

А.Н. Грабовой<sup>1</sup>, С.А. Антонюк<sup>2</sup>

# Патогенетические основы классификации и диагностики лимфом из крупных В-клеток. Сообщение I: DLBCL NOS, PMBL, HGBL (обзор литературы)

<sup>1</sup>Национальный институт рака, Киев<sup>2</sup>CSD Health Care, Киев

Получено 22.09.2018

Принято в печать 27.08.2018

В обзоре литературы приведены современные данные о генетических повреждениях и признаках, служащих основой диагностики диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы неспецифицированной (DLBCL NOS), первичной медиастиальной (тимической) лимфомы (PMBL) и В-клеточных лимфом высокого грейда (высокоагрессивных) (HGBL). Входящие в группу зрелых новообразований из крупных В-клеток, эти лимфомы характеризуются как общими, так и специфическими свойствами, соотношение которых и выступает в качестве диагностических критериев.

**Ключевые слова:** лимфомы из крупных В-клеток; классификация; диагностика.

Лимфомы из крупных В-клеток (large B-cell lymphomas — LBCL) (таблица) сегодня рассматриваются как условная группа новообразований, морфологическим субстратом которых являются клетки среднего или большого размера с ядрами вдвое больше, чем у нормального лимфоцита, или равными/превышающими по объему таковые у макрофагов [18]. Развитие молекулярных и геномных технологий в последние десятилетия обусловило радикальное изменение представлений о биологии лимфом и патогенетических путях их развития. Следствием этого стали детализация их классификации и выделение отдельных молекулярных типов в самостоятельные нозологические единицы. Эволюция представлений о LBCL наглядно отражается в изменениях классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) этой группы новообразований 2001, 2008 и 2017 г. [29, 71, 72].

LBCL присуща огромная гетерогенность как клинико-патологических проявлений, так биологических/молекулярно-генетических свойств [7, 39, 43, 87]. По мере их выявления лимфомы не только разделяли на нозологические единицы, но и начали выделять их подтипы и варианты, характеризующиеся значительной вариабельностью ответов на терапию [30, 38, 53–55, 73, 85]. Несмотря на значимый прогресс в конкретизации характеристик отдельных типов этих лимфом, лечение их остается проблемой [43, 73]. Главным образом это связано с тем, что LBCL имеют перекрывающиеся молекулярно-генетические и, соответственно, биологические и диагностические признаки [70].

В основу общепринятой сегодня классификации лимфом положено представление о предполагаемой нормальной клетке-предшественнике. По ряду фенотипических признаков клетки LBCL схожи с предполагаемой клеткой-предшественником — зрелой В-клеткой или более дифференцированными клетками плазматического ряда. Однако этот подход в классификации лимфом сегодня уже не является достаточным. С каждым днем все больше и больше значение при типировании лимфом приобретают конкретные генетические повреждения и патогенетические пути развития, элементы которых становятся объектом молекулярно-целевой терапии. В связи с этим ряд В-клеточных лимфом типировается по наличию специфических генетических повреждений (*ALK*-положительная лимфома из крупных В-клеток; вирусассоциированные лимфомы; лимфома с реаранжировкой *MYC*, *BCL2*, *BCL6*; и т.п.).

**Таблица.** Классификация LBCL [18]

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, неспецифицированная (diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified — DLBCL NOS)
Морфологические варианты
Центробластный
Иммунобластный
Анапластический
Другие редкие варианты
Молекулярные подтипы
Подтип из клеток герминативного центра (germinal center B-cell — GCB)
Подтип из активированных В-клеток (activated B-cell — ABC)
Другие лимфомы из крупных В-клеток
Богатая Т-клетками/гистиоцитами LBCL
Первичная DLBCL центральной нервной системы
Первичная кожная DLBCL, ножной тип
EBV-позитивная DLBCL NOS
Диффузная LBCL, ассоциированная с хроническим воспалением
Лимфоматозный гранулематоз
LBCL с реаранжировкой IRF4
Первичная медиастиальная (тимическая) лимфома (primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma — PMBL)
Внутрисосудистая LBCL
<i>ALK</i> -позитивная LBCL
Плазмобластная лимфома
HHV8-позитивная диффузная LBCL
Первичная эффузионная лимфома
В-клеточная лимфома высокого грейда (высокоагрессивная) (high-grade B-cell lymphoma — HGBL)
В-клеточная лимфома высокого грейда с реаранжировкой <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i>
В-клеточная лимфома высокого грейда, NOS
В-клеточная лимфома неклассифицируемая
В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, со свойствами, промежуточными между DLBCL и классической лимфомой Ходжкина

## DLBCL NOS

Значительная часть LBCL не имеет специфических признаков, позволяющих отнести их к какому-либо конкретному типу. Они определяются как DLBCL NOS [18].

DLBCL NOS является гетерогенной диагностической группой новообразований, включающей три молекулярных подтипа, соответствующих генетическим профилям клеток-предшественников: GCB DLBCL, ABC DLBCL и PMBL [1, 18, 49, 61, 62, 64, 82]. GCB DLBCL развивается из паттерна клеток герминативного центра лимфатического фолликула.

ABC DLBCL, по-видимому, возникают из активированных В-клеток, покинувших герминативный центр и находящихся в процессе перехода к плазматическим клеткам [1, 61, 82]. PMBL, как предполагается, происходят из субпопуляции В-клеток тимуса [12, 64, 82]. Однако приблизительно 15% DLBCL не могут быть отнесены к приведенным молекулярным подтипам [39]. Следует отметить, что столь детальный подход к определению молекулярно-генетических подтипов DLBCL продиктован прежде всего запросами клинической практики, поскольку эти подтипы характеризуются различной чувствительностью к терапии [39, 43].

