Архив патологии
2023, т. 85, №4, с. 24-31
https://doi.org/10.17116/patol20238504124

Russian Journal of Archive of Patology =
Arkhiv patologii 2023, vol. 85, no 4, pp. 24-31
https://doi.org/10.17116/patol20238504124

# Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани

© Д.В. БАРАМ[1], З.П. АСАУЛЕНКО[2, 3], И.Н. СПИРИДОНОВ[3], Ю.А. КРИВОЛАПОВ[2]

[1]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;
[3]СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия

**РЕЗЮМЕ**

В статье рассматриваются изменения структуры классификации, критериев диагностики лимфоидных новообразований в 5-м издании Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (2022 г.). Представлены сведения, касающиеся новых нозологических форм, переименования и упразднения некоторых ранее существовавших. Подчеркнуты значение молекулярно-генетических исследований в выделении многих лимфом и необходимость применения этих исследований в повседневной клинической практике. Рассмотрены впервые внесенные в классификацию лимфоидные предопухолевые процессы и лимфоидные пролиферации.

***Ключевые слова:*** *классификация опухолей лимфоидной ткани, лейкоз, В-клеточные лимфомы, Т-клеточные лимфомы, лимфоидные пролиферации.*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**
Барам Д.В. — https://orcid.org/0009-0002-8727-5113
Асауленко З.П. — https://orcid.org/0000-0001-7062-065X
Спиридонов И.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4406-0825
Криволапов Ю.А. —https://orcid.org/0000-0002-9872-0326
**Автор, ответственный за переписку:** Барам Д.В. — e-mail: bdv150595@yandex.ru

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**
Барам Д.В., Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии*. 2023;85(4):24–31. https://doi.org/10.17116/patol20238504124

# WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5th edition): lymphoid tumors

© D.V. BARAM[1], Z.P. ASAULENKO[2, 3], I.N. SPIRIDONOV[3], YU.A. KRIVOLAPOV[2]

[1]Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia;
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;
[3]St. Petersburg City Hospital No 40, St. Petersburg, Russia

**ABSTRACT**

The paper discusses changes in the structure of the classification, criteria for the diagnosis of lymphoid neoplasms in the 5th edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (2022). Changes are presented regarding new nosological units, renaming and abolition of some previously existing ones. The importance of molecular genetic studies in the isolation of many lymphomas and the need to apply these studies in everyday clinical practice are emphasized. Lymphoid precancerous processes and lymphoid proliferations introduced into the Classification for the first time are considered.

***Keywords:*** *classification of lymphoid tissue tumors, leukemia, B-cell lymphomas, T-cell lymphomas, lymphoid proliferations.*

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
Baram D.V. — https://orcid.org/0009-0002-8727-5113
Asaulenko Z.P. —https://orcid.org/0000-0001-7062-065X
Spiridonov I.N. — https://orcid.org/0000-0003-4406-0825
Krivolapov Yu.A. — https://orcid.org/0000-0002-9872-0326
**Corresponding author:** Baram D.V. — e-mail: bdv150595@yandex.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Baram DV, Asaulenko ZP, Spiridonov IN, Krivolapov YuA. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5th edition): lymphoid tumors. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2023;85(4):24–31. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20238504124

Классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, впервые изданная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1976 г. (G. Mathe, H. Rapaport и соавт. «Гистологические и цитологические варианты опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей»), неоднократно пересматривалась с учетом появления новых данных об этиологии, гистогенезе, патогенезе, клинических проявлений новообразований. Новая редакция Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей основана на предыдущем издании, но включает структурные и содержательные обновления, отражающие новые научные разработки и клинические исследования. Как и предыдущие издания, 5-е издание Классификации ВОЗ (ВОЗ ГЕМ5) содержит клинические, эпидемиологические, этиологические, патогенетические, лабораторные, цитоморфологические, гистологические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики, а также информацию о клинике и прогнозе заболевания. В подготовке последней редакции Классификации ВОЗ (5-е изд., 2022 г.) приняли участие более 400 специалистов из ведущих медицинских центров и научно-исследовательских институтов мира [1].

