

О.О. Фільченков¹,
М.П. Завелевич¹,
Г.В. Абраменко²,
Л.М. Шлапацька¹

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.159>

Пам'яті Данила Фішелевича Глузмана

В-КЛІТИННІ НОВОУТВОРЕННЯ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ У П'ЯТОМУ ПЕРЕГЛЯДІ КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ ГЕМАТОЛІМФОЇДНИХ ПУХЛИН (2022 р.)

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

² Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, Київ, Україна

Ключові слова: Всесвітня організація охорони здоров'я, класифікація, лімфоїдні пухлини, діагностика

2. Пухлини зі зрілих В-клітин, плазмоклітинні пухлини та парапратеїнемії

Нове й більш глибоке розуміння патогенезу новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканин вимагає постійного перегляду їх класифікації. У 2022 р. фахівцями ВООЗ було підготовлене чергове 5-е видання такої класифікації. У попередньому повідомленні (Онкологія 2023; 25 (2): 89–103) були обговорені ключові етапи створення сучасної класифікації ВООЗ новоутворень лімфоїдної та кровотворної тканин, основні принципи побудови переглянутої (2022 р.) класифікації гематолімфоїдних пухлин, а також детально розглянуто розділи “пухлиноподібні ураження з переважанням В-клітин” та “пухлини з В-клітин-попередників”. Метою даного повідомлення є перелік та пояснення основних змін у 5-й редакції класифікації ВООЗ гематолімфоїдних пухлин, які стосуються пухлин зі зрілих В-клітин, плазмоклітинних пухлин та парапратеїнемії. Головну увагу зосереджено на практичних аспектах використання нової класифікації ВООЗ для верифікації злоякісних лімфоїдних новоутворень В-клітинного походження з урахуванням визначальних молекулярно-біологічних ознак окремих нозологічних форм та їх підтипів. Внесені до класифікації зміни є ключем для вибору стратегії терапії онкогематологічних хворих та покращення результатів їх лікування.

“Класифікація має бути клінічно корисною, науково точною, широко відтворюваною, легкою для навчання та вивчення”

Генрі Ранпанорт, 1977

ПУХЛИНИ ЗІ ЗРІЛИХ В-КЛІТИН

У 5-му виданні класифікації ВООЗ (ВООЗ-ГЛП5) відбулися певні зміни у порівнянні з “Переглянутим 4-м виданням класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин” (ВООЗ-ПКЛТ4), які стосуються не тільки пухлин лімфоїдної тканини з В-клітин-попередників [1], але й пухлин зі зрілих В-клітин. Зокрема, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз (В-ПЛЛ), як окрему нозологічну одиницю, було вилучено з ВООЗ-ГЛП5 через його гетерогенну природу. Зазначимо, однак, що ця категорія лишається в Міжнародній консенсусній класифікації мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень (МКК) 2022 р. [2, 3], хоча критерії для його діагностики стають більш жорсткими, та, частково, випадки, які за ВООЗ-ПКЛТ4 розглядалися як В-ПЛЛ, потрапляють до інших груп. Разом з тим

моноклональний В-лімфоцитоз (МВЛ) та хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів (ХЛЛ/ЛМЛ), які входять до групи Передпухлинні стани та пухлини, пов'язані з проліферацією малих лімфоцитів, істотних змін не зазнали (рисунки).

МВЛ визначають як такий стан, при якому вміст моноклональних В-клітин в периферичній крові (ПК) становить менш ніж $5,0 \times 10^9$ /л без ознак лімфаденопатії або екстрамедулярних проявів захворювання. ВООЗ-ГЛП5 розрізняє три підтипи МВЛ:

- МВЛ з “низьким” ($< 0,5 \times 10^9$ /л) вмістом моноклональних В-клітин за відсутності ознак лімфопроліферативного захворювання (ЛПЗ). Ця гранична межа є умовною і базується на порівнянні вмісту моноклональних В-клітин у популяційних дослідженнях у порівнянні з клінічними когортами. Фенотип моноклональних В-клітин при цьому є характерним для ХЛЛ/ЛМЛ (експресія CD19 у поєднанні з CD5 та CD23). Зазвичай, такий стан виявляють випадково при проведенні клінічних досліджень без

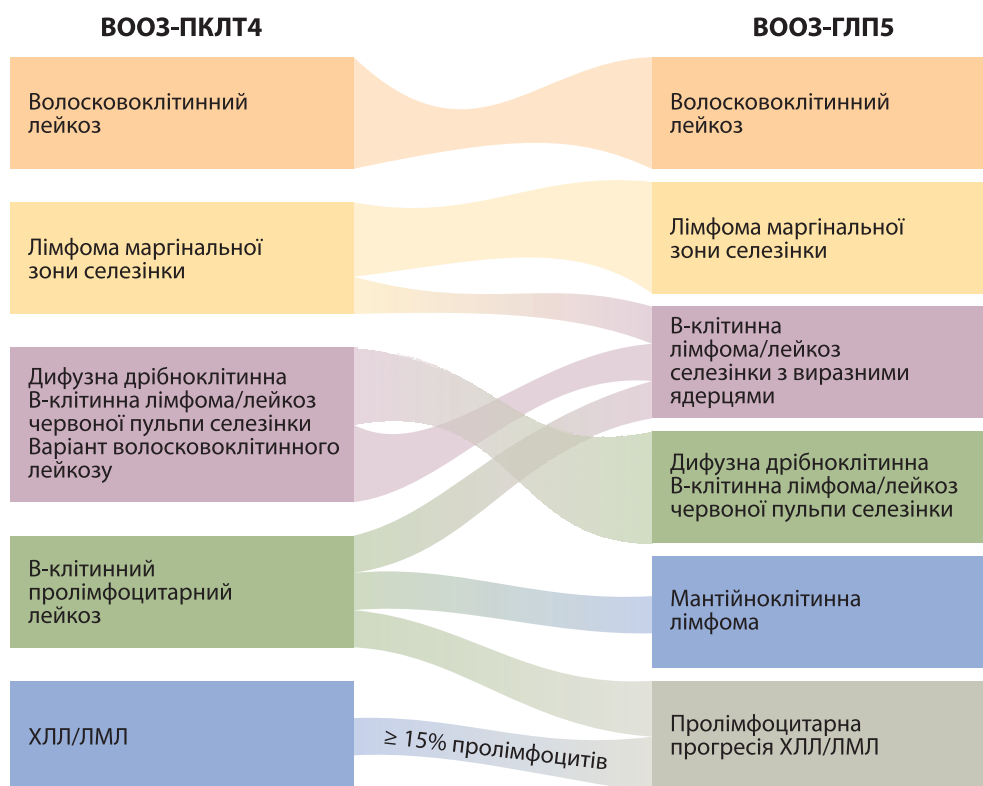


Рисунок. Узагальнення взаємозв'язків між окремими формами лімфом селезінки зі зрілих В-клітин у переглянutoму 4-му виданні класифікації ВООЗ (ВООЗ-ПКЛТ4) та у 5-му виданні класифікації ВООЗ (ВООЗ-ГЛП5) (адаптовано з [4])

будь-яких ознак гематологічної патології. Вважають, що такий стан не є значущим у клінічному плані, а такі особи не потребують подальшого спостереження;

- ХЛЛ/ЛМЛ-подібний МВЛ із “високим” вмістом моноклональних В-клітин ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) та загальним вмістом В-клітин $< 5,0 \times 10^9/\text{л}$ без будь-яких ознак ХЛЛ/ЛМЛ. Фенотип моноклональних В-клітин при цьому також є характерним для ХЛЛ/ЛМЛ;
- атиповий МВЛ, під яким розуміють будь-яку клональну експансію В-клітин, що позбавлені, однак, фенотипу, характерного для ХЛЛ/ЛМЛ (тобто є негативними за CD5), і за відсутності ознак ЛПЗ. У більшості випадків фенотип моноклональних клітин відповідає клітинам лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ). Цей підтип МВЛ виявляють рідко [5].

Вважають, що ХЛЛ/ЛМЛ-подібний МВЛ може розглядатись як стан, що передує ХЛЛ/ЛМЛ. Відносний ризик прогресування ХЛЛ/ЛМЛ-подібного МВЛ у ХЛЛ/ЛМЛ, що вимагає лікування, становить близько 1% на рік [6], тому далеко не всі особи з виявленим МВЛ впродовж життя захворіють на ХЛЛ/ЛМЛ. Мутації генів важких ланцюгів імуноглобулінів частіше зустрічаються у випадках МВЛ із “низьким” вмістом моноклональних клітин [7]. При цьому у першому випадку ризик

прогресування у ХЛЛ незначний, тоді як хворі на МВЛ із “високим” вмістом моноклональних клітин потребують щорічного моніторингу.

Важливо зазначити, що усі підтипи МВЛ клінічно характеризуються порушеннями імунної системи з послабленою відповіддю на вакцинацію та підвищеним ризиком виникнення інфекційних захворювань. Хоча у нещодавніх дослідженнях [8] асоціації між діагнозом МВЛ та вищим ризиком інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 не спостерігалось, для таких хворих було характерним 3-кратне збільшення ризику госпіталізації через COVID-19, порівняно з особами без МВЛ.

При діагностиці *ХЛЛ/ЛМЛ*, що є найпоширенішою формою В-клітинних лейкозів, особливе значення приділяється клініко-гематологічним даним хворого, стадіюванню захворювання за системами К. Rai та J. Binet (для встановлення ступеня захворювання й прогнозу), проте визначальною є морфологічна ідентифікація в ПК і кістковому мозку (КМ) мономорфних малих зрілих лімфоцитів при їх кількості у ПК $\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$. У випадках вмісту в ПК мономорфних лімфоцитів у кількості $< 5,0 \times 10^9/\text{л}$ встановлюють діагноз *ЛМЛ*. Проведення проточної цитометрії є обов'язковим для верифікації імунофенотипу лейкоцитарних клітин [4]. Найбільш важливими діагностичними маркерами при ХЛЛ/ЛМЛ вважаються антигени CD5, CD19,

CD20, CD23 [9]. Моноклональність В-клітин визначається за рестрикцією легких ланцюгів поверхневих імуноглобулінів — каппа або лямбда. Як додаткові маркери можуть використовуватися інші антигени поверхневих мембран. Типовим фенотипом для ХЛЛ/ЛМЛ є: CD19⁺, CD20^{+/dim}, CD5⁺, CD10⁻, CD23⁺, CD43⁺, CD79b^{dim}, CD81^{dim}, ROR1⁺, CD200⁺ [6]. Експресію антигенів CD38 або CD49d зазвичай пов'язують з несприятливим прогнозом. Для повної прогностичної оцінки випадків ХЛЛ/ЛМЛ вважається за необхідне проведення цитогенетичних досліджень, зокрема визначення певних хромосомних аномалій (трисомія хромосоми 12, del(11)(q22.3), del(13)(q14) й del(17)(p13)), мутацій гена *TP53* та соматичної гіпермутації варіабельних ділянок важкого ланцюга гена імуноглобуліну (*IGHV*). В контексті планування цільової терапії бажаним є виявлення складного каріотипу (три чи більше клональних хромосомних аномалій одночасно) та мутацій генів *BTK*, *PLCG2* й *BCL2* [4].

