

О.О. Фільченков¹,
М.П. Завелевич¹,
І.В. Абраменко²

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

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.089>

Пам'яті Данила Фішелевича Глузмана

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

1. Загальні принципи класифікації. Новоутворення з В-клітин-попередників

Новоутворення лімфоїдної та кровотворної тканин є однією з поширених груп злоякісних пухлин. Різні типи пухлин, що виникають з клітин лімфоїдної тканини, становлять досить гетерогенну групу. Тому розробка загально визнаної системи класифікації злоякісних новоутворень цієї групи стала нагальною необхідністю, а її впровадження в клінічну практику принесло величезну користь. Нове й більш глибоке розуміння патогенезу новоутворень лімфоїдної тканини вимагає постійного перегляду їх класифікації. У 2022 р. фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я було підготовлене чергове 5-е видання класифікації гематолімфоїдних пухлин, яке стало переглядом попереднього видання 2017 р. В огляді, який складається із двох частин, викладено основні положення оновленої класифікації щодо В-клітинних новоутворень лімфоїдної тканини. Головну увагу зосереджено на основних змінах у порівнянні з попереднім виданням класифікації. У першій частині огляду розглянуто такі основні категорії як пухлиноподібні ураження з переважанням В-клітин та пухлини з В-клітин попередників. Обговорюються лабораторні критерії, які є важливими для встановлення остаточного діагнозу при окремих нозологічних формах цих пухлин. Пухлини зі зрілих В-клітин, плазмоклітинні пухлини та інші захворювання, при яких спостерігається парапротеїнемія, будуть розглянуті у наступному випуску.

“Об’єкти розрізняють і пізнають, класифікуючи їх методично та даючи їм відповідні назви. Тому класифікація та іменування будуть основою нашої науки”.

Карл Лінней, 1735

“Ніде в патології хаос назв так не затьмарює чіткі поняття, як у царині лімфоїдних пухлин”.

Руперт Вілліс, 1948

ІСТОРІЯ КЛАСИФІКАЦІЙ НОВОУТВОРЕНЬ ЛІМФОЇДНОЇ ТА КРОВОТВОРНОЇ ТКАНИН

До численної та досить гетерогенної групи новоутворень лімфоїдної тканини належать пухлини з В-, Т-лімфоцитів та природних кілерних клітин з надзвичайно різноманітними клінічними проявами, які варіюють від індолентного до високоагресивного характеру перебігу. Свого часу подібне

різноманіття нозологічних форм цих новоутворень, серед яких виділяють групу неходжкінських лімфом (НХЛ), потребувало певної уніфікації їх номенклатури, необхідної як для точної діагностики, так і проведення адекватного лікування. До початку 80-х років минулого століття гематопатологами з різних країн було запропоновано чимало класифікацій НХЛ, які ґрунтувалися на морфологічних ознаках, цитологічних та функціональних властивостях злоякісно трансформованих клітин лімфоїдної тканини, особливостях пухлинного росту (нодулярний або дифузний) та характеру перебігу захворювання [1–10]. Хоча кожна із запропонованих класифікацій НХЛ одержала своїх прихильників, найбільшої популярності серед гематопатологів здобули класифікації Генрі Раппапорта [1], Карла Леннерта та його групи з міста Кіль, Німеччина (за що отримала назву Кільської класифікації) [6], а також Роберта Лукеса та Ро-

берта Коллінза [7]. Інші класифікації, включаючи першу класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [8] (табл. 1), мали низку істотних недоліків: незавершеність побудови, обмежена кількість нозологічних форм, термінологічна складність та різноманіття найменувань пухлин одного типу. Класифікація Раппапорта знайшла прихильність через її відносну простоту та легкість застосування, однак нові відкриття у сфері клітинної імунології виявили значні вади в її основних положеннях. Кільська класифікація та класифікація Лукаса–Коллінза мали подібну концептуальну основу, хоча не були ідентичними. Проте, після порівняння цих двох класифікацій у багатопараметричних дослідженнях були отримані майже тотожні результати [11], що забезпечило робочу основу для створення наступних класифікацій новоутворень лімфоїдної тканини.

Розробка новітніх технологій, зокрема гібридного методу, проточної цитометрії, полімеразної ланцюгової реакції, інших методів молекулярної біології та генетики, та їх впровадження у діагностичні дослідження дозволили отримати нове розуміння патогенезу новоутворень лімфоїдної тканини. Першою спробою створення сучасної класифікації цих захворювань на основі гістоморфологічних принципів та нових уявлень про походження, етапи диференціювання та функціональні особливості клітин імунної системи слід вважати так звану переглянуту Європейсько-Аме-

риканську класифікацію лімфоїдних новоутворень (англ. Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms — REAL classification) [14]. Ця класифікація розроблялась як найповніший та систематизований перелік відомих на той час нозологічних форм та варіантів лімфоїдних новоутворень, які визначаються комбінацією морфологічних, імунофенотипових, генетичних особливостей пухлинних клітин та клініко-гематологічних ознак захворювання. Відносна важливість кожного з цих параметрів різна в залежності від нозологічної форми: для деяких пухлин першорядне значення має морфологія, для інших — імунофенотип, специфічна генетична аномалія або клінічні ознаки. Одним з важливих наслідків появи REAL-класифікації стало розуміння необхідності створення “робочих груп” з відомих експертів у царині онкогематології, які здатні розробляти на колегіальній основі консенсусні документи. Незабаром після створення REAL-класифікації почалося планування на її основі сучасної класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин під егідою ВООЗ. Узгодженість і колегіальність фахівців, які брали участь у цьому процесі, призвели до публікації у 2001 р. нової класифікації (яка, втім, не мала нічого спільного з першою класифікацією ВООЗ 1976 р.).

Як відомо, перше видання серії “Міжнародна гістологічна класифікація пухлин” ВООЗ (“Сині книги” ВООЗ), яка охоплює всі основні локаліза-

Таблиця 1

Ключові етапи створення сучасної класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин*

Рік опублікування	Назва	Розробник	Джерело
1976	Гістологічні та цитологічні варіанти пухлинних захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин	ВООЗ	[8]
1982	Проект класифікації патології неходжкінських лімфом	Національний інститут раку (США)	[12]
1983	Узгодження Кільської класифікації та класифікації Лукаса–Коллінза неходжкінських лімфом	К. Леннерт, Р.Д. Коллінз, Р.Дж. Лукас (ФРН, США)	[11]
1992	Гістопатологія неходжкінських лімфом	К. Леннерт, А.К. Феллер (ФРН)	[13]
1994	Переглянута європейсько-американська класифікація лімфоїдних новоутворень	Міжнародна група з вивчення лімфом	[14]
2001	Класифікація пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я. Патологія та генетика пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин. 3-є видання	ВООЗ	[15]
2008	Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин. 4-е видання	ВООЗ	[16]
2017	Класифікація пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин Всесвітньої організації охорони здоров'я. Переглянуте 4-те видання	ВООЗ	[17]
2022	5-е видання класифікації гематолімфоїдних пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я: лімфоїдні новоутворення	ВООЗ	[18]

Примітка. * — починаючи з 1-го видання класифікації ВООЗ пухлинних захворювань кровотворної та лімфоїдної тканин.

ції пухлин та містить морфологічні коди Міжнародної класифікації онкологічних захворювань для кожного новоутворення, було розпочато у 1967 р. й тривало по 1981 р. (загалом 15 томів). Друге видання “Синіх книг” ВООЗ відбувалося протягом 20 років, з 1982 по 2002 рр. (25 томів), 3-є видання — з 2000 по 2005 рр. (10 томів), а 4-є видання тривало з 2006 по 2018 рр. (12 томів). Кожне з видань класифікацій пухлин ВООЗ містило книгу, присвячену новоутворенням кровотворної та лімфоїдної тканин, за виключенням 2-го видання, яке було заплановано, але з невідомих причин не відбулося. Цікаво, що класифікація ВООЗ 2017 р. [17], яка була абсолютно новим виданням, отримала назву “Переглянуте 4-те видання класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин” (ВООЗ-ПКЛТ4), оскільки серія 4-го видання “Синіх книг” ВООЗ ще не була завершена і її не можна було найменувати 5-м виданням.