Диагностика онкогематологических заболеваний основывается на использовании специализированных методов, которые как минимум должны включать гистологическое и иммуногистохимические исследования, иммунофенотипирование, флюоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и молекулярно-генетические исследования. Как и прежде, использование комплекса диагностических критериев направлено на определение прогноза, обеспечение подбора таргетной терапии.

В ВОЗ ГЕМ5 можно увидеть трансформацию ключевого диагностического подхода. Если ранее ведущим был клинико-морфологический принцип формирования диагноза, то основой предложенного подхода становится многоуровневая клиническая, морфологическая, гистогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика лейкоза/лимфомы.

Учитывая мультипараметрический подход к исследованию патологического процесса в лимфоидной ткани, врачу-патологу необходимо иметь достаточное количество биологического материала (ткани). В ВОЗ ГЕМ5 подчеркивается, что пункционная биопсия не считается оптимальной для первичной диагностики и следует предпринять все возможные попытки провести эксцизионную биопсию у пациентов с лимфаденопатией. Если это невозможно из-за тяжести состояния пациента или малодоступной локализации очага поражения, то необходимо выполнить многократные пункционные биопсии (в идеале с большим диаметром просвета пункционной иглы).

Структура и содержание ВОЗ ГЕМ5 предполагает возможную ограниченность диагностических ресурсов лаборатории. Критерии диагностики для каждого состояния сгруппированы в основные и желательные. В большинстве лабораторий основные критерии диагностики могут быть выполнены. В обстоятельствах, когда основные критерии технически невозможно применить в полном объеме, допустимо использование так называемого диагностического ярлыка. Он содержит название семейства нозологических форм (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), в которое входит патологический процесс, и уточнение «не классифицируется далее» (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, не классифицируется далее).

## Опухолеподобные поражения с преобладанием В- или Т-клеток

В ВОЗ ГЕМ5 впервые в разделе лимфоидных пролиферация появилась глава, посвященная неопухолевым заболеваниям, основная черта которых — преобладание В- или Т-лимфоцитов в тканевом субстрате. Их необходимо дифференцировать с лимфомами.

В группу заболеваний с преобладанием В-лимфоцитов вошли: реактивная пролиферация В-клеток, которая может имитировать лимфому, IgG4-ассоциированное заболевание, болезнь Кастлемана. Среди вариантов реактивной пролиферации В-клеток, которые могут быть вызваны инфекционными, лекарственными или аутоиммунными причинами, морфологически выделяют флоридную (цветущую) фолликулярную гиперплазию, прогрессивную трансформацию фолликулов, лимфомоподобное поражение женских половых путей, лимфаденит при инфекционном мононуклеозе, ВЭБ-положительную язву кожи и слизистых оболочек, индолентную В-лимфобластную пролиферацию.

Среди заболеваний с пролиферацией Т-клеток представлены: болезнь Кикучи—Фуджимото, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, индолентная Т-лимфобластная пролиферация.

## Опухоли из предшественников В-клеток

На основе современных молекулярно-генетических исследований опухолей из предшественников В-лимфоцитов были выделены 3 новые категории.

**В-лимфобластный лейкоз/лимфома с *ETV6::RUNX1-like***, не имеющий транслокации *ETV6::RUNX1*, но сходный по профилю экспрессии генов и иммунофенотипу с В-лимфобластным лейкозом/лимфомой с *ETV6::RUNX1* транслокацией [2]. Выявлено небольшое количество пациентов с лимфобластным лейкозом/лимфомой с *ETV6::RUNX1*-like, исход заболевания вариабелен [3].