Групу **В-клітинні лімфоми та лейкози з ураженням селезінки** складають чотири нозологічні форми, субстратні клітини яких у ПК мають характерні цитоплазматичні вирости: **волосковоклітинний лейкоз (ВКЛ)**, **ЛМЗ селезінки (ЛМЗС)**, **дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома/лейкоз червоної пульпи селезінки (ЛЧПС)** та **В-клітинна лімфома/лейкоз селезінки з виразними ядрцями (ЛСВЯ)**. ВКЛ, ЛСВЯ та ЛЧПС характеризуються дифузним ураженням червоної пульпи та атрофією білої пульпи селезінки, тоді як ЛМЗС супроводжується спленомегалією внаслідок нодулярної інфільтрації білої пульпи субстратними В-лімфоцитами. У ВООЗ-ПКЛТ4 ЛСВЯ представлена як варіант ВКЛ і разом із ЛЧПС вони були віднесені до окремої категорії — В-клітинна лімфома/лейкоз селезінки, неklasифікована.

ВКЛ — захворювання з характерними клініко-патологічними ознаками та соматичною мутацією *BRAF^{V600E}* (7q34), яку виявляють майже у всіх випадках ВКЛ. Ця мутація є наслідком заміни валіну (V) на глутамін (E) в 15 екзоні гена *BRAF* в положенні 600 (V600E) і опосередковує аберантну активацію серин/треонін-специфічної протеїнкінази В-Raf та сигнального шляху RAS-BRAF-МЕК-ERK, що призводить до підвищення проліферативної активності клітин та порушень процесів їх загибелі [10]. При інших В-клітинних лімфомах та лейкозах з ураженням селезінки мутації гена *BRAF* зазвичай не спостерігають. Найважливішими імунофенотиповими ознаками при ВКЛ є експресія антигенів CD103, CD123, CD25 та CD11c.

ЛСВЯ — нова нозологічна одиниця, яка включає наявні у ВООЗ-ПКЛТ4 такі захворювання як варіант ВКЛ та CD5-негативний В-ПЛЛ. Разом з тим, варіант ВКЛ, як самостійна, хоча і тимчасова, форма залишається в МКК, зважаючи на його більш агресивний перебіг у порівнянні з ВКЛ та

відмінностями в чутливості до хіміопрепаратів, що важливо з огляду на вибір схем лікування. Серед морфологічних ознак клітин патологічного клону ЛСВЯ слід зазначити конденсовану структуру хроматину, подібну до такої у пролімфоцитах, великі круглі ядра з видимими ядрцями, вузький обідок цитоплазми з невеликою базофілією, довгі та тонкі цитоплазматичні вирости, що розташовані по периметру клітини. Імунофенотипова характеристика злякано трансформованих клітин хворих на ЛСВЯ відрізняється від такої при ВКЛ відсутністю експресії CD25, CD123, CD200, анексіну-1, негативною цитохімічною реакцією на тартрат-резистентну кислоту фосфатазу. При ЛСВЯ, на відміну від ВКЛ, відмічено наявність мутацій в генах *CCND3*, *TP53*, *U2AF1*, що пов'язують зі значним ризиком резистентності до медикаментозної терапії. Загальна 5-річна виживаність хворих на ЛСВЯ складає 57%. Хворі на ЛСВЯ мають більш агресивний перебіг захворювання і гірше відповідають на застосування терапії, ніж при ВКЛ [11].

ЛЧПС — індолентна В-клітинна лімфома, яка більш поширена у літніх пацієнтів чоловічої статі (середній вік близько 65 років). Золотим стандартом діагностики ЛЧПС є дослідження тканини селезінки, яка на розрізі має гомогенний вигляд. Окрім селезінки, в процес залучений КМ з переважним розташуванням пухлинних клітин у синусоїдах. Розвиток ЛЧПС, у першу чергу, пов'язують із наявністю мутацій в гені *CCND3* (6p21.1), генетичними альтераціями *BCOR* (транскрипційний корепресор BCL-6) та меншою мірою із наявністю мутацій у генах *MAP2K1* та *NOTCH1*. Відсутня мутувана форма *BRAF^{V600E}* і *NOTCH2*. Крім того, у більшості пацієнтів виявляють мутації у генах *IGHV*, зокрема доменах VH3 та VH4, трисомію хромосом 3 і 18, делецію хромосоми 7q, транслокацію t(9,14) (p13;q32). Медіана загальної виживаності хворих на ЛЧПС складає 8–10 років, проте за умов наявності мутацій у генах *NOTCH1*, *MAP2K1* та *TP53* значення даного показника менші [12]. Класичний імунофенотиповий профіль лімфоцитів ПК та КМ у хворих на ЛЧПС наступний: CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, IgG⁺, BCL-2⁺, CD72(DBA.44)^{+/bright}, CD5⁻, CD23⁻, CD43⁻, циклін D1⁻, CD10⁻, BCL-6⁻, MUM1⁻, CD11c⁻, CD25⁻, CD103⁻, CD123⁻, анексин A1⁻. Для диференційної діагностики ЛЧПС доцільним може бути визначення співвідношення експресії CD200/CD180 за середніми геометричними показниками інтенсивності флуоресценції, яке при даній нозології, на відміну від ВКЛ, ЛСВЯ та ЛМЗС, є меншим за 0,5.

У діагностиці **ЛМЗС** особлива увага приділяється визначенню мутацій гена *NOTCH2* (1p12), що не є властивими іншим нозологічним формам даної групи, та *KLF2*, частота яких вища ніж при ВКЛ [13]. Окрім того, у 91% випадків ЛМЗС виявляють мутації *NOTCH1* та *NFKB*, що регулюють нормаль-

ний розвиток маргінальної зони селезінки [14]. Серед хромосомних аномалій також виділяють делецію хромосоми 7q, трисомію довгого плеча хромосом 3 й 12. Мутації у генах *IGHV*, зокрема доменах VH1 та VH2, спостерігаються приблизно у 50% хворих [13].

Групу ЛМЗ складають нозології, які відрізняються за етіологією, патогенезом, анатомічною локалізацією, цитогенетичним та мутаційним профілем. Серед них — **екстранодальна В-клітинна ЛМЗ, асоційована з лімфоїдною тканиною слизових оболонок (MALT-лімфома), ЛМЗ лімфатичних вузлів (ЛМЗЛВ) та ЛМЗЛВ дитячого віку (ЛМЗЛВДВ)**. Крім того, як окрему форму виділено **первинну шкірну ЛМЗ (ШЛМЗ)**, яка відрізняється за своїми клініко-патологічними характеристиками. Серед спільних ознак зляккісно трансформованих клітин MALT-лімфоми, ЛМЗЛВ та ШЛМЗ слід зазначити відсутність експресії антигенів CD5 і CD10, трисомію хромосом 3 та 18. Збільшення копійності плечей хромосом 2p, 6p та частоти делецій плечей хромосом 1p and 6q частіше за все відмічають при ЛМЗЛВ, а збільшення копійності хромосомних ділянок 6p поряд із втратою 6q — при MALT-лімфомі придатків ока. Цитогенетичною характеристикою MALT-лімфоми шлунка, легені та придатків ока є наявність хромосомних транслокацій $t(11;18)(q21;q21)$, $t(14;18)(q32;q21)$, що призводять до злиття генів *VIRC3::MALT1* та *IGH::MALT1* відповідно. Злитий ген *FOXP1::IGH* знайдено при MALT-лімфомі щитоподібної залози та придатків ока. Інформація щодо транслокацій та утворення злитих генів при інших ЛМЗ відсутня. Встановлені особливості мутаційного статусу зляккісно трансформованих клітин при різних варіантах ЛМЗ. Зокрема, при ШЛМЗ часто відмічають *FAS* мутації, при рецидивах ЛМЗЛВ — мутації генів *MLL2 (KMT2D)*, *PTPRD*, *NOTCH2* та *KLF2*; ЛМЗЛВДВ — мутації *MAP2K1*, *TNFRSF14* та *IRF8*. При MALT-лімфомі шлунка найбільш часто виявляють мутації генів *NOTCH1*, *NF1*, *TNFAIP3*, *ATM* та *TRAF3*; придатків ока — *TNFAIP3*, *KMT2D*, *CREBBP*, *LRP1B* та *MYD88*; слинних залоз — *TBL1XR1*, *TNFAIP3*, *GRP34*, *NOTCH2*, *SPEN* та *KMT2C*; щитоподібної залози — *CD274*, *TNFRSF14*, *TET2*, *PIK3CD*, *SPEN* та *CREBBP*; легені — *KMT2D*, *TNFAIP3*, *PRDM1*, *NOTCH1* та *EP300* [14].

Мантіїноклітинні лімфоми (МКЛ) — агресивні В-клітинні новоутворення, які об'єднує високий рівень проліферації клітин в результаті генетичних і молекулярних порушень. Серед МКЛ **мантіїноклітинне новоутворення in situ** (за ВООЗ-ПКЛТ4 — новоутворення з клітин мантіїної зони *in situ*) зустрічається вкрай рідко і характеризується наявністю у мантіїній зоні фолікул скупчення зляккісно трансформованих В-клітин зі злитим геном *IG::CCND1*, що опосередковує надмірну експресію цикліну D1. Загалом же злитий ген *IGH::CCND1*

виникає як наслідок транслокації $t(11;14)(q13;q32)$ і є генетичною ознакою МКЛ у $\geq 95\%$ випадків (циклін D1-позитивний підтип МКЛ). У ряді випадків МКЛ відмічають злиття гена *CCND1* із генами легких ланцюгів *IG* після транслокацій *IGK t(2;11)(p11;q13)* чи *IgL t(11;22)(q13;q11.2)*, або ж ідентифікують альтернативні зміни генів *CCND2*, *CCND3* та *CCNE* (циклін D1-негативний підтип МКЛ), які також призводять до порушення процесів клітинного циклу [15]. Маркерами прогностично несприятливого перебігу МКЛ вважають високий рівень експресії Ki-67, наявність мутацій *TP53*, а також дифузний характер росту і бластодійний цитологічний варіант МКЛ.

Екстранодальна лейкомічна мантіїноклітинна лімфома (ЕЛМЛ) характеризується залученням у процес ПК, КМ, селезінки, незначною лімфаденопатією або її відсутністю, переважно безсимптомним клінічним перебігом, який є кращим у порівнянні з таким при МКЛ. На відміну від МКЛ, у хворих на ЕЛМЛ виявлено низьку проліферативну активність клітин, які, зазвичай, не експресують CD5, SOX11, та гіпермутацію *IGHV* із домінантним залученням *IGHV1-8*. Прогресію ЕЛМЛ у морфологічно більш агресивний варіант найчастіше пов'язують із появою мутацій *TP53* (17p13) та *TERT* [16, 17].

Група **фолікулярних лімфом** включає наступні нозології: **фолікулярна лімфома (ФЛ), фолікулярне В-клітинне новоутворення in situ** (за ВООЗ-ПКЛТ4 — фолікулярне новоутворення *in situ*), **ФЛ дитячого віку (ФЛДВ) та ФЛ дуоденального типу (ФЛДТ)**. У ВООЗ-ГЛП5 запропоновано нову концепцію класифікації ФЛ та наголошується на необхідності прийняття рішення щодо персоналізованого лікування хворих на ФЛ, яке повинно базуватися не лише на інформації про патологію захворювання, а скоріше на інтеграції клінічних і патологічних даних.