За останні 47 років до класифікації новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин були внесені зміни, які відображають трансформацію існуючих уявлень щодо процесу кровотворення, функціонування клітин імунної системи, механізмів лейкемогенезу тощо. Значний внесок у розвиток класифікації було зроблено завдяки впровадженню у клінічну практику новітніх технологій та результатів численних фундаментальних досліджень. Основи 5-го видання класифікації ВООЗ (ВООЗ-ГЛП5) будуть викладені у відповідній монографії Міжнародного агентства з дослідження раку (*англ.* International Agency for Research on Cancer, IARC), публікація якої заплановано на 2023 р.

Водночас в рамках Товариства гематопатологів (*англ.* Society for Hematopathology) та Європейської асоціації гематопатології (*англ.* European Association for Haematopathology) паралельно розроблялась ще одна класифікація пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин, обговорена на засіданні спільної комісії експертів (*англ.* Clinical Advisory Committees) у вересні 2021 р., яка отримала назву Міжнародної консенсусної класифікації мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень (МКК) [19, 20]. До розробки цієї класифікації, яка на відміну від ВООЗ-ГЛП5 не є афілійованою із ВООЗ, були також залучені численні фахівці — гематологи, гематопатологи, онкологи та генетики, частина з яких була авторами попередньої ВООЗ-ПКЛТ4. МКК не слід розглядати як альтернативну класифікацію, оскільки вона побудована на тих же засадах, що й класифікації ВООЗ (як попередні, так і ВООЗ-ГЛП5). Разом з тим, існують і деякі розбіжності між класифікаціями у визначенні певних нозологічних груп, що пояснюється як різними поглядами фахівців щодо клінічного значення виділення тих чи інших нозологій та їхньої гетерогенності, так і складністю побудови класифікації загалом через існування у ряді випадків

перекриття ключових ознак між новоутвореннями різних класів. Деякі суттєві розбіжності між ВООЗ-ГЛП5 та МКК будуть стисло зазначені у відповідних розділах цього огляду. Вочевидь необхідним є створення уніфікованої класифікації на основі подальшого прогресу у дослідженні мієлоїдних і лімфоїдних новоутворень та окреслення визначальних молекулярно-біологічних ознак нозологічних груп.

Метою даного огляду є перелік та пояснення основних змін у 5-й редакції класифікації ВООЗ гематолімфоїдних пухлин як практичного керівництва для фахівців у галузі онкогематології, необхідного для встановлення конкретного діагнозу ВООЗ та прийняття рішення щодо подальшого лікування хворого.

Огляд складається з двох частин. В першій частині розглянуто ключові етапи створення сучасної класифікації пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин, основні принципи побудови переглянутої класифікації, а також детально розглянуто два основні класи В-клітинних новоутворень лімфоїдної тканини: “пухлиноподібні ураження з переважанням В-клітин” (категорія, що є новою у ВООЗ-ГЛП5) та “пухлини з В-клітин попередників”.

П'ЯТИЙ ПЕРЕГЛЯД КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ ГЕМАТОЛІМФОЇДНИХ ПУХЛИН

ВООЗ-ГЛП5 [18] є найбільш суттєвим переглядом з часів третього видання 2001 р. Уточнені та переглянуті формулювання у виданні 2008 р. та його перегляді 2017 р. стали підґрунтям для діагностики завдяки узгодженим та уніфікованим визначенням нозологічних форм, які були включені, як визначення кодів новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин в останніх виданнях Міжнародної класифікації хвороб. З появою цих класифікацій визначення форм зазначених новоутворень та термінологія, яка при цьому застосовується, стали загальновизнаними міжнародними стандартами. Нове видання класифікації ВООЗ, яке розроблялось впродовж близько п'яти років, змінило свою назву — тепер це класифікація гематолімфоїдних пухлин. Для роботи над ним були залучені визнані фахівці багатьох спеціальностей — гематологи, онкологи, гематопатологи, генетики, епідеміологи, молекулярні біологи, імунологи, радіобіологи з Австралії, Бразилії, Великої Британії, Гонконгу, Індії, Іспанії, Італії, Кенії, Китаю, Нідерландів, Німеччини, Сінгапуру, США, Тайваню, Франції, Чехії, Швейцарії та Японії. Після обговорення остаточні рішення щодо включення до класифікації були прийняті, виходячи з принципів доказової медицини.

Останній перегляд класифікації є подальшим систематичним розвитком принципів, закладених в її попередніх виданнях. При цьому автори ВООЗ-ГЛП5 зазначають, що вони обережно ставились

до внесення змін до номенклатури, аби забезпечити послідовність щодо поточної діагностичної практики та клінічних досліджень, що тривають. Класифікація ВООЗ гематолімфоїдних пухлин, як і всі класифікації інших пухлин, що охоплюються виданнями монографій IARC, дотримується ієрархічної структури, тобто від більш загальних груп за низхідною до конкретних форм та підтипів. Формулювання нозологічних одиниць забезпечують їх уніфіковане застосування. Хоча визначення переважної більшості нозологічних одиниць, за деякими винятками, не зазнало суттєвих змін, значно були уточнені діагностичні критерії та обсяг рекомендованих досліджень для верифікації діагнозу. Деякі з категорій, які були у попередніх виданнях позначені як тимчасові або попередні, набули статусу остаточних. У ряді випадків термінологію було переглянуто й уточнено відповідно до новітніх уявлень про біологію тих чи інших новоутворень.

Структура розділів, в яких подано опис нозологічних одиниць у ВООЗ-ГЛП5, дещо відрізняється від такої у попередньому виданні. Це зроблено з метою дотримання відповідності з іншими томами 5-го видання “Синіх книг” ВООЗ. Зокрема, введено нові підрозділи: “Код за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем, пов’язаних із здоров’ям (десятий перегляд)”, “Патогенез”, “Гістопатологія” (містить попередні підрозділи: “Мікроскопія”, “Цитохімія”, “Імунофенотип”), “Цитологія”, “Діагностична молекулярна патологія”, “Суттєві та бажані діагностичні критерії”. Кожен підрозділ “Гістопатологія” містить обговорення питань диференційної діагностики. В розділі “Патогенез” висвітлюються дані щодо походження тієї чи іншої форми захворювання.

В основу класифікації новоутворень лімфоїдної тканини, як і раніше, разом з клінічними даними покладено їхні морфологічні особливості, виходячи з результатів гістологічного та цитологічного досліджень, а також імунофенотипування. Підкреслено, що морфологічний підхід є і буде залишатись основою для класифікації онкогематологічних захворювань. Разом з тим, все більшого значення для класифікації набувають дані цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень. Слід все ж мати на увазі, що новітні методи молекулярно-генетичного дослідження не є рівною мірою доступними в усіх країнах. Тому, з метою забезпечення прагматичного, але уніфікованого підходу до діагностики, в класифікації окреслено як суттєві, так і бажані додаткові діагностичні критерії для кожної нозологічної форми, які визначені за ієрархічним принципом. При цьому для деяких форм молекулярні критерії вже включені як суттєві, які вимагають універсального застосування для діагностики. Важливу

складовою є використання у клінічній практиці генетичних критеріїв для оцінки прогнозу тривалості життя й безрецидивного періоду та/або для оцінки чутливості до певних лікарських препаратів. При позначенні символів та назв генів для характеристики молекулярно-генетичних ознак пухлинних клітин автори ВООЗ-ГЛП5 дотримувалися стандартизованої системи, прийнятої Комітетом з номенклатури генів (англ. Human Gene Nomenclature Committee), який працює під егідою Організації геному людини (англ. Human Genome Organization) [21].