**В-лимфобластный лейкоз/лимфома с *TCF3::HLF* транслокацией** — новообразование из В-лимфобластов с наличием транслокации между хромосомами 19 и 17. Наиболее часто иммунофенотипически наблюдается выраженная экспрессия CD19. Характеризуется неблагоприятным исходом и до недавнего времени считался неизлечимым, несмотря на интенсификацию терапии и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [4]. Интенсивная экспрессия CD19 на бластах может быть показанием к таргетной терапии anti-CD19-моноклональным антителом [5].

В-лимфобластные лейкозы/лимфомы с новыми генетическими драйверами, не признанные еще отдельными типами, объединены под названием «**В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими генетическими аномалиями**». Предполагаемые генетические перестройки связаны с генами *DUX4, MEF2D, ZNF384, PAX5alt, PAX5p.P80R, NUTM1, MYC*. Вид генетических мутаций частично влияет на прогноз. Имеют значение для прогноза и другие параметры: количество лейкоцитов, поражение центральной нервной системы, ранний ответ на терапию.

Диагноз **В-лимфобластный лейкоз/лимфома, неспецифического типа** следует использовать только в случаях отсутствия генетических аномалий после комплексного тестирования. Если полное тестирование на генетические

аномалии невозможно, диагноз может быть сформулирован как В-лимфобластный лейкоз/лимфома, не классифицируемый далее.

## Опухоли из зрелых В-лимфоцитов

В **хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме (ХЛЛ)** выделена клиническая **фаза акселерации**, свидетельствующая об агрессивном течении заболевания и начальных признаках трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. «**Гистологически агрессивный» ХЛЛ** характеризуется большим количеством крупных псевдофолликулов (величина превышает поле зрения при увеличении в 20 раз, размер поля зрения не уточняется), повышенной митотической (более 2,4 митоза на 1 псевдофолликул) и пролиферативной (Ki-67 более 40%) активностью в псевдофолликулах [6, 7].

Фаза акселерации подразумевает не только «гистологически агрессивный» ХЛЛ, но и **пролимфоцитарную прогрессию**, которая заменила В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Если общее количество пролимфоцитов (клетки среднего размера с базофильной цитоплазмой и выраженным ядрышком в ядре) превышает 15%, то можно говорить о пролимфоцитарной прогрессии, которая часто ассоциирована с аберрацией гена *TP53* [8, 9].

Волосатоклеточный лейкоз, вариант в ВОЗ ГЕМ5 исключен, так как этиопатогенез заболевания не связан с волосатоклеточным лейкозом, а его существование как отдельной нозологической единицы считается не доказанным. Вместо него выделена новая нозологическая форма — **селезеночная В-клеточная лимфома/лейкемия с заметными ядрышками**. Она объединяет все первичные селезеночные лимфомы, которые на основании имеющихся в настоящее время данных не могут быть разделены на клинически значимые состояния. Дескриптор «заметные ядрышки», который вынесен в название опухоли, нельзя считать удачным, поскольку «заметность ядрышек» — довольно субъективный признак.

Экстранодальная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками, нодальная лимфома маргинальной зоны и лимфома маргинальной зоны селезенки, педиатрическая нодальная лимфома маргинальной зоны появились как отдельные нозологические единицы в 4-м издании Классификации ВОЗ и сохранены в 5-м. Несмотря на общие гистологические и иммунофенотипические особенности, эти лимфомы имеют разную этиологию и отличаются генетическими аномалиями [10, 11].

Впервые выделена **первичная кожная лимфома маргинальной зоны**, поскольку она имеет отличительные клинико-морфологические особенности. В большинстве случаев были выявлены патогенные соматические мутации гена *FAS*, влияющие на «домен смерти» белка FAS/CD95, регулирующего апоптоз. Прогноз заболевания благоприятный: 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет более 98% [12].