Поскольку определение профиля экспрессии генов (GEP) для идентификации молекулярных типов лимфом в обычной практике фактически не доступно, разработаны иммунофенотипические алгоритмы в качестве его суррогатов [70]. Антигены *Bcl-2*, *Bcl-6*, *CD10*, *MUM-1/IRF4*, *FOXP1*, *LMO2* и *GCET1* были использованы в иммуногистохимических (ИГХ) алгоритмах для подклассификации DLBCL на основе клеток-предшественников [11, 25, 44, 77]. Среди них алгоритм Hans чаще всего используется и был разработан на основе данных пациентов, получавших лечение по схеме CHOP [25]. Однако соответствие между GEP и ИГХ-алгоритмами не является полным. Результаты алгоритма Hans соответствуют определению подтипов, установленных на основе GEP, примерно в 80% случаев. Другие алгоритмы, такие как Choi и Visco/Young, показывают более высокое совпадение (около 90%) с результатами GEP [13, 25, 44, 77]. Тем не менее благодаря доступности и простоте ИГХ-алгоритмы нашли широкое применение. Кроме того, ряд биомаркеров, входящих в эти схемы, имеют также независимую прогностическую значимость, что связано с различными биологическими свойствами определяемых подтипов лимфом и, соответственно, их реакцией на терапию. Показано, что экспрессия *LMO2* и *GCET1* коррелирует с лучшей выживаемостью у пациентов с DLBCL. В отличие от этого, экспрессия маркеров *MUM-1/IRF4* и *FOXP1*, характерных для активированных клеток В-клеток, является предиктором худшего прогноза [8, 25]. При этом *FOXP1* оказался значимым предиктором лишь у пациентов, получавших лечение с ритуксимабом [3, 50].

Причиной возникновения лимфом, как и любого злокачественного новообразования, являются повреждения генома клеток-предшественников. В результате многоступенчатого накопления генетических повреждений происходит активное развитие определенного клона трансформированных лимфоидных клеток [49].

Повреждения генома при DLBCL многочисленны и крайне разнообразны. Работы L. Pasqualucci и соавторов [53–55] позволили составить достаточно подробный генетический профиль этих лимфом. Причем ряд повреждений генома рассматриваются как общие для всех подгрупп, другие — как специфические. Так, соматические мутации, общие для обоих подтипов DLBCL, представляют собой инактивирующие мутации *TP53* и генов, участвующих в иммунном контроле (*B2M*, *CD58*), повреждениях эпигенетических регуляторов (*CREBBP/EP300*, *KMT2D/C [MLL2/3]*, *MEF2B*) и онкогенной активации *BCL6*. В GCB DLBCL часто выявляются повреждения *EZH2*, транслокации *BCL2*, мутации в регуляторе подвижности клеток *GNAI3*, тогда как в ABC DLBCL определяются мутации в генах *MYD88*, *CD79A*, *CARD11*, *TNFAIP3* [18, 73]. Однако если рассмотреть частоту выявляемости этих и других генетических повреждений [18], то мутации *TP53* встречаются в 25% случаев ABC DLBCL и в 20% — GCB DLBCL. Соответственно, в большей части DLBCL они отсутствуют. Аналогичная картина наблюдается и при других общих повреждениях генома [54]. Что касается геномных повреждений, присущих ABC DLBCL и редко или вовсе не выявляемых при GCB DLBCL, то частота рекуррентных мутаций составляет: *MYD88* — 35%, *CD79B* — 20–25%, *PRDM1* — 15%. И наоборот, характерные для GCB DLBCL рекуррентные мутации отмечают с такой частотой:

*EZH2* — 20–25%, *GNAI3* — 25%, *SOCS1* — 10–15% [18]. Соответственно, отсутствие той или иной альтерации, как и ее наличие, не является достаточным критерием для утверждения, что исследуемая лимфома не/или является ABC DLBCL или GCB DLBCL. Таким образом, наличие отдельных повреждений генома не может выступать достаточным критерием для однозначного типирования лимфомы. Решением этой проблемы может быть только многофакторная оценка профиля генетических повреждений. Соответственно, чем большее количество их будет оценено, тем более достоверным будет вывод. Однако данный подход упирается в стоимость диагностики, где лимитирующим должен выступать критерий достаточности для получения результата с определенной степенью достоверности.

Множественность повреждений генома в DLBCL обуславливает как относительную сложность генетического профиля, так и его специфичность. В среднем выявляют 50–100 альтераций/опухоль и большую их вариабельность между разными случаями [54, 55]. Тем не менее комплекс генетических изменений, выявляемых у конкретного пациента, часто связан с путями, определяющими патогенез DLBCL [7, 31, 36, 54, 55]. К ним относятся связанные с рецептором В-клеток (*BCR*), *NF-kB*, *NOTCH*, *Toll*-подобным рецептором (*TLR*), *PI3*-киназой, *MAP*-киназой, иммунным ответом, пролиферацией/апоптозом и модификацией хроматина [7, 30, 38, 54, 85]. Ряд повторяющихся мутаций, а часто их сочетание прямо или косвенно приводит к активации того или иного пути, а их компоненты являются привлекательными целями для терапии [28, 30, 60].

Сегодня в дополнение к классификации, основанной на представлении о клетках-предшественниках, изменения экспрессии генов или ИГХ-маркеров, таких как *MYC*, *BCL2* и *BCL6*, уже рассматриваются не просто в качестве предикторов DLBCL [83], а в качестве диагностических критериев [33]. DLBCL с транслокациями *MYC* и *BCL2* стали расценивать не просто как прогностически неблагоприятные, их начали выделять как самостоятельные типы лимфом. Вместе с тем остается неясным, имеет ли высокая экспрессия *MYC* и/или *BCL2* в отсутствие транслокаций такой же высокий неблагоприятный прогноз [32].