Класифікація новоутворень лімфоїдної тканини дотримується традиційного поділу на групи відповідно до ступеня диференціювання родоначальних клітин. Спочатку розглядаються новоутворення з клітин-попередників, після чого — новоутворення зі зрілих В-клітин. В межах кожної з груп окремі захворювання розташовані в порядку від індолентних форм до більш агресивних. Вперше до класифікації включені непухлинні захворювання, які або за своїми ознаками імітують певні форми лімфом, або є важливими з погляду диференційної діагностики. Окремі розділи також присвячені спадковим синдромам, за яких підвищується схильність до розвитку новоутворень, включаючи й пухлини лімфоїдної тканини. Важлива увага приділяється лімфопроліферативним станам, асоційованим з первинними та набутими імунodefіцитами.

В-КЛІТИННІ НОВОУТВОРЕННЯ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ У П'ЯТОМУ ПЕРЕГЛЯДІ КЛАСИФІКАЦІЇ ВООЗ

У ВООЗ-ГЛП5 описано близько 80 різних форм та підтипів В-клітинних лімфопроліферативних захворювань та лімфом, з яких 17 нозологій є новими, а для 19 — запропонована нова (модифікована) назва. Оновлена класифікація ВООЗ поділяє В-клітинні лімфопроліферативні захворювання та лімфоми на чотири основні категорії: пухлиноподібні ураження з переважанням В-клітин, пухлини з В-клітин попередників, пухлини зі зрілих В-клітин, пухлини з плазматичних клітин та інші захворювання, асоційовані з парапротеїнами (табл. 2).

ПУХЛИНОПОДІБНІ УРАЖЕННЯ З ПЕРЕВАЖАННЯМ В-КЛІТИН

У ВООЗ-ГЛП5 вперше виділено новий клас пухлиноподібних захворювань з переважанням В-клітин, до якого увійшли п'ять нозологій. Серед них вперше включена *IgG4-асоційована лімфаденопатія*. Це не самостійна нозологічна форма, а стан, що супроводжує групу імуноопосередкованих запальних захворювань, пов'язаних з фіброзом та інфільтрацією уражених органів IgG4-позитивними плазматичними клітинами. До неї входять: IgG4-

**В-клітинні лімфопроліферативні захворювання та лімфоми
відповідно до переглянутої 2022 р. класифікації WHO [18]**

Назва патології	Назва у попередній класифікації
Пухлиноподібні ураження з переважанням В-клітин	
Реактивні лімфопроліферативні захворювання з переважан- ням В-клітин, які можуть імітувати лімфому*	
IgG4-асоційована лімфаденопатія*	
Уніцентрична хвороба Кастлемана*	
Ідіопатична мультицентрична хвороба Кастлемана*	
ВГАСК/ВГЛ-8-асоційована мультицентрична хвороба Каст- лемана	Мультицентрична хвороба Кастлемана
ПУХЛИНИ З В-КЛІТИН ПОПЕРЕДНИКІВ	
В-лімфобластний лейкоз/лімфома	
В-лімфобластний лейкоз/лімфома, неуточнена	Така ж сама
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з гіпердиплоїдією висо- кого ступеня	В-лімфобластний лейкоз/лімфома з гіпердиплоїдією
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з гіпердиплоїдією	Така ж сама
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з внутрішньохромосомною ампліфікацією хромосоми 21	Така ж сама
В-лімфобластний лейкоз/лімфома зі злиттям генів <i>BCR</i> та <i>ABL1</i>	В-лімфобластний лейкоз/лімфома з транслокацією t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з ознаками, подібними до В-лімфобластного лейкозу/лімфоми зі злиттям генів <i>BCR</i> та <i>ABL1</i>	В-лімфобластний лейкоз/лімфома, <i>BCR-ABL1</i> -подібна
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з перебудовою гена <i>KMT2A</i>	В-лімфобластний лейкоз/лімфома з транслокацією t(v;11 q23.3); перебудова гена <i>KMT2A</i>
В-лімфобластний лейкоз/лімфома зі злиттям генів <i>ETV6</i> та <i>RUNX1</i>	В-лімфобластний лейкоз/лімфома з транслокацією t(12;21) (p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з ознаками, подібними до В-лімфобластного лейкозу/лімфоми зі злиттям генів <i>ETV6</i> та <i>RUNX1</i> *	
В-лімфобластний лейкоз/лімфома зі злиттям генів <i>TCF3</i> та <i>PBX1</i>	В-лімфобластний лейкоз/лімфома з транслокацією t(1;19) (q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
В-лімфобластний лейкоз/лімфома зі злиттям генів <i>IGH</i> та <i>IL3</i>	В-лімфобластний лейкоз/лімфома з транслокацією t(5;14) (q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
В-лімфобластний лейкоз/лімфома зі злиттям генів <i>TCF3</i> та <i>HLF</i> *	
В-лімфобластний лейкоз/лімфома з іншими визначеними генетичними аномаліями	Така ж сама
ПУХЛИНИ ЗІ ЗРІЛИХ В-КЛІТИН	
Передпухлинні стани та пухлини, пов'язані з проліферацією малих лімфоцитів	
Моноклональний В-лімфоцитоз	Така ж сама
Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів	Така ж сама
Вилучено з класифікації	В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз
В-клітинні лімфоми та лейкози з ураженням селезінки	
Волосковоклітинний лейкоз	Така ж сама
Лімфома маргінальної зони селезінки	Така ж сама

Назва патології	Назва у попередній класифікації
Дифузна дрібноклітинна В-клітинна лімфома/лейкоз червоної пульпи селезінки	Така ж сама
В-клітинна лімфома/лейкоз селезінки з виразними ядерцями*	
Лімфоплазмочитарна лімфома	
Лімфоплазмочитарна лімфома	Така ж сама
Лімфома маргінальної зони	
Екстранодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони, асоційована з лімфоїдною тканиною слизових оболонок (MALT-тип)	Така ж сама
Первинна шкірна лімфома маргінальної зони*	
Лімфома маргінальної зони лімфатичного вузла	Така ж сама
Лімфома маргінальної зони лімфатичного вузла дитячого віку	Така ж сама
Фолікулярна лімфома	
Фолікулярне В-клітинне новоутворення <i>in situ</i>	Фолікулярне новоутворення <i>in situ</i>
Фолікулярна лімфома	Така ж сама
Фолікулярна лімфома дитячого типу	Така ж сама
Фолікулярна лімфома дуоденального типу	Така ж сама
Шкірна лімфома з клітин центрів фолікулів	
Первинна шкірна лімфома з клітин центрів фолікулів	Така ж сама
Мантіноклітинна лімфома	
Мантіноклітинне новоутворення <i>in situ</i>	Новоутворення з клітин мантіної зони <i>in situ</i>
Мантіноклітинна лімфома	Така ж сама
Екстранодальна лейкоемічна мантіноклітинна лімфома	Така ж сама
Трансформація індолентних В-клітинних лімфом	
Трансформація індолентних В-клітинних лімфом*	
В-великоклітинні лімфоми	
Дифузна В-великоклітинна лімфома, неуточнена	Така ж сама
В-великоклітинна лімфома з надлишком Т-клітин та гістіоцитів	Така ж сама
ДВВКЛ/В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності з перебудовами генів <i>MYC</i> та <i>BCL2</i>	В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності з перебудовою генів <i>MYC</i> й <i>BCL2</i> та/або <i>BCL6</i>
ALK-позитивна В-великоклітинна лімфома	Така ж сама
В-великоклітинна лімфома з перебудовою гена <i>IRF4</i>	Така ж сама
В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності з абераціями 11q	Беркіттоподібна лімфома з аберацією 11q
Лімфоматозний гранульоматоз	Така ж сама
ВЕБ-позитивна ДВВКЛ	ВЕБ-позитивна ДВВКЛ, неуточнена
ДВВКЛ, асоційована з хронічним запаленням	Така ж сама
Фібрин-асоційована ДВВКЛ*	
В-великоклітинна лімфома, асоційована із перевантаженням рідиною*	
Плазмобластна лімфома	Така ж сама
Первинна В-великоклітинна лімфома в імунопривілейованих органах*	