Согласно классификации ВОЗ 2017 г., в **фолликулярной лимфоме (ФЛ)** выделяют 3 степени (градации, Gr) в зависимости от количества центробластов в опухолевой ткани. Цитологические типы (Gr) 1 и 2 характеризуются обнаружением центробластов числом до 15 на одном поле зрения микроскопа при увеличении в 400 раз при счете в 10 последовательных полях зрения, выбранных случайно. Площадь одного поля зрения при увеличении в 400 раз указана точно — 0,159 мм$^2$. Третий цитологический тип подразделяется на Gr 3A (с присутствием центроцитов) и Gr 3B (фолликулоподобные/нодулярные структуры, сформированные солидными полями центробластов).

В ВОЗ ГЕМ5 была принята для фолликулярных лимфом новая классификационная схема, которая включает 4 подтипа: классическую ФЛ (ранее ФЛ Gr 1-2 и Gr 3A), ФЛ с необычными цитологическими признаками, ФЛ с преимущественно диффузным типом роста и фолликулярную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ранее ФЛ Gr 3B).

Многие исследования не выявили статистически значимой разницы в выборе тактики лечения и клинических исходах у пациентов с Gr 1-2, Gr 3A. По этой причине и из-за плохой воспроизводимости результатов подсчета центроцитов и центробластов в срезах опухолевой ткани было принято решение объединить Gr 1-2 и Gr 3A с фолликулярным характером роста в **классическую фолликулярную лимфому** [13].

**Фолликулярная лимфома с необычными цитологическими признаками** морфологически представлена нодулярными пролифератами из клеток среднего размера с незрелым или бластоидным хроматином. Редкие варианты характеризуются клетками крупного размера с расщепленными/неправильными ядрами («крупными центроцитами») [14]. Этот вариант ФЛ связан с высоким индексом пролиферативной активности Ki-67, экспрессией MUM1 в большей части клеток, низкой частотой выявления перестройки гена *BCL-2*. До сих пор неизвестно, как ФЛ с необычными цитологическими признаками отличается по параметрам выживаемости от таковой у пациентов с классической ФЛ [15].

В отдельный тип выделена **фолликулярная лимфома с преимущественно диффузным паттерном (характером роста)**, отсутствием транслокации гена *BCL-2* и экспрессией опухолевыми клетками CD23 [16]. Диффузный паттерн подтверждается отсутствием фолликулярных дендритных клеток (CD21, CD23, CD35 и др.) в опухолевой ткани. Описаны случаи с остатками сети фолликулярных дендритных клеток в так называемых микрофолликулах. При молекулярно-генетическом исследовании обнаруживают мутацию *STAT6* (возможно использование суррогатного иммуногистохимического маркера) [16]. Большинство пациентов имеют благоприятный прогноз.

**Фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома**, соответствующая ФЛ Gr 3B в предыдущем издании, имеет тесную клиническую и биологическую связь с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [17]. Этот вариант характеризуется наличием фолликулярного паттерна с фолликулами, состоящими из сплошных полей центробластов и отсутствием центроцитов. Транслокация *BCL-2* встречается редко. Этот вариант ФЛ может быть диагностирован только на материале эксцизионной биопсии, а не пункционной.

Впервые в Классификации ВОЗ лимфоидной ткани обсуждены диагностические критерии и спектр проявлений **трансформаций индолентных В-клеточных лимфом** в агрессивные формы. Трансформированная агрессивная форма лимфомы имеет ту же линейную принадлежность и клонально родственна индолентной В-клеточной лимфоме. При подозрении на трансформацию необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование. Для трансформации Рихтера важно установить клональную связь между агрессивной лимфомой и первичной лимфомой низкой гистологической степени злокачественности, поскольку

прогнозы для клонально связанных лимфом и для клонально неродственных лимфом различаются. Формулировка морфологического диагноза должна содержать название агрессивной лимфомы с обязательным добавлением термина «трансформированная» из соответствующей индолетной формы, если доказана клональная родственность клеток этих опухолей.

