

О.О. Фільченков¹,
М.П. Завелевич¹,
І.В. Абраменко², А.С. Полішук¹,
С.В. Андреєва^{3, 4}, К.В. Корець⁴,
В.Н. Зінченко⁵, Д.Ф. Глузман¹

¹Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України

²Національний науковий
центр радіаційної медицини
НАМН України

³ДУ «Інститут гематології
та трансфузіології
НАМН України»

⁴Медична лабораторія
ТОВ «ІММД»

⁵Київська міська клінічна
лікарня № 9, Київ, Україна

Ключові слова: новоутворення,
стадія захворювання, атипичний
імунофенотип, аномалії
хромосом, мутації генів,
прогноз, перебіг захворювання,
мінімальна залишкова хвороба.

СУЧАСНИЙ СТАН ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ В УКРАЇНІ ЛІМФОЇДНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЗІ ЗРІЛИХ В-КЛІТИН

Лімфоїдні новоутворення зі зрілих В-клітин складають гетерогенну групу захворювань з надзвичайно різноманітними клінічними проявами, які варіюють від індолентного до високоагресивного характеру перебігу. Переглянута (2016 р.) класифікація ВООЗ нараховує понад 50 форм та клініко-патологічних варіантів таких новоутворень. У статті представлено характеристики окремих форм лімфоїдних новоутворень зі зрілих В-клітин (хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів, волосковоклітинний лейкоз, лімфоплазмоцитарна лімфома, лімфома маргінальної зони, фолікулярна лімфома, мантійноклітинна лімфома, лімфома Беркитта, дифузна В-великоклітинна лімфома та множинна мієлома), розглянуто лабораторні критерії їх діагностики відповідно до сучасних вимог. Діагностика новоутворень цієї групи онкогематологічних захворювань ґрунтується на виявленні типових морфологічних ознак, гістологічному й імуногістохімічному аналізі трепанобіоптатів та імунофенотипуванні патологічних клітин методом проточної цитометрії. Також розглянуто широкий спектр кількісних і структурних хромосомних перебудов та молекулярно-генетичних аномалій у клітинах новоутворень зі зрілих В-клітин. Зокрема, обговорюються можливості їх застосування в діагностиці цих захворювань, особливо у випадках з атипичними результатами лабораторних досліджень.

Серед численної та досить гетерогенної групи новоутворень зі зрілих В-лімфоцитів виділяють неходжкінські лімфоми (НХЛ), 85,0% яких мають В-клітинне походження, хронічний лімфолейкоз та плазмоклітинні пухлини. Клінічні прояви В-клітинних лімфоїдних новоутворень залежать від місця первинної локалізації пухлини й активності пухлинного росту. З урахуванням клініко-гематологічних проявів розрізняють лімфоми з переважним ураженням лімфатичних вузлів (ЛВ) різної локалізації, первинно екстранодальні й дисеміновані. За характером перебігу виділяють індолентні, агресивні та високоагресивні новоутворення.

Упродовж останніх років отримано важливі дані про механізми, що лежать в основі виникнення таких захворювань. Патогенез лімфом може бути пов'язаний з інфекційними агентами (*H. pylori*, вірус гепатиту С, вірус Епштейна — Барр, вірус герпесу людини 8-го типу, вірус імунодефіциту людини), порушеннями клітинного циклу або апоптозу, зі змінами регуляції клітинних сигналів і транскрипції, з післятрансляційними порушеннями. Лімфоми, що виникають з клітин, які знаходяться на різних рівнях диференціювання, та походять з різних мікроанатомічних зон периферичних лімфоїдних органів, мають унікальні імунофенотипові характеристики. Саме вони в сукупності з деякими біологічними

ознаками пухлини (проліферативна активність, ознаки апоптозу тощо) визначають особливості клінічного перебігу, відповіді на лікування та прогноз.

У оновленій класифікації ВООЗ (перегляд 2016 р.) [1] наведено діагностичні критерії для виділення окремих нозологічних форм та цитологічних варіантів новоутворень зі зрілих В-клітин з урахуванням молекулярно-генетичних ознак трансформованих клітин. Згідно з цією класифікацією розрізняють понад 50 форм та варіантів цих злоякісних новоутворень (табл. 1). Сучасні стандарти діагностики лімфоїдних новоутворень зі зрілих В-клітин детально висвітлено у клінічних рекомендаціях Національної комплексної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) [2–4] та настановах, адаптованих для системи охорони здоров'я України [5–7].

Результати гістологічного та імуногістохімічного (ІГХ) досліджень матеріалу біопсії ЛВ або екстранодальних осередків ураження дозволяють визначити форму новоутворення, характер росту (дифузний або нодулярний), провести диференційну діагностику з метастазами низькодиференційованих пухлин, із запальними процесами, реактивно-гіперпластичними змінами. При уточненому виділенні окремих форм і варіантів В-НХЛ важливим є цитологічне вивчення відбитків видалених при біопсії ЛВ.

У деяких хворих на момент встановлення діагнозу або у разі прогресії захворювання визначаються осередки ураження в кістковому мозку (КМ) та виявляються патологічні клітини, які циркулюють у периферичній крові (ПК). Частота лейкоїзації при різних формах В-НХЛ відрізняється. Лейкемізація лімфом, за винятком ЛБ, частіше спостерігається при пухлинах з низьким ступенем злоякісності порівняно з високозлоякісними новоутвореннями.

Осеродкове або дифузне ураження КМ, а також виявлення в ПК патологічних клітин може бути використано для встановлення попереднього діагнозу тих чи інших форм В-НХЛ у випадках, коли отримання біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження ускладнено (лімфома селезінки, пухлини середостіння, кишківника тощо) або первинний осередок ураження не встановлено. Для уточнення природи патологічних клітин, що визначаються в ПК або у КМ, зазвичай застосовують ІГХ, імуноцитохімічні методи та проточну цитометрію з використанням панелі моноклональних антитіл (МкАт) до лінійно-специфічних і диференціальних антигенів лімфоцитів. При проведенні імунофенотипування новоутворень зі зрілих В-клітин встановлюється варіант захворювання (у рамках морфоімунологічного діагнозу), оцінюється ступінь поширеності процесу (лейкемізація, ураження КМ), констатується наявність або відсутність мінімальної залишкової хвороби. Суттєву діагностичну користь має визначення специфічних аномалій хромосом та молекулярно-генетичних порушень, за якими патологічні клітини при одних формах (варіантах) В-лінійних лімфоїдних новоутворень різко відрізняються від таких при інших формах. Таким чином, сучасна діагностика новоутворень зі зрілих В-клітин має ґрунтуватися на результатах клінічного обстеження, гістологічного, ІГХ, цитоморфологічного дослідження ПК й пунктів КМ, імунофенотипування, цитогенетичного та молекулярно-генетичного аналізу. Роботу присвячено аналізу можливостей використання методів лабораторної діагностики для ідентифікації патологічних клітин за морфологічними, цитохімічними, фенотиповими та генетичними ознаками при окремих формах лімфоїдних новоутворень зі зрілих В-клітин відповідно до класифікації ВООЗ.

ПОШИРЕНІСТЬ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ

ХЛЛ/ЛМЛ є найпоширенішою формою лімфопроліферативних захворювань серед населення країн Західної Європи та Північної Америки. У середньому чоловіки хворіють у 1,7 раза частіше, ніж жінки, хоча у значеннях цього показника відзначаються расово-національні відмінності [8]. Середній вік хворих варіює між 70 і 72 роками. Тенденція щодо відносного збільшення кількості хворих на ХЛЛ/ЛМЛ віком до 55 років, яка відмічається останнім часом, найімовірніше пов'язана з підвищенням рів-

ня діагностики та лікування. Існує спадкова генетична схильність до цих захворювань [9]. У незначної частини (2–8%) хворих на ХЛЛ/ЛМЛ внаслідок трансформації розвивається ДВВКЛ (синдром Ріхтера). У 1–2% пацієнтів із ХЛЛ/ЛМЛ, які перебувають під наглядом понад 6 років, можуть діагностувати гострий лімфобластний лейкоз. У результаті еволюції патологічного клону В-лімфоцитів можливо також є трансформація ХЛЛ/ЛМЛ у плазмоклітинний лейкоз або ММ.

Підставою для об'єднання ХЛЛ в одну нозологічну форму з ЛМЛ стала ідентичність цитоморфологічних ознак, імунофенотипу та результатів молекулярно-генетичного аналізу. ХЛЛ характеризується інфільтрацією КМ, ЛВ, інших тканин та появою в ПК атипичних CD5-позитивних В-клітин, що супроводжується лімфоцитозом, лімфаденопатією та спленомегалією.

ВКЛ становить близько 2% усіх лімфопроліферативних новоутворень. Його виявляють в 3–4 рази частіше у чоловіків, ніж у жінок, середній вік під час діагностування становить 55 років. У клінічній картині на перший план виходить збільшення селезінки, що виявляють більш ніж у 80% хворих. У 50% випадків спостерігається гепатомегалія. Збільшення ЛВ виявляють рідко [10].

Система стадіювання ВКЛ є подібною до запропонованої для ХЛЛ. При лабораторному дослідженні ПК виявляють анемію, як правило, нормоцитарну, нормохромну. У 70% випадків спостерігається тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) та лейкопенія ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$). У мазках ПК хворих при мікроскопічному дослідженні виявляють лімфоїдні клітини з волосковими або з ворсинчастими відростками, вміст яких у лейкограмі коливається в широких межах. Постійною ознакою є моноцитопенія.