Серед **ФЛ** виділяють три підтипи лімфом: класична ФЛ (кФЛ), фолікулярна великоклітинна В-клітинна лімфома (ФВВКЛ) та ФЛ з незвичайними ознаками (нФЛ). кФЛ складає 85% випадків ФЛ, характеризується фолікулярним (нодулярним) характером росту, а патологічні клітини представлені центроцитами та центробластами із транслокацією $t(14;18)(q32;q21)$, в результаті чого утворюється злитий ген *IGH::BCL2* та відбувається гіперекспресія антиапоптотичного білка BCL-2. До кФЛ віднесені ФЛ цитологічних типів 1, 2 та 3А (за ВООЗ-ПКЛТ4), тоді як ФЛ цитологічного типу 3В перейменована у ФВВКЛ. На відміну від МКК, ВООЗ-ГЛП5 не вважає за обов'язкове розрізняти цитологічні типи 1, 2 та 3А, оскільки їхнє визначення є певною мірою суб'єктивним, а схеми лікування є однаковими. Щодо ФВВКЛ, то хоча вона все ще розглядається як підтип ФЛ, проте, згідно з ВООЗ-ГЛП5, концептуально наближа-

ється до дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ). Клон патологічних клітин при ФВВКЛ виключно складають центробласти, а центроцити відсутні. На відміну від кФЛ, експресія CD10 і BCL-2 виражена у 40 та 50% випадків відповідно, а транслокації *BCL2*, *BCL6* та *MYC* спостерігають вкрай рідко. Профіль експресії генів при ФВВКЛ схожий з таким при ДВВКЛ [18].

Підтип нФЛ включає дві підгрупи лімфом, що за гістоморфологічними характеристиками суттєво відрізняються від кФЛ, які в ВООЗ-ПКЛТ4 були позначені як ФЛ неуточнена. нФЛ першої підгрупи мають переважно фолікулярний характер росту, а злоякісно трансформовані клітини мають морфологічні ознаки бластоїдних клітин середнього розміру та/або великих центроцитоподібних клітин і більш часто демонструють варіативні імунотипові та генотипові особливості. Дану підгрупу нФЛ слід диференціювати з В-великоклітинною лімфомою з перебудовою гена *IRF4*. нФЛ другої підгрупи характеризуються переважно дифузним характером росту із локальним збереженням нормальних структур лімфатичних вузлів (ЛВ), часто виникають у паховій області. Злоякісно трансформовані клітини патологічного клону даної підгрупи експресують CD23 та BCL-2. Серед цитогенетичних ознак виділяють відсутність злитого гена *IGH::BCL2*, аберації в локусах 1p36 та 16p13, часті мутації *STAT6* разом із делецією 1p36 або мутацією *TNFRSF14*, *CREBBP* або *KMT2D*, а також мутації у генах *FOXO1*, *KMT2D*, *SOC1* та *EZH2*. При кФЛ також виявляють епігенетичні мутації зазначених генів (спадкові зміни метилування генів), але, на відміну від нФЛ другої підгрупи, значно рідше. Виняток становлять мутації у гені *KMT2D*, які в 1,6 раза частіше зустрічають при кФЛ [19].

У діагностиці **фолікулярного В-клітинного новоутворення in situ** ключове значення має виявлення CD10- та BCL-2-позитивних В-клітин, що колонізують зародкові центри, а також транслокації t(14;18), мутації генів *CREBBP*, *KMT2D* й *TNFRSF14*, делеції в локусі 1p36. Виявляють частіше випадково при дослідженні ЛВ, видалених за інших причин. Вважають, однак, що в осіб з такими клітинами у ЛВ далеко не в усіх випадках розвивається ФЛ.

ФЛДВ має індолентний перебіг, виявляється переважно у хлопчиків (середній вік на момент встановлення діагнозу становить 15 років) і проявляється ізольованою лімфаденопатією в області голови та шиї. Злоякісно трансформовані клітини експресують маркери клітин зародкового центра, мутаційний профіль яких відрізняється від такого при кФЛ. Зазвичай при ФЛДВ констатують високу частоту мутацій генів *MAP2K1*, *IRF8*, *KMT2D* і *TNFRSF14* (разом із делецією у локусі 1p36), рідко у генах *CREBBP*, *EP300*, *MEF2B* і *EZH2* та не виявляють транслокації t(14;18)(q32;q21) і змін

генів *BCL2*, *BCL6*, *MYC* та *IRF4*. ФЛДВ потребує диференційного діагнозу з ЛМЗЛВДВ, ФВВКЛ та В-великоклітинною лімфомою з перебудовою гена *IRF4* [14].

ФЛДТ в основному локалізовані у низхідній частині дванадцятипалої кишки, однак також виявляють по всьому тонкому кишківнику та рідше у шлунку або товстому кишківнику. При ФЛДТ злоякісно трансформовані клітини, як правило, представлені центроцитами, що містять транслокацію t(14;18), мутації генів *TNFRSF14*, *EZH2*, *KMT2D* і *CREBBP*, експресують CD10, BCL-6 та BCL-2, як і при кФЛ. Окрім того, часто виявляють експресію IgA та $\alpha 4\beta 7$ -інтегрину/LPAM-1, який є рецептором хомінгу, що опосередковує міграцію лімфоцитів до лімфоїдної тканини слизових оболонок. При ФЛДТ відмічають високий рівень експресії CCL20 та зростання функціональної активності Th17-клітин [11].

Первинна шкірна лімфома з клітин центрів фолікулів (ПШЛЦФ) у ВООЗ-ГЛП5 відокремлена від групи фолікулярних лімфом через відмінності клінічних ознак. Локалізація даного захворювання обмежується шкірою і зазвичай проявляється у глибоких шарах дерми. ПШЛЦФ має різний характер росту, інколи навіть змішаний — нодулярно-дифузний. Пул злоякісно трансформованих клітин складають переважно центроцити, що експресують маркери зародкового центра CD10 і BCL-6; експресію BCL-2 зазвичай не виявляють. Також для ПШЛЦФ властиві мутації у генах *CREBBP* і *KMT2D*, однак значно менше, ніж при кФЛ, та соматичні гіпермутації генів *IGHV*. Злитий ген *IGH::BCL2* при ПШЛЦФ не виявляють, проте у ряді випадків за наявності t(14;18) відмічають високий ризик виникнення подальших системних захворювань [18].

Після вилучення В-ПЛЛ з ВООЗ-ГЛП5, випадки, які раніше позначалися як В-ПЛЛ, віднині включають варіант МКЛ зі злиттям генів *IGH::CCND1*; пролімфоцитарну прогресію ХЛЛ/ЛМЛ (CD5-позитивне позамантійне В-клітинне новоутворення при наявності більш ніж 15% пролімфоцитів у ПК та/або КМ); випадки, що класифікуються як ЛСВЯ [4] (див. *рисунок*).

Група лімфом під узагальненою назвою **В-великоклітинні лімфоми** охоплює дуже широкий спектр пухлин, що складаються з лімфоїдних клітин великих розмірів з великими ядрами та у більшості випадків характеризуються дифузним характером росту. Це найбільш поширені лімфоми, на частку яких припадає 30–40% всіх неходжкінських лімфом (НХЛ). Як і у ВООЗ-ПКЛТ4, В-великоклітинні лімфоми, для яких не виділено певних молекулярних підтипів або клінічних варіантів та немає чітких критеріїв для виділення у певну нозологічну одиницю, складають ДВВКЛ, неуточнені. Подібно двом попереднім класифіка-

ціям, зберігається поділ ДВВКЛ, неуточнених на ДВВКЛ, подібних В-клітинам зародкових центрів, та ДВВКЛ, подібних активованим В-клітинам, які розрізняються за експресією генів, наявністю певних мутацій та активацією сигнальних шляхів, що відповідає різним стадіям диференціювання В-клітин. Великі надії щодо виявлення можливих молекулярних підтипів ДВВКЛ покладаються на широке застосування новітніх методів молекулярного профілювання та секвенування ДНК клітин цих лімфом. Секвенування нового покоління виявило близько 150 драйверних мутацій, що з тією чи іншою частотою (десь по 8 таких мутацій з цих 150 на кожен з індивідуальних випадків лімфоми) зустрічаються у ДВВКЛ [20]. Хоча клінічне значення тих чи інших патернів мутацій поки залишається невідомим, мутаційний профіль деяких підгруп ДВВКЛ частково перекривається з ФЛ або ЛМЗ, що може свідчити або про трансформацію цих форм лімфом у ДВВКЛ, або про деякі загальні шляхи їхнього патогенезу. Загалом, на даному етапі виділення певних молекулярних підтипів ДВВКЛ, неуточнених у класифікації цих лімфом вважають передчасним.

Згідно з ВООЗ-ГЛП5, окрім ДВВКЛ, неуточнених виділяють ще 17 форм В-великоклітинних лімфом. Більшість з них не відрізняється від відповідних форм ВООЗ-ПКЛТ4 з погляду їхньої біології або клінічного значення. Однак відбулись деякі зміни у назвах конкретних підтипів через загальну зміну назви всіх цих форм саме як В-великоклітинних лімфом, де ДВВКЛ є лише однією з підгруп. Таке перейменування віддзеркалює той факт, що дифузний характер росту не є характерною ознакою абсолютно для всіх В-великоклітинних лімфом.

Деякі форми В-великоклітинних лімфом нібито зовсім незначно змінили свою назву, але істотно змінили свою суть. Наприклад, лише частина лімфом з підтипу “В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності з перебудовою генів *MYC* й *BCL2* та/або *BCL6*” за ВООЗ-ПКЛТ4 увійшла до підтипу “ДВВКЛ/В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності з перебудовами генів *MYC* та *BCL2*” ВООЗ-ГЛП5, який за своїми молекулярно-біологічними характеристиками утворює гомогенну групу, тоді як лімфоми з подвійними перебудовами *MYC* та *BCL6* є гетерогенними за своєю природою [21]. Останні ж визначаються як генетичні підтипи В-клітинної лімфоми високого ступеня злоякісності, неуточненої, або ДВВКЛ, неуточненої. Щодо самого підтипу В-клітинної лімфоми високого ступеня злоякісності, неуточненої, то вона розглядається як гетерогенна група агресивних В-клітинних лімфом, представлених клітинами середнього розміру або бластоїдного типу, які не можна віднести до інших більш менш чітко окреслених груп агресивних В-клітинних

лімфом. Дуже важливо диференціювати їх від лімфоми Беркітта (ЛБ).

Серед інших В-великоклітинних лімфом, які зазнали номенклатурних змін, зазначимо В-клітинну лімфому високого ступеня злоякісності з аберацією 11q, що за ВООЗ-ПКЛТ4 називалась “беркіттоподібна лімфома з аберацією 11q”. Виявилось, що за своїм спектром мутацій та особливостями геномного дисбалансу ця форма ближче до ДВВКЛ, подібних В-клітинам зародкових центрів, аніж до ЛБ. З практичного погляду випадки лімфом, які за морфологією виглядають як беркіттоподібні, при відсутності перебудов *MYC* слід аналізувати на предмет дисбалансу за 11q аби встановити належність до даної нозології.