В 4-м издании ВОЗ Классификации формально была выделена новая нозологическая форма, критерии диагностики которой были не определены — **медиастинальная лимфома серой зоны**, характеризующаяся клиническим, морфологическим, иммунофенотипическим сходством с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина. Гистологически выделяют 2 варианта: с морфологией, подобной классической лимфоме Ходжкина, и морфологией, подобной первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфоме. Первый вариант характеризуется сливным ростом плеоморфных клеток на фоне плотного фиброза, вариабельно обильного реактивно-воспалительного микроокружения и интенсивной экспрессией CD20, Pax-5, одного дополнительного В-клеточного маркера (CD19, CD79a, BOB1, OCT2), различной степенью интенсивности CD30. Второй вариант представлен пластами опухолевых клеток от среднего до крупного размера с вариабельно плотной фиброзной стромой и интенсивной экспрессией CD15, CD30, частичной или полной потерей фенотипа В-клеток.

Временная категория Беркитт-подобная лимфома с аберрацией 11q заменена на **В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с аберрацией 11q**. Она представляет агрессивную зрелую В-клеточную лимфому с морфологией, сходной с лимфомой Беркитта. Определяющим генетическим событием считается сложная аберрация длинного плеча 11-й хромосомы при отсутствии транслокации *MYC*. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с лимфомой Беркитта, лимфомой высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC* и *BCL2* [18].

Впервые в отдельную нозологическую форму выделена **первичная крупноклеточная В-клеточная лимфома иммунопривилегированных зон** в центральной нервной системе, глазах, яичках у иммунокомпетентных пациентов. Из этой категории исключены лимфомы, возникающие в твердой мозговой оболочке и сосудистой оболочке, вторичные поражения при лимфомах других первичных локализаций и лимфомы, возникающие в условиях иммунодефицита/дисрегуляции. Лечение и прогноз очень сильно зависят от распространенности заболевания. Как правило, выживаемость пациентов низкая [19].

**Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома/В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками *MYC* и *BCL2*** включает 3 подтипа: с перестройками *MYC* и *BCL2* без перестройки *BCL6*, с перестройками *MYC*, *BCL2* и *BCL6*, с перестройками *MYC* и *BCL2* (с/без перестройки *BCL6*) и экспрессией TdT. Реципрокная транслокация *MYC::BCL6* заслуживает тщательного изучения в тех случаях, которые ранее были обозначены как triple-hit [20]. Однако наблюдения с перестройками *MYC* и *BCL6* без реаранжировки *BCL2* малочисленны и влияние их на клиническое течение заболевания остается неопределенным, поэтому в ВОЗ ГЕМ5 нозологическая форма с транслокацией *MYC::BCL6* исключена.

## Плазмоклеточные новообразования и другие заболевания с парапротеинемией

Среди плазмоклеточных новообразований по сравнению с 4-м изданием появились новые формы: моноклональная гаммапатия почечного значения (MGRS), TEMPI (условный объект в 4-м издании) и синдром AESOP. Плазмоклеточные дискразии IgM (болезнь холодовых агглютининов, моноклональная гаммапатия неясного генеза) и не-IgM-фенотипов (моноклональная гаммапатия неясного генеза, моноклональная гаммапатия почечного значения) сгруппированы как моноклональные гаммапатии, а заболевания с аномальными отложениями моноклонального иммуноглобулина сгруппированы вместе.

**Моноклональная гаммапатия почечного значения (MGRS)** представляет собой новообразование из плазматических клеток или В-клеток, секретирующих моноклональный иммуноглобулин или его фрагмент, что приводит к повреждению почек. Для диагностики требуется сочетание клинических проявлений заболевания (подтвержденное инструментальное и лабораторное повреждение почек), характеристика парапротеинов, доказанное клональное происхождение клеток, продуцирующих парапротеины. Лечение основано на комбинации различных химиотерапевтических агентов, направленных на сохранение функции почек и предотвращение рецидива после трансплантации почки [21].