Раніше класифікований як підтип ВКЛ **ВВКЛ** було визнано ВООЗ у 2008 р. окремою формою В-клітинних новоутворень, що має відмінні від ВКЛ клінічні та патологічні особливості. ВВКЛ є порівняно рідкісним захворюванням осіб старшого та похилого віку (середній вік на момент встановлення діагнозу — 71 рік). ВВКЛ у порівнянні з ВКЛ є більш агресивним за своєю природою; у хворих відмічають вищу стійкість до хіміотерапії [11]. На відміну від ВКЛ у хворих на ВВКЛ частіше спостерігається лейкоцитоз без нейтропенії або моноцитопенії, інфільтрація КМ. Аспірат КМ, як правило, легше отримати, на відміну від хворих на ВКЛ.

ЛПЛ — рідкісне захворювання, яке діагностують переважно в осіб похилого віку, частіше у чоловіків. Середній вік на момент встановлення діагнозу — 70 років, і менш як 10% хворих — молодші за 50 років [12].

Наявність парапротейну в сироватці крові призводить до виникнення аутоімунних проявів або кріоглобулінемії приблизно у 20% хворих на макроглобулінемію Вальденстрема, що є підтипом ЛПЛ. У частини пацієнтів розвивається невродатія. Від-

Новоутворення зі зрілих В-лімфоцитів відповідно до переглянутої у 2016 р. класифікації ВООЗ

Новоутворення	Скорочення*
Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів	ХЛЛ/ЛМЛ
Моноклональний В-лімфоцитоз	
В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз	В-ПЛЛ
Лімфома маргінальної зони селезінки	ЛМЗС
Волосковоклітинний лейкоз	ВКЛ
<i>В-клітинна лімфома/лейкоз з ураженням селезінки, некласифікована</i>	
<i>Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома червоної пульпи селезінки</i>	
<i>Варіант волосковоклітинного лейкозу</i>	ВВКЛ
Лімфоплазмочитарна лімфома	ЛПЛ
Макроглобулінемія Вальденстрема	
Моноклональна гаммапатія невизначеного значення, IgM	
Хвороба важких μ -ланцюгів	
Хвороба важких γ -ланцюгів	
Хвороба важких α -ланцюгів	
Моноклональна гаммапатія невизначеного значення, IgG/A	
Плазмоклітинна (множинна) мієлома	ММ
Солітарна кісткова плазмочитома	
Позакісткова плазмочитома	
Хвороби, пов'язані з відкладенням моноклонального імуноглобуліну	
Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони MALT-типу	
Лімфома маргінальної зони лімфатичного вузла	ЛМЗЛВ
<i>Лімфома маргінальної зони лімфатичного вузла дитячого віку</i>	
Фолікулярна лімфома	ФЛ
Фолікулярне новоутворення <i>in situ</i>	
Фолікулярна лімфома дуоденального типу	ФЛДТ
Фолікулярна лімфома дитячого віку	ФЛДВ
<i>В-великоклітинна лімфома з перебудовою IRF4</i>	
Первинна лімфома з ураженням фолікулярних центрів шкіри	
Мантіноклітинна лімфома	МКЛ
Мантіноклітинне новоутворення <i>in situ</i>	
Дифузна В-великоклітинна лімфома, неуточнена	ДВВКЛ
Тип з В-клітин зародкового центру	
Тип з активованих В-клітин	
В-великоклітинна лімфома з надлишком Т-клітин/гістіоцитів	
Первинна В-великоклітинна лімфома центральної нервової системи (ЦНС)	
Первинна шкірна В-великоклітинна лімфома з локалізацією на нижніх кінцівках	
Епштейн – Барр вірус-позитивна дифузна В-великоклітинна лімфома, неуточнена	
<i>Епштейн – Барр вірус-позитивна виразка слизової оболонки/шкіри</i>	
ДВВКЛ, асоційована з хронічним запаленням	
Лімфоматоїдний гранульоматоз	
Первинна В-великоклітинна лімфома середостіння	
Внутрішньосудинна В-великоклітинна лімфома	
ALK-позитивна В-великоклітинна лімфома	
Плазмобластна лімфома	
Первинна лімфома ексудатів серозних порожнин	
<i>Дифузна В-великоклітинна лімфома, позитивна за вірусом герпесу 8-го типу, неуточнена</i>	
Лімфома Беркитта	ЛБ
<i>Беркиттоподібна лімфома з аберацією 11q</i>	
В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності, з перебудовою генів <i>MYC</i> й <i>BCL2</i> та/або <i>BCL6</i>	
В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності, неуточнена	
В-клітинна лімфома некласифікована з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна	

Примітки: курсивом виділено попередні нозологічні форми.

*Наведено лише скорочення для форм лімфоїдних новоутворень, про які йдеться у статті.

кладення IgM можуть спостерігатися у шкірі та в органах шлунково-кишкового тракту.

До складу пухлини входять малі В-лімфоцити, лімфоцити з ознаками плазматизації (вираженою базофілією цитоплазми та ексцентрично розташованим ядром) та плазматичні клітини. ЛПЛ характеризується переважним ураженням КМ, у 15–30% випадків ураженням ЛВ, селезінки та печінки. Можливий також розвиток екстранодальних вогнищ ураження (легеня, органи шлунково-

кишкового тракту, шкіра), поява патологічних клітин у ПК. У селезінці при гістологічному вивченні виявляється лімфоплазмочитарна інфільтрація з утворенням невеликих вузликів у червоній пульпі.

ЛМЗ становлять від 5 до 10% усіх НХЛ у дорослих [1]. Захворюваність зростає з віком; середній вік на момент встановлення діагнозу становить 60 років, з невеликим переважанням серед жіночого населення [12]. До ЛМЗ належать ЛМЗС, ЛМЗЛВ й

екстранодальна ЛМЗ, яка асоціюється з лімфоїдною тканиною слизової оболонки.

ЛМЗС, що називалася також лімфою селезінки з циркулюючими ворсинчастими лімфоцитами, відзначається рідко і становить до 2% усіх лімфоїдних новоутворень. Лейкемізацію при ЛМЗС відмічають значно частіше, ніж за інших форм ЛМЗ. Тому ЛМЗС раніше нерідко діагностувалася як один із цитологічних підваріантів ХЛЛ. Співвідношення чоловіків та жінок серед хворих на ЛМЗС становить 1:1. Вік пацієнтів здебільшого перевищує 50 років.

Для більшості хворих на ЛМЗС характерним є наявність спленомегалії, що поєднується з автоімунною тромбоцитопенією та анемією [13]. У патологічний процес залучаються ЛВ біля воріт селезінки, печінка та КМ. Ураження периферичних ЛВ спостерігається рідко. Кількість лейкоцитів у ПК, як правило, не перевищує нормальних показників або дещо збільшена, хоча у поодиноких випадках вона може перевищувати значення $25 \times 10^9/\text{л}$. Майже у чверті хворих відсутній абсолютний лімфоцитоз. При дослідженні мазків ПК визначаються лімфоцити з ворсинчастими відростками, кількість яких варіює. У 30% пацієнтів при дослідженні сироватки крові відзначається помірна моноклональна гаммапатія типу IgM, в окремих випадках — типу IgD. Лімфаденопатія та наявність екстранодальних вогнищ ураження не належать до характерних ознак захворювання.

ЛМЗЛВ — рідкісна форма лімфоїдних новоутворень, що нагадує ЛМЗС та екстранодальну ЛМЗ, але проявляється винятково лімфаденопатією. ЛМЗЛВ становлять лише 1,5–1,8% усіх лімфоїдних новоутворень. Діагностується найчастіше у хворих, середній вік яких становить близько 60 років. У 20–22% пацієнтів виявляється вірус гепатиту С.

Клінічно характеризується безсимптомним перебігом за наявності локалізованої чи генералізованої гіперплазії ЛВ. Із цієї категорії мають бути виключені пацієнти з первинними екстранодальними ЛМЗ, у яких ураження ЛВ є наслідком дисемінації трансформованих лімфоїдних клітин. Ураження КМ відзначається у 32% випадків [14]. Зрідка клітини лімфоми можуть виявлятися у ПК.

MALT-лімфома (екстранодальна ЛМЗ, асоційована з лімфоїдною тканиною слизової оболонки) становить 7–8% усіх НХЛ та близько 50% усіх первинних лімфом шлунка. Найбільш поширені екстранодальні ділянки включають шлунок (30%), придатковий апарат ока (12%), шкіру (10%), легеню (9%) й слинні залози (7%) [14]. MALT-лімфоми виявляють у чоловіків та жінок різного віку.

Підвищений ризик розвитку MALT-лімфом відмічається за наявності хронічного запального процесу, при гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori*, при автоімунних захворюваннях, таких як тиреоїдит Хашимото або синдром Шегрена (асоціація з MALT-лімфою щитоподібної залози або слинних залоз відповідно).

ФЛ належить до найбільш поширених пухлин лімфоїдної тканини, посідаючи друге місце після ДВВКЛ. Середній вік хворих на момент встановлення діагнозу становить 63 роки при співвідношенні чоловіків та жінок приблизно 1,2:1 [15]. Рідко діагностується у дітей (переважно у хлопчиків) та молодих людей віком до 20 років.