Назва патології	Назва у попередній класифікації
Первинна шкірна В-великоклітинна лімфома нижніх кінцівок	Така ж сама
Внутрішньосудинна В-великоклітинна лімфома	Така ж сама
Первинна В-великоклітинна лімфома середостіння	Така ж сама
Медіастинальна лімфома “сірої зони”	В-клітинна лімфома некласифікована з ознаками, проміжними між дифузною В-великоклітинною лімфомою та класичною лімфомою Ходжкіна
В-клітинна лімфома високого ступеня злоякісності, неуточнена	Така ж сама
Лімфома Беркітта	
Лімфома Беркітта	Така ж сама
В-клітинні лімфопроліферативні захворювання та лімфоми, асоційовані з інфекцією ВГАСК/ВГЛ-8	
Первинна лімфома екссудатів	Така ж сама
ВГАСК/ВГЛ-8-позитивна ДВБКЛ	ВГЛ-8-позитивна ДВБКЛ, неуточнена
ВГАСК/ВГЛ-8-позитивне гермінотропне лімфопроліферативне захворювання	ВГЛ-8-позитивне гермінотропне лімфопроліферативне захворювання
Лімфопроліферативні захворювання та лімфоми, асоційовані з імунodefіцитами та імунними порушеннями	
Гіперпластичні захворювання за умов імунodefіцитів/порушень імунної регуляції*	
Поліморфні лімфопроліферативні захворювання, що виникають за умов імунodefіцитів/порушень імунної регуляції*	
ВЕБ-позитивна виразка слизової оболонки/шкіри	Така ж сама
Лімфоми що виникають за умов імунodefіцитів/порушень імунної регуляції*	
Лімфопроліферативні захворювання та лімфоми, асоційовані з вродженими імунними порушеннями	Лімфопроліферативні захворювання, асоційовані з вродженими імунними порушеннями
Лімфома Ходжкіна	Така ж сама
Класична лімфома Ходжкіна	Така ж сама
Нодулярний варіант лімфоми Ходжкіна з переважанням лімфоцитів	Така ж сама
ПЛАЗМОКЛІТИННІ ПУХЛИНИ ТА ІНШІ ЗАХВОРЮВАННЯ, ПРИ ЯКИХ СПОСТЕРІГАЄТЬСЯ ПАРАПРОТЕІНЕМІЯ	
Моноклональні гаммапатії	
Хвороба холодової аглютинації*	
Моноклональна гаммапатія невизначеного значення, IgM	Така ж сама
Моноклональна гаммапатія невизначеного значення, не-IgM	Така ж сама
Моноклональна гаммапатія ниркового значення*	
Захворювання, пов’язані з відкладенням моноклонального імуноглобуліну	
Амілоїдоз, пов’язаний з легкими ланцюгами імуноглобулінів (AL-тип)	Первинний амілоїдоз
Хвороба відкладення моноклонального імуноглобуліну	Хвороба відкладення легких та важких ланцюгів
Захворювання важких ланцюгів імуноглобулінів	
Хвороба важких мю-ланцюгів	Така ж сама
Хвороба важких гамма-ланцюгів	Така ж сама
Хвороба важких альфа-ланцюгів	Така ж сама

Назва патології	Назва у попередній класифікації
Плазмоклітинні пухлини	
Плазмоцитома	Така ж сама
Плазмоклітинна (множинна) мієлома	Така ж сама
Плазмоклітинні пухлини, асоційовані з паранеопластичними синдромами: – POEMS-синдромом, – TEMPI-синдромом, – AESOP-синдромом	Така ж сама за виключенням AESOP-синдрому

AESOP syndrome — Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying a Plasmacytoma (синдром аденопатії та почервоніння розлогих ділянок шкіри над ділянками кісткової плазмоцитом); AL amyloidosis — immunoglobulin light chain amyloidosis (амілоїдоз внаслідок відкладення легких ланцюгів імуноглобулінів); ALK — anaplastic lymphoma kinase (кіназа анапластичної лімфоми); MALT — mucosa associated lymphoid tissue (лімфоїдна тканина, асоційована із слизовою оболонкою); POEMS syndrome — Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, and Skin changes (синдром полірадікулонейропатії, органомегалії, ендокринопатії, моноклональної гаммапатії зі шкірними проявами); TEMPI syndrome — Telangiectasias, Elevated erythropoietin level and erythrocytosis, Monoclonal gammopathy, Perinephric fluid collections, and Intrapulmonary shunting (синдром телангіоектазії, підвищеного рівня еритропоєтину та еритроцитозу, моноклональної гаммапатії, скупчення навколониркової рідини з артеріовенозним шунтом легень); ВГЛ-8 — вірус герпесу людини 8-го типу; ВЕБ — вірус Епштейна-Барр; ВГАСК — вірус герпесу, асоційований з саркомою Капоші; ДВВКЛ — дифузна В-великоклітинна лімфома

Примітка. * — не виділяли у ВООЗ-ПКЛТ4.

асоційований автоімунний панкреатит 1-го типу; IgG4-асоційований склерозуючий холангіт (який зазвичай діагностується одночасно з автоімунним панкреатитом 1-го типу); хвороба Мікуліча (симетричне ураження слізних залоз, з подальшим залученням до процесу підщелепних та привушних залоз); IgG4-асоційоване захворювання орбіти (як правило, проявляється безболісним проптозом й диплопією); ретроперитонеальний фіброз та/або періаортит та деякі інші, більш рідкісні хвороби (IgG4-пов'язані тиреоїдит, пневмоніт, пахіменінгіт, тубулоінтерстиціальний нефрит, виразка шлунку, простатит). Лімфаденопатія зустрічається приблизно у 30–60% пацієнтів (до 80% при автоімунному панкреатиті), часто як перший ізольований симптом. У 30% хворих присутня еозинофілія. Патогенез остаточно нез'ясований. Вважають, що первинним стимулом є дія аутоантигена (на роль якого розглядають галектин-3, ламінін-III, анексин A11 та інші) з подальшим розвитком імунної реакції, яка опосередковується CD4-позитивними цитотоксичними клітинами [22]. Інфільтрація IgG4-продукуючими плазматичними клітинами відбувається як наслідок впливу цитокінів (зокрема, інтерлейкіну-4) і вони мають, скоріш за все, захисну протизапальну функцію. Діагностика базується на клінічній картині, гістологічному дослідженні біоптатів лімфатичних вузлів (ЛВ) та уражених тканин (ознаки фіброзу, інфільтрація поліклональними плазматичними клітинами, співвідношення IgG4/IgG-позитивних плазматичних клітин > 40%) [23]. Підвищення рівня IgG4 у сироватці крові спостерігається тільки у частини хворих і не є патогномонічним симптомом [24].

В новій класифікації більш детально представлена **хвороба Кастлемана** (ХК, ангіофолікулярна гіперплазія ЛВ), яка розглядається як три окремі нозологічні форми: уніцентрична; ідіопатична мультицентрична та пов'язана з вірусом герпесу людини 8-го типу/вірусом герпесу, асоційованим з саркомою Капоші (ВГАСК/ВГЛ-8-асоційована мультицентрична ХК). Всі ці три форми входять до класу пухлиноподібних захворювань із переважанням В-клітин. Загальним принципом постановки діагнозу ХК є обов'язкове ураження ЛВ і типова гістологічна картина (основні критерії діагностики), а також виключення автоімунних і онкологічних хвороб. При гістологічному дослідженні ЛВ відмічають: регресію, атрофію зародкових центрів або, навпаки, їх гіперплазію, збільшення кількості фолікулярних дендритних клітин, гіперваскуляризацію, інфільтрацію поліклональними плазматичними клітинами. За цими ознаками розрізняють васкулярний підтип (регресія зародкових центрів з розширеною мантійною зоною та проліферацією дендритних клітин), плазмодитарний підтип (гіперплазія зародкових центрів, гіперпроліферація плазматичних клітин), або змішаний підтип. Гіперваскуляризація зустрічається при всіх зазначених підтипах з різною частотою.