Среди парапротеинемических гемобластозов в отдельную нозологическую форму выделена **болезнь холодовых агглютининов**. Она не прогрессирует в индолентную лимфому, частота трансформации в агрессивную лимфому низкая (менее 5%) [22].

В ВОЗ ГЕМ5 выделен **иммуноглобулин-ассоциированный амилоидоз** (AL-амилоидоз). Окрашивание конго красным и флюоресцентная микроскопия остаются чувствительными способами обнаружения амилоида [23]. Современный метод диагностики амилоидоза, достигающий 100% чувствительности и специфичности, основывается на лазерной микродиссекции депозитов в биоптате с последующим масс-спектрометрическим анализом [24]. Не обнаружена ни одна патогномоничная мутация для AL-амилоидоза.

**Синдром TEMPI** (назван по основным клиническим проявлениям: телеангиэктазии, эритроцитоз, моноклональная гаммапатия, перинефральное скопление жидкости и интрапульмональные шунты), который был введен предварительно, подтвержден как подтип новообразования из плазматических клеток и ассоциирован с паранеопластическим синдромом. В качестве подтипа плазмоклеточных новообразований был добавлен **синдром AESOP** («лимфаденопатия и обширное пятно на коже при плазмоцитоме») как проявление солитарной плазмоцитомы. У пациентов с синдром AESOP появляются медленно растущие красные, коричневые или фиолетовые пятна на коже с видимыми кровеносными сосудами (чаще на коже грудной стенки). Повреждения кожи различаются по размеру [25]. Полинейропатия и лимфаденопатия бывают одно- или двусторонними.

Раздел иммунодефицит-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний заменен на **лимфоидные пролиферации и лимфомы, связанные с иммунодефицитом или иммунной дисрегуляцией**.

Современная классификация использует трехкомпонентную структуру диагноза лимфоидных пролиферациий и лимфом, связанных с иммунодефицитом или иммунной дисрегуляцией: морфологическая характеристика, вирусная ассоциация и причина, вызывающая иммунодефицит. Например, фолликулярная гиперплазия, ВЭБ+, на фоне ВИЧ-инфекции или первичная лимфома серозных полостей, ВГЧ-8+, ВЭБ+, на фоне ВИЧ-инфекции.

**Полиморфно-клеточное лимфопролиферативное заболевание, возникающее при иммунодефиците или иммунной дисрегуляциии**, заменило посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания. Заболевание характеризуется пролиферацией В-клеток, нередко индуцированной ВЭБ. Чаще встречается при ВИЧ-инфекции, чем при других иммунодефицитах. В отличие от неходжкинских лимфом полиморфно-клеточное лимфопролиферативное заболевание представляет собой поликлональную пролиферацию, доказанную молекулярно-генетическими методами, с отсутствием или единичными мутациями в геноме (онкогенов, генов-супрессоров). Полиморфно-клеточное лимфопролиферативное заболевание может трансформироваться в лимфому высокой гистологической степени злокачественности. Появление поломок в генах *C-MYC, BCL-2, BCL-6, p53, RAS* исследователи относят к ранним индикаторам злокачественной трансформации.

Поскольку первичные иммунодефициты были переименованы Международным союзом иммунологических обществ во «врожденные ошибки иммунитета», то и лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с этими состояниями, были названы **лимфоидными пролиферациями и лимфомами, связанными с врожденной ошибкой иммунитета.**

## Опухоли из предшественников Т-клеток

До сих пор не определено, как дифференцировать NK-лимфобластный лейкоз/лимфому и Т-лимфобластный лейкоз/лимфому, имеющих сходную морфологию, иммунофенотип и молекулярно-генетические аномалии. Поэтому в этой редакции классификации NK-лимфобластный лейкоз/лимфома был исключен и существование этого заболевания остается под вопросом.

## Опухоли из зрелых Т-клеток

Заметные изменения были внесены в терминологию, связанную с пролиферацией NK-клеток. Хроническое NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание переименовано в «**NK-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов**», который характеризуется клональными или олигоклональными мутациями [26].