У переважній більшості випадків ФЛ має фолікулярний (нодулярний) характер росту. Фолікули, утворені трансформованими клітинами, в гістологічних препаратах часто важко визначити, оскільки в них немає мантийної зони. ФЛ складається з двох типів клітин зародкових центрів лімфоїдних фолікулів — центроцитів та центробластів. Як правило, у складі ФЛ переважають центроцити. У результаті при гістологічному дослідженні ФЛ, на відміну від реактивно змінених лімфоїдних фолікулів, виявляють мономорфний клітинний склад.

При ФЛ, як правило, виявляється міжфолікулярне поширення неопластичних клітин, переважно центроцитів. Можуть визначатися також зони дифузного ураження, часто з ознаками склерозу у ЛВ брижі та заочеревинного простору. Зони дифузного ураження виявляються у вигляді ділянок тканини, повністю позбавлених фолікулів, що містять CD21/CD23-позитивні фолікулярні дендритні клітини. При типовій ФЛ, особливо коли діагноз встановлюється на ранніх стадіях розвитку процесу, у ЛВ можуть зберігатися непухлинні фолікули. Ці фолікули можуть частково зазнавати колонізації клітинами ФЛ. Подібні ж пухлинні клітини можуть виявляти у ЛВ, що прилягають до уражених ЛВ. У поодиноких випадках лімфоми з морфологічними та імунофенотиповими ознаками ФЛ мають дійсно дифузний характер росту. Діагноз дифузної ФЛ встановлюється у разі, коли лімфома складається з клітин, що нагадують центроцити, з міноним компонентом, представленим центробластами.

ФЛ включають фолікулярне новоутворення *in situ*, ФЛДТ та варіант ФЛДВ. ФЛ *in situ* діагностується, коли біопсія ЛВ демонструє загальні нормальні гістологічні результати зі збереженням архітектури вузлів. Проте в лімфоїдних фолікулах ідентифікуються BCL-2-позитивні В-клітини. Приблизно у 5% таких пацієнтів згодом розвинеться ФЛ або ДВВКЛ [16].

ФЛДТ є підтипом ФЛ, який було визнано окремою нозологічною формою за оновленою класифікацією ВООЗ у 2016 р. [1]. Хоча ФЛДТ переважно виявляється у низхідній частині дванадцятипалої кишки, вона також може розповсюдитися по всьому шлунково-кишковому тракту [17].

ФЛДВ — рідкісний варіант ФЛ з відмінними гістологічними, імунофенотиповими та молекулярними особливостями. Захворювання найчастіше проявляється локалізованою лімфаденопатією (переважно ЛВ голови та шиї, рідше периферичні), із середнім віком початку захворювання 11–18 років з помітним переважанням осіб чоловічої статі (співвідношення хворих серед чоловіків і жінок >10:1).

МКЛ є рідкісною формою НХЛ, на яку припадає приблизно 6–7% усіх НХЛ [18]. Середній вік на момент встановлення діагнозу зазвичай становить 60–68 років; захворювання більш поширене у чоловіків, ніж у жінок (співвідношення 2:1). Хвороба характеризується наявністю лімфаденопатії, гепато- та спленомегалії, ураженням КМ більш ніж у 60% випадків. Зміни у ПК, які реєструються під час використання проточної цитометрії, визначаються приблизно у 65% пацієнтів. У деяких з них може спостерігатися виражений лімфоцитоз. Зміни в ПК з різним рівнем лімфоцитозу є поширеним явищем не тільки при лейкоемічній невузловій формі, але й при класичній МКЛ. В окремих випадках можуть виявлятися осередки екстранодального ураження.

Характер росту МКЛ нодулярний чи дифузний. Перший відзначається у випадках, коли у ЛВ збережені реактивні зародкові центри з широкою зоною пухлинної мантиї. Під час прогресування пухлинного росту, заселення центрів фолікулів трансформованими клітинами та злиття мантий сусідніх фолікулів відбувається утворення дифузних інфільтратів. Часто виділяються світлі ядра дендритних клітин. Серед пухлинних клітин виявляють характерні для цього типу лімфом поодинокі епітеліоїдні гістіоцити, які у деяких випадках створюють картину «зоряного неба».

При МКЛ, на відміну від ФЛ, гістологічне стадіювання не проводиться. Важливе прогностичне значення має визначення фракції клітин, що проліферують, на основі обліку відсоткового вмісту клітин, які експресують антиген Ki-67.

ДВВКЛ, яка становить 20–30% усіх НХЛ, є злоякісним новоутворенням з великих клітин В-лімфоїдного походження. Виявляють її частіше у людей похилого віку (середній вік — 60–70 років), але може виникати і в молодому віці та у дітей. У хворих виявляються пухлиноподібні утворення (солітарні або множинні) ЛВ, які швидко збільшуються в розмірах. Майже 40% ДВВКЛ є екстранодальними з первинною локалізацією у шкірі, ЦНС, кістках скелета, яечку, легені, нирці, печінці, щитоподібній залозі, слинних залозах. Залучення до патологічного процесу КМ спостерігається у 11–27% випадків.

Розрізняють три морфологічні варіанти ДВВКЛ (центробластний, імунобластний та анапластичний), які виявляють найчастіше, й кілька мінорних. ДВВКЛ характеризуються дифузним характером росту. У вогнищах ураження відмічається проліферація великих лімфоїдних клітин, що супроводжується повним або частковим знищенням архітектури ЛВ. Ураження ЛВ може бути також інтерфолікулярним, із залученням синусів, наявністю вогнищ склерозу. Центробластний варіант виявляється приблизно у 50% випадків і характеризується сприятливим прогнозом. Питома вага центробластного та анапластичного варіантів становить 30 й 20% відповідно; прогноз перебігу для анапластичного варіанту значно гірший.

ЛБ — це високоагресивна пухлина В-клітинної природи з переважною екстранодальною локалізацією.

Захворювання має 3 різні підтипи. *Ендемічну ЛБ* виявляють в екваторіальній Африці. Вона є основним типом пухлин у дітей у цьому регіоні та зазвичай вражає обличчя пацієнтів. Пік захворюваності припадає на вік 4–7 років. Співвідношення хлопчиків та дівчаток становить 2:1. *Спорадична ЛБ* поширена у всіх країнах, переважно у дітей та дорослих молодого віку (частіше чоловічої статі), проте рідко трапляється у дорослих Північної Америки та Європи (1–2% дорослих з лімфомами у цих регіонах). Цей підтип становить від 30–40% усіх НХЛ дитячого віку. *ЛБ, пов'язана з імунodefіцитом*, може виникати в осіб, інфікованих ВІЛ (до 30% від усіх ВІЛ-асоційованих НХЛ). Цей підтип (середній вік хворих — 44 роки) зазвичай проявляється ураженням ЛВ, але можуть бути залучені КМ та ЦНС [19].

Пухлинні клітини при ЛБ середніх розмірів. При ЛБ ендемічного та спорадичного підтипів вони мають схожі цитоморфологічні ознаки. Ядра клітин округлі з ніжною структурою хроматину, містять множинні ядереця. Цитоплазма клітин інтенсивно базофільна, відмічаються жирові вакуолі. У складі пухлин виявляється значна фракція клітин, що проліферують. Одночасно спостерігається багато клітин з ознаками апоптозу. На гістологічних зрізах визначається класична картина «зоряного неба».

ММ — цитогенетично гетерогенне прогресуюче захворювання лімфоїдної тканини, в основі якого лежить клональна проліферація плазматичних клітин, які продукують моноклональні імунoglobulinи. За поширеністю посідає друге (після ХЛЛ) місце серед новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин у країнах Європи та США; приблизно 13% цих пухлин класифікують як ММ [20]. Найчастіше захворювання, більш поширене серед чоловіків, діагностують в осіб віком 65–74 роки. Середній вік чоловіків на момент встановлення діагнозу становить 68 років, жінок — 70 років. ММ не виявляють у дітей і дуже рідко — в осіб віком до 35 років. Окрім похилого віку, основними факторами ризику розвитку ММ є генетична схильність, тривала стимуляція імунної системи при частих інфекціях, автоімунних та алергічних захворюваннях, ожиріння, контакт із хімічними мутагенами (азбест, інсектициди) та вплив іонізуючого випромінювання.

Більшість випадків ММ виявляються *de novo*, але захворюванню практично в усіх хворих передують фаза безсимптомної моноклональної гаммапатії невизначеного значення (МГНЗ). Для деяких пацієнтів характерною може бути проміжна стадія між МГНЗ та ММ, що називається безсимптомною множинною мієломою. Ризик прогресування МГНЗ до ММ становить близько 1,5% на рік, тоді як вірогідність трансформації безсимптомної множинної мієломи у злоякісний процес є набагато вищою (~10% щорічно) [21].

Клінічні прояви ММ багато в чому визначаються ступенем ураження КМ патологічними плазматичними клітинами, наявністю інфільтратів в інших органах і тканинах, характером та рівнем імунoglobulinів, що секретируются. Швидкість наростання пух-

линної маси визначає спектр клінічних проявів ММ (від безсимптомного до високоагресивного перебігу). Одним з основних проявів ММ є ураження кісток скелета, що супроводжується вираженим больовим синдромом. Літичні зміни розвиваються найчастіше у плоских кістках (череп, ребра, грудина, кістки таза, хребет) та значно рідше — у проксимальних відділах трубчастих кісток. Посилена резорбція кісткової тканини призводить до гіперкальціємії. Гіперкальціємія та протеїнурія Бенс-Джонса зумовлюють розвиток ниркової недостатності. У 60–70% хворих на ММ вже при первинному зверненні за медичною допомогою виявляють анемію. Поширеними також є періодичні або постійні бактеріальні інфекції.