Новою узагальненою назвою для В-великоклітинних лімфом, що з’явилась у ВООЗ-ГЛП5, є *первинні В-великоклітинні лімфоми в імунопривілеваних органах*. Ці лімфоми розвиваються в центральній нервовій системі (ЦНС), оці або яечку імунокomпетентних хворих. Натомість, ДВВКЛ ЦНС, яка існувала за ВООЗ-ПКЛТ4 і входила до ДВВКЛ, неуточнених, окремо не виділяється.

У ВООЗ-ГЛП5 *В-великоклітинну лімфому, асоційовану із перевантаженням рідиною*, відокремлено від первинної лімфоми ексудатів. Головною ознакою відмінності від останньої є відсутність зв’язку з інфекцією, яку спричинює вірус герпесу, асоційований з саркомою Капоші/вірус герпесу людини 8-го типу (ВГАСК/ВГЛ-8). У багатьох випадках ця форма лімфоми асоціюється із загальним гіперводемичним статусом хворих (звідти і її назва). Чітке виділення цієї нової нозологічної форми є дуже важливим для клінічної практики з огляду на значно більш сприятливий перебіг захворювання на відміну від агресивної первинної лімфоми ексудатів [22].

Замість В-клітинної лімфоми, неклассифікованої, з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна, в ВООЗ-ГЛП5 виділено *медіастинальну лімфому “сірої зони”*. Власне, цей термін існував і в ВООЗ-ПКЛТ4 для визначення лімфом “сірої зони” (тобто лімфом, які чітко не підпадають під ознаку однієї з двох форм) з локалізацією у середостінні, але він не був у статусі нозологічної форми. Заміна терміну у ВООЗ-ГЛП5 — це не просто перейменування, а саме виділення лімфом з більш чітко окресленими ознаками, включаючи імунотип та певні профілі експресії генів. Тож, випадки, які не вкладаються у це визначення, слід відносити до ДВВКЛ, неуточнених.

Як окрему нозологічну форму у ВООЗ-ГЛП5 виділено *фібрин-асоційовану ДВВКЛ*, яка у попередній класифікації розглядалась як незвична форма ДВВКЛ, асоційованої із хронічним запаленням. Вона відрізняється від ДВВКЛ, асоційованої із

хронічним запаленням, характерними морфологічними рисами, відсутністю інвазивного росту та індолентним перебігом.

Інші підтипи В-великоклітинних лімфом у ВООЗ-ГЛП5 не зазнали суттєвих змін, хоча, як зазначається, накопичені дані щодо перебудов та мутацій генів, а також особливостей генної експресії дозволяють передбачити, що в майбутньому будуть виділені нові молекулярні підтипи цих лімфом.

Визначення ЛБ за ВООЗ-ГЛП5 практично не зазнало змін. Це агресивні новоутворення, представлені клітинами середніх розмірів, які експресують маркери В-клітин зародкових центрів (CD10 та BCL-6), характеризуються злиттям генів *MYC::IGH* та високим проліферативним потенціалом. Історично як підтипи ЛБ розрізняють ендемічну ЛБ, спорадичну ЛБ та ЛБ, асоційовану з імунodefіцитом, які є більшою мірою епідеміологічними й клінічними варіантами та не включаються як такі в класифікацію. Разом з тим, дані молекулярно-біологічного аналізу свідчать про те, що позитивна та негативна за вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) ЛБ можуть становити дискретні біологічні групи цього захворювання, що розрізняються також за клінічним перебігом [23]. Тому ВООЗ-ГЛП5 рекомендує розрізняти ці два підтипи ЛБ.

ВООЗ-ГЛП5 містить групу **В-клітинних ЛПЗ та лімфом, асоційованих з інфекцією ВГАСК/ВГЛ-8**, що єднає ці захворювання за патогенетичною ознакою [24]. До даної групи, зокрема, можна віднести ВГАСК/ВГЛ-8-асоційовану мультицентричну хворобу Кастлемана (є доброякісним лімфопроліферативним процесом і тому розглядається у рамках нової групи пухлиноподібних ураження з переважанням В-клітин поряд з іншими доброякісними захворюваннями), **ВГАСК/ВГЛ-8-позитивне гермінотропне ЛПЗ, первинна лімфома ексудатів** та її позапорожнинний/солідний варіант і **ВГАСК/ВГЛ-8-позитивна ДВВКЛ**. Останні дві форми нерідко асоційовані з ВІЛ-інфекцією або іншими імунodefіцитними станами. Слід зазначити, що різниця між окремими формами захворювань, асоційованих з ВГАСК/ВГЛ-8, не завжди є чітко визначеною і ряд ознак може суттєво перекриватись. До того ж клітини, позитивні за ВГАСК/ВГЛ-8, можуть виявлятися у реактивних ЛВ без типових морфологічних проявів, характерних для захворювань зазначеної групи.

ЛПЗ та лімфоми, асоційовані з імунodefіцитами та імунними порушеннями. У ВООЗ-ГЛП5 внесено суттєві зміни щодо класифікації таких станів. В попередніх класифікаціях ці патологічні стани розглядались в окремих розділах відповідно до того захворювання чи імунного порушення, з яким вони були пов'язані. Однак з'ясувалось, що морфологічні ознаки та біологія ЛПЗ, що пов'язувались з різними формами імунodefіцитів, певною мірою перекриваються, до того ж спектр

імунodefіцитів, за яких виникають ЛПЗ, значно ширший, аніж вважалось раніше. Тому виникла необхідність у комплексному підході до цих патологій з урахуванням уніфікованої номенклатури імунodefіцитних станів та порушень імунної регуляції. В основу нової номенклатури покладено інтегрування гістологічних ознак, асоціації з вірусами та типу імунodefіциту, на тлі якого виникають ЛПЗ. Нижче наведено основні форми таких патологічних станів.

Гіперпластичні захворювання за умов імунodefіцитів/порушень імунної регуляції — це доброякісні В-клітинні проліферативні стани зі збереженням архітектури уражених ЛВ (так звані недеструктивні гіперплазії). Включає три гістологічних підтипи: фолікулярна гіперплазія; гіперплазія, що нагадує інфекційний мононуклеоз, та плазмочитарна гіперплазія. Спостерігаються у посттранспланційному періоді, у хворих на синдром набутого імунodefіциту (СНІД), інших ятрогенних імунodefіцитних станах, імунodefіцитах, пов'язаних зі старінням; найчастіше асоційовані з інфекцією ВЕБ. Основним морфологічним критерієм для диференціації фолікулярної гіперплазії та ФЛ є оцінка розподілу та щільності фолікулів та їх полярності. Важливу роль відіграють імуногістохімічні методи дослідження: виявлення поліклональної проліферації В- та Т-лімфоцитів, відсутність експресії антигенів BCL-2 та CD10 (зазвичай позитивна реакція при ФЛ), а також наявність транслокації t(14;18) при ФЛ. Присутність ВЕБ визначається за допомогою імуногістохімічного визначення латентних білків вірусу або *in situ* гібридизації для виявлення малих РНК вірусу [25].

Гіперплазії, що нагадують інфекційний мононуклеоз, характеризуються паракортикальною експансією змішаної популяції лімфоїдних і плазматичних клітин, а також імунобластів. За значної проліферації імунобластів, особливо CD30-позитивних, гістологічна картина може нагадувати гістологію НХЛ. Іноді спостерігаються клітини, що нагадують клітини Березовського–Штернберга (клітини Б-Ш) при хворобі Ходжкіна. Опорними пунктами для діагнозу є збереження структури ЛВ, поліморфний склад інфільтрату (суміш Т- та В-клітин), фенотип В-лімфоцитів, характерний для постгермінативних клітин (MUM-1⁺, CD10⁻, BCL-6⁻), відсутність експресії антигену CD15 та клітин, що нагадують клітини Б-Ш [26].

Плазмочітинні гіперплазії — рідкісні захворювання, що розвиваються у хворих, які отримують імуносупресивну терапію та/або перенесли трансплантацію органів. Частіше представлені екстранодальними інфільтратами, що містять переважно атипично змінені плазматичні клітини з фенотипом CD138⁺, CD20⁻; супроводжуються появою моноклонального парапротеїну, підвищеними рівнями лактатдегідрогенази та β₂-мікроглобуліну

у сироватці крові. В третині випадків визначається злиття генів *MYC::IGH*. На відміну від плазмоклітинної (множинної) мієломи (ММ), ураження КМ не є характерним, літичні зміни кісток не описані, рівень кальцію у сироватці крові незмінений, анемія помірна, перебіг відносно сприятливий. Основним у діагностиці даного виду гіперплазії є визначення антигенів ВЕБ у плазматичних клітинах [27].

Поліморфні ЛПЗ, що виникають за умов імунodefіцитів/порушень імунної регуляції — деструктивні зміни, що порушують структуру ЛВ та уражених органів, однак не відповідають повністю критеріям постановки діагнозу лімфоми. Часто розвиваються екстранодально, залучаючи до процесу органи шлунково-кишкового тракту, ЦНС, трансплантовані органи. Інфільтрат представлений В- і Т-лімфоцитами, плазматичними клітинами, гістіоцитами, імунобластами, атипово зміненими лімфоїдними клітинами, клітинами Б-Ш та Ходжкіна. Попри поліморфізм популяції, В-лімфоцити зазвичай моноклональні за перебудовою генів важких і легких ланцюгів імуноглобулінів. Клітини містять антигени ВЕБ. Диференційний діагноз з НХЛ та лімфомою Ходжкіна (ЛХ) ускладнений, базується на поєднанні поліморфізму популяції з моноклональністю В-лімфоцитів та наявності антигенів ВЕБ, а також клінічними даними пацієнтів. Перебіг невизначений, можлива дисемінація та прогресія процесу [28].

ВЕБ-позитивна виразка слизової оболонки/шкіри як самостійна нозологічна одиниця описана у 2010 році [29]. Зазвичай представлена як ізольована виразка слизової оболонки ротової порожнини (52% випадків), шкіри (29%), шлунково-кишкового тракту (19%). Розвивається у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію (56%), при первинних імунodefіцитних станах (4%), в осіб похилого віку (40%). У біоптатах виявляється інфільтрація атиповими лімфоїдними клітинами, плазматичними клітинами, гістіоцитами, еозинофілами, зустрічаються клітини, що нагадують клітини Б-Ш та Ходжкіна. Імунобласти мають типовий фенотип: CD30⁺, MUM1⁺, PAX5⁺, OCT-2⁺; експресія антигенів CD20, CD45, CD15, CD79a та BCL-6 може варіювати. Диференційна діагностика проводиться з ДВВКЛ та ЛХ. Антигени ВЕБ виявляються в імунобластах, плазматичних клітинах та малих В-лімфоцитах. У половині випадків В-лімфоїдна популяція моноклональна. У більшості випадків для ВЕБ-позитивної виразки слизової оболонки/шкіри характерна спонтанна регресія, при персистуванні або рецидиві показані терапія моноклональними антитілами, спрямована проти антигену CD20, видалення або опромінення ураження, рідше — терапія у режимі R-СНОР [30].