В ВОЗ ГЕМ5 **кожные периферические Т-клеточные лимфомы, редкие подтипы** теперь перечислены как отдельные нозологические формы. В классификацию введена **первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома,** БДУ, которая представляет собой плохо охарактеризованную группу Т-клеточных лимфом и не соответствует критериям какой-либо конкретно определенной первичной кожной Т-клеточной лимфомы (т.е. это диагноз исключения) [27].

В группе кишечных Т- и NK-клеточных лимфоидных пролиферациий и лимфом по сравнению с предыдущим изданием **индолентная Т-клеточная лимфопролиферативная болезнь желудочно-кишечного тракта** изменена на **индолентную Т-клеточную лимфому желудочно-кишечного тракта**. Замена менее агрессивного определения «лимфопролиферативное заболевание» на «лимфома» оправдана из-за склонности процесса к диссеминации. В то время как «индолентный» по-прежнему указывает на затяжное клиническое течение [28, 29]. **Лимфоматоидная гастропатия,** или **энтеропатия NK-клеток**, описанная более 10 лет назад, не была включена в классификацию лимфом, поскольку считалось, что это реактивное поражение, имитирующее злокачественное новообразование. Недавние исследования показали, что при этом заболевании часты различные онкогенные мутации, особенно в гене *JAK3*, подтверждающие неопластическую природу патологического процесса [30]. Новая нозологическая форма **индолентное NK-клеточное лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта** характеризуется доброкачественным клиническим течением, спонтанной регрессией поражений и отсутствием перехода в более агрессивную форму заболевания [30, 31].

**Нодальные лимфомы из фолликулярных Т-хелперов** объединяют 3 типа новообразований, сходных по клиническим, иммунофенотипическим и генетическим характеристикам. Опухолевые Т-клетки демонстрируют спектр связанных с Т-хелперами иммунофенотипических маркеров: PD1, ICOS, CXCL13, CD10, BCL6, CXCR5, SAP, c-MAF и CD200.

Ангиоиммунобластный тип, ранее обозначаемый как ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, характеризуется тремя паттернами. Первый паттерн имитирует реактивную фолликулярную гиперплазию с наличием в корковом слое гиперплазированных В-клеточных фолликулов, большими центрами размножения и нечеткой мантией. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживают неопластические Т-клетки (PD-1, ICOS, BCL6, CXCL13, CD10) в межфолликулярных областях. Второй паттерн представлен заметным межфолликулярным полиморфным пролифератом из Т-клеток, который стирает нормальную архитектуру лимфоидной ткани. Третий паттерн характеризуется полным стиранием нормальной архитектуры лимфоидной ткани и в ряде случаев гиперплазированной сетью из фолликулярных дендритных клеток.

Фолликулярный тип, ранее известный как фолликулярная Т-клеточная лимфома, не имеет пролиферацию посткапиллярных венул и фолликулярных дендритных клеток. Фолликулярный тип характеризуется частичным или полным стиранием рисунка лимфоидной ткани за счет нодулярной/фолликулярной пролиферации монотонных лимфоидных клеток среднего размера с амфофильной развитой цитоплазмой и ядрами округлой/неправильной формы. Выделяют 2 типа опухолевого роста. Первый тип имитирует ФЛ, в котором неопластические Т-клетки образуют четко очерченные узлы, окруженные узкой мантией [32]. Вариант, имитирующий прогрессирующую трансформацию зародышевых центров, характеризуется крупными узлами правильной или неправильной формы из неопластических Т-клеток, смешанных с мелкими зрелыми лимфоцитами мантии (IgD- позитивные В-лимфоциты) [33].