Цитоморфологічні ознаки мієломних клітин, що виявляються в пунктатах КМ, відрізняються великою різноманітністю — від зрілих форм, схожих на нормальні плазматичні клітини, до незрілих, поліморфних та анапластичних клітин. Зрілі плазматичні клітини овальної або округлої форми, мають ексцентрично розташоване округле ядро, що не містить ядерця, інтенсивно базофільну цитоплазму з перинуклеарною зоною просвітлення. Незрілі форми мають ознаки плазмобластів — ніжнішу структуру ядерного хроматину, містять ядерця, ширший обідок цитоплазми. Приблизно у 10% хворих у КМ виявляються переважно плазмобласти, що асоціюється з більш несприятливим прогнозом. У КМ частини пацієнтів, крім одноядерних клітин, визначаються поліморфні багатоядерні, багатодольчасті плазматичні клітини, клітини з «полум'яною» цитоплазмою. При дослідженні ПК найбільш вираженою ознакою є утворення еритроцитів, складених у вигляді «монетних стовпчиків». Можуть виявлятися нормобласти та у 15% випадків невелика кількість плазматичних клітин.

ЦИТОХІМІЧНІ ОЗНАКИ ПАТОЛОГІЧНИХ КЛІТИН ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ

Цитохімічні дослідження при лімфопроліферативних захворюваннях використовують насамперед для підтвердження лімфоїдного походження трансформованих клітин, що особливо доцільно за незначених імунологічних маркерів (слабка експресія антигенів поверхневих мембран, коекспресія маркерів клітин різного генезу). Із цією метою використовують визначення активності мієлопероксидази, неспецифічної естерази, кислій неспецифічної естерази, кислій фосфатази (КФ), хлорацетатестерази, проведення PAS-реакції (визначення глікопротеїнів, полісахаридів, гліколіпідів та деяких жирних кислот за допомогою обробки препаратів йодною кислотою та реагентом Шиффа).

Лімфоїдні клітини, на відміну від клітин мієлоїдного ряду, не містять мієлопероксидази. Активність неспецифічної естерази, хлорацетатестерази, кислій неспецифічної естерази не визначається або є слабкою дифузною (висока активність ферментів характерна для клітин моноцитарно-макрофагального ряду).

Навпаки, позитивна PAS-реакція типова для лімфоїдних клітин. PAS-реакція при В-клітинних новоутвореннях зазвичай виявляється у вигляді цитоплазматичних гранул різного розміру хоча б в частині клітин. У лімфоцитах з ознаками плазматизації, плазматичних клітинах при ММ та ЛПЛ може бути інтенсивно дифузною (реакція з цитоплазматичними депозитами імуноглобулінів). Більш виразна реакція виявляється в клітинах ММ, що синтезують IgA, молекули якого містять вищий відсоток карбогідратів порівняно з IgM або IgG. В окремих випадках PAS-реакцію проводять з додаванням амілази, яка розщеплює глікоген. Це дозволяє краще ідентифікувати плазматичні клітини, у яких, на відміну від інших клітин, зберігається позитивне забарвлення. PAS-реакція з амілазою також корисна для диференціації інтенсивно забарвлених мегакаріоцитів та гігантських багатоядерних клітин Березовського — Рид — Штернберга (реакція негативна) при хворобі Ходжкіна.

Активність лізосомального ферменту КФ при В-клітинних лімфопроліферативних захворюваннях зазвичай є слабкою або помірною, інтенсивна лише в клітинах при ВКЛ. Крім того, при ВКЛ, а також при В-ПЛЛ та ЛМЗС (активність КФ помірна) патологічні клітини експресують не тільки звичайну лізосомальну КФ (423 амінокислотних залишки), але і так званий п'ятий тип КФ (325 а.а., ген розташований у ділянці хромосоми 19p13.2–13.3), активність якої не пригнічується за дії іонів тартрату. На цій підставі визначення тартрат-резистентної КФ використовується при диференційній діагностиці ВКЛ з ВВКЛ, ХЛЛ з В-ПЛЛ, ВКЛ.

Тривалий час були спроби проводити диференційну діагностику між лімфопроліферативними захворюваннями Т- та В-клітинного походження на підставі визначення характеру відкладення кінцевого продукту реакції активності КФ. Наявність чіткої однієї гранули в цитоплазмі є більш типовим для Т-лімфоцитів, у В-клітинах спостерігається дифузне забарвлення цитоплазми або наявність чисельних гранул, які можуть зливатися. Однак ця ознака не є абсолютною, тому на сьогодні отримані дані щодо розподілу КФ в клітинах для вирішення питання щодо походження лейкоциклічних клітин розглядаються як припущення.

ФЕНОТИПОВІ ОЗНАКИ ПАТОЛОГІЧНИХ КЛІТИН

Для імунофенотипування та діагностики різних форм пухлин кровотворної та лімфоїдної тканини широко застосовуються методи ІГХ, імуноцитохімії та проточної цитометрії. Удосконалення впровадження останніх років приладів, програмного забезпечення та реагентів сприяло значному підвищенню чутливості досліджень та точності діагностики. У табл. 2 наведено профілі антигенів поверхневих мембран патологічних клітин, типові для деяких форм новоутворень зі зрілих В-клітин, проаналізованих у попередньому розділі. Далі буде стисло охарактеризовано найбільш характерні імунофенотипові ознаки таких клітин.

ХЛЛ/ЛМЛ. Класичний фенотип патологічних клітин при ХЛЛ/ЛМЛ є наступним:

- коекспресія тріади антигенів CD19, CD5 і CD23;
- знижена експресія інших В-клітинних маркерів (CD20, CD79b, FMC7, поверхневих імуноглобулінів), антигену CD81 та загально-го лейкоцитарного антигену CD45;
- медіана експресії CD20 є нижчою, ніж при інших В-клітинних злоякісних новоутвореннях та на В-клітинах в нормі;
- високий рівень експресії антигенів CD43, CD200;
- негативна реакція з МкАт проти антигенів CD10, CD103, CD123, а також Т-клітинними (крім CD5) та мієлоїдними маркерами.

Діагностичне значення має також виявлення за допомогою ІГХ білків LEF1 та SOX11.

Наразі Європейська дослідницька ініціатива з ХЛЛ (European Research Initiative on CLL — ERIC) та Європейське товариство клінічного аналізу клітин (European society for clinical cell analysis — ESCCA) для диференційної діагностики та виявлення мінімальної залишкової хвороби після лікування та ремісії рекомендують розширену панель МкАт (включаючи CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 та ROR1) [22]. При ЛМЛ патологічні клітини демонструють той самий імунофенотип, що й при ХЛЛ, тому, окрім визначення абсолютної кількості клону В-лімфоцитів у ПК, діагноз ЛМЛ має бути підтверджений результатами гістологічного дослідження біоптатів ЛВ [23].

Диференційна діагностика найчастіше проводиться з моноклональним лейкоцитозом і МКЛ. Моноклональний лейкоцитоз характеризується наявністю в ПК менш ніж $5 \times 10^9/\text{л}$ В-лімфоцитів з фенотипом клітин ХЛЛ за відсутності лімфаденопатії, органомегалії, екстрamedулярних уражень.

У незначній частини хворих на ХЛЛ патологічні клітини мають атипичний імунофенотип (низька експресія антигенів CD23, CD5; висока або порівнянна з нормальними В-лімфоцитами експресія CD20, CD79b). У таких випадках проводиться диференційна діагностика насамперед з МКЛ. При МКЛ типовим є фенотип

CD19⁺CD20⁺CD79b⁺FMC7⁺CD5⁺CD23⁺CD81⁺CD200⁺CD43⁺. У складних випадках доцільним є визначення специфічних маркерів МКЛ, таких як циклін D1 (за допомогою МкАт) або транслокації t(11;14), яка призводить до гіперекспресії цикліну D1.

Окремі антигени патологічних клітин при ХЛЛ є маркерами прогнозу перебігу захворювання. Так, з немутуваними генами варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів та несприятливим прогнозом перебігу захворювання пов'язана експресія CD38 (вище за 30%) та Zap70 (у більшості клітин). Експресія антигена CD49d (вище за 30%) асоційована з трисомією хромосоми 12 та швидкою прогресією захворювання [24].

БКЛ. У більшості випадків на поверхневих мембранах патологічних клітин спостерігається помірна або виражена реакція при виявленні імуноглобулінів (частіше за все IgM чи IgM + IgD, іноді IgG чи IgA). У деяких пацієнтів імуноглобуліни виявляють у цитоплазмі клітин. Класичний імунофенотиповий профіль клітин при БКЛ — експресія антигенів CD19, CD20, CD21, CD22, CD11c та CD200. Окрім цих маркерів, виявляються також CD25, CD103, CD123 та CD305, які є важливими для встановлення діагнозу за імунофенотипом. Визначається слабка експресія цикліну D1. У більшості випадків експресія CD10, CD23 або CD5 не виявляється. Найбільш специфічним маркером БКЛ є анексин А1, який не експресується при інших новоутвореннях зі зрілих В-клітин. Реакція виявлення анексину А1 може бути використана в диференційній діагностиці між БКЛ, ЛМЗС та ВБКЛ. Встановленню діагнозу може сприяти виявлення TRAP, мутованої форми BRAF та CD72 за допомогою ІГХ-аналізу.