При мультицентричній ХК вражаються ЛВ різної локалізації. Крім відповідності основним критеріям діагностики, повинні бути присутні як мінімум один додатковий лабораторний (збільшення концентрації С-реактивного білка, швидкості зсідання еритроцитів, анемія, тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія, протеїнурія, поліклональна гіпергаммаглобулінемія) та один клінічний (нічні

поти, лихоманка, втрата ваги, різка слабкість, гепато- та/або спленомегалія, гемангіоматоз, інтерстиціальний пневмоніт, набряки, асцит, плеврит) симптоми.

Уніцентрична ХК характеризується ураженням одного або більшої кількості ЛВ, але в одній ділянці тіла. Частина хворих також має системні симптоми.

Окремо виділена **ВГАСК/ВГЛ-8-асоційована мультицентрична ХК**, що викликана неконтрольованою проліферацією ВГАСК/ВГЛ-8 у В-лімфоцитах, зустрічається переважно в осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та при імунодефіцитних станах іншого походження [25, 26]. Її частота становить приблизно половину всіх реєстрованих випадків мультицентричної ХК. Діагноз підтверджується виявленням експресії антигену LANA-1 (*англ.* latency-associated nuclear antigen 1) ВГАСК/ВГЛ-8 в цитоплазмі плазматичних клітин.

До розділу “пухлиноподібних захворювань із переважанням В-клітин” ВООЗ-ГЛП5 також включено реактивні лімфопроліферативні процеси, які можуть імітувати лімфому, що розцінюються як доброякісні стани. Вони супроводжуються збільшенням ЛВ та потребують диференціального діагнозу з лімфомами. Як приклади таких станів можна навести **прогресуючу трансформацію зародкових центрів** (ПТЗЦ) [27], інфекційний мононуклеоз, флоридну реактивну лімфоїдну гіперплазію/лімфомоподібне ураження жіночих статевих органів; ВЕБ-асоційовану лімфаденопатію, лімфаденопатію, асоційовану з автоімунними процесами, індолентну В-лімфобластну проліферацію, атипичну лімфоїдну проліферацію при системному червоному вовчаку тощо. Гістологічна картина зрізів ЛВ при ПТЗЦ і лімфомі Ходжкіна (ЛХ) (варіант нодулярного лімфоїдного переважання) дуже подібна. Більш того, ПТЗЦ може передувати розвитку ЛХ [28]. Важливими диференційно-діагностичними ознаками є: заміщення тканини ЛВ нодулярними утвореннями при ЛХ і вкраплення прогресивно трансформованих зародкових центрів серед доброякісних гіперпластичних фолікулів при ПТЗЦ; присутність при ЛХ лакунарних (попкорн-подібних) клітин, що мають декілька ядер або одне багатолопасне ядро та широку світлу цитоплазму. Лакунарні клітини реагують з антитілами проти антигену епітеліальних мембран (*англ.* epithelial membrane antigen; ЕМА), що полегшує їх виявлення. Реактивність з антитілами проти ЕМА при ПТЗЦ відсутня; характер розташування Т- та В-лімфоцитів: чіткі пласти CD20⁺ В-лімфоцитів при ПТЗЦ та вінкоподібне розташування CD4⁺CD57⁺ Т-лімфоцитів навколо лакунарних клітин при ЛХ.

Флоридна реактивна лімфоїдна гіперплазія/лімфомоподібне ураження жіночих статевих орга-

нів — доброякісне ураження шийки матки (переважно), ендометрію, вульви, яке має гістологічні ознаки агресивної В-клітинної лімфоми [29]. Вперше описана у 1985 р. R.H. Young та співавтор. [30], до 2022 р. відомо близько 100 охарактеризованих випадків. Ураження представлено запальним інфільтратом без ознак глибокої інвазії, зазвичай з ерозіями поверхневого шару. При гістологічному дослідженні виявляються інфільтрати великих CD20⁺ В-лімфоїдних клітин з ознаками високої мітотичної активності. В окремих випадках на підставі дослідження реаранжування генів важких ланцюгів імуноглобулінів показана їх клональність. Однак, присутні й незмінені малі лімфоцити (переважно Т-клітинного походження), плазматичні клітини. Перебіг доброякісний, трансформації у лімфому не спостерігалось.

ПУХЛИНИ З В-КЛІТИН ПОПЕРЕДНИКІВ

В-лімфобластний лейкоз/лімфома — новоутворення з В-лімфоїдних клітин-попередників. По суті, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) та лімфобластна лімфома (ЛБЛ) розрізняються лише за залученням кісткового мозку (КМ) до патологічного процесу, причому можливе і поєднання об'ємного лімфоїдного новоутворення із наявністю лімфобластів у КМ. Тому скорочення В-ГЛЛ та В-ЛБЛ/ГЛЛ (або В-ЛБЛ/Л) є взаємозамінними.

Сучасна класифікація В-ГЛЛ базується на визначенні морфологічних, імунофенотипових та цитогенетичних ознак лейкомічних клітин. Значна увага приділяється встановленню молекулярно-генетичних аномалій за допомогою сучасних методів дослідження: полімеразна ланцюгова реакція, флуоресцентна гібридизація *in situ* (*англ.* fluorescence *in situ* hybridization, FISH), профіль експресії генів. Загалом ВООЗ-ГЛП5 містить 12 нозологій В-ГЛЛ із характерними (повторюваними) генетичними змінами, а випадки, які не підпадають до однієї з груп з певними генними перебудовами, об'єднують як **В-ГЛЛ, неуточнений**. Класифікація В-ГЛЛ у цілому змінилась не суттєво у порівнянні з ВООЗ-ПКЛТ4, однак номенклатура відповідних нозологій більшою мірою сфокусована не на цитогенетичних, а на молекулярних змінах, тому зазначення хромосомних транслокацій вилучено з назв нозологій. В оновлену класифікаційну схему додано варіанти зі злиттям генів *TCF3::HLF*, з ознаками, подібними до В-ГЛЛ зі злиттям генів *ETV6::RUNX1*, з ознаками, подібними до В-ГЛЛ зі злиттям генів *BCR::ABL1* (в попередній класифікації — тимчасова форма); інші зміни не є принциповими. Зазначимо, що згідно з новими номенклатурними вимогами для злиття генів прийняте позначення (::), яке й застосовується у відповідних назвах форм В-ГЛЛ.

Окремі варіанти В-ГЛЛ розрізняються за прогнозом перебігу захворювання (*рисунки*) та підхо-



Рис. Поширеність первинних хромосомних аномалій у дітей та дорослих, хворих на ГЛЛ з попередників В-клітин (адаптовано з [31]).

* Сприятливий прогноз. Інші пояснення у тексті.

дами до лікування, тому їхня діагностика вкрай важлива. До групи **сприятливого перебігу** (5-річне виживання більш ніж 90% у дітей та 55% у дорослих) відносяться два варіанти: **з високою гіпердипloidією** (51–65 хромосом) та **зі злиттям генів ETV6::RUNX1** (обидва гени кодуєть фактори транскрипції, химерний білок змінює транскрипційну активність). Їхня питома вага становить близько 60% В-ГЛЛ у дітей та підлітків та 15% В-ГЛЛ у дорослих (варіанти практично не зустрічаються у хворих старше 30 років) [31]. За імунофенотиповими ознаками бластних клітин вони належать до В-ГЛЛ “загального типу” (CD10-позитивні). Для варіанта з високою гіпердипloidією характерною є експресія антигену CD123 [32].