Лімфоми, що виникають за умов імунodefіцитів/порушень імунної регуляції. До них належать

ЛПЗ, які розвиваються у хворих з первинними та набутими імунodefіцитними станами (ВІЛ/СНІД, імуносупресивна терапія після органної трансплантації, при лікуванні ревматоїдних захворювань). Група гетерогенна, найбільш характерною клінічною ознакою є часта екстранодальна локалізація первинного вогнища. Асоційовані з інфікуванням ВЕБ та, рідше, іншими вірусними агентами.

Серед ВІЛ-інфікованих частота розвитку лімфом підвищена, за даними різних авторів, у 60–100 разів. Найбільш характерними є ДВВКЛ, первинна лімфома ексудатів, плазмобластна лімфома, ЛБ, первинна лімфома ЦНС. Відносна частота ДВВКЛ, ЛБ та інших форм лімфом серед ВІЛ-інфікованих складає 50, 40 та 10%, відповідно. У зв'язку з активним застосуванням противірусної терапії частота лімфом серед ВІЛ-інфікованих поступово знижується, але водночас зростає ризик розвитку ЛХ [31].

Посттрансплантаційні ЛПЗ (ПТЛПЗ) у більшості випадків розвиваються в перший рік після трансплантації (85%). Частота їх розвитку становить 0,8–2,5% у реципієнтів нирок, 0,5–5,0% підшлункової залози, 1,0–5,5% — печінки, 2,0–8,0% — серця, 3,0–10,0% — легень, близько 20,0% при трансплантації декількох органів, гемопоетичних стовбурових клітин або кишківника. Різниця передусім зумовлена інтенсивністю та тривалістю проведення імуносупресивної терапії. Так, при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при підготовці пацієнта до трансплантації за умов застосування циклофосфаміду ризик розвитку ПТЛПЗ наближується до нуля, а за вибіркової елімінації Т-лімфоцитів становить понад 20%. Ризик розвитку ПТЛПЗ при трансплантації органів від неспоріднених донорів становить 4–10%, від споріднених — 1–3%. Особливістю ранніх ПТЛПЗ (перший рік після трансплантації) є інфікування ВЕБ, висока частота ДВВКЛ, поразка трансплантованого органу. Пізні ПТЛПЗ (пік розвитку 5–7 років після трансплантації) зазвичай ВЕБ-негативні, екстранодальні, підвищена частота ЛХ та ЛБ [32].

До НХЛ, пов'язаних з імунodefіцитом осіб похилого віку, відносять ВЕБ-позитивну ДВВКЛ та ВЕБ-позитивну виразку слизової оболонки/шкіри [33].

ЛПЗ та лімфоми, асоційовані з вродженими імунними порушеннями. До них належать поліклональні, олігоклональні та моноклональні проліферації лімфоїдних клітин на тлі клінічних проявів первинного імунodefіцитного стану або порушень імунної регуляції. У хворих з вродженими імунними порушеннями можуть виникати як ЛПЗ, специфічні для кожного з первинних імунodefіцитів, так і захворювання, які зазвичай асоційовані з вторинними імунodefіцитами. Класифікація ба-

зується на морфологічних проявах ураження, наявності ознак вірусного інфікування субстратних клітин, клінічних проявах імунодефіцитного стану. У пацієнтів виявляються як гіперплазії без порушення структури ЛВ (вищеописані фолікулярна гіперплазія; гіперплазія, що нагадує інфекційний мононуклеоз, та плазмочитарна гіперплазія), так і поліморфні деструктивні гіперплазії й лімфоми. Найчастіше всі зазначені форми ЛПЗ розвиваються серед хворих на атаксію-телангіоектазію (30% серед усіх випадків онкогематологічних захворювань серед хворих на первинні імунодефіцити), варіабельний загальний імунодефіцит (24%), синдром Віскотта—Олдріджа (24%), важкий комбінований імунодефіцит (8%), дефіцит IgA (8%), X-зчеплену агаммаглобулінемію (4%), X-зчеплений синдром IgM гіперглобулінемії (3%) [34]. Найпоширенішими ЛПЗ серед хворих на первинні імунодефіцитні стани є НХЛ (48,6%) та ЛХ (10,0%), ризик розвитку яких підвищений у 2–4 рази. ДВБКЛ діагностують у 38,2% випадків [35].

Розширено і перелік імунодефіцитних станів, які можуть бути асоційовані з ЛПЗ. Зокрема, розглядаються ЛПЗ внаслідок хіміотерапії пухлин. Одним з факторів можуть бути також вікові порушення імунологічної функції (“старіння” імунної системи).

На наш погляд у майбутньому заслуговують розгляду і такі фактори як хронічна дія іонізуючого випромінювання [36] та імунні порушення, спричинені пандемією COVID-19 [37].

ЛХ — ЛПЗ, яке розвивається внаслідок трансформації В-лімфоцитів зародкового центру ЛВ і характеризується відносно низьким вмістом злоскісних клітин у мікрооточенні реактивно змінених клітин. За біологічними та клінічними ознаками розділяється на дві окремі нозологічні одиниці: класична ЛХ (кЛХ; 95% випадків) та нодулярний варіант ЛХ з переважанням лімфоцитів (5% випадків ЛХ).

Принципових змін в класифікації ЛХ у ВООЗ-ГЛП5 не відбулось, хоча зазначається, що з клінічного погляду цей поділ втратив прогностичне значення з використанням сучасних протоколів лікування. Разом з тим, ці дві форми ЛХ суттєво різняться за клінічними та біологічними особливостями.

Основною діагностичною ознакою **кЛХ** є присутність клітин Б-Ш. Це великі двоядерні або багатоядерні клітини з ніжною структурою хроматину, чіткою ядерною мембраною, одним великим ядерцем в кожному з ядер, широкою цитоплазмою. Клітини Ходжкіна — одноядерний варіант з аналогічними морфологічними ознаками. Муміфіковані клітини — це дегенеративно змінені клітини Б-Ш та Ходжкіна з пікнотичними ядрами та конденсованою цитоплазмою. Ці три типи діагностичних клітин у різних пропорціях присутні

при всіх варіантах кЛХ. Додатково, для варіанту нодулярного склерозу характерні так звані лакунарні клітини з широкою світлою пінистою цитоплазмою, яка зазвичай не видна при гістологічній обробці матеріалу, створюючи ефект порожнього простору (лакуни) навколо ядер. Клітини Б-Ш секретують цитокіни, що обумовлює присутність клітин мікрооточення (інтерлейкін-5, трансформуючий фактор росту бета, інші).

Фенотип клітин Б-Ш при всіх морфологічних варіантах кЛХ однаковий. Клітини експресують антигени CD30, IRF4/MUM1, CD15, PAX-5, CD25, HLA-DR, ICAM-1, фасцин, CD95 (APO-1/FAS), TRAF1, CD40, CD86. Переважно негативні при дослідженні більшості В-клітинних антигенів (CD20, CD19, CD79a), однак у них відбувається експресія клонально перебудованих генів важких ланцюгів імуноглобулінів зі значною кількістю мутацій, що визначається методом полімеразної ланцюгової реакції. Негативні за антигеном епітеліальних мембран та CD45. Антигени ВЕБ виявляються у 40% випадків у хворих у країнах Західної Європи, до 90% випадків серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Лімфоїдний компонент — переважно Т-клітини з експресією антигенів CD3, CD4, CD57.

кЛХ поділяється на чотири морфологічних варіанти.

Варіант нодулярного склерозу (найбільш частий варіант, 40–50% усіх випадків кЛХ) характеризується склерозованою капсулою ЛВ та наявністю волокон колагену, що проходять через паренхіму органу та розділяють пухлинну тканину на дольки. Між ними розташовані клітини Б-Ш та їх варіанти, лакунарні клітини та значна суміш лімфоцитів малого розміру, гістіоцитів, еозинофілів, нейтрофілів. Частіше хворіють жінки (хоча в цілому співвідношення чоловіків та жінок при кЛХ дорівнює 1,3 до 1,0), прогноз сприятливий.

При змішано-клітинному варіанті (20–25% усіх випадків ЛХ) архітектура ЛВ стерта, капсула не потовщена, колагенові волокна відсутні. Цей варіант переважно асоційований з ВЕБ та частіше спостерігається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Прогноз відносно несприятливий.

Варіант, багатий лімфоцитами, відносно рідкий (5–15% усіх випадків ЛХ), характеризується присутністю поодиноких клітин Б-Ш в оточенні великої кількості малих лімфоцитів. Нейтрофіли та еозинофіли практично відсутні. Прогноз сприятливий.

Менш ніж у 1–5% хворих діагностується варіант з лімфоїдним виснаженням, для якого характерним є присутність численних клітин Б-Ш, Ходжкіна, вогнища склерозу та некрозу. Прогноз відносно несприятливий [38, 39].

Нодулярний варіант ЛХ з переважанням лімфоцитів характеризується переважанням злоскісно

трансформованих лімфоїдних клітин у мікрооточенні реактивних лімфоцитів малого розміру та гістіоцитів за відсутності класичних клітин Б-Ш та Ходжкіна. Трансформовані лімфоїдні клітини великого розміру, мають одне або декілька поліморфних ядер з виразними ядерцями, отримали назву “попкорн-клітини”, або LP-клітини (англ. lymphocyte-predominant (LP) cells). Фенотип LP-клітин відрізняється від класичних клітин Б-Ш. Вони CD20-, CD79a-, CD45-позитивні, тоді як антигени CD30 й CD15 не визначаються (для порівняння фенотип клітин Б-Ш: CD20^{-/low}, CD29^{-/low}, CD45⁻, CD30⁺, CD15⁺) [40].

За характером росту розрізняють шість гістологічних варіантів [41]:

- варіант А: класичний нодулярний ріст;
- варіант В: змієподібний нодулярний ріст з об'єднанням нодулів між собою;
- варіант С: нодулярний ріст з екстранодальною локалізацією LP-клітин;
- варіант D: нодулярний ріст, збагачений Т-лімфоцитами;
- варіант Е: дифузний ріст з Т-клітинним оточенням, що нагадує ДКДВЛ;
- варіант F: дифузний ріст зі збагаченням В-лімфоцитами.

Визначення окремих гістологічних варіантів важливо для оцінки прогнозу перебігу захворювання: за варіантів С–F хворі частіше мають більш розгорнуту стадію захворювання на момент діагностики та підвищений ризик розвитку рецидиву.

Представники чоловічої статі хворіють частіше (співвідношення чоловіків/жінок дорівнює 3:1). У цілому, прогноз захворювання сприятливий. Переважна більшість хворих діагностується на I–II стадіях процесу, 10-річне виживання хворих, діагностованих на ранніх стадіях процесу, становить більш ніж 90%. Рецидиви спостерігаються у 10–15% хворих, у середньому через 3–6 років після встановлення діагнозу та проведення первинної терапії [42].

ПУХЛИНИ З ПЛАЗМАТИЧНИХ КЛІТИН ТА ПАРАПРОТЕЇНЕМІЇ

У цьому розділі нової класифікації значно розширена група **моноклональних гаммапатій**, до яких, крім **моноклональних гаммапатій невизначеного значення (МГНЗ)**, включено також **хворобу холодових аглютининів (ХХА)** та **моноклональну гаммапатію з ураженням нирок (МГУН)**.

ХХА — аутоімунна гемолітична анемія (АІГА), що опосередковується холодовими аглютинінами внаслідок моноклональної проліферації В-лімфоцитів, яка не відповідає критеріям постановки діагнозу В-клітинної лімфоми. ХХА відрізняють від вторинної АІГА з холодовими аглютинінами, обумовленої вірусними інфекціями, аутоімунни-

ми захворюваннями тощо (зазвичай поліклональний характер проліферації В-лімфоцитів).

Частота ХХА складає 1,0–1,8 на мільйон мешканців, вища у країнах з холодним кліматом, на її частку припадає до 15% усіх випадків АІГА. Хворіють особи похилого віку, частіше жінки. Сам термін “холодовий аглютинин” пов'язаний не стільки з клінічною симптоматикою, скільки із фактом спонтанної аглютинації IgM в крові таких хворих, що виявляється *in vitro* при 4°C.

Хвороба обумовлена проліферацією В-лімфоцитів, що секретують переважно IgM в комбінації з каппа легкими ланцюгами Ig (90%). Основні клінічні прояви зумовлені зв'язуванням IgM з мембраною еритроцитів, активацією системи комплементу в умовах зниженої температури та гемолізом еритроцитів. Холодові аглютиніни часто експресують важкі ланцюги Ig, що кодуються геном *IGHV4-34*. Найчастіше в КМ виявляють лімфоїдні агрегати, до яких можуть входити й плазматичні клітини, хоча відсоток останніх у цілому не підвищений (2–10%). Лімфоцити мають фенотип клітин LM3 (CD19⁻, CD20⁻, CD22⁻, CD79b⁻, FMC7⁺, CD23⁻; іноді CD5⁺), схожі цитогенетичні аномалії (часткова або повна трисомія хромосом 3, 12 або 18), однак жодних проявів екстремедулярного процесу немає. Типовими молекулярними порушеннями є мутації генів *KMT2D* (кодує лізинспецифічну метилтрансферазу 2D) і *CARD11* (кодує білок-11, що містить домен рекрутування каспаз). Прогноз сприятливий, трансформація у більш агресивні форми ЛПЗ відбувається рідко (3–4% протягом 10 років) [43].

МГНЗ — безсимптомні передзлаякісні стани, що характеризуються проліферацією плазматичних клітин, присутністю у сироватці крові моноклонального імуноглобуліну (до 30,0 г/л), вмістом плазматичних клітин у КМ менш ніж 10%, відсутністю анемії, гіперкальціємії, літичних уражень кісток, ниркової недостатності. Діагностуються у 3% осіб віком від 50 років.

Розрізняють два типи МГНЗ — з секрецією IgM (IgM-МГНЗ) та імуноглобулінів інших класів (IgG, IgA, IgD). При МГНЗ часто відбувається прогресія з розвитком ММ, макроглобулінемії Вальденстрема (МВ) (окремий підтип лімфоплазматичної лімфоми в сучасній класифікації) та інших ЛПЗ. IgM-МГНЗ розглядається як стан, тісно пов'язаний з МВ. Це базується на високій частоті виявлення мутації *MYD88^{L265P}* у клітинах обох захворювань (до 80% випадків IgM-МГНЗ, 90% випадків МВ). Ген *MYD88* кодує рецептор хемокіну CXCR4, поява мутації призводить до конституційної активації фактора транскрипції NF-κB та сприяє В-клітинній проліферації. Однак, частота інших мутацій при IgM-МГНЗ значно менша, зокрема делеція хромосоми 6q зустрічається у половини хворих на МВ і не описана

при IgM-МГНЗ. Ризик розвитку МВ у пацієнтів з IgM-МГНЗ підвищений у 262 рази, порівняно з 16-кратним підвищенням ризику інших ЛПЗ [44].

У ВООЗ-ГЛП5 для стратифікації хворих щодо вірогідності розвитку ЛПЗ у пацієнтів з МГНЗ використовується підхід, запропонований S.V. Rajkumar та співавт., а саме оцінка трьох факторів ризику: 1) співвідношення каппа та лямбда легких ланцюгів імуноглобулінів вище або нижче референтних значень 0,26–1,65; 2) секреція IgM або IgA; 3) сироватковий рівень моноклонального імуноглобуліну вище за 15,0 г/л. За відсутності усіх зазначених факторів абсолютний ризик прогресії протягом 20 років становить 5%, за наявності одного з них — 21%, двох факторів — 37%, усіх трьох факторів — 58% [45].

МГУН — відносно нова нозологічна одиниця (термін введений у 2012 р.). Згідно з оновленими критеріями Міжнародної групи дослідження нирок і моноклональних гаммапатій, критеріями МГУН є: ураження однієї або двох нирок внаслідок прямої та опосередкованої нефротоксичності моноклонального Ig; наявність клональної проліферації В-лімфоцитів або плазматичних клітин, що не викликає пухлинно-асоційованих ускладнень та не відповідає будь-яким поточним гематологічним критеріям для проведення специфічної терапії [46]. Гематологічні показники більшості пацієнтів відповідають таким за діагнозу МГНЗ. Діагноз МГУН встановлюється на основі гістологічного дослідження уражених тканин нирок за присутності або відсутності депозитів імуноглобулінів, детальній ультраструктурній характеристиці депозитів. МГУН характеризується трьома важливими ознаками: резистентність до імуносупресивної терапії; висока частота рецидивів після трансплантації нирок (до 90%, якщо гаммапатія персистує); ризик трансформації в ЛПЗ [47].

Захворювання, пов'язані з відкладенням моноклонального імуноглобуліну. Група включає амілоїдоз, асоційований з імуноглобулінами, та хворобу відкладення моноклонального імуноглобуліну.

Амілоїдоз, асоційований з імуноглобулінами — захворювання, спричинене відкладенням у тканинах фрагментів легких або важких ланцюгів імуноглобулінів, що продукуються патологічним клоном плазматичних клітин. Клінічні симптоми визначаються ураженням окремих органів, але зазвичай включають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, нефротичний синдром, порушення функції печінки, периферичну нейропатію та ознаки МГНЗ або тліючої ММ. Діагноз базується на визначенні відкладень амілоїду при забарвленні Конго червоним. Для стратифікації хворих щодо прогнозу використовують показники функціонального стану кардіомиоцитів (рівень серцевого тропоніну більш ніж 40 пг/мл

та N-термінального прогормону мозкового натрійуретичного пептиду більш ніж 1800 пг/мл) та враховують підвищення концентрації одного з вільних легких ланцюгів імуноглобулінів в сироватці крові із порушенням їх нормального співвідношення [48]. Лікування спрямовано як на подолання серцевої/ниркової недостатності, так і на ерадикацію пухлинного клону [49].

Хвороба відкладення моноклонального імуноглобуліну відрізняється тим, що відкладені імуноглобуліни не утворюють амілоїдних структур та не забарвлюються Конго червоним. За типом відкладень розрізняють хворобу легких ланцюгів, важких ланцюгів або легких та важких ланцюгів. Асоційована з МГУН (66%) та ММ (34%). Основним проявом є симптоми патології нирок, приблизно третина хворих має ознаки ураження печінки та серцевого м'яза. Досягнення позитивної відповіді на лікування хімотерапевтичними препаратами (із включенням інгібітору протеасом бортезоміду) та відсутність інтерстиціального фіброзу важкого ступеня є незалежними факторами прогнозу [50].

Хвороби важких ланцюгів імуноглобулінів (ХВЛІ) — група захворювань В-клітинного походження з секрецією змінених важких ланцюгів Ig, що внаслідок численних делецій у константному домені 1 (*англ.* constant domain; СН1) втрачають можливість утворювати дисульфідні зв'язки з легкими ланцюгами Ig. В нормі за відсутності асоціації з легкими ланцюгами Ig, СН1 домен зв'язується з білком теплового шоку 78 (HSP78), і вільні важкі ланцюги Ig деградують у протеосомах. При делеції СН1 вони секретуються у кровообіг та можуть бути визначені при дослідженні зразків ПК та сечі.

За класом важких ланцюгів Ig розрізняють альфа-, гамма- та мю-ХВЛІ. Ці стани (хвороби відкладення) супроводжують плазматичні пухлини або лімфоплазматичну лімфому, однак нерідко відкладення імуноглобулінів передують розвитку лімфопроліферативного процесу та утворенню лімфоїдних інфільтратів. Найбільш відома **альфа-ХВЛІ** вперше була описана ще у 1968 р. J.C. Rambaud та співавт. [51]. Хворі переважно молодого віку, мешканці країн середземноморського регіону, Індії, Південної Америки низького соціально-економічного статусу, з ознаками численних інфекцій кишково-шлункового тракту та гельмінтозів. Основні прояви на початкових етапах пов'язані з синдромом мальабсорбції, рідше вражаються дихальні шляхи. На пізніх етапах розвивається генералізована лімфаденопатія, органомегалія. Гістологічні ознаки відповідають MALT лімфомі з фенотипом клітин: CD19⁺, CD138⁺, CD20⁻, CD5⁻, CD10⁻.

Гамма-ХВЛІ асоційована з аутоімунними захворюваннями, які передують її розвитку (найчастіше ревматоїдний артрит). Хворіють переважно жінки середнього віку. Описано декілька форм

гамма-ХВЛІ: дисемінована, локальне ураження КМ, екстранодальні форми (шкіра, щитоподібна залоза тощо). Пухлинні інфільтрати складаються з лімфоцитів, лімфоплазмоцитарних клітин, плазматичних клітин. Типовий фенотип: CD19⁺, CD20⁺, IRF4/MUM1⁺, CD38⁺, CD138⁺, CD5⁻, CD10⁻.

Мю-ХВЛІ — найбільш рідкісна форма, до 2018 року описано до 50 випадків захворювання. Хворіють переважно чоловіки середнього віку, європеїдної раси. За перебігом мю-ХВЛІ нагадує ХЛЛ/ЛМЛ. Типовий фенотип субстратних клітин: CD19⁺, CD20⁺, CD38⁺, CD5^{+/-} [52].

До групи **плазматичних пухлин** належать ММ, плазмоцитомою та клональні проліферації плазматичних клітин з асоційованим непластичним синдромом.

ММ — злоякісна пухлина, що походить із плазматичних клітин, які переважно локалізовані в КМ. Захворюваність на ММ складає приблизно 7 на 100000 населення, що становить 1–2% серед всіх онкологічних захворювань (10–15% серед онкогематологічних хвороб). Хворіють переважно особи похилого віку; в 1,5 раза частіше хворіють чоловіки.