*MYC* реаранжировка встречается в 5–15% DLBCL NOS и часто ассоциируется с *BCL2* или в меньшей степени с *BCL6*-транслокацией в так называемые double-hit или triple-hit лимфомы, включенные в обновленную классификацию ВОЗ в качестве самостоятельного типа НГВЛ с перестройками *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* [18, 73].

Экспрессию белка *MYC* в DLBCL выявляют в 30–50% случаев [34]. 60% *MYC*-позитивных лимфом одновременно экспрессируют *BCL2* [27, 76]. Большинство из этих опухолей не имеют реаранжировки *MYC/BCL2* и получили название «лимфома с двойной экспрессией». В основном исследователи используют порог 40% *MYC*-меченных клеток для определения этих случаев как позитивных. Уровень 50% меченых клеток рекомендуется для оценки лимфомы как *BCL2*-позитивной. Предположение, что лимфомы с двойной экспрессией имеют худший прогноз, чем другие DLBCL NOS, не получила однозначного подтверждения. Они в целом не так агрессивны, как НГВЛ с реаранжировкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* [32, 46]. В связи с этим предложено, что двойная экспрессия белков *MYC* и *BCL2* без генных перестроек должна считаться прогностическим критерием в DLBCL NOS, но не отдельным типом лимфом [31, 73].

Совместная (двойная/тройная) экспрессия белков *MYC* и *BCL2/BCL6* в DLBCL (то есть DE/TE-DLBCL) не определяет специфическую биологию опухоли. Ее скорее следует рассматривать как предиктор плохого исхода [85]. Экспрессия белков *BCL2* и *MYC* в DLBCL в конечном итоге приводит к активации *BCR* и *NF-kB*-сигнальных путей. Эти механизмы могут быть клинически значимыми, учитывая то, что

воздействие на них может быть эффективной стратегией в ABC DE-DLBCL, но не в GCB DE-DLBCL или у пациентов с IBC-транслокациями [22].

Классификация лимфом 2016 г. [72] сохранила для DLBCL ранее определенные морфологические варианты: центробластный, иммунобластный и анапластический, хотя их значение для клинической практики оценивается неоднозначно [5, 43, 52, 62]. Могут также встречаться DLBCL с другой морфологией. При характеристике морфологических вариантов следует особо обращать внимание на присутствие Т-клеток и гистиоцитов. Новообразования со значительным содержанием этих клеток не следует классифицировать как DLBCL, богатую Т-клетками/гистиоцитами, если они не отвечают всем критериям этого типа лимфомы [18].

Диагноз DLBCL должен быть подтвержден экспрессией маркеров пан-В-клеток и отсутствием экспрессии маркеров, характерных для других типов лимфом [18]. Необходимым компонентом диагноза является определение молекулярного подтипа лимфомы [24, 55, 71], а также экспрессии *MYC*, *BCL2* и *BCL6* [7, 48, 75, 78]. Выявление экспрессии *CD30* в DLBCL NOS является значимым для таргетной терапии. *CD5<sup>+</sup>* DLBCL (5–10% случаев) можно отличить от бластоидного или плеоморфного варианта лимфомы из мантийных клеток по отсутствию экспрессии *Cyclin D1* и/или *SOX11* [86], хотя в редких случаях они могут давать слабую очаговую реакцию [51]. Индекс мечения *Ki-67* в DLBCL обычно составляет >40% и может достигать >90% [18]. Для оценки свойств лимфомы также может использоваться дополнительно еще целый ряд маркеров, связанных прежде всего с различными путями лимфогенеза, которые будут способствовать прогнозированию и рациональному лечению пациентов [70, 73].

### PMBL

PMBL является зрелой агрессивной лимфомой, развивающейся в средостении (в тимусе). Случаи PMBL, возникающие вне средостения, казуистичны и не могут быть уверенно распознаны без исследований GEP [19].

Постулируемая клетка-предшественник — медуллярная В-клетка тимуса [19].

Картина повреждений генома PMBL в большей степени схожа с таковой классической лимфомы Ходжкина (Hodgkin's lymphoma — HL), вариант нодулярного склероза, нежели с другими подтипами DLBCL [19, 61, 65].

Для PMBL, как и для HL, характерны активация *JAK-STAT* и *NF-kB* путей [17, 61, 64]. *JAK2* активируется посредством фосфорилирования *STAT6* [61, 64], что сопровождается транскрипционным подавлением *BCL6* [57]. Мутация *SOCS-1*, подавляющего передачу сигналов *JAK*, выявляется в большинстве PMBL и HL [42]. Аберрации *JAK2/PDL1/PDL2* локуса хромосомы 9p24 [4, 42, 80] ведут к сверхэкспрессии *PDL1* и *PDL2* в PMBL [9, 68] и обуславливают опосредованное опухолью иммунное уклонение [21, 69]. Эти альтерации в сочетании с изменением *СИТА*, связанного с инактивирующими мутациями *SOCS-1* [42, 69, 79], встречаются среди LBCL почти исключительно в PMBL, но типичны для HL [21, 69]. Мутации, влияющие на ДНК-связывающий домен *STAT6* и *PTPN1*, отрицательные регуляторы передачи сигналов *JAK/STAT*, также выявляются общими и выявляются в 72 и 25% PMBL соответственно, но практически отсутствуют в DLBCL [14, 23, 40]. Активация пути *NF-kB* отмечается почти в 60% PMBL и может быть вызвана мутацией гена *TNFAIP3* [14, 17]. PMBL в половине случаев содержит приращение хромосомы 2p16.1, где гены *REL* и *BCL11A* могут амплифицироваться, что сопровождается накоплением их белков в ядрах опухолевых клеток [59, 79]. Рearанжировки *BCL2*, *BCL6* и *MYC* в PMBL обычно отсутствуют [6, 15]. *IG*-отрицательный фенотип PMBL связан с мутацией их гена коммутации [37].

Морфологически субстратом PMBL являются клетки средних и больших размеров с округлыми или лопастными

ядрами и обильной цитоплазмой. Они могут напоминать клетки Ходжкина/Рида — Штернберга. Характер роста новообразования диффузный, в большинстве случаев с явлениями склероза. Иногда выявляются очаги некроза [15, 35].

Иммунофенотип PMBL характеризуется экспрессией общих антигенов В-клеток: *CD19*, *CD20*, *CD22* и *CD79a*, а также транскрипционных факторов *PAX5*, *BOB1*, *OCT2*. Обычно отсутствует экспрессия поверхностного *IG* [6, 15, 35, 83]. *CD30* обычно выражен слабо и неравномерно, в отличие от HL [15, 35], а *CD15* выявляется редко [56]. *EBV* почти всегда отсутствует [35]. Неопластические клетки часто являются *IRF4/MUM1*-положительными [6]. Маркеры герминативного центра *BCL6* и *CD23* экспрессируются в большинстве PMBL [63], а *CD10* встречается не более чем в трети случаев [56]. Достаточно высокоспецифическими для PMBL являются экспрессия *PDL1* и *PDL2* [6]. Экспрессия *MYC* может наблюдаться изредка в небольшой части опухолевых клеток [6, 15].

Отличие PMBL от HL иногда может быть сложным. Новообразования могут иметь морфологию, подобную PMBL, но с иммунофенотипическими особенностями HL или наоборот. В отличие от PMBL, клетки HL обычно являются *CD15*-положительными и сильно положительными для *CD30*, а экспрессия В-клеточных маркеров, таких как *CD20*, *CD79a*, является отрицательной или для *PAX5* — слабой. Как в PMBL, так и в HL поверхностный *IG* не экспрессируется [15, 81]. Описаны случаи комбинации PMBL и HL, а также трансформации HL в PMBL [16, 81]. Сложности диагностики могут быть связаны и с редко встречающимися лимфомами «серой зоны» [74], являющимися промежуточными и переходными между PMBL и HL, которые обозначаются как В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с функциями, промежуточными между DLBCL и HL [35].

### HGBL

HGBL с реаранжировкой *MYC*(8q24) и *BCL2*(18q21) и/или *BCL6*(3q27) (double-hit/triple-hit — ДН/ТН) включает LBCL, имеющие эти генетические дефекты, за исключением случаев, соответствующих фолликулярной или лимфобластной лимфоме. Опухоли, имеющие бластоидное строение, а также промежуточное между DLBCL и лимфомой Беркитта (Burkitt lymphoma — BL), но не характеризующиеся перегруппировкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, классифицируются как HGBL NOS [45, 66, 67, 73].

Постулируемая клетка-предшественник: в подавляющем большинстве случаев новообразования с реаранжировкой *MYC* и *BCL2* происходят из зрелых клеток В-зародышевого центра, а для случаев с перегруппировкой *MYC* и *BCL6* клетка-предшественник более вариабельна [12, 66].

Общим для HGBL-ДН/ТН на фоне множества генетических повреждений является реаранжировка *MYC* (8q24) и *BCL2* (18q21) и/или *BCL6* (3q27). В целом 60% случаев HGBL-ДН/ТН имеют перестройки *MYC* и *BCL2*, 20% — *MYC* и *BCL6*, а 20% — транслокации всех трех онкогенов [2, 67, 84]. Приблизительно у 20% пациентов с HGBL-ДН не экспрессируются белки *MYC* или *BCL2* [26, 84]. В 2/3 случаев реаранжировка *MYC* сопряжена с *IG*-генами (*IGH*, реже *IGK*, *IGL*), а в остальных — с другими генами [2, 67]. Именно транслокация *IG/MYC* приводит к наиболее сильной экспрессии белка *MYC* [10, 66, 67]. Случаи с комбинацией реаранжировок *MYC* и *CCND1*(11q13) (*Cyclin D1*) определяются как агрессивная лимфома из мантийных клеток, а *MYC* и *TdT* — лимфобластная лимфома, и не включаются в HGBL-ДН/ТН [66, 67]. В HGBL-ДН/ТН часто выявляются мутации *TP53* (особенно в случаях ДН с *MYC* и *BCL2*) [67] и *MYD88* [20]. Основными механизмами дерегуляции *MYC* и *BCL2* в HGBL-ДН/ТН являются транслокации, мутации, вариабельность числа копий и усиление транскрипции, в основном в *BCR* и *NF-kB* сигнальных путях, которые варьируют в зависимости от подтипа лимфомы [67].

HGBL-DH/TH может быть моно- или полиморфной, что, прежде всего, касается ядер опухолевых клеток, имеющих строение, схожее с такими в DLBCL NOS. Обычно опухоли имеют диффузный характер роста с незначительным количеством фоновых клеточных элементов. Возможны фиброзные изменения. Иногда может наблюдаться картина звездного неба. Цитоплазма опухолевых клеток обычно достаточно выражена. Другие опухоли имеют морфологию, схожую с BL или промежуточную между DLBCL и BL. Опухоль с бластоидной морфологией состоит из клеток, напоминающих центробласты с небольшим объемом цитоплазмы [35, 66, 67].

Клетки HGBL-DH/TH экспрессируют *CD19*, *CD20*, *CD79a* и *PAX5* и являются *TdT*- и *Cyclin D1*-негативными. Экспрессия *CD10* и *BCL6* выявляется в большинстве этих лимфом (75–90%), а *IRF4/MUM1* — примерно в 20% случаев. Почти все новообразования с реаранжировкой *BCL2* (18q21) имеют высокую экспрессию белка *BCL2*, в отличие от ее отсутствия или слабого проявления в BL. В случаях, имитирующих BL, индекс мечения *Ki-67* достигает 80–95%, а в случаях с морфологией DLBCL он может составлять <30%. В связи с этим индекс мечения *Ki-67* не может использоваться как ориентир для отбора случаев с целью проведения FISH для выявления *MYC*-реаранжировки. Уровень экспрессии белка *MYC* также не является достаточно значимым для выбора случаев для постановки FISH. Тем не менее некоторые авторы предлагают проводить исследования FISH в случаях с >30% или >40% *MYC*-позитивных опухолевых клеток. BL может быть исключена, как правило, на основе сильной экспрессии *BCL2* [35, 66, 67].

К HGBL NOS относят опухоли, которые классификацией 2008 г. рассматривались в качестве промежуточных между DLBCL и BL и не имеют реаранжировки *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* [35].

В большинстве случаев HGBL NOS имеют морфологию, чаще всего имитирующую BL, нежели DLBCL. Они характеризуются массивами средних и крупных клеток с очень небольшим количеством фоновых мелких лимфоцитов, а также стромальной реакцией или фиброзом. Морфология опухолевых клеток переменна. Среди опухолевых клеток могут присутствовать макрофаги, создающие картину звездного неба. Часто выявляются митозы и апоптотические изменения ядер. Некоторые случаи относительно мономорфны, напоминают BL; другие имеют выраженную переменность размеров ядер и ядрышек, что мало характерно для BL. Цитоплазма, как правило, менее базофильная, чем в клетках BL, что лучше всего видно при окрашивании азур-П-эозином. Редкие зрелые (*CD20*<sup>+</sup> и *TdT*<sup>-</sup>) лимфомы из В-клеток с бластоидным строением, не являющиеся бластоидным вариантом лимфомы из клеток мантии и не имеющие DH/TH, также включены в эту категорию [35, 72].

Все случаи HGBL NOS *CD20*<sup>+</sup>-зрелые В-клеточные лимфомы. Большинство экспрессируют *BCL6*, а *CD10* — переменна, *IRF4/MUM1* — отсутствует. Индекс мечения *Ki-67* также значительно варьирует. Экспрессия белка *MYC* непостоянна, зависит в значительной мере от наличия реаранжировки [35].

Сочетанная (двойная/тройная) экспрессия белков *MYC* и *BCL2* в DLBCL (то есть DLBCL-DE/TE) не определяет специфическую биологию опухоли. Ее скорее следует рассматривать как прогностический критерий плохого исхода [84]. Экспрессия белков *BCL2* и *MYC* в DLBCL в конечном итоге приводит к их избыточной активации в основном *BCR* и *NF-kB* сигнальных путей. Это является принципиально значимым, поскольку воздействие на их элементы может быть эффективной стратегией у пациентов с ABC DLBCL-DE/TE, но не с GCB DLBCL-DE/TE или с *IG*-транслокациями [22].

Таким образом, рассмотрение только трех представителей группы LBCL показывает их выраженную гетерогенность.

Последняя связана со случайным характером генетических повреждений [55, 87].

Сегодня общепризнано, что в подавляющем большинстве генетические повреждения ведут к индукции апоптоза. Однако вследствие разнообразия генетических повреждений во множестве клеток возможно возникновение таких, которые при блокаде апоптоза и сохранении жизнеспособности приобретают неконтролируемую высокую пролиферативную способность и утрачивают способность интегрироваться в нормальные тканевые комплексы. Именно они дают начало новообразованию и являются субстратом для клональной эволюции.

В настоящее время известно, что клетки В-линии подвергаются V(D)J-рекомбинации вариативных областей локуса *IG* и дифференцируются (созревают) в ответ на антигенную стимуляцию [41, 47, 58]. Физиологическая перегруппировка генов, происходящая при этом, представляет собой критический этап, во время которого высока вероятность возникновения повреждений генома, ведущих к онкогенной трансформации и возникновению зрелых В-клеточных лимфом.

Общим признаком описанных выше лимфом является то, что они возникают из зрелых В-клеток. Образовавшиеся опухолевые клетки приобретают размеры, превышающие размеры их предшественников. В большинстве случаев комплексы генетических повреждений ведут к формированию фенотипов, которые достаточно хорошо отличаются друг от друга. Это позволяет выделить определенные типичные категории. В других случаях новообразование может содержать генетические дефекты, характерные для разных классификационных типов лимфом, что становится проблемой при их типировании. В значительной степени это связано с тем, что LBCL имеют перекрывающиеся молекулярно-генетические и, соответственно, биологические и диагностические признаки [70].

Таким образом, даже на примере нескольких типов лимфом группы LBCL видно, что их классификация является умозрительным построением. Использование классификации значительно упрощает и облегчает коммуникацию разных специалистов, что является колоссальным позитивным и, безусловно, необходимым фактором в организации медицинской помощи больным лимфомой. Однако довольно часто конкретные новообразования не полностью, а изредка весьма условно могут быть отнесены к тому или иному типу лимфом. В связи с этим при выборе лечения все большее и большее значение приобретают отдельные признаки, которые могут внести существенные коррективы в проводимую терапию у конкретного пациента. Следовательно, при типировании лимфом заключение не может ограничиваться только обозначением классификационной категории, а должно содержать все выявленные признаки.

## ИНФОРМАЦИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не имеют конфликтов интересов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. et al. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769): 503–511. <https://www.nature.com/articles/35000501>
2. Aukema S.M., Kreuz M., Kohler C.W. et al. (2013) Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. *Haematologica*, 99: 726–735. doi:10.3324/haematol.2013.091827
3. Banham A.H., Connors J.M., Brown P.J. et al. (2005) Expression of the FOXP1 transcription factor is strongly associated with inferior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 11: 1065–1072. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/3/1065>
4. Bentz M., Barth T.F., Brüderlein S. et al. (2001) Gain of chromosome arm 9p is characteristic of primary mediastinal B-cell lymphoma (MBL): comprehensive molecular cytogenetic analysis and presentation of a novel MBL cell line. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 30: 393–401. doi.org/10.1002/1098-2264(2001)9999:9999::AID-GCC1105>3.0.CO;2-I
5. Bernd H.W., Ziepert M., Thorns C. et al. (2009) Loss of HLA-DR expression and immunoblastic morphology predict adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma — Analyses of cases from two prospective randomized clinical trials. *Haematologica*, 94: 1569–1580. doi:10.3324/haematol.2009.008862

6. Bledsoe J.R., Redd R.A., Hasserjian R.P. et al. (2016) The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *AJH*, 91(10): E436–E441. doi.org/10.1002/ajh.24485
7. Bogusz A.M., Kovach A.E., Le L.P. et al. (2017) Diffuse large B-cell lymphoma with concurrent high MYC and BCL2 expression shows evidence of active B-cell receptor signaling by quantitative immunofluorescence. *PLoS ONE*, 12(2): e0172364. doi.org/10.1371/journal.pone.0172364
8. Chang C.C., McClintock S., Cleveland R.P. et al. (2004) Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28: 464–470. https://journals.lww.com/ajsp/Abstract/2004/04000/Immunohistochemical\_Expression\_Patterns\_of\_5.aspx
9. Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J. et al. (2013) PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 19: 3462–3473. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0855
10. Choe J.Y., Yun J.Y., Na H.Y. et al. (2016) MYC overexpression correlates with MYC amplification or translocation, and is associated with poor prognosis in mantle cell lymphoma. *Histopathology*, 68: 442–449. doi.org/10.1111/his.12760
11. Choi W.W., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. (2009) A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin. Cancer Res.*, 15: 5494–5502. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-09-0113
12. Copie-Bergman C., Cuillière-Dartigues P., Baia M. et al. (2015) MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*, 126: 2466–2474. doi.org/10.1182/blood-2015-05-647602
13. Copie-Bergman C., Plonquet A., Alonso M.A. et al. (2002) MAL expression in lymphoid cells: Further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Mod. Pathol.*, 15: 1172–1180. https://www.nature.com/articles/3880674
14. Dubois S., Vially P.J., Mareschal S. et al. (2016) Next-generation sequencing in diffuse large B-cell lymphoma highlights molecular divergence and therapeutic opportunities: a LYSA study. *Clin. Cancer Res.*, 22: 2919–2928. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2305
15. Dunleavy K., Wilson W.H. (2014) Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood*, 125(1): 33–39. doi.org/10.1182/blood-2014-05-575092
16. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C. et al. (2011) Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod. Pathol.*, 24(12): 1586. doi.org/10.1038/modpathol.2011.116
17. Feuerhake F., Kutok J.L., Monti S. et al. (2005) NFκB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood*, 106(4): 1392–1399. doi.org/10.1182/blood-2004-12-4901
18. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S. et al. (2017) Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 291–297.
19. Gaulard P., Harris N.L., Pileri S.A. et al. (2017) Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 314–316.
20. Gebauer N., Bernard V., Thorns C. et al. (2015) Oncogenic MYD88 mutations are rare events in double-hit B-cell lymphomas. *Acta Haematol.*, 133: 113–115. doi.org/10.1159/000358914
21. Green M.R., Monti S., Rodig S.J. et al. (2010) Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 116: 3268–3277. doi.org/10.1182/blood-2010-05-282780
22. Griner L.A.M., Guha R., Shinn P. et al. (2014) High-throughput combinatorial screening identifies drugs that cooperate with ibrutinib to kill activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma cells. *PNAS*, 111(6): 2349–2354. doi.org/10.1073/pnas.1318461111
23. Gunawardana J., Chan F.C., Telenius A. et al. (2014) Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat. Genet.*, 46: 329–335. doi.org/10.1038/ng2900
24. Gutiérrez-García G., Cardesa-Salzmann T., Climent F. et al. (2011) Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*, 117(18): 4836–4843. doi.org/10.1182/blood-2010-12-322362
25. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103: 275–282. doi.org/10.1182/blood-2010-12-322362
26. Herrera A.F., Mei M., Low L. et al. (2017) Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation. *Clin. Oncol.*, 35(1): 24–31. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2740
27. Horn H., Staiger A.M., Vöhringer M. et al. (2015) Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations. *Am. J. Surg. Pathol.*, 39(1): 61–66. doi: 10.1097/PAS.0000000000000319
28. Intlekofer A.M., Younes A. (2014) Precision therapy for lymphoma-current state and future directions. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 11(10): 585–596. doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.137
29. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (2001) Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 351 p.
30. Jardin F. (2014) Next generation sequencing and the management of diffuse large B-cell lymphoma: from whole exome analysis to targeted therapy. *Discov. Med.*, 18: 51–65. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091488
31. Jiann M., Bennis N.N., Feldman A.L. (2017) Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert. Rev. Hematol.*, 10(5): 405–415. doi.org/10.1080/17474086.2017.1318053
32. Johnson N.A., Slack G.W., Savage K.J. et al. (2012) Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Clin. Oncol.*, 30(28): 3452–3459.
33. Karube K., Campo E. (2015) MYC alterations in diffuse large B-cell lymphomas. *Semin. Hematol.*, 52(2): 97–106. doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.01.009
34. Kluijn P.M., Deckert M., Ferry J.A. (2017) Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 300–302.
35. Kluijn P.M., Harris N.L., Stein H. et al. (2017) High-grade B-cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 335–341.
36. Korkolopoulou P., Vassiliakopoulos T., Milionis V., Ioannou M. (2016) Recent advances in aggressive large B-cell lymphomas: a comprehensive review. *Adv. Anat. Pathol.*, 23(4): 202–243. doi.org/10.1097/PAP.0000000000000117
37. Leithäuser F., Bäuerle M., Huynh M.Q., Möller P. (2001) Isotype-switched immunoglobulin genes with a high load of somatic hypermutation and lack of ongoing mutational activity are prevalent in mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*, 98(9): 2762–2770. doi.org/10.1182/blood.V98.9.2762
38. Lenz G. (2015) Insights into the molecular pathogenesis of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma and its therapeutic implications. *Cancers*, 7(2): 811–822. doi.org/10.3390/cancers7020812
39. Lenz G., Wright G., Dave S.S. et al. (2008) Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.*, 359: 2313–2323. doi: 10.1056/nejmoa0802885
40. Leroy K., Pujals A., Pelletier L. (2014) Targeting STAT6 in PMBL. *Oncotarget*, 5: 7216. doi: 10.18632/oncotarget.2447
41. Liu R., King A., Bouillet P. et al. (2018) Proapoptotic BiM impacts B lymphoid homeostasis by limiting the survival of Mature B cells in a cell-autonomous Manner. *Front. Immunol.*, 9: 592. doi.org/10.3389/fimmu.2018.00592
42. Melzner I., Bucur A.J., Brüderlein S. et al. (2005) Biallelic mutation of SOCS-1 impairs JAK2 degradation and sustains phospho-JAK2 action in the MedB-1 mediastinal lymphoma line. *Blood*, 105: 2535–2542. doi.org/10.1182/blood-2004-09-3701
43. Menon M.P., Pittaluga S., Jaffe E.S. (2012) The histological and biological spectrum of diffuse large B-cell lymphoma in the WHO Classification. *Cancer J.*, 18(5): 411–420. doi: 10.1097/PPO.0b013e31826ae97
44. Meyer P.N., Fu K., Greiner T.C. et al. (2011) Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Clin. Oncol.*, 29: 200–207. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0368
45. Miyaoka M., Kikuti Y.Y., Carreras J. et al. (2018) Clinicopathological and genomic analysis of double-hit follicular lymphoma: comparison with high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Mod. Pathol.*, 31(2): 313–326. doi.org/10.1038/modpathol.2017.134
46. Molina T.J., Canioni D., Copie-Bergman C. et al. (2014) Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymphoma Study Association phase III trial LNH 03-2B. *Clin. Oncol.*, 32(35): 3996–4003. doi: 10.1200/jco.2013.54.9493
47. Nam A.S., Ma J., Miyaguchi A. et al. (2017) Exploring the tumor clonal dynamics between diffuse large B-cell lymphomas and bone marrow involvement by deep immunoglobulin heavy chain VDJ sequencing. *Blood*, 130: 2737. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\_1/2737?ssoc-checked=true
48. Nguyen L., Papenhausen P., Shao H. (2017) The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnostic and molecular aspects. *Genes*, 8(4): 116. doi.org/10.3390/genes8040116
49. Nogai H., Dörken B., Lenz G. (2011) Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Oncol.*, 29(14): 1803–1811. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3252
50. Nyman H., Jerkeman M., Karjalainen-Lindsberg M.L. et al. (2009) Bcl-2 but not FOXP1, is an adverse risk factor in immunochemotherapy-treated non-germinal center diffuse large B-cell lymphomas. *Eur. J. Haematol.*, 82: 364–372. doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01222.x
51. Ok C.Y., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. (2014) Prevalence and clinical implications of cyclin D1 expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Cancer*, 120: 1818–1829. https://doi.org/10.1002/ncr.28664
52. Ott G., Ziepert M., Klapper W. et al. (2010) Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*, 116(23): 4916–4925. doi: 10.1182/blood-2010-03-276766
53. Pasqualucci L. (2013) The genetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr. Opin. Hematol.*, 20: 336–344. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283623d7f
54. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. (2015) The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin. Hematol.*, 52: 67–76. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.005
55. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. (2018) Genetics of diffuse large B cell lymphoma. *Blood*, 131(21): 2307–2319. doi: 10.1182/blood-2017-11-764332
56. Pileri S.A., Gaidano G., Zinzani P.L. et al. (2003) Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am. J. Pathol.*, 162: 243–253. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1851125/
57. Ritz O., Rommel K., Dorsch K. et al. (2013) STAT6-mediated BCL6 repression in primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) *Oncotarget*, 4: 1093–1102. doi: 10.18632/oncotarget.1149
58. Rizzo D., Vially P.J., Mareschal S. et al. (2017) Oncogenic events rather than antigen selection pressure may be the main driving forces for relapse in diffuse large B-cell lymphomas. *Am. J. Hematol.*, 92(1): 68–76. doi: 10.1002/ajh.24584
59. Rodig S.J., Savage K.J., LaCasce A.S. (2007) Expression of TRAF1 and nuclear c-Rel distinguishes primary mediastinal large cell lymphoma from other types of diffuse large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 31: 106–112. doi: 10.1097/01.pas.0000213334.40358.0e
60. Roschewski M., Staudt L.M., Wilson W.H. (2014) Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 11(1): 12–23. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.197
61. Rosenwald A., Wright G., Leroy K. (2003) Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J. Exp. Med.*, 198(6): 851–862. doi: 10.1084/jem.20031074
62. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. (2002) The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 346: 1937–1947. doi: 10.1056/nejmoa012914
63. Salama M.E., Rajan Mariappan M., Inamdar K. et al. (2010) The value of CD23 expression as an additional marker in distinguishing mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma from Hodgkin lymphoma. *Int. J. Surg. Pathol.*, 18(2): 121–128. doi: 10.1177/1066896909331994
64. Savage K.J., Monti S., Kutok J.L. et al. (2003) The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 102(12): 3871–3879. doi: 10.1182/blood-2003-06-1841
65. Schmitz R., Hansmann M.L., Bohle V. et al. (2009) TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J. Exp. Med.*, 206: 981–989. doi: 10.1084/jem.20090528
66. Scott D.W., King R.L., Staiger A.M. et al. (2018) High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*, 131(18): 2060–2064. doi: 10.1182/blood-2017-12-820605