Нещодавно був ідентифікований варіант з профілем експресії, подібним до **В-ГЛЛ зі злиттям генів ETV6::RUNX1** [33], який в ВООЗ-ГЛП5 виділений в окрему від В-ГЛЛ зі злиттям генів ETV6::RUNX1 форму. Генетичне підґрунтя виявлених змін при цьому варіанті є відмінним, а саме злиття генів ETV6 (12p13) і PMEL (12q13), ETV6 і BORCS5 (12p13) та ін. Характерною імунофенотиповою ознакою, як й при варіанті зі злиттям генів ETV6::RUNX1, є експресія антигенів CD10 і CD27 за одночасної відсутності (або слабкої експресії) антигену CD44. Крім того, приблизно у половині випадків експресуються антигени мієлоїдних клітин — CD13 або CD33 [34, 35]. Цей варіант зустрічається приблизно в 1–3% В-ГЛЛ у дітей; випадків серед дорослих не описано. По-

передні дані свідчать про сприятливий перебіг захворювання, однак для остаточного з’ясування прогностичної значущості цього підтипу потрібні дослідження більших когорт хворих, які отримували однакове лікування.

До **групи високого ризику** (несприятливого перебігу захворювання) віднесено варіанти В-ГЛЛ з гіпопloidією (підваріанти менш за 30 хромосом та з 30–39 хромосомами); з внутрішньохромосомною ампліфікацією хромосоми 21 (iAMP21); зі злиттям генів BCR::ABL1; варіант з ознаками, подібними до В-ГЛЛ зі злиттям генів BCR::ABL1; В-ГЛЛ з перебудовою гена KMT2A (MLL) та В-ГЛЛ зі злиттям генів TCF3::HLF. За лікування стандартними протоколами хворі з зазначеними варіантами В-ГЛЛ мають втричі вищий ризик рецидиву та/або смерті порівняно з пацієнтами проміжної групи ризику [36].

В-ГЛЛ зі злиттям генів BCR та ABL1 (в попередній класифікації представлений як В-ГЛЛ з транслокацією t(9;22)(q34;q11.2) та перебудовою BCR-ABL1) характеризується конституційно активною тирозинкіназою та активацією значної кількості сигнальних шляхів передачі внутрішньоклітинних проліферативних та антиапоптотичних сигналів. Ця форма складає 3–5% випадків В-ГЛЛ у дітей та 20–30% В-ГЛЛ серед дорослих пацієнтів. За імунофенотиповими ознаками найчастіше належить до В-ГЛЛ “загального типу” (CD10-позитивний). Ідентифікація вкрай важлива, оскільки розроблена патогенетична терапія,

спрямована на пригнічення активності химерного білка BCR-ABL1 (імаїніб, дазатиніб), застосування якої сприяло поліпшенню прогнозу перебігу захворювання.

Варіант ГЛЛ з ознаками, подібними до В-ГЛЛ зі злиттям генів *BCR::ABL1* (Ph-подібний) ідентифікований у 2009 р., базуючись на схожому спектрі експресії генів з *BCR::ABL1*-позитивним В-ГЛЛ при відсутності перебудови *BCR::ABL1* (Ph-хромосоми) [37]. Проблема діагностики ускладнена великою кількістю генетичних аномалій, які у більшості випадків неможливо ідентифікувати у рутинній практиці [38]. Умовно їх розподіляють на декілька груп (молекулярно-генетичні підгрупи варіанту В-ГЛЛ з ознаками, подібними до В-ГЛЛ зі злиттям генів *BCR::ABL1*):

- мутації, які активують ген *CRLF2* (кодує субодиницю рецептора тимусного стромального лімфопоетину), до яких належать транслокації *CRLF2-P2RY8*, *CRLF2-IgH*, *CRLF2-CSF2RA*; в половині випадків супроводжуються точковими мутаціями, які активують гени кіназ JAK1, JAK2; найчастіше зустрічаються у дітей з синдромом Дауна, хворих на В-ГЛЛ (до 30–50% всіх випадків порівняно з 5–10% серед дітей, хворих на В-ГЛЛ без синдрому Дауна);
- транслокації (найчастіше з геном рецептора еритропоетину) або делеції гена кінази JAK2 (до 5% випадків *BCR::ABL1*-подібного В-ГЛЛ у дітей);
- транслокації або делеції, які активують гени кіназ ABL1 або ABL2 (до 5% випадків *BCR::ABL1*-подібного В-ГЛЛ у дітей та дорослих);
- мутації, які активують компоненти сигнального шляху Ras/MAPK (до 6% *BCR::ABL1*-подібного В-ГЛЛ у дітей та дорослих);
- інші аномалії.

Проводяться клінічні випробування застосування різноманітних низькомолекулярних інгібіторів кіназної активності, залежно від конкретної молекулярно-генетичної підгрупи *BCR::ABL1*-подібного В-ГЛЛ.

В-ГЛЛ з *iAMP21* характеризується значною перебудовою 21-ї хромосоми внаслідок процесу хромотрипсису — складних перебудов хромосом після масивної фрагментації окремих ділянок геному. Термін введений у 2011 р. P.J. Stephens та співавт. при дослідженні генетичних особливостей клітин при ХЛЛ [39]. Варіант В-ГЛЛ з аналогічними перебудовами 21-ї хромосоми складає до 2% серед хворих дітей. Серед пацієнтів старше 25 років практично не зустрічається [40]. Ризик розвитку даного варіанта різко зростає (більш ніж у 2700 разів) в осіб з рідким варіантом робертсонівської транслокації (злиття двох акроцентричних хромосом з утворенням одної метацентричної хромосоми) rob(15;21)(q10;q10)c, причому ризик розвитку інших онкогематологічних захворювань у них за-

лишається на популяційному рівні [41]. Оскільки в усіх випадках варіанта *iAMP21* відбувається ампліфікація локусу *RUNX1*, діагностика базується на визначенні трьох або більше копій гена *RUNX1* в одній 21-й хромосомі методом FISH. Варіант віднесено до прогностично несприятливих, оскільки за стандартної терапії ризик рецидиву високий (більш ніж 80%), однак він значно зменшується (до 20%) за більш інтенсивних режимів лікування [42].

В-ГЛЛ з перебудовою гена *KMT2A* (*MLL*) складає 10% всіх випадків В-ГЛЛ серед хворих дорослого та 5% серед хворих дитячого віку (пік серед хворих до двох років). Асоційований з транслокаціями гена лізин-специфічної метилтрансферази 2A, який локалізований в ділянці хромосоми 11q23, кодує один з гістон-модифікуючих ферментів та раніше був відомий під назвою гена лейкемії змішаного походження (англ. mixed-lineage leukemia, MLL). Відомо більш ніж 90 генів-партнерів, з якими відбувається злиття гена *KMT2A*. Однак, приблизно у 50 та 75% хворих дитячого та дорослого віку відповідно, виявляється транслокація t(4;11), що призводить до асоціації генів *KMT2A* й *AF4* (кодує білок, що взаємодіє з циклін-залежними кіназами). За імунофенотипом лейкемічні клітини відносяться до про-В-лімфоцитів з частою коекспресією мієлоїдних антигенів CD15, CD33 й CD68. Характерною ознакою є експресія на поверхневих мембранах антигену NG2 (англ. neuron glial antigen 2) [43]. Захворювання характеризується гіперлейкоцитозом, агресивним перебігом з раннім рецидивом, високим ризиком розвитку нейрорлейкозу, резистентністю до кортикостероїдів та L-аспарагінази. Потенціальні підходи до лікування включають призначення цитарабіну, інгібіторів кіназ різних типів, інгібіторів протеасом та гіпометилуючих агентів [44].

В-ГЛЛ зі злиттям генів *TCF3::HLF* — вкрай рідкісний варіант В-ГЛЛ (0,5–0,7% всіх випадків В-ГЛЛ у дітей, у дорослих описані поодинокі випадки), що є новою формою, виділеною в ВООЗ-ГЛП5, і є результатом хромосомної транслокації t(17;19), внаслідок чого ген фактору транскрипції *E2A* поєднується з геном *HLF* (англ. hepatic leukemia factor). У нормі білок HLF виявляється у гепатоцитах та клітинах нирок, але відсутній у лімфоїдних клітинах. Аномальна експресія HLF у клітинах на стадії пре-В-лімфоцитів сприяє їх злоякісній трансформації. Перебіг захворювання несприятливий [45].

До групи проміжного ризику (несприятливого перебігу захворювання) віднесено варіанти В-ГЛЛ зі злиттям генів *IGH::IL3*; зі злиттям генів *TCF3::PBX1* та з іншими генетичними аномаліями.

В-ГЛЛ зі злиттям генів *TCF3::PBX1* виявляється приблизно у 3% дітей/підлітків та 6% дорослих, хворих на В-ГЛЛ. Лейкемічні клітини

мають фенотип пре-В-лімфоцитів, з наявністю цитоплазматичних мю-ланцюгів [32]. За стандартної терапії результати лікування незадовільні, однак, і за застосування більш інтенсивних режимів 5-річне виживання не відрізняється від показників у хворих з наявністю гіпердиплоїдії та перебудови *ETV6::RUNX1* (дані серед хворих дітей) [46].

В-ГЛЛ зі злиттям генів *IGH::IL3* внаслідок транслокації *t(5;14)(q31.1;q32.1)* зустрічається рідко (< 1% всіх випадків В-ГЛЛ). Характеризується значною еозинофілією у периферичній крові (ПК), яка зумовлена конституційною активацією гена *IL3*, що підпадає під дію енхансеру гена важких ланцюгів імуноглобулінів. Хворіють переважно діти чоловічої статі, кількість бластів в ПК низька, прогноз перебігу проміжний [47].

Серед В-ГЛЛ з іншими відомими генетичними аномаліями виділяють підтипи, які ще не увійшли в класифікаційну схему як самостійні варіанти:

- підтип з гіперекспресією гена *DUX4* (гомеобокс-вмісний ген, який не експресується у соматичних клітинах, але експресія активується приблизно у 4% хворих на ГЛЛ дитячого віку внаслідок злиття з генами *IGH* або *ERG*) [33]; унікальною особливістю імунофенотипу є експресія антигену CD317 (лектиноподібний рецептор мієлоїдних клітин) та CD2 (молекула міжклітинної адгезії Т-лімфоцитів та природних кілерних клітин) [48];
- підтип з гіперекспресією гена *MEF2D*; виявлений у 4% випадків В-ГЛЛ у дітей та підлітків, поодинокі випадки серед дорослих хворих; ген *MEF2D* кодує один з чотирьох факторів посилення транскрипції в міоцитах, також відіграє роль на ранніх етапах диференціації лімфоїдних клітин; гіперекспресія гена *MEF2D* найчастіше зумовлена злиттям з геном *BCL9* (кодує компонент WNT/ β -катенінового сигнального шляху); фенотиповою особливістю є висока експресія антигену CD38 за низької (або відсутності) експресії CD10; за попередніми даними пацієнти з цією аномалією належать до проміжної групи ризику [49];
- підтип з гіперекспресією гена *ZNF384*, що кодує фактор транскрипції генів *MMP1*, *MMP3*, *MMP7* та *COL1A1*; переважно діагностується у хворих дітей та підлітків; особливістю імунофенотипу лейкоемічних клітин є відсутність або значно зменшена експресія антигена CD10 та аномальна експресія мієлоїдних антигенів CD13 та/або CD33; більшість хворих належать до проміжної групи ризику; клінічна картина дещо відрізняється у хворих з різними типами химерного білка (налічується близько 9 генів-партнерів, з якими відбувається злиття гена *ZNF384*) [50];
- підтип з гіперекспресією гена *NUTM1* (кодує білок, який взаємодіє з ацетилазою гістонів EP300 та сприяє ацетилюванню хроматину, пе-

редусім в гермінативних клітинах яєчка); за попередніми даними прогноз сприятливий [51];

- підтип з гіперекспресією гена *MYC* внаслідок його реаранжування з генами важких ланцюгів імуноглобулінів (*IG::MYC*); морфологія клітин збігається з такою при лімфомі Беркітта, але вони відрізняються за імунофенотипом (пре-В-клітини), профілем генної експресії, частою наявністю мутацій генів *NRAS* та/або *KRAS*; середній вік хворих на момент діагнозу становив 21 рік (від 3 до 75 років); серед хворих значно переважали особи чоловічої статі (11:2); клінічне значення підтипу остаточно невідоме [52];
- підтипи з аномаліями гена *PAX5* (фактор транскрипції, важливий для ранніх етапів розвитку лімфоїдних клітин): *PAX5*-змінений (англ. *PAX5-altered* — *PAX5alt*) внаслідок реаранжування з чисельними генами-партнерами (відомо 24 таких гена), внутрішньогенних ампліфікацій або мутацій в нуклеотидній послідовності й підтип з мутацією *PAX5* p.R80R та частими супутніми мутаціями генів *NRAS*, *PTPN11* і *IL7R* (кодує рецептор інтерлейкіну-7); переважна кількість хворих з зазначеними підтипами належать до групи високого ризику [53].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

У 2022 р. фахівцями ВООЗ запропоновано чергове 5-е видання класифікації гематолімфоїдних пухлин, яке стало переглядом попереднього видання 2017 р. Значний внесок у розвиток класифікації цих новоутворень було зроблено завдяки впровадженню новітніх технологій діагностики зі застосуванням молекулярно-біологічних методів. Новою категорією, внесеною до 5-го видання класифікації, є “пухлиноподібні ураження з переважанням В-клітин”, більшість з яких не є злоякісними процесами. Класифікація новоутворень із В-клітин-попередників змінилась несуттєво, однак виділені дві нові форми на основі характерних генних перебудов. Це В-лімфобластний лейкоз/лімфома з ознаками, подібними до В-лімфобластного лейкозу/лімфоми зі злиттям генів *ETV6* та *RUNX1* і В-лімфобластний лейкоз/лімфома зі злиттям генів *TCF3* та *HLF*.

Автори висловлюють щире подяку **д-ру Елейн Джаффе** з Національного інституту раку (Бетесда, Меріленд, США), **д-ру Яну Крі** з Міжнародного агентства з вивчення раку (Ліон, Франція) та **д-ру Джудіт Феррі** з Массачусетської загальної лікарні та Гарвардської медичної школи (Бостон, Массачусетс, США) за їх корисні коментарі щодо історичних аспектів класифікації гематолімфоїдних пухлин.

Критичний аналіз основних нозологічних форм В-клітинних новоутворень лімфоїдної тканини, включених до Класифікації ВООЗ гематолімфоїд-

них пухлин (перегляд 2022 р.), проведено у рамках виконання НДР 2.2.5.440 “Розробка та впровадження в клінічну практику новітніх імуоензимопитохімічних технологій діагностики В-клітинних лімфоїдних новоутворень”, 2021–2023 (ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України) та НДР 0123 U100785 “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

- Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Section 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
- Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **303** (7869): 1295–6. doi: 10.1016/s0140-6736-(74)90061-0.
- Bennett M, Farrer-Brown G, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **304** (7877): 405–8. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91786-3.
- Kay HEM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; **304** (7880): 586. doi: 10.1016/s0140-6736-(74)91901-1.
- Braylan RC, Jaffe ES, Berard CW. Malignant lymphomas: current classification and new observations. *Pathol Annu* 1975; **10**: 213–70. PMID: 1101171.
- Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer* 1975; **2** (Suppl): 29–43. PMID: 52366.
- Lukes RJ, Collins RD. New approaches to the classification of the lymphomata. *Br J Cancer* 1975; **2** (Suppl): 1–28. PMID: 1101914.
- Mathé G, Rappaport H, O'Connor GT, et al. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. International Histological Classification of Tumors, No 14. Geneva: World Health Organization, 1976. ISBN: 9241760141.
- Higby DJ. A practical classification of lymphomas. *N Engl J Med* 1979; **300** (22): 1283. doi: 10.1056/NEJM197905313002234.
- Suchi T, Tajima K, Nanba K, et al. Some problems on the histopathological diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphoma — a proposal of a new type. *Acta Pathol Jpn* 1979; **29** (5): 755–76. doi: 10.1111/j.1440-1827.1979.tb00942.x.
- Lennert K, Collins RD, Lukes RJ. Concordance of the Kiel and Lukes-Collins classifications of non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1983; **7** (4): 549–59. doi: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02267.x.
- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; **49** (10): 2112–35. doi: 10.1002/1097-0142-(19820515)49:10<2112::aid-cnrc2820491024>3.0.co;2-2.
- Lennert K, Feller AC. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification), ed 2. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. ISBN: 978-3642971891.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; **84** (5): 1361–92. PMID: 8068936.
- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). Lyon: IARC, 2001. ISBN-13: 978-9283224112.
- World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed, vol 2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). Lyon: IARC, 2008. ISBN-13: 978-9283224310.
- World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed, vol 2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). Lyon: IARC, 2017. ISBN-13: 978-9283244943.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bruford EA, Braschi B, Denny P, et al. Guidelines for human gene nomenclature. *Nat Genet* 2020; **52** (8): 754–8. doi: 10.1038/s41588-020-0669-3.
- Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020; **369**: m1067. doi: 10.1136/bmj.m1067.
- Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica* 2019; **104** (3): 444–55. doi: 10.3324/haematol.2018.205526.
- Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138** (3): 825–38. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1330.
- Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood* 2017; **129** (12): 1646–57. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
- Katano H, Sata T. Human herpesvirus 8 virology, epidemiology and related diseases. *Jpn J Infect Dis* 2000; **53** (4): 137–55. PMID: 11056556.
- Tałasiewicz K, Czachowska A, Śmiałek-Kania K, et al. Progressive transformation of germinal centers: an illustration of two clinical cases. *Ann Hematol* 2018; **97** (6): 1081–3. doi: 10.1007/s00277-018-3257-1.
- Hartmann S, Winkelmann R, Ryan A, et al. Immunoarchitectural patterns of progressive transformation of germinal centers with and without nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol* 2015; **46** (11): 1655–61. doi: 10.1016/j.humpath.2015.07.006.
- Laville D, Martin L, Chaleur C, et al. Florid lymphoid hyperplasia or lymphoma-like lesion of the lower genital tract: A 35-year literature review in view of the new WHO classification. *Int J Gynecol Pathol* 2022; **41** (5): 459–69. doi: 10.1097/PGP.0000000000000830.
- Young RH, Harris NL, Scully RE. Lymphoma-like lesions of the lower female genital tract: A report of 16 cases. *Int J Gynaec Pathol* 1985; **4** (4): 289–99. doi: 10.1097/00004347-198512000-00002.
- Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblas-

- tic leukemia. *Haematologica* 2016; **101** (4): 407–16. doi: 10.3324/haematol.2015.141101.
32. Kulis J, Sędek Ł, Słota Ł, *et al.* Commonly assessed markers in childhood BCP-ALL diagnostic panels and their association with genetic aberrations and outcome prediction. *Genes* (Basel) 2022; **13** (8): 1374. doi: 10.3390/genes13081374.
 33. Lilljebjörn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, *et al.* Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 2016; **7**: 11790. doi: 10.1038/ncomms11790.
 34. Zaliava M, Kotrova M, Bresolin S, *et al.* A novel B-cell precursor leukemia subtype associated with the CD27/CD44 immunophenotype. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; **56** (8): 608–16. doi: 10.1002/gcc.22464.
 35. Tsagarakis NJ, Papadimitriou SI, Pavlidis D, *et al.* Flow cytometric predictive scoring systems for common fusions ETV6/RUNX1, BCR/ABL1, TCF3/PBX1 and rearrangements of the KMT2A gene, proposed for the initial cytogenetic approach in cases of B-acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2019; **41** (3): 364–72. doi: 10.1111/ijlh.12983.
 36. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, *et al.* Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; **11** (5): 429–38. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8.
 37. Mullighan CG, Su X, Zhang J, *et al.* Children's Oncology Group. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009; **360** (5): 470–80. doi: 10.1056/NEJMoa0808253.
 38. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; **130** (19): 2064–72. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252.
 39. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, *et al.* Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; **144** (1): 27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
 40. Rand V, Parker H, Russell LJ, *et al.* Genomic characterization implicates iAMP21 as a likely primary genetic event in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; **117** (25): 6848–55. doi: 10.1182/blood-2011-01-329961.
 41. Li Y, Schwab C, Ryan S, *et al.* Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2014; **508** (7494): 98–102. doi: 10.1038/nature13115.
 42. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, *et al.* Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2013; **31** (27): 3397–402. doi: 10.1200/JCO.2013.49.1308.
 43. Zerkalenkova E, Mikhaylova E, Lebedeva S, *et al.* Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of KMT2A gene rearrangements in childhood acute leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; **60** (2): 88–99. doi: 10.1002/gcc.22915.
 44. El Chaer F, Keng M, Ballen KK. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2020; **15** (2): 83–9. doi: 10.1007/s11899-020-00582-5.
 45. Huang Y, Bourquin JP. Targeting the oncogenic activity of TCF3-HLF in leukemia. *Mol Cell Oncol* 2020; **7** (3): 1709391. doi: 10.1080/23723556.2019.1709391.
 46. Yen HJ, Chen SH, Chang TY, *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia with t(1;19)/TCF3-PBX1 in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer* 2017; **64** (10). doi: 10.1002/pbc.26557.
 47. Guenzel AJ, Smadbeck JB, Golden CL, *et al.* Clinical utility of next generation sequencing to detect IGH/IL3 rearrangements [t(5;14)(q31.1;q32.1)] in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Ann Diagn Pathol* 2021; **53**: 151761. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151761.
 48. Schinnerl D, Mejstrikova E, Schumich A, *et al.* CD371 cell surface expression: a unique feature of DUX4-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2019; **104** (8): e352–5. doi: 10.3324/haematol.2018.214353.
 49. Gu Z, Churchman M, Roberts K, *et al.* Genomic analyses identify recurrent MEF2D fusions in acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 2016; **7**: 13331. doi: 10.1038/ncomms13331.
 50. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, *et al.* ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype. *Haematologica* 2017; **102** (1): 118–29. doi: 10.3324/haematol.2016.151035.
 51. Hormann FM, Hoogkamer AQ, Beverloo HB, *et al.* NUTM1 is a recurrent fusion gene partner in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia associated with increased expression of genes on chromosome band 10p12.31–12.2. *Haematologica* 2019; **104** (10): e455–9. doi: 10.3324/haematol.2018.206961.
 52. Wagener R, López C, Kleinheinz K, *et al.* IG-MYC+ neoplasms with precursor B-cell phenotype are molecularly distinct from Burkitt lymphomas. *Blood* 2018; **132** (21): 2280–5. doi: 10.1182/blood-2018-03-842088.
 53. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, *et al.* PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2019; **51** (2): 296–307. doi: 10.1038/s41588-018-0315-5.

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

A.A. Philchenkov¹, M.P. Zavelevich¹,
I.V. Abramenko²

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

Tumors of lymphoid and hematopoietic tissues are among the most prevalent malignancies. The tumors originating from lymphoid cells are of the utmost heterogeneity. The development of the generally accepted classification system for this group of the malignancies became a priority task and its clinical implementation has been already advantageous. 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 representing a revision of the previous one (2017). The basic provisions of the new classification concerning B-cell lymphoid neoplasms are disclosed in this review composed of two parts. The review focuses on the principal changes as compared with the previous version of the classification. The first part of the review relates to two major categories such as tumor-like lesions with B-cell predominance and precursor B-cell neoplasms. The laboratory criteria important for the final diagnosis of the various nosological forms are discussed. Mature B-cell neoplasms, plasma

cell neoplasms and other diseases with paraproteins will be presented in the next issue.

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: 06.08.2023