Критерії діагностики ММ включають: $\geq 10\%$ плазматичних клітин в пунктатах КМ (більш ніж 60% яких належить до одного клону), присутність моноклонального Ig у сироватці крові $\geq 3,0$ г/дл, наявність хоча б одного CRAB симптому (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія, літичні ураження кісток). Міжнародна система стадіювання ММ (ISS), запропонована у 2005 р., базується на визначенні двох параметрів (рівень β_2 -мікроглобуліну та альбуміну у сироватці крові) [53]. У переглянутій системі визначення стадій ММ (R-ISS) ці параметри доповнені цитогенетичними маркерами та дослідженням рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ). I стадія за R-ISS визначається як I стадія за ISS (концентрація β_2 -мікроглобуліну $< 3,5$ мг/л, альбуміну $\geq 3,5$ г/дл), відсутність несприятливих цитогенетичних аномалій (делеція 17p, транслокації t(4;14) та t(14;16)), рівень ЛДГ нижче за верхню границю нормального показника (5-річна виживаність 82%). Критеріями встановлення стадії III за R-ISS є: стадія III за ISS (концентрація β_2 -мікроглобуліну $> 5,5$ мг/л), присутність хоча б однієї прогностично несприятливої цитогенетичної аномалії або високого рівня ЛДГ (5-річна виживаність 40%). II стадія за R-ISS встановлюється, якщо сукупність ознак не підходить ані для I, ані для III стадії (5-річна виживаність 62%) [54]. Імунофенотип плазматичних клітин при ММ відрізняється від плазматичних клітин у нормі. Вони зазвичай CD38⁺, CD138⁺, CD45⁻, CD19⁻, CD56⁺, CD27⁻, CD81⁻, CD117⁺, CD200⁺ та показують клональну експресію цитоплазматичних Ig, що визначаються за типом легких ланцюгів Ig (частіше каппа). Реактивні плазматичні клітини ма-

ють фенотип CD38⁺, CD138⁺, CD45⁺ (хоча рівень експресії низький), CD56^{-/low}, CD27⁺, CD81⁺, CD117⁻, CD200⁻ та експресують поліклональні Ig. Проте мінорні популяції нормальних плазматичних клітин можуть мати фенотип, що збігається за експресією окремих антигенів зі злоякісно трансформованими плазматичними клітинами. Тому при діагностиці мінімальної резидуальної хвороби використовується визначення комплексу антигенних маркерів [55].

Окремим підтипом ММ є так звана тліюча ММ. Її основні ознаки: відсутність CRAB симптомів або амілоїдозу та рівень моноклонального протеїну (IgG або IgA) у сироватці крові $\geq 30,0$ г/л або моноклонального протеїну у сечі $\geq 500,0$ мг за 24 години та/або відсоток плазматичних клітин у КМ, що належать до одного клону, складає 10–60%. За клінічними даними тліюча ММ займає проміжне місце між МГНЗ та ММ. Її діагностика важлива, оскільки ризик трансформації в ММ значно перевищує ризик трансформації при МГНЗ і становить приблизно 10% на рік протягом перших 5 років після встановлення діагнозу. Ризик прогресії в ММ приблизно 80% протягом двох років мають пацієнти з $\geq 60\%$ плазматичних клітин у КМ, що належать до одного клону, значним порушенням співвідношення каппа та лямбда легких ланцюгів Ig, наявністю більш ніж одного локального ураження кісток (5 мм або більше за розміром) за даними МРТ [56].

Плазмоцитомою — рідкісне захворювання з частотою 0,15 на 100000 населення, характеризується наявністю одного (зрідка декількох) локального пухлинного вогнища клонально трансформованих плазматичних клітин з мінімальним плазмоцитозом у КМ (до 10%) та відсутністю CRAB симптомів. Імунофенотипові ознаки плазматичних клітин збігаються з фенотипом клітин при ММ. Розрізняють екстремедулярну плазмоцитому (локалізована найчастіше у верхніх дихальних шляхах — синусах, рото- та носоглотці, а також у шлунково-кишковому тракті, легенях, у м'яких тканинах) та ізольовану кісткову плазмоцитому. Ризик прогресії у ММ протягом трьох років після діагнозу складає до 60% при ізольованій кістковій та 20% при екстремедулярній плазмоцитомі. До додаткових факторів ризику прогресії відносять плазмоцитоз у КМ, аномальне співвідношення каппа та лямбда легких ланцюгів Ig у сироватці ПК, ознаки ангиогенезу при гістологічному дослідженні вогнищ пухлини [57].

Пухлини з плазматичних клітин, асоційовані з паранеопластичними синдромами. РОЕМС-синдром — рідкісна форма паранеопластичного синдрому, що розвивається внаслідок моноклональної проліферації плазматичних клітин. Акронім РОЕМС, запропонований в 1980 р. Р.А. Bardwick та співав. [58], відображає основні ознаки захво-

рювання: полірадикулонейропатію, органомегалію, ендокринопатію, моноклональну гаммапатію зі шкірними проявами (*англ.* Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, and Skin changes). Слід зазначити, що не всі ці ознаки є необхідними для постановки діагнозу. Патогенез остаточно нез'ясований. Відмінністю від класичної ММ є інші клінічні симптоми (в основному пов'язані з нейропатією та ендокринною дисфункцією, а не з ураженням кісток або нирковою недостатністю); склеротичні зміни у кістках; проліферація переважно IgA, лямбда-позитивних плазматичних клітин; висока концентрація у сироватці крові фактора росту ендотелію судин (*англ.* vascular endothelial growth factor; VEGF); сприятливий перебіг захворювання.

Діагноз базується на наявності у пацієнта обох обов'язкових критеріїв, хоча б одного з трьох основних та хоча б одного з 6 мінорних критеріїв. Обов'язкові критерії: ознаки моноклональної проліферації плазматичних клітин та демієлінізуючої полінейропатії. Основні критерії: ознаки хвороби Кастлемана, склеротичні зміни у кістках, високий рівень фактора VEGF. Мінорні критерії: органомегалія або лімфаденопатія; набряки, асцит, плевральний випіт; ендокринопатії (враховуючи широке розповсюдження в популяції цукрового діабету та патології щитоподібної залози, ці нозології як самостійні не розглядаються); шкірні прояви (гіперпігментація, гіпертрихоз, акроціаноз); набряк диску зорового нерва; тромбозитоз (гіперплазія мегакаріоцитарної ланки та кластери мегакаріоцитів виявляються у 54 та 93% пацієнтів, відповідно, але мутація *JAK2^{V617F}* відсутня) [59].

ТЕМПІ-синдром — вкрай рідкісна форма моноклональної гаммапатії клінічного значення (до 2022 р. описано 29 пацієнтів). Акронім, запропонований D.V. Sykes та співавт. у 2011 р. [60], відображає основні ознаки захворювання: телангіоектазії, підвищений рівень еритропоєтину та еритроцитозу, моноклональна гаммапатія, скупчення навколонирикової рідини з артеріовенозним шунтом легень (*англ.* Telangiectasias, Elevated erythropoietin level and erythrocytosis, Monoclonal gammopathy, Perinephric fluid collections, and Intrapulmonary shunting). Основними критеріями діагностики є перші три ознаки [61].

До 2021 р. описано 18 випадків захворювання на **AESOP-синдром**. Акронім обумовлений основними ознаками захворювання: аденопатія (розвивається у 75% хворих) та почервоніння розлогих ділянок шкіри над ділянками кісткової плазмоцитомы (*англ.* Adenopathy and Extensive Skin Patch Overlying a Plasmacytoma). Ураження шкіри спричинені гіперпроліферацією капілярів у дермі. У хворих виявляється тільки ізольована кісткова плазмоцитома (не екстрамедулярна), що локалізується у ребрах (55%), грудині (20%), лопатці

(10%), хребцях (10%), ключиці (5%), кістках черепа (5%). Патогенез невідомий, але вважають, що шкірні прояви обумовлені гіперпродукцією фактора VEGF [62].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

У 5-е видання класифікації гематолімфоїдних пухлин, яке стало переглядом попереднього видання 2017 р., внесено ряд суттєвих змін, які стосуються пухлин зі зрілих В-клітин. Зокрема, вилучено В-ПЛЛ як самостійну нозологію, зважаючи на її гетерогенність. У залежності від характерних ознак випадки, які раніше розглядалися як В-ПЛЛ, відносять або до МКЛ за наявності злиття генів *IGH* та *CCND1*, або до ХЛЛ/ЛМЛ з пролімфоцитоїдною трансформацією, або до нової категорії — ЛСВЯ, яка об'єднала варіант ВКЛ та CD5-негативний В-ПЛЛ. Введено таку нову категорію як трансформація індолентних В-клітинних лімфом, під якою розуміють виникнення нової більш агресивної лімфоми у хворих на раніше діагностовані лімфоми з відносно сприятливим перебігом. Це, зокрема, трансформація Ріхтера та перехід ФЛ у ЛМЗ або ДВВКЛ. Значно розширився перелік нозологічних форм, для постановки діагнозу яких необхідні або бажані молекулярно-біологічні методи дослідження, такі як визначення генних перебудов. Наприклад, важливу роль при діагностиці деяких форм лімфом набуває визначення перебудов генів *MYC*, *BCL2* та *BCL6*. Особливо це стосується окремих нозологічних форм В-великоклітинних лімфом. Виявляється, що нові молекулярно-генетичні ознаки дозволяють виділити підгрупи лімфом, які є більш однорідними за своїми біологічними властивостями. Велике значення для класифікації певних лімфом приділяють наявності або відсутності асоціації з персистентними вірусними інфекціями, такими як ВЕБ та ВГАСК/ВГЛ-8, що може визначати характеристичну ознаку відмінних за біологією форм. Разом з тим визнається, що у певних випадках не вдається беззастережно віднести лімфому до конкретної нозологічної групи. Виявлення перехідних форм з ознаками, які є характерними для декількох лімфом, є важливим для встановлення походження лімфом та ступеня спорідненості між лімфомами різних груп, що, безумовно, виявиться важливим для подальшого уточнення та перегляду класифікації, а також для розроблення оптимальних схем лікування.

У новому виданні класифікації немає груп, які у попередньому виданні були позначені як попередні або тимчасові. Спостерігається і скорочення кількості діагнозів ВООЗ з позначенням NOS (неуточнений). Загалом, численні зміни та уточнення, внесені у 5-е видання класифікації, віддзеркалюють значний прогрес у розумінні природи пухлинних захворювань з В-клітин завдяки

широкому впровадженню новітніх молекулярно-генетичних методів дослідження.