Імунофенотиповий профіль при ВБКЛ подібний до класичного БКЛ, але характеризується відсутністю низки ключових антигенів, таких як CD123, CD200 та анексину А1. Реакція з МкАт проти CD25 та цикліну D1 також негативна [25]. Диференційна діагностика ВБКЛ також включає дифузну дрібноклітинну В-клітинну лімфому червоної пульпи селезінки та ЛМЗС. Адекватному встановленню діагнозу може сприяти ретельний аналіз клінічних, гістопатологіч-

Таблиця 2

Характерні імунофенотипові профілі антигенів патологічних клітин, рекомендовані для диференційної діагностики окремих форм новоутворень зі зрілих В-клітин (за даними імуноцитохімічного та імуногістохімічного дослідження)

Нозологічні форми	CD5	CD10	CD23	CD43	CD 200	Циклін D1	BCL-2	BCL-6
ХЛЛ/ЛМЛ	+	—	+	+	+	—	+	—
ЛПЛ	—	—	—	—	+	—	+	—
МКЛ	+	—	—	+	—	+	+	—
ФЛ	—	+	—	—	—	—	+	+
ДВБКЛ	—	+	—	+	—	—	+	+
ЛБ	—	+	—	+	—	—	—	+
ЛМЗ	—	—	—	+	—	—	+	—

Примітки: курсивом виділено найпоширеніші форми новоутворень;

*трапляються негативні випадки за цим антигеном;

**трапляються позитивні випадки за цим антигеном;

***дуже рідко — випадки зі слабою експресією за цим антигеном;

****виявляється у 25% хворих; маркер несприятливого прогнозу;

*#виявляється у 40–60% хворих;

#визначається в частині випадків, але не виявляється у разі первинної ЛМЗС.

них характеристик та результатів вивчення імунотипового профілю.

ЛМЗ. На поверхневих мембранах патологічних клітин досить часто (але не в усіх випадках) спостерігається експресія IgM та IgD. Позитивною також є реакція при виявленні пан-В-клітинних маркерів CD19, CD20, CD79a. Проте при ЛМЗС зазвичай відсутні антигени CD10, CD23 й CD5, хоча у 20–25% випадків експресія CD5 спостерігається. Позитивна реакція при виявленні антигену CD79b відмічається у 75% пацієнтів. Антиген CD25 виявляють у невеликого відсотка пацієнтів, а антиген CD11c майже у 50%. Не визначаються циклін D1, анексин A1 та, як правило, CD103. Відсутність цикліну D1 та CD23 дозволяє виключити МКЛ та ХЛЛ відповідно. Негативна реакція під час виявлення анексину A1 допомагає диференціювати з ВКЛ, а відсутність експресії антигену CD10 може бути використана для диференційної діагностики ЛМЗ та ФЛ.

ЛПЛ. При імунотокхімічному дослідженні на поверхневих мембранах клітин КМ та ПК, а також у цитоплазмі плазматичних клітин частіше виявляють експресію IgM. На поверхневих мембранах патологічних клітин визначають асоційовані з В-клітинами антигени CD19, CD20, CD79a, CD22, CD25, CD27 та антигени CD38 й CD138. Експресії CD5, CD10, CD23 й CD103 в багатьох випадках не спостерігають, хоча їх виявлення (приблизно у 20% випадків) не виключає діагнозу ЛПЛ. Експресію антигенів CD56, CD28, CD117 та CD81 на плазматичних клітинах можна спостерігати як маркери аберантності.

ФЛ. На поверхневих мембранах патологічних клітин експресуються найчастіше IgM (з або без IgD) та В-клітинні антигени CD19, CD20, CD22, CD79b, PAX5. Як правило, не виявляються антигени CD5, CD23 та CD43. Реакція на BCL-2 є позитивною у 85–90% випадків ФЛ 1-ї та 2-ї стадії. Т-клітинні маркери CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, також CD43 й циклін D1 не визначаються. Характерною є наявність на поверхневих мембранах патологічних клітин CD10. Хоча в деяких випадках, особливо при ФЛ стадії 3В, цей антиген може бути відсутнім, але в такому разі зберігається експресія ядерного білка BCL-6. Диференційну діагностику необхідно проводити з реактивною фолікулярною гіперплазією, прогресуючою трансформацією зародкових центрів, хворобою Кастлемана, нодулярним варіантом лімфоми Ходжкіна з переважанням лімфоцитів, МКЛ та ЛМЗ [16].

МКЛ. Патологічні клітини експресують CD19, CD20, CD22, CD79b та PAX5. На поверхневих мембранах відмічається досить виражена або в частині випадків помірна експресія IgM/IgD. Спостерігається, подібно до ХЛЛ, експресія CD5, однак, на відміну від ХЛЛ, CD23 зазвичай не виявляється [26]. У частині випадків спостерігається експресія антигену CD43. Аномальна експресія білка BCL-6 може спостерігатися приблизно в 10% випадків. Не виявляються антигени CD200, CD10, CD25 та CD103. Важливим діагностичним маркером є циклін D1, навіть у разі негативної

реакції при виявленні CD5; цей маркер дозволяє провести диференційну діагностику з ФЛ та ЛМЗ. Більш чутливим, ніж циклін D1, вважається білок SOX11 (позитивна реакція у 93–95% випадків МКЛ, за винятком лейкоемічних екстранодальних форм).

Досить складним у діагностиці є бластоїдний варіант МКЛ (БВ-МКЛ). За результатами імунотипування субстратних клітин при БВ-МКЛ у відділі онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України окреслено 2 групи, що розрізняються за імунотипом та виділено окремі випадки, які не ввійшли до цих двох груп [27]. Злоякісно трансформовані клітини хворих на БВ-МКЛ першої групи мали імунотип CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD5⁺циклін D1⁺CD23⁺CD10⁺, другої — CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD5⁺циклін D1⁺CD23⁺CD10⁺, а окремо виділено такі випадки: CD19⁺cyCD79a⁺CD20⁺CD5⁺CD10⁺sλ⁺μ⁺суμ⁺; CD19⁺cyCD79a⁺CD20⁺CD5⁺CD10⁺sλ⁺μ⁺суμ⁺ та CD19⁺cyCD79a⁺CD20⁺CD5⁺CD10⁺sλ⁺μ⁺суμ⁺.

ДВБКЛ. На пухлинних клітинах при ДВБКЛ відмічається експресія пан В-клітинних антигенів CD19, CD20, CD22 та CD79a (хоча один чи відразу декілька із цих антигенів можуть не виявлятися при ІГХ-дослідженні). У 50% випадків на поверхневих мембранах чи в цитоплазмі можуть визначатися імунoglobуліни того чи іншого класу. У 5% випадків на патологічних клітинах при ДВБКЛ, які виникають *de novo*, визначається експресія антигену CD5. Цей маркер зазвичай не виявляється на патологічних клітинах при ДВБКЛ, що розвивається з ХЛЛ/ЛМЛ. При анапластичному варіанті ДВБКЛ може визначатися експресія антигену CD30. Для диференційної діагностики з БВ-МКЛ важливою є відсутність експресії цикліну D1. Диференційну діагностику також проводять з іншими В-лінійними великоклітинними лімфомами, з лімфофою Ходжкіна (у КМ наявні CD30⁺CD15⁺-клітини), з мезотеліомою (наявність цитокератинів та відсутність В-клітинних антигенів) [28].

Диференціація центробластного (з клітин зародкового центру (germinal center B cell-like — GCB)) та імунобластного (з активованих В-клітин (activated B-cell-like — ABC)) варіантів ДВБКЛ проводиться за алгоритмом, запропонованим С.Р. Hans та співавт. [29]. GCB-варіант характеризується імунотипом CD10⁺ або CD10⁺BCL-6⁺MUM1⁺IRF4⁺, тоді як клітини інших варіантів мають фенотип CD10⁺MUM1⁺IRF4⁺BCL-6⁺ або BCL-6⁺. Існують також інші алгоритми диференціації окремих варіантів ДВБКЛ за допомогою ІГХ [30].

ЛБ. На поверхневих мембранах клітин виявляються IgM або IgMλ та експресуються антигени CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, CD38 та CD43. Наявність антигену CD45 та білка BCL-6 є досить типовою. Як правило, білок BCL-2 та сyтTdT (маркер попередників В- та Т-клітин) не виявляються.

ММ. На поверхневих мембранах мієломних клітин експресуються антигени CD38 та CD138. Вважається

ся, що саме CD138 бере активну участь у формуванні конгломератів плазматичних клітин в КМ. На відміну від CD19⁺CD138⁺CD38⁺ плазматичних клітин в нормі та при реактивних плазмодитозах, на патологічних клітинах відмічається експресія молекул адгезії CD56, CD58 та антигенів CD28, CD81, CD117. Вкрай рідко спостерігається наявність антигену CD27. У цитоплазмі злоякісно трансформованих клітин виявляють один з легких ланцюгів імуноглобулінів.

ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПОРУШЕННЯ

Новоутворення кровотворної та лімфоїдної тканини історично виявилися в авангарді серед онкологічних захворювань, для яких генетичні дослідження використовують у діагностиці, під час класифікації, прогнозування та визначення оптимальних програм лікування. Успіхи генетичних досліджень дозволили суттєво доповнити класифікації ВООЗ для гострих мієлоїдних, гострих лімфобластних лейкозів, хронічного мієлоїдного лейкозу і деяких підтипів лімфом. Одним з визначних результатів минулих десятиліть стало суттєве вдосконалення технологій молекулярної діагностики та їх впровадження у дослідницьку та діагностичну практику. Застосування методів каріотипування, флуоресцентної гібридизації *in situ* на інтерфазних ядрах (fluorescence in situ hybridization — iFISH), порівняльної геномної гібридизації (включно з використанням ДНК-мікročіпів), секвенування наступного покоління дозволило виявити нові генетичні аномалії та мутаційні профілі для різних форм новоутворень з В-зрілих клітин, які розглядаються як діагностичні тести або як важливе доповнення до результатів традиційних морфологічних досліджень та імунофенотипування.