Третий тип, нодальная лимфома из фолликулярных Т-хелперов, БДУ, представляет менее изученную лимфому, которая также обнаруживает фенотип Т-хелперов. Характеризуется нарушением нормальной гистоархитектоники лимфатического узла за счет диффузного, относительно богатого опухолевыми клетками пролиферата из лимфоидных клеток среднего и крупного размера. В отличие от ангио-

иммунобластного типа в этом варианте отсутствуют выраженный полиморфный инфильтрат, гиперплазия посткапиллярных венул и фолликулярных дендритных клеток.

Впервые выделена **ВЭБ-позитивная Т- и NK-клеточная лимфома,** которая наиболее часто встречается у пациентов пожилого возраста в Восточной Азии. В большинстве случаев наблюдается латентный характер ВЭБ типа 2 с экспрессией EBNA1, LMP1, LMP2A и отсутствием EBNA2, хотя на практике экспрессия белка LMP1 часто не обнаруживается [34, 35]. Иммунофенотипически лимфома относится к Т-клеткам, меньшая часть — к линии из NK-клеток. Медиана общей выживаемости 2,5—8,0 мес [36].

Название «хроническая активная ВЭБ-инфекция» было изменено на «**системное хроническое активное ВЭБ-заболевание**», поскольку это состояние характеризуется неблагоприятным исходом.

В раздел гистиоцитарно- и дендритно-клеточных новообразований включена опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток. В этом разделе появились описания трех новых патологических процессов. **Пролиферация зрелых плазмоцитоидных дендритных клеток**, ассоциированная с миелоидным новообразованием, согласно определению, характеризуется клональной пролиферацией плазмоцитоидных дендритных клеток. Наиболее часто патологическое состояние связано с хроническим миеломоноцитарным лейкозом или острым миелоидным лейкозом [37]. Это состояние коррелирует с неблагоприятными исходами ассоциированных миелоидных новообразований в большинстве исследований. Включение в классификацию **болезни Розаи—Дорфмана** обусловлено высокой частотой мутаций в пути MAPK, нарушение активации которого ведет к неопластической трансформации. **ALK-положительный гистиоцитоз** — гистиоцитарное новообразование без выраженной цитологической атипии с транслокацией гена *ALK* (чаще всего *KIF5B::ALK*). Таргетная терапия ингибиторами ALK обеспечивает стойкий клинико-лабораторный ответ [38].

Саркома из фолликулярных дендритных клеток и фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток помещены в новый раздел «опухоли из стромы лимфоидной ткани», поскольку было доказано, что фолликулярные дендритные клетки биологически близки к фибробластоподобным [39]. В раздел включены опухоли из стромы лимфоидной ткани, характерные для лимфатических узлов (интранодальная палисадная миофибробластома) и селезенки (литорально-клеточная ангиома, гамартома селезенки и склерозирующая ангиоматоидная узловая трансформация).

Воспалительная псевдоопухолеподобная фолликулярная/фибробластная дендритно-клеточная саркома переименована в **ВЭБ+ воспалительную фолликулярную дендритно-клеточную саркому**, имеющую лучший исход в отличие от саркомы из фолликулярных дендритных клеток.

Впервые в классификации рассмотрены наследственные опухолевые синдромы, связанные с повышенным риском гематолимфоидных новообразований: анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума и RASопатии. Общим для этих синдромов считается моногенное наследование.

Отсутствие таксономической структуры, которой отличалась Кильская классификация, позволяет считать ВОЗ ГЕМ5 перечнем заболеваний. Когда нозологический диагноз по какой-либо причине невозможен (биопсия малого объема, ограниченная панель иммуногистохимических маркеров, недоступность молекулярно-генетических тестов), отнести опухоль к более общей таксономической группе нельзя. Классификация учитывает такие ситуации, предлагая использовать основные и желательные критерии диагностики. Впервые в классификации ВОЗ появились неопухолевые процессы, что расширяет возможности дифференциальной диагностики.

Результатом трудоемкой работы многих авторов и редакторов стала расширенная, структурированная и современная классификация, основанная на молекулярно-биологических данных опухолей лимфоидной ткани. Несмотря на неизбежные критические замечания, ВