментозної резистентності (*MDR1*, *MRP*, *LRP* та ін.); підвищений вміст у крові та/або експресія молекул адгезії (VCAM-1, CD54, CD44); підвищений вміст у крові та/або гіперекспресія проангіогенних цитокінів (bFGF, VEGF, HGF); підвищений вміст у крові окремих цитокінів та їх розчинених рецепторів (TNF, IL6 та ін.); підвищений вміст у крові та/або експресія окремих антигенів (CD).

*Наступним етапом обстеження хворих онкогематологічного профілю є комплекс заходів щодо своєчасної адекватної оцінки відповіді на лікування* згідно з загальновизнаними стандартами для того чи іншого захворювання: в одних випадках (зокрема у хворих на лімфоми) це насамперед сканування попередніх пухлинних уражень з допомогою високоточного обладнання (з цитратом галію, ПЕТ), в інших (лейкемія) — оцінка стану кровотворення на рівні периферичної крові та/або кісткового мозку на цитологічному, цитогенетичному чи молекулярно-генетичному рівні (з використанням насамперед PCR).

Наприклад, досягнення повної ремісії у хворих на ГМЛ на морфологічному рівні передбачає вміст бластів у кістковому мозку < 5% незалежно від клітинності останнього, відсутність паличок Ауера чи екстремедулярних проявів лейкемії, відновлення кількості нейтрофілів та тромбоцитів у периферичній крові до  $1 \times 10^9/\text{л}$  та  $100 \times 10^9/\text{л}$  відповідно за умови незалежності від гемотрансфузій [54]. У той же час остаточневилікування хворих на гострі лейкемії передбачає досягнення не лише цитогенетичної повної ремісії із зникненням характерних цитогенетичних аномалій, а й молекулярної повної ремісії, коли рівень мінімальної резидуальної хвороби (MRD) на рівні визначення транскриптів фузійних генів на пере-

вищує певного значення ( $< 10^{-4}$ ) [55]. Відслідковувати MRD можливо, хоча і з меншою, порівняно з PCR, точністю, за допомогою мультипараметрної цитофлуориметрії шляхом виявлення асоційованих з лейкоїєю змін імунотипу, оскільки лейкоїчні клітини, на відміну від нормальних, часто характеризуються одночасною асинхронною експресією антигенів різних рівнів дозрівання або аберантною експресією маркерів водночас двох і більше ліній гемопоезу (найчастіше лімфоїдної та мієлоїдної) [56].

З іншого боку, при застосуванні інтерферону у хворих на ХМЛ з метою оцінки ефективності лікування та його моніторингу використовують поняття цитогенетичної відповіді/ремісії, коли через певні фіксовані проміжки часу періодично впродовж терапії відслідковують відсоток клітин у кістковому мозку з характерною (філадельфійською) хромосомною аномалією [57]: повна цитогенетична ремісія передбачає відсутність  $Ph^{+}$ -метафаз, велика цитогенетична — наявність 1–34%  $Ph^{+}$ -метафаз, мала цитогенетична — 35–67%  $Ph^{+}$  метафаз. В еру імаїнібу метою лікування ХМЛ [58] є швидше ( $< 1$  року) досягнення повної (відсутність BCR-ABL транскриптів) чи хоча б великої молекулярної відповіді ( $\geq 3$ -log редукція BCR-ABL чи співвідношення BCR-ABL/ABL  $< 0,05\%$ ).

При інших захворюваннях, зокрема з м'яким перебігом та низькою проліферативною активністю, отримання повної відповіді на лікування передбачає використання лише певних лабораторних критеріїв морфологічного та гематологічного характеру з клінічною редукцією та/або стабілізацією проявів пухлинного процесу. Зокрема при *мієломній хворобі* найчастіше використовуються критерії відповіді на лікування за J. Blade та співавторами [59] (табл. 7), а при ХЛЛ — за рекомендаціями Національного ракового інституту (NCI) США [60].

Таблиця 7  
Оцінка відповіді на лікування мієломи за критеріями Blade

Тип відповіді	Парапротеїн	% плазматичних клітин у кістковому мозку	Ураження скелета
Повна	100% ↓ (з імунофіксацією)	$< 5\%$	Стабільні
Часткова	$\geq 50\%$ ↓	—	Стабільні
Мінімальна	$\geq 25\%$ ↓	—	Стабільні
Стабілізація хвороби	Недостатньо критеріїв для мінімальної відповіді чи прогресування процесу		
Прогресування хвороби	$> 25\%$ ↑	$> 25\%$ ↑	Нові ураження чи ↑ розмірів

**Критерії повної відповіді на лікування при ХЛЛ:** відсутність лімфаденопатії при об'єктивному та інструментальному дослідженні; відсутність гепатоспленомегалії; системних інтоксикаційних симптомів (гарячка, пітливість, втрата маси тіла); нормалізація показників крові (протягом двох місяців):

- гемоглобін  $> 110$  Г/л (жінки);  $> 130$  Г/л (чоловіки);
- тромбоцити  $> 100$  Г/л;
- нейтрофільні гранулоцити  $> 1,5$  Г/л;
- лімфоцитів  $< 4,0$  Г/л.

Нормальна клітинність і вміст лімфоцитів  $< 30\%$  у кістковому мозку через 2 міс після досягнення

клінічної і лабораторної ремісії, відсутність лімфоїдної інфільтрації у трепанобіоптаті. Кількість коекспресуючих  $CD5^{+}CD19^{+}$  лімфоїдних клітин у кістковому мозку  $< 10\%$ . Нормалізація співвідношення  $\kappa/\lambda$  легких ланцюгів Ig.

**Критерії часткової нодулярної відповіді при ХЛЛ:** аналогічні критеріям повної відповіді, за винятком наявності вогнищ лімфоїдної інфільтрації у трепанобіоптаті кісткового мозку.

В останні роки, окрім сканування з цитратом галію, у оцінці відповіді на лікування хворих на лімфоми, велику увагу приділяють використанню ПЕТ. В основі ПЕТ лежить виявлення локусів підвищеної гліколітичної активності пухлинної тканини за допомогою радіоактивно міченого аналога глюкози — 2-флюоро-2-дезоксид-глюкози (FDG). В останні роки роль ПЕТ у процесі стадіювання та оцінці відповіді на лікування різних лімфоїдних пухлин зростає, особливо агресивних НХЛ та ЛХ. Зокрема виділення ранніх стадій сприяє скороченню програм хіміотерапії, а швидка оцінка первинної відповіді на початок лікування дозволяє своєчасно його скоригувати в разі позитивних результатів сканування [61]. Від'ємні результати ПЕТ після завершення терапії ЛХ з високою вірогідністю свідчать про позитивний прогноз та відсутність потреби у подальшому лікуванні, тоді як позитивні результати ПЕТ після завершення терапії агресивних НХЛ є здебільшого передвісником рецидивування чи персистенції процесу [62]. Слід зауважити, що результати ПЕТ є значно менш достовірними при стадіюванні та оцінці ефективності лікування НХЛ низького ступеня злоякісності.

**Оцінка відповіді на лікування НХЛ згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи:** повна відповідь (CR) — цілковите зникнення будь-яких клінічних чи радіографічних ознак захворювання та симптомів, пов'язаних з захворюванням, нормалізація рівня ЛДГ; усі лімфатичні вузли повинні зменшитись до нормального розміру ( $\leq 1,5$  см, якщо їх попередній діаметр більший, та  $\leq 1$  см, якщо їх попередній діаметр — 1–1,5 см); попередньо збільшена селезінка повинна зменшитись до нормальних розмірів, не мати будь-яких клінічних чи радіографічних ознак захворювання (УЗД, КТ) і не містити вузловатих змін; кістковий мозок у разі його ураження перед лікуванням повинен бути очищеним від лімфоїдного ураження згідно з даними стерального пунктату та трепанобіопсії; **повна відповідь/непідтверджена (CRu)** — розмір резидуальних лімфатичних вузлів може перевищувати 1,5 см у діаметрі, але зменшитись порівняно з попередніми не менше ніж на 75%; недостатньо підтвержене очищення кісткового мозку від лімфоїдного ураження.

**Таким чином, програма обстеження хворих на різні лейкоїї та лімфоми є суворо детермінованим, багатоступінчастим та динамічним процесом, що складається з наступних етапів:** встановлення діагнозу та проведення диференціальної діагностики з іншими захворюваннями; верифікація варіанта захворювання в межах тієї чи іншої нозологічної групи; встановлення



стадії пухлинного процесу; оцінка функціональних резервів організму хворого; окреслення комплексу прогностичних параметрів для кожної нозологічної форми; оцінка відповіді на лікування через певний проміжок часу та/або тривалості лікування; відстеження мінімальної резидуальної хвороби (MRD).

Для адекватного виконання цих завдань на сучасному етапі слід зробити доступними на міжрегіональному чи регіональному рівні щонайменше методи імунофенотипового та цитогенетичного дослідження крові та лімфатичних тканин, молекулярно-біологічні методи (насамперед PCR) та імуноферментний аналіз, адекватні методи сканування (як мінімум комп'ютерну томографію), впровадити в усіх гематологічних відділеннях цитохімічні дослідження, визначення протеїнограми, рівня ЛДГ та  $\beta_2$ -мікроглобуліну сироватки крові. Крім того, гематологічні відділення повинні мати свою спеціалізовану цитологічну та гістологічну службу.

## ЛІТЕРАТУРА

- Cheson BD, Bennett JM, Grever M, *et al.* National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; **87**: 4990–7.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; **100**: 2292–302.
- Green AR, Vassiliou GS, Curtin N, Campbell PJ. Management of the myeloproliferative disorders: distinguishing data from dogma. *Hematol J* 2004; **5**: 126–32.
- Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C, *et al.* The Italian Consensus Conference on diagnostic criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1999; **104**: 730–7.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, *et al.* Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; **4**: 379–98.
- Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, *et al.* Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 1997; **108**: 378–82.
- Rosenberg SA. Validity of the Ann-Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; **61**: 1023–7.
- Montserrat E, Vinolas N, Reverter JC, Rozman C. Natural history of chronic lymphocytic leukaemia: on the progression and prognosis of early stages. *Nouv Rev Franc Hematol* 1988; **30**: 359–61.
- French Co-operative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. Natural history of stage A chronic lymphocytic leukaemia untreated patients. *Br J Haematol* 1990; **76**: 45–57.
- Oscier D, Fegan C, Hillmen P, *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004; **125**: 294–317.
- Jacobson JJ, Hussein MA, Barlogie B, Durie BGM, Crowley JJ. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; **122**: 441–50.
- The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; **121**: 749–57.
- Howell SJ, Grey M, Chang J, *et al.* The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Haematol* 2002; **119**: 408–11.
- Michiels JJ. Bone marrow histopathology and biological markers as specific clues to the differential diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera and prefibrotic or fibrotic agnogenic myeloid metaplasia. *Hematol J* 2004; **5**: 93–102.
- Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: Where to now? *Hematol J* 2002; **3**: 7–9.
- Hamblin TJ. Analysis of prognostic factors for B-cell chronic lymphocytic leukemia / 10<sup>th</sup> Congress of the EHA (Stockholm, 2-5 June 2005): Education Program 2005: 196–9.
- Hoelzer D, Gökbuget N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: Where do we go? *Semin Oncol* 2000; **27** (5): 540–59.
- Faderl S, Thall PF, Kantarjian HM, Estrov Z. Time to platelet recovery predicts outcome of patients with *de novo* acute lymphoblastic leukaemia who have achieved a complete remission. *Br J Haematol* 2002; **117**: 869–74.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, *et al.* Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standartization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standarts for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; **21** (24): 4642–9.
- Capello D, Fais S, Vivenza D, *et al.* Identification of three subgroups of b-cell chronic lymphocytic leukemia based upon mutations of BCL-6 and IgV genes. *Leukemia* 2000; **14**: 811–5.
- Sahota SS, Davis Z, Hamblin TJ, Stevenson FK. Somatic mutation of bcl-6 genes can occur in the absence of V(H) mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; **95**: 3534–40.
- Абраменко ИВ, Крячок ИА. Иммунофенотипические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток при В-клеточном хроническом лимфолейкозе как факторы прогноза заболевания. *Укр Мед Часопис* 2003; **6** (38): 38–44.
- Wagner SD, Cwyranski K. Chronic lymphocytic leukaemia: new biological markers for assessing prognosis. *Hematol J* 2004; **5**: 197–201.
- Thornton PD, Fernandez C, Giustolisi GM, *et al.* CD38 expression as a prognostic indicator in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol J* 2004; **5**: 145–51.
- Gentile M, Mauro FR, Calabrese E, *et al.* The prognostic value of CD38 expression in chronic lymphocytic leukaemia patients studied prospectively at diagnosis: a single institute experience. *Br J Haematol* 2005; **130**: 549–57.
- Giles FJ, Bekele BN, O'Brien S, *et al.* A prognostic model for survival in chronic lymphocytic leukaemia based on p53 expression. *Br J Haematol* 2003; **121**: 578–85.
- Vasconcelos Y, Davi F, Levy V, *et al.* Binet's staging system and *VH* genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; **21** (21): 3928–32.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonseca R, *et al.* Development of an International Prognostic index (IPI) for myeloma / Report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; **4** (Suppl 1): 43–4.
- Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Project (FLIPP). *Ann Oncol* 2002; **13** (Suppl 2): 25.
- Kersten MJ, de Jong D, Raemaekers JMM, *et al.* Beyond the International Prognostic Index: New prognostic factors in follicular lymphoma and diffuse large-cell lymphoma / A meeting report of the Second International Lunenburg Lymphoma Workshop. *Hematol J* 2004; **5**: 202–8.
- Харазшвили ДВ, Воробьев ИА. Лечение новообразований лимфатической системы: прогностические факторы или кинетика опухолевого роста? *Терапевт Архив* 2003; **7**: 24–9.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, *et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1937–47.
- Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002; **8**: 13–4.
- Gascogne RD. Molecular heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol J* 2004; **5**: 144–8.