Критичний аналіз основних нозологічних форм В-клітинних новоутворень лімфоїдної тканини, включених до Класифікації ВООЗ гематолімфоїдних пухлин (перегляд 2022 р.), проведено у рамках виконання НДР 2.2.5.440 “Розробка та впровадження в клінічну практику новітніх імуноензимохімічних технологій діагностики В-клітинних лімфоїдних новоутворень”, 2021–2023 (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України) та НДР 0123U100785 “Дослідження впливу COVID-19 на патогенез та перебіг хронічної В-клітинної лімфоцитарної лейкемії у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС”, 2023–2025 (Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV.** B-cell lymphoid neoplasms in the 5th edition of the WHO Classification of Hematolymphoid Tumors (2022). 1. General principles of classification. Precursor B-cell neoplasms. *Oncology (Kyiv)* 2023; **25** (2): 89–103. doi: 10.15407/oncology.2023.02.089 (in Ukrainian).
2. **Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al.** The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; **140** (11): 1229–53. doi: 10.1182/blood.2022015851.
3. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al.** International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; **140** (11): 1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
4. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.** The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022; **36** (7): 1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. **Heraud I, Mauduit C, Gollfer C, et al.** Monoclonal B-cell lymphocytosis with a non-CLL immunophenotype — Review of 34 cases. *Ann Biol Clin (Paris)* 2023; **81** (2): 162–7. doi: 10.1684/abc.2023.1803.
6. **Sander B, Campo E, Hsi ED.** Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma: From early lesions to transformation. *Virchows Arch* 2023; **482** (1): 131–45. doi: 10.1007/s00428-022-03460-y.
7. **Strati P, Shanafelt TD.** Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 2015; **126** (4): 454–62. doi: 10.1182/blood-2015-02-585059.
8. **Parikh SA, Achenbach SJ, Rabe KG, et al.** The risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among individuals with monoclonal B cell lymphocytosis. *Blood Cancer J* 2022; **12** (11): 159. doi: 10.1038/s41408-022-00754-x.
9. **Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV, et al.** Current state of laboratory diagnosis of mature B-cell lymphoid neoplasms in Ukraine. *Oncology (Kyiv)* 2022; **24** (3): 184–96. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10753 (in Ukrainian).
10. **Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al.** *BRAF* mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011; **364** (24): 2305–15. doi: 10.1056/nejmoa1014209.
11. **Maitre E, Paillasa J, Troussard X.** Novel targeted treatments in hairy cell leukemia and other hairy cell-like disorders. *Front Oncol* 2022; **12**: 1068981. doi: 10.3389/fonc.2022.1068981.
12. **Martinez D, Navarro A, Martinez-Trillos A, et al.** *NOTCH1*, *TP53*, and *MAP2K1* mutations in splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma are associated with progressive disease. *Am J Surg Pathol* 2016; **40** (2): 192–201. doi: 10.1097/PAS.0000000000000523.
13. **Yilmaz E, Chhina A, Nava VE, et al.** A review on splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma. *Curr Oncol* 2021; **28** (6): 5148–54. doi: 10.3390/curroncol2806043.
14. **Laurent C, Cook JR, Yoshino T, et al.** Follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: How many diseases? *Virchows Arch* 2023; **482** (1): 149–62. doi: 10.1007/s00428-022-03432-2.
15. **Polonis K, Schultz MJ, Olteanu H, et al.** Detection of cryptic CCND1 rearrangements in mantle cell lymphoma by next generation sequencing. *Ann Diagn Pathol* 2020; **46**: 151533. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151533.
16. **Soliman DS, Ibrahim F, Fernyhough LJ, et al.** Concurrent presentation of hairy cell leukemia and mantle cell lymphoma (leukemic non-nodal variant): An extremely rare composite lymphoma. *J Hematol* 2022; **11** (1): 21–8. doi: 10.14740/jh942.
17. **Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, et al.** Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood* 2020; **136** (12): 1419–32. doi: 10.1182/blood.202000528.
18. **Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, et al.** Follicular lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms — Updated classification and new biological data. *Cancers (Basel)* 2023; **15** (3): 785. doi: 10.3390/cancers15030785.
19. **Xian RR, Xie Y, Haley LM, et al.** *CREBBP* and *STAT6* co-mutation and 16p13 and 1p36 loss define the t(14;18)-negative diffuse variant of follicular lymphoma. *Blood Cancer J* 2020; **10** (6): 69. doi: 10.1038/s41408-020-0335-0.
20. **Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al.** Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell* 2017; **171** (2): 481–94. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.027.
21. **Collinge B, Ben-Neriah S, Chong L, et al.** The impact of MYC and BCL2 structural variants in tumors of DLBCL morphology and mechanisms of false-negative MYC IHC. *Blood* 2021; **137** (16): 2196–208. doi: 10.1182/blood.2020007193.
22. **Wang H, Zhang Q, Liu Q, et al.** Fluid overload-associated large B-cell lymphoma with primary biliary cirrhosis: A case report. *Front Oncol* 2023; **13**: 1145540. doi: 10.3389/fonc.2023.1145540.
23. **Leoncini L.** Epstein-Barr virus positivity as a defining pathogenetic feature of Burkitt lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2022; **196** (3): 468–70. doi: 10.1111/bjh.17922.
24. **Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG.** KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood* 2022; **139** (7): 1013–25. doi: 10.1182/blood.2020005470.
25. **Chang KL, Arber DA, Weiss LM.** Lymph nodes. In: *Modern Surgical Pathology, 2nd Edition, Vol 2. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (eds).* London: Elsevier Health Sciences, 2009: 1431–511.
26. **Louissaint A., Ferry J., Soupir C, et al.** Infectious mononucleosis mimicking lymphoma: Distinguishing morphological and immunophenotypic features. *Mod Pathol* 2012; **25** (8): 1149–59. doi: 10.1038/modpathol.2012.70.
27. **Nakanishi R, Ishida M, Hodohara K, et al.** Occurrence of Epstein-Barr virus-associated plasmacytic lymphoproliferative disorder after antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia: A case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; **7** (4): 1748–54. PMID: 24817974.

28. **Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, et al.** Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: Time for reappraisal? *Blood* 2018; **132** (18): 1871–8. doi: 10.1182/blood-2018-04-842559.
29. **Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al.** EBV positive mucocutaneous ulcer — A study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010; **34** (3): 405–17. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf8622.
30. **Roberts TK, Chen X, Liao JJ.** Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: A case report and systematic review of the literature. *Exp Hematol Oncol* 2016; **5**: 13. doi: 10.1186/s40164-016-0042-5.
31. **Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z.** HIV/AIDS associated lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer* 2022; **12**: 31–45. doi: 10.2147/BLCTT.S361320.
32. **Abbas F, El Kossi M, Shaheen IS, et al.** Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches. *World J Transplant* 2020; **10** (2): 29–46. doi: 10.5500/wjt.v10.i2.29.
33. **Mancuso S, Carlisi M, Santoro M, et al.** Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immun Ageing* 2018; **15**: 22. doi: 10.1186/s12979-018-0130-y.
34. **Shapiro RS.** Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011; **86** (1): 48–55. doi: 10.1002/ajh.21903.
35. **Herber M, Mertz P, Dieudonné Y, et al.** Primary immunodeficiencies and lymphoma: A systematic review of literature. *Leuk Lymphoma* 2020; **61** (2): 274–84. doi: 10.1080/10428194.2019.1672056.
36. **Gluzman DF, Zavelevich MP, Philchenkov AA, et al.** Long-term exposure to low doses of ionizing radiation and COVID-19 pandemic: Oncohematological aspects. *Exp Oncol* 2021; **43** (2): 189–92. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16434.
37. **Gluzman DF, Zavelevich MP, Philchenkov AA, et al.** Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders and lymphoid neoplasms in post-COVID-19 pandemic era. *Exp Oncol* 2021; **43** (1): 87–91. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-1.15795.
38. **Kaseb H, Babiker HM.** Hodgkin Lymphoma. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29763144. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969>.
39. **Grewal RK, Chetty M, Abayomi EA, et al.** Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2019; **96** (2): 116–27. doi: 10.1002/cyto.b.21724.
40. **Rets AV, Gottesman SR.** Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma versus T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: A diagnostic challenge. *Case Rep Pathol* 2014; **2014**: 956217. doi: 10.1155/2014/956217.
41. **Fan Z, Natkunam Y, Bair E, et al.** Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003; **27** (10): 1346–56. doi: 10.1097/00000478-200310000-00007.
42. **Eichenauer DA, Engert A.** Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; **2017** (1): 324–8. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.324.
43. **Berentsen S, Barcellini W.** Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med* 2021; **385** (15): 1407–19. doi: 10.1056/NEJMra2033982.
44. **Khwaja J, D'Sa S, Minnema MC, et al.** IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: Diagnosis and management. *Haematologica* 2022; **107** (9): 2037–50. doi: 10.3324/haematol.2022.280953.
45. **Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al.** Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; **106** (3): 812–7. doi: 10.1182/blood-2005-03-1038.
46. **Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al.** The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: A consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019; **15** (1): 45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
47. **Leung N, Bridoux F, Nasr SH.** Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med* 2021; **384** (20): 1931–41. doi: 10.1056/NEJMra1810907.
48. **Kumar SK, Gertz MA, Dispenzieri A.** Validation of Mayo Clinic Staging System for light chain amyloidosis with high-sensitivity troponin. *J Clin Oncol* 2019; **37** (2): 171–3. doi: 10.1200/JCO.18.01398.
49. **Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020; **95** (7): 848–60. doi: 10.1002/ajh.25819.
50. **Joly F, Cohen C, Javaugue V, et al.** Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: Novel insights from a nationwide cohort study. *Blood* 2019; **133** (6): 576–87. doi: 10.1182/blood-2018-09-872028.
51. **Rambaud JC, Bognel C, Prost A, et al.** Clinico-pathological study of a patient with “Mediterranean” type of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality (“alpha chain disease”). *Digestion* 1968; **1** (6): 321–36. doi: 10.1159/000196874.
52. **Ria R, Dammacco F, Vacca A.** Heavy-chain diseases and myeloma-associated Fanconi syndrome: An update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; **10** (1): e2018011. doi: 10.4084/MJHID.2018.011.
53. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; **23** (15): 3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
54. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.** Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; **33** (26): 2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
55. **Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, et al.** Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom* 2016; **90** (1): 61–72. doi: 10.1002/cyto.b.21265.
56. **Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, et al.** Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2022; **12** (9): 129. doi: 10.1038/s41408-022-00719-0.
57. **Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al.** Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: Updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol* 2018; **11** (1): 10. doi: 10.1186/s13045-017-0549-1.
58. **Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al.** Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; **59** (4): 311–22. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006.
59. **Dispenzieri A.** POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; **89** (2): 214–23. doi: 10.1002/ajh.23644.
60. **Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C.** The TEMPI syndrome — a novel multisystem disease. *N Engl J Med* 2011; **365** (5): 475–7. doi: 10.1056/NEJMc1106670.

61. Xu J, Liu W, Fan F, *et al.* TEMPI syndrome: Update on clinical features, management, and pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; **13**: 886961. doi: 10.3389/fendo.2022.886961.

62. Lenormand C, Marzolf G, Lipsker D. AESOP syndrome: A potential life-saving and early clue to the diagnosis of POEMS syndrome. *Clin Dermatol* 2021; **39** (2): 215–9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.10.002.

B-CELL LYMPHOID NEOPLASMS IN THE 5TH EDITION OF THE WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLYMPHOID TUMORS (2022).

2. Mature B-cell neoplasms, plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins

*A.A. Philchenkov¹, M.P. Zavelevich¹,
I.V. Abramenko², L.M. Shlapatska¹*

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

² National Research Center for Radiation Medicine,
NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *The in-depth insight into the pathogenesis of lymphoid neoplasms requires the continuous revision of the classification of these diseases. In 2022, World Health Organization specialists prepared the regular 5th issue of the Classification of Hematolymphoid Tumors. Our previous report (Oncology 2023; 25 (2): 89–103) discussed the key milestones in the development of the modern WHO classification of the tumors of lymphoid and hematopoietic tissues, the basic provisions of the new (2022) classification of hematolymphoid tumors. Such categories as “tumor-like lesions with B-cell predomi-*

nance” and “precursor B-cell neoplasms” were reviewed in detail. The second part of the report aims at listing and explaining the principal changes in the 5th issue of the classification related to the mature B-cell neoplasms, plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins. A particular attention is focused on the practical aspects of using the new classification for verifying B-cell lymphoid malignancies taking into account the definitive molecular-biological features of the clinicopathologically distinct entities and subtypes. The changes to the classification are the key to choosing the strategies for the therapy of the hematological malignancies allowing for the improvement of the clinical outcomes.

Keywords: World Health Organization, classification, lymphoid tumors, diagnosis.

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: 29.09.2023