Дослідженнями останніх десятиліть встановлено, що патогенез більшості новоутворень лімфоїдної тканини пов'язаний з появою певних генетичних порушень. До найбільш поширених механізмів формування аномальних клонів необхідно віднести кількісні (трисомії хромосом) та структурні (делеції та транслокації) перебудови хромосом, виявлено також мутації або ознаки надекспресії певних генів (табл. 3). Слід зазначити, що деякі генетичні аномалії спостерігаються у вагомому відсотку випадків конкретних форм новоутворень зі зрілих В-клітин, але вони можуть також виявлятися (хоча й вкрай рідко) при інших формах пухлин цієї групи. Разом з тим за рідкісними винятками поки не визначено генетичні аномалії, які б мали значення для класифікації цих новоутворень.

Делеції довгого плеча хромосом 13 та 11 (del(13)(q14), del(11)(q22.3)) та короткого плеча хромосом 17 (del(17)(p13)) найчастіше відмічають у хворих на ХЛЛ, тоді як делеції довгого плеча хромосом 7 (7q32.1–32.2) є маркерною цитогенетичною ознакою ЛМЗС. У результаті делецій del(11)(q22.3) та del(17)(p13) втрачаються гени *ATM* та *TP53*, що може спричинити клональну експансію В-клітин з такими аномаліями. Багаторічні дослідження підтвердили, що хворі на ХЛЛ з del(17)(p13) або з мутацією гена *TP53* мають найбільш

несприятливий прогноз та низькі показники виживаності після лікування за стандартними схемами. Із цих причин аналіз мутаційного статусу *TP53* нещодавно було включено до нового Міжнародного прогностичного індексу для раніше нелікованих хворих на ХЛЛ (CLL International Prognostic Index) [31].

Визначення комбінацій різних хромосомних аномалій значно підвищує діагностичну та прогностичну значущість цитогенетичних досліджень [32, 33]. Так, для ХЛЛ та ММ в основному застосовують метод iFISH, оскільки при каріотипуванні відсоток рестрації хромосомних аномалій дуже низький. Розроблено та широко застосовується спеціальна панель зондів для ХЛЛ (трисомія хромосоми 12 (+12), del(11)(q22.3), del(13)(q14) та del(17)(p13)) та при ММ (t(14;v)(q32;?), del(13)(q14), amp(1)(q21), del(1)(p36), del(17)(p13)). На основі співставлення виявлених хромосомних аномалій з ефективністю терапії було визначено групи цитогенетичного прогнозу перебігу ХЛЛ та ММ (табл. 4). Також розроблено нові можливості підтвердження ремісії та її моніторингу після проведення лікування залежно від наявності тих чи інших генетичних аномалій в злоякісних клітинах.

Відповідно до останньої класифікації ВООЗ для встановлення діагнозу «В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності» застосовують iFISH-аналіз для виявлення транслокацій із залученням генів *MYC*, *BCL2* та *BCL6*.

Молекулярно-генетичні дослідження зразків ПК та КМ пацієнтів з новоутвореннями зі зрілих В-клітин показали, що мутації в певних генах також можуть бути характерною ознакою при цих захворюваннях. Наприклад, виявлення специфічних мутацій в генах *BRAF*, *MYD88*, *BCL2* та *MYC* мають значну діагностичну цінність при складних випадках ВКЛ, ЛПЛ, ФЛ та ЛБ, відповідно. Відкриття мутації *BRAF*^{V600E} забезпечило молекулярно-генетичну основу для диференційної діагностики ВКЛ від ВВКЛ (в останньому випадку мутація *BRAF*^{V600E} не виявляється, хоча доволі часто спостерігаються мутації гена *MAP2K1* [34]). Варто зазначити, що крім молекулярно-генетичного тестування, мутації *BRAF*^{V600E} можна надійно виявляти імуногістохімічним методом (за допомогою МкАт проти мутантної форми білка BRAF) [35]. Ідентифікація мутацій інших генів, які зазначені у табл. 3, наразі не включена в рутинну клінічну практику, оскільки їх діагностична цінність ще має бути підтверджена в майбутніх проспективних дослідженнях.

Нещодавно за допомогою платформи «NanoString» було розроблено молекулярний класифікатор лімфоїдних новоутворень зі зрілих В-клітин на основі визначення експресії 35 генів [36]. Зокрема, визначена можливість проведення диференційної діагностики між ХЛЛ/ЛМЛ (*BTLA*, *ARHGAP44*, *ZBTB24*, *CLNK*, *CD200*), класичного МКЛ (*SOX11*, *PLEKHG4B*, *ZNF711*, *CCND1*, *FAM129C*, *ABCA6*), ФЛ (*BCL2*, *EML6*, *ELL3*, *CTLA4*, *FCER2*, *IGF2BP3*, *RGS13*, *EBF1*), лейкомічним невузловим підтипом МКЛ (*CCND1*, *ZNF331*,

PAX5, CNR1), LM3 (*FCRLA, HDAC9, MS4A1, SIGLEC6, ZBTB32, BHLHE41*) та ЛПЛ (*CCR2, HOPX, FKBP11, ANK3, ZNF226, MFAP5, MEF2A*).

Завдяки розробці нових терапевтичних методів, які застосовуються при різних варіантах ДВБКЛ, диференціація GCB- й ABC-варіантів цього захворювання поступово стає неодмінною складовою сучасних діагностичних процедур. Використовуючи панель для визначення експресії 27 генів при ДВБКЛ, J. Devin та співавт. [37] показали, що рівень експресії чотирьох із них в GCB та ABC розрізняється — активація генів *MME/CD10* й *BCL6* була притаманна GCB-варіанту, тоді як гени *ENTPD1/CD39* й *BCL2* були активовані в клітинах ABC-варіанту. Виявилося, що високий рівень експресії генів *BCL2, LAIR1, CD39* або *ITGA5/CD103* асоційований з короткою медіаною загальної виживаності, тоді як надекспресія генів *BCL6, CD81, CD10* або *ITGA5/CD11C* пов'язана з кращими значеннями цього показника. При цьому незалежним фактором прогнозу, як свідчать результати багатофакторного аналізу, може бути рівень експресії генів *BCL6, BCL2, CD11C* й *LAIR1*. Визначення рівня експресії вказаних генів дозволяє ідентифікувати хворих на ДВБКЛ високого ризику (табл. 5). Цікаво, що в клітинах хворих на ДВБКЛ реєструється надмірна експресія генів *BCL2, LAIR1* й *CD11C* та суттєве зниження експресії гена *BCL6* порівняно з нормальними центроцитами або центробластами [37].

Ідентифікація генетичних профілів для окремих типів новоутворень зі зрілих В-клітин дає більш глибоке розуміння патогенезу цих захворювань та розширює можливості для виявлення нових прогностичних маркерів, що сприятиме розробці більш ефективних терапевтичних стратегій.

ДОСВІД ВИЗНАЧЕННЯ ІМУНОФЕНОТИПОВИХ ОЗНАК ПАТОЛОГІЧНИХ КЛІТИН

У цьому розділі буде наведено приклади результатів власних досліджень імунофенотипу клітин ПК та КМ пацієнтів з підозрою на наявність лімфоїдних новоутворень зі зрілих В-клітин, які було виконано з метою встановлення остаточного діагнозу. Алгоритм імунофенотипування з використанням проточної цитометрії та спеціально підбраної стандартизованої діагностичної панелі МкАт представлено в табл. 6. На етапі первинного скринінгу диференціюють патологічні процеси від реактивних змін. Другий та третій етапи дають можливість проводити диференційну діагностику з іншими формами В-лінійних лімфоїдних новоутворень з подібними цитоморфологічними характеристиками субстратних клітин.

Приклад 1. Хворий К., 43 роки. Попередній діагноз — хронічне лімфопроліферативне захворювання. Під час обстеження виявлено збільшення мигдаликів. При КТ-дослідженні відмічається гіпертрофія піднебінних, язичного та глоткового мигдаликів; ЛВ ший усіх груп — множинні від 5 до 13–14 мм. Лейкоцити у ПК — $23,7 \times 10^9/\text{л}$; β_2 -мікроглобулін у ПК — 1,63 мг/л.

Пунктат КМ помірноклітинний, поліморфний, з субтотальною інфільтрацією КМ клітинами з морфологічними ознаками малих лімфоцитів. Еритроцитарний ряд звужений (10,8%), без порушення дозрівання. Гранулоцитарний ряд звужений (27,6%) з переважанням зрілих форм. Мегакаріоцитарний ряд звужений. Відмічається помірний клітинний розпад типу лейколізу. За даними імунофенотипування в КМ виявлено моноклональну (κ^+) популяцію В-лімфоцитів з фенотипом $\text{CD5}^+\text{CD19}^+\text{CD23}^+\text{CD20}^+\text{CD43}^+\text{CD200}^+\text{CD79b}^-$. Враховуючи дані анамнезу, загального аналізу крові, цитоморфологічного аналізу КМ та досліджень імунофенотипу встановлено остаточний діагноз: ЛМЛ у стадії лейкомізації (код за ICD-O 9823/3).