67. Sesques P., Johnson N.A. (2016) Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*, 129(3): 280–288. doi: 10.1182/blood-2016-02-636316
68. Shi M., Roemer M.G., Chapuy B. et al. (2014) Expression of programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) is a distinguishing feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma and associated with PDCD1LG2 copy gain. *Am. J. Surg. Pathol.*, 38: 1715–1723. doi: 10.1097/PAS.0000000000000297
69. Steidl C., Gascoyne R.D. (2011) The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 118: 2659–2669. doi: 10.1182/blood-2011-05-326538
70. Sun R., Medeiros L.J., Young K.H. (2016) Diagnostic and predictive biomarkers for lymphoma diagnosis and treatment in the era of precision medicine. *Mod. Pathol.*, 29(10): 1118–1142. doi: 10.1038/modpathol.2016.92
71. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 586.
72. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (2008) WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon: 439.
73. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20): 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
74. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P. et al. (2005) Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29: 1411–1421. doi: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73
75. Tsuyama N., Sakata S., Baba S. et al. (2017) BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation. *Blood*, 130(4): 489–500. doi: 10.1182/blood-2016-12-759621
76. Valera A., Colomo L., Martínez A. et al. (2013) ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements. *Mod. Pathol.*, 26: 1329–1337. doi: 10.1038/modpathol.2013.73
77. Visco C., Li Y., Xu-Monette Z.Y. et al. (2012) Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia*, 26: 2103–2113. <https://www.nature.com/articles/leu201283#abstract>
78. Wang W.G., Jiang X.N., Liu Z.B. et al. (2017) MYC Protein-positive diffuse large B-cell lymphoma features an activated B-cell receptor signal pathway. *Am. J. Surg. Pathol.*, 41(4): 541–549. doi: 10.1097/PAS.0000000000000799
79. Weniger M.A., Gesk S., Ehrlich S. et al. (2007) Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein. *Genes Chromosomes Cancer*, 46: 406–415. doi: 10.1002/gcc.20420
80. Wessendorf S., Barth T.F.E., Viardot A. et al. (2007) Further delineation of chromosomal consensus regions in primary mediastinal B-cell lymphomas: an analysis of 37 tumor samples using high-resolution genomic profiling (array-CGH) *Leukemia*, 21: 2463–2469. <https://www.nature.com/articles/2404919>
81. Wilson W.H., Pittaluga S., Nicolae A. et al. (2014) A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*, 124: 1563–1569. doi: 10.1182/blood-2014-03-564906
82. Wright G., Tan B., Rosenwald A. et al. (2003) A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *PNAS*, 100(17): 9991–9996. doi: 10.1073/pnas.1732008100
83. Xie Y., Pittaluga S., Jaffe E.S. (2015) The histological classification of diffuse large B-cell lymphomas. *Semin. Hematol.*, 52(2): 57–66. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.006
84. Ye Q., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. (2016) Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*, 7(3): 2401–2416. doi: 10.18632/oncotarget.6262
85. Young R.M., Shaffer A.L., Phelan J.D., Staudt L.M. (2015) B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin. Hematol.*, 52: 77–85. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.008
86. Zeng W., Fu K., Quintanilla-Fend L. et al. (2012) Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. *Am. J. Surg. Pathol.*, 36: 214–219. doi: 10.1097/PAS.0b013e318241f050
87. Zhang J., Grubor V., Love C.L. et al. (2013) Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *PNAS*, 110(4): 1398–1403. doi: 10.1073/pnas.1205299110

## Патогенетичні основи класифікації та діагностики лімфом з великих В-клітин. Повідомлення I: DLBCL NOS, PMBL, HGBL (огляд літератури)

О.М. Грабовий<sup>1</sup>, С.А. Антонюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ

<sup>2</sup>CSD Health Care, Київ

**Резюме.** В огляді літератури наведено сучасні дані про генетичні ушкодження і ознаки, які є основою діагностики дифузної великоклітинної В-клітинної лімфому неспецифікованої (DLBCL NOS), первинної медіастинальної (тимічної) лімфому (PMBL) і В-клітинних лімфом високого грейду (високоагресивних) (HGBL). Лімфому, що входить до групи зрілих новоутворень із великих В-клітин, характеризуються як загальними, так і специфічними властивостями, співвідношення яких і виступає як діагностичні критерії.

**Ключові слова:** лімфому з великих В-клітин; класифікація; діагностика.

## Pathogenetic basis for the classification and diagnosis of large B-cell lymphomas. Message I: DLBCL NOS, PMBL, HGBL (review)

A.N. Grabovoy<sup>1</sup>, S.A. Antonyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>CSD Health Care, Kyiv

**Summary.** The review focuses on current data on genetic lesions and traits that serve as the basis for the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL NOS), primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL). These lymphomas, which are included in the group of mature neoplasms from large B cells, are characterized by both general and specific properties, the ratio of which serves as diagnostic criteria.

**Key words:** large B-cell lymphomas; classification; diagnosis.

Адрес:

Грабовой Александр Николаевич  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
E-mail: angrabovoy@gmail.com

Correspondence:

Grabovoy Alexandr  
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: angrabovoy@gmail.com