35. Otsuka M, Yakushijin Y, Hamada M, *et al.* Role of CD21 antigen in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical significance. *Br J Haematol* 2004; **127**: 416–24.
36. Ogawa S, Yamaguchi M, Oka K, *et al.* CD21S antigen expression in tumour cells of diffuse large B-cell lymphomas is an independent prognostic factor indicating better survival. *Br J Haematol* 2004; **125**: 180–6.
37. Fameli-Pavlaki M. Diffuse large B-cell lymphoma — Part I: towards homogeneity. *Haema* 2005; **8** (2): 201–14.
38. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation — a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004; **124**: 151–9.
39. Last KW, Cornelius V, Delves T, *et al.* Presentation serum selenium predicts for overall survival, dose delivery, and first treatment response in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2335–41.
40. Diehl V, Sextro M, Franklin J, *et al.* Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; **17** (3): 776–83.
41. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA. Biological prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Haema* 2004; **7** (2): 147–64.
42. Dupriez B, Morel P, Demory JL, *et al.* Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: A report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; **88**: 205–12.
43. Cervantes F, Barosi G, Demory J-L, *et al.* Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals; Disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 1998; **102**: 684–90.
44. Reilly JT, Snowden JA, Spearing RL, *et al.* Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: A study of 106 cases. *Br J Haematol* 1997; **98**: 96–102.
45. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; **89**: 2079–88.
46. Arroyo JL, Fernandez ME, Hernandez JM, *et al.* Impact of immunophenotype on prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. Its value in patients without karyotypic abnormalities. *Hematol J* 2004; **5**: 227–33.
47. Sokal JE, Cox EB, Baccarini M, *et al.* Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; **63**: 789–99.
48. Hasford J, Pffirrmann M, Hehlmann R, *et al.* A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 850–8.
49. Rodriguez J, Cortes J, Smith T, *et al.* Determinants of prognosis in late chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1998; **16** (12): 3782–7.
50. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, *et al.* Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003; **97**: 1033–41.
51. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, *et al.* Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 2177–87.
52. Majlis A, Smath TL, Talpaz M, *et al.* Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 196–203.
53. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; **18**: 569–84.
54. Cheson BD, Bennett JM, Kopecy KJ, *et al.* Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and re-

porting standarts for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; **21** (24): 4642–9.

55. Hoelzer D, Gökbuget N. New risk stratification of adult lymphoblastic leukemia / 10<sup>th</sup> Congress of the EHA (Stockholm, 2–5 June 2005): Education Program 2005: 138–42.

56. Van Dongen JJM, van der Velden VHJ, de Ridder D, *et al.* Laboratory diagnosis of leukemia: can we replace current molecular diagnostics by novel flow cytometry? / 10<sup>th</sup> Congress of the EHA (Stockholm, 2–5 June 2005): Education Program 2005: 36–40.

57. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, *et al.* Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 207–19.

58. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, *et al.* Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1423–32.

59. Blade J, Samson D, Reece D, *et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; **102**: 1115–23.

60. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, *et al.* National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; **87**: 4990–7.

61. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Meignan M, Reyes F. PET scan in the therapeutic strategy / 90<sup>th</sup> Congress of the EHA (Geneva, 10–13 June 2004): Educational Book 2004: 149–53.

62. Burton C, Ell P, Linch D. The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematol* 2004; **126**: 772–84.

## PROGNOSTIC FACTORS AND EXAMINATION SCHEDULES IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

V.L. Matlan

**Summary.** *The review presents required steps in investigation and standard evaluation of patients with different leukemias and lymphomas according to modern requirements. The new achievements in improvement of staging in some hematologic malignancies are elucidated in the article in particular technical possibilities of positron-emission tomography and nuclear magnetic resonance. The modern approaches to combined assessment of prognostic factors in different leukemias and lymphomas in order to make optimum choice of treatment in any case. The new advances of molecular biology in improvement both of diagnostics and prognosis of hematopoietic malignancies are presented in the article particularly gene expression profiling assays. The importance of adequate and opportuned monitoring of response to treatment in different leukemias and lymphomas in accordance with international guidelines is emphasized in the article.*

**Key Words:** hematopoietic malignancies, diagnostics, staging, prognostic factors, response assessment.

**Адреса для листування:**

Матлан В.Л.

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра гематології та трансфузіології