Приклад 2. Хвора К., 82 роки. Під час обстеження виявлено виражену спленомегалію (215 x 94 мм), лімфаденопатію. У ПК — анемія (60 г/л), лейкоцитоз ($91,96 \times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитопенія (59×10^9). У лейкограмі 93,97% лімфоцитів малого та середнього розміру. За даними імунофенотипування виявлено моноклональну (λ^+) популяцію В-лімфоцитів з фенотипом $\text{CD5}^+\text{CD19}^+\text{CD23}^-\text{CD20}^+\text{CD79b}^+\text{CD200}^{\text{dim}}\text{CD43}^-$. Особливість отриманого фенотипу: експресія CD38. Цей фенотип може відповідати лейкомізації МКЛ (код за ICD-O 9673/3). Рекомендовано гістологічне/ІГХ та цитогенетичне дослідження транслокації t(11;14)(q13;q32). Остаточний діагноз: МКЛ у стадії лейкомізації з ураженням периферичних, абдомінальних ЛВ, печінки, селезінки, анемією, тромбоцитопенією, геморагічним синдромом.

Приклад 3. Хвора Б., 77 років. При обстеженні виявлено збільшення селезінки, периферичних та абдомінальних ЛВ, анемія з гемолітичним компонентом, лейкопенія та тромбоцитопенія. Лейкоцити у ПК — $2,4 \times 10^9/\text{л}$; у лейкограмі було виявлено 56% лімфоцитів малого розміру. Клітинність пунктату КМ знижена; за складом КМ поліморфний. Еритроцитарний гіперплазований (43,6%), у клітинах виражені ознаки дисеритропоєзу. Гранулоцитарний ряд звужений (34,8%), з переважанням зрілих форм з ознаками дисгранулоцитопоєзу. Мегакаріоцити поодинокі. Попередній діагноз — початок лейкомізації ЛМЗ, що потребує гістологічного підтвердження. Враховуючи морфологічні ознаки дисеритропоєзу в клітинах еритроцитарного ряду, не можна виключати МДС вторинного генезу. Мутації гена *JAK2*^{Val617} не виявлено. За даними імунофенотипування в КМ виявлено моноклональну (λ^+) популяцію В-лімфоцитів з фенотипом $\text{CD5}^-\text{CD19}^+\text{CD23}^-\text{CD20}^+\text{CD200}^+\text{CD43}^{\text{dim}}\text{CD79b}^+$. На частині субстратних клітин спостерігається експресія CD200. Отриманий фенотип відповідає лейкомізації ЛМЗ. Остаточний діагноз: ЛМЗ у стадії лейкомізації (код за ICD-O 9699/3).

Приклад 4. Хворий Р., 84 роки. Попередній діагноз — хронічне лімфопроліферативне захворювання. Лейкоцити у ПК — $88,2 \times 10^9/\text{л}$, у лейкограмі 95,4% лімфоцитів малого розміру. Кількість В-лімфоцитів $>5,0 \times 10^9/\text{л}$. За даними імунофенотипування в ПК ви-

Генетичні аномалії при окремих типах новоутворень зі зрілих В-клітин

Нозологічна форма	Генетичні аберації	Гени/мікроРНК	Частота виникнення, %
ХЛЛ	del(13)(q14) del(11)(q22.3) del(17)(p13.1) +12	<i>miR-15a, miR16-1, DLEU2, RB1</i> <i>ATM</i> <i>TP53</i> <i>TP53*</i> <i>NOTCH1*</i> <i>SF3B1*</i> <i>IGHV*</i>	~ 50 10–20 5–12 (включаючи мутації <i>TP53</i>) 10–15 10–14 ~ 10
ВКЛ		<i>BRAF**</i> <i>MAP2K1*</i>	~ 100 ~ 50 (у разі ВВКЛ)
ЛПЛ	t(9;14)(p13;q32)	<i>PAX5/IGH</i> <i>MYD88**</i> <i>CXCR4*</i>	~ 50 80–90 20–40
MALT-лімфома	t(11;18)(q21;q21) t(14;18)(q31;q21) t(3;14)(p14.1;q32) t(1;14)(p22;q32)	<i>BIRC3/MALT1</i> <i>IGH/MALT1</i> <i>IGH/FOXP1</i> <i>BCL10/IGH</i> <i>TNFAIP3*</i>	~ 50 6,6–70 10 4–9 (при локалізації у легені або шлунку) до 30 (включно з втратою <i>TNFAIP3</i>)
ЛМЗС	del(7q)(q32.1-32.2) +3	<i>miR29A, miR96, KLF14</i> <i>NOTCH2*</i> <i>KLF2*</i> <i>BIRC3*</i>	20–30 30–40 20–40 30–40 ~ 10
ФЛ	t(14;18)(q32;q21) del(1)(p36) t(6;14)(p25;q32)	<i>IGH/BCL2</i> <i>BCL2**</i> <i>MAP2K1*</i> <i>TNFRSF1B</i> <i>IRF4/IGH</i>	85–90 50–90 43 (у разі ФЛ дитячого віку) ~16 ~15
МКЛ	t(11;14)(q13;q32) del(17)(p13)	<i>CCND1/IGH</i> <i>TP53</i> <i>NOTCH1/2*</i>	> 95 ~16 10–15
ДВВКЛ	t(14;18)(q32;q21) t(3;14)(q27;q32) t(8;14)(q24;q32)	<i>IGH/BCL2</i> <i>BCL6/IGH</i> <i>MYC/IGH</i>	20–30 25–30 8–14
ЛБ	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p11;q24)	<i>MYC/IGH</i> <i>MYC/IGL</i> <i>IGK/MYC</i> <i>ID3*</i> <i>TCF3*</i>	> 95 ~ 70 ~ 30
ММ	t(14;v)(q32;v) v > 20 генів-партнерів t(4;14)(p16;q32) t(6;14)(p21;q32) t(11;14)(q13;q32) t(14;16)(q32;q23) del(13)(q14) amp(1)(q21) del(1)(p36) del(17)(p13.1)	<i>IGH/v</i> <i>FGFR3/IGH</i> <i>CCND3/IGH</i> <i>CCND1/IGH</i> <i>MAF/IGH</i> <i>RB1</i> <i>CKS1B, MCL1</i> <i>CDKN2C</i> <i>TP53</i>	60–80 5–20 2–6 15–17 ~ 5 ~ 45 ~ 40 10–30 8–10

Примітки: * — мутації генів; ** — виявлення мутації має діагностичне значення

явлено моноклональну (κ^+) популяцію В-лімфоцитів з фенотипом CD5⁺CD19⁺CD23⁺CD20⁺CD43⁺CD200⁺CD79b⁺CD10⁺CD38⁻. Остаточний діагноз: ХЛЛ (код за ICD-O 9823/3).

ВИСНОВКИ

Діагностика лімфоїдних новоутворень зі зрілих В-клітин в Україні проводиться на основі переглянутої у 2016 р. класифікації ВООЗ з урахуванням клінічних рекомендацій Національної комплекс-

сної онкологічної мережі та настанов, адаптованих для системи охорони здоров'я України. Ідентифікація окремих нозологічних форм і варіантів В-лінійних пухлин лімфоїдної тканини ґрунтується на гістогенетичних засадах визначення лінійної приналежності та рівня диференціювання трансформованих клітин з урахуванням даних про специфічні цитогенетичні та молекулярно-генетичні аномалії. Такий підхід відповідає засадам доказової медицини та дозволяє проводити диференційну

Групи цитогенетичного прогнозу при ХЛЛ та ММ

Нозологічна форма	Прогноз	Хромосомні аномалії
ХЛЛ/ЛМЛ	Сприятливий	del(13)(q14) як самостійна аномалія
	Проміжний	+12, наявність <10% клітин з хромосомною аномалією, що не має прогностичного значення (можливий цитогенетично нормальний каріотип)
	Несприятливий	del(11)(q22.3), del(17)(p13), складний каріотип (одночасно три чи більше клональних хромосомних аномалій)
ММ	Сприятливий	t(11;14)(q13;q32)
	Несприятливий	amp(1)(q21), del(1)(p36), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), del(17)(p13), del(13)(q14)

Таблиця 5

Прогностичне значення визначення рівня експресії генів при ДВБКЛ

Групи ризику	Рівень експресії				Медіана загальної виживаності
	BCL2	LAIR1/CD305	BCL6	ITGAX/CD11C	
Дуже низький (31,3% хворих)	Низький	Низький	Високий	Високий	Не досягнута
Низький (40,8%)	Низький	Низький	Високий лише одного з генів	Високий	Не досягнута
Середній (18,9%)	Низький лише одного з генів		Високий лише одного з генів		46 міс
	Високий	Високий	Високий	Високий	
Високий (9%)	Високий	Високий	Низький	Низький	9 міс

Таблиця 6

Адаптовані стандартизовані діагностичні панелі антигенів патологічних клітин для імунофенотипування новоутворень зі зрілих

В-клітин методом проточної цитометрії

Тип дослідження	Діагностичні панелі	Нозологічні форми
Первинний скринінг	CD8, CD56, CD5, CD19, CD3, CD38, CD20, CD4, CD45, κ- й λ-ланцюги імуноглобулінів	ХЛЛ/ЛМЛ, ЛПЛ, МКЛ, ФЛ, ДВБКЛ, ЛБ, ЛМЗ*, ВКЛ
	CD38, CD56, β ₂ -мікроглобулін, CD19, κ- й λ-ланцюги імуноглобулінів (цитоплазматичні), CD45, CD138, CD117, CD27, CD28, CD81	ММ
Уточнювальна діагностика, I етап	CD23, CD10, CD79b, CD19, CD200, CD43, CD20, CD45	ХЛЛ/ЛМЛ, ЛПЛ, МКЛ, ФЛ, ДВБКЛ, ЛБ, ЛМЗ, ВКЛ
Уточнювальна діагностика, II етап	CD38, CD56, CD19, CD45, CD138, κ- й λ-ланцюги імуноглобулінів (цитоплазматичні), CD117, CD27, CD28, CD81	ЛПЛ
	CD103, CD305, CD11c, CD19, CD123, CD25, CD20, CD45	ЛМЗ, ВКЛ

Примітки: *включає ЛМЗС, ЛМЗЛВ та екстранодальну ЛМЗ, яка асоціюється з лімфоїдною тканиною слизової оболонки.

діагностику захворювань цієї групи. Активне впровадження у лабораторну практику автоматизованих технологій дозволить стандартизувати діагностику онкогематологічних захворювань. Подальша розробка додаткових критеріїв диференційної діагностики лімфоїдних новоутворень буде сприяти покращенню онкологічної допомоги населенню України.

Дослідження проведено у рамках виконання НДР 2.2.5.440 «Розробка та впровадження в клінічну практику новітніх імуноензимоцитохімічних технологій діагностики В-клітинних лімфоїдних новоутворень», 2021–2023.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127** (20): 2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Zelenetz AD, Gordon LI, Ambramson JS, *et al.* B-cell lymphomas. NCCN Evidence Blocks. Version 5.2022. 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf
3. Wierda WG, Brown J, Ambramson JS, *et al.* Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma. NCCN Evidence Blocks. Version 1.2023. 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll_blocks.pdf.
4. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, *et al.* Multiple myeloma. NCCN Evidence Blocks. Version 5.2022. 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma_blocks.pdf
5. Diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia. Adapted evidence-based clinical guidelines (updated). State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine 2016, 84 p (in Ukrainian) https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_439_akn_hll.pdf.

6. Diagnosis and treatment of lymphoma in adults. Adapted evidence-based clinical guidelines (updated). State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine 2013, 395 p (in Ukrainian) https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_866kn_limfomy.pdf.

7. Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Adapted evidence-based clinical guidelines (updated). State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine 2015, 170 p (in Ukrainian) https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_710_akn_mm.pdf.

8. Philchenkov AA, Sklyarenko LM. Chronic lymphocytic leukemia: problems of diagnosis and therapy. *Oncology* 2017; **19** (4): 235–46 (in Russian).

9. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 2015; **126** (20): 2265–73. doi: 10.1182/blood-2015-04-537498.

10. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Koval SV, *et al.* Cytology and immunocytochemistry of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Kiev: DIA*, 2015. 55 p (in Russian).

11. Tran J, Gaulin C, Tallman MS. Advances in the treatment of hairy cell leukemia variant. *Curr Treat Options Oncol* 2022; **23** (1): 99–116. doi: 10.1007/s11864-021-00927-z.

12. Juárez-Salcedo LM, Castillo JJ. Lymphoplasmacytic lymphoma and marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; **33** (4): 639–656. doi: 10.1016/j.hoc.2019.03.004.

13. Bertoni F, Rossi D, Raderer M, Zucca E. Marginal zone lymphomas. *Cancer J* 2020; **26** (4): 336–47. doi: 10.1097/PPO.0000000000000463.

14. Alderuccio JP, Kahl BS. Current treatments in marginal zone lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2022; **36** (4): 206–15. doi: 10.46883/2022.25920956.

15. Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica* 2022; **107** (1): 7–18. doi: 10.3324/haematol.2021.278766.

16. Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med* 2022; **56** (1): 1–15. doi: 10.4132/jptm.2021.09.29.

17. Varanese M, Lauro A, Lattina I, *et al.* Duodenal follicular lymphoma: Track or treat? Dig Dis Sci 2022; **67** (5): 1733–8. doi: 10.1007/s10620-022-07498-5.

18. Takiar R, Phillips T. Non-chemotherapy options for newly diagnosed mantle cell lymphoma. Curr Treat Options Oncol 2021; **22** (11): 98. doi: 10.1007/s11864-021-00900-w.

19. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. Blood 2021; **137** (6): 743–50. doi: 10.1182/blood.2019004099.

20. Philchenkov AA. Bone marrow adipocytes and multiple myeloma. Oncohematology 2019; **14** (1): 60–75 (in Russian). doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-60-75.

21. Bustoros M, Anand S, Sklavenitis-Pistofidis R, *et al.* Genetic subtypes of smoldering multiple myeloma are associated with distinct pathogenic phenotypes and clinical outcomes. Nat Commun 2022; **13** (1): 3449. doi: 10.1038/s41467-022-30694-w.

22. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, *et al.* Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom 2018; **94** (1): 121–8. doi: 10.1002/cyto.b.21595.

23. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, *et al.* ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; **32** (1): 23–33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.

24. Gattei V, Bulian P, Del Principe MI, *et al.* Relevance of CD49d protein expression as overall survival and progressive disease prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008; **111** (2): 865–73. doi: 10.1182/blood-2007-05-092486.

25. Sklyarenko LM, Polishchuk AS, Ivanivska TS, *et al.* Immunophenotypical characteristics of villous lymphocytes in B-cell lymphoproliferative diseases. Oncology 2019; **21** (3): 208–12 (in Ukrainian).

26. Cabçadas J, Nava VE, Ascensao JL, Gomes da Silva M. How to diagnose and treat CD5-positive lymphomas involving the spleen. Curr Oncol 2021; **28** (6): 4611–33. doi: 10.3390/currenol28060390.

27. Sklyarenko LM, Polishchuk AS, Ivanivska TS, *et al.* Immunophenotypical features of blastoid variant of mantle cell lymphoma. Oncology 2019; **21** (2): 113–6 (in Ukrainian).

28. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Ivanovskaya TS, *et al.* Immunocytochemical studying of blood and bone marrow cells in diagnosing B-cell lineage non-Hodgkin's lymphomas. Oncology 2015; **17** (1): 25–30 (in Russian).

29. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; **103** (1): 275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.

30. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, *et al.* Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 2011; **29** (2): 200–7. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0368.

31. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016; **17** (6): 779–90. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.

32. Andreieva SV, Korets KV, Skorohod IM, *et al.* Cytogenetic and molecular cytogenetic investigations in relapse of B cell chronic lymphocytic leukemia. Cytol Genet 2017; **51** (3): 155–61. doi: 10.3103/S0095452717030021.

33. Andreieva SV, Korets KV, Ruzhinska OE, *et al.* Comparison of chromosomal rearrangements in bone marrow cells and blast transformed B-cells in relapse of B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Exp Oncol 2017; **39** (2): 141–4. PMID: 29483496.

34. Roeder T, Falini B, Dietrich S. Recent advances in understanding and managing hairy cell leukemia. F1000Res 2018; **7**: F1000 Faculty Rev-509. doi: 10.12688/f1000research.13265.1.

35. Ritterhouse LL, Barletta JA. BRAF V600E mutation-specific antibody: A review. Semin Diagn Pathol 2015; **32** (5): 400–8. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.010.

36. Zhang W, Ao Q, Guan Y, *et al.* A novel diagnostic approach for the classification of small B-cell lymphoid neoplasms based on the NanoString platform. Mod Pathol 2022; **35** (5): 632–9. doi: 10.1038/s41379-021-00954-z.

37. Devin J, Kassambara A, Bruyer A, *et al.* Phenotypic characterization of diffuse large B-cell lymphoma cells and prognostic impact. J Clin Med 2019; **8** (7): 1074. doi: 10.3390/jcm8071074.

CURRENT STATE OF LABORATORY DIAGNOSIS OF MATURE B-CELL LYMPHOID NEOPLASMS IN UKRAINE

A.A. Philchenkov¹, M.P. Zavelevich¹,
I.V. Abramenko², A.S. Polishchuk¹, S.V. Andreieva^{3, 4},
K.V. Korets⁴, V.N. Zinchenko⁵, D.F. Gluzman¹

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

²National Research Center for Radiation Medicine,
NAMS of Ukraine

³State Institution «Institute of Haematology and
Transfusiology of NAMS of Ukraine»

⁴Medical Laboratory «IMMD»

⁵City Clinical Hospital No 9, Kyiv, Ukraine

Summary. Mature B-cell lymphoid neoplasms constitute a heterogeneous group of diseases with variable clinical presentations ranging from indolent to very aggressive behavior. The revised (2016) WHO classification comprises more than 50 forms and clinicopathological variants of such neoplasms. The representative forms of mature B-cell lymphoid neoplasms (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, hairy cell leukemia, lymphoplasmacytic lymphoma, marginal zone lymphoma, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and multiple myeloma) are characterized focusing on the current state of their diagnosing based on laboratory criteria according to the up-to-date requirements. The diagnosis is based on the detection of typical morphological features and histological and immunohistochemical analysis of trephine biopsies combined with immunophenotyping of the neoplastic cells by flow cytometry. The landscape of various types of chromosomal aberrations and molecular genetic abnormalities in mature B-cell neoplasms and their application in disease diagnosis especially in the cases with atypical laboratory findings are also discussed.

Key Words: hematological malignancies, stage of disease, atypical immunophenotype, chromosomal abnormalities, gene mutations, prognosis, clinical outcome, minimal residual disease.

Адреса для листування:

Фільченков О.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: apoclub@i.ua

Одержано: 08.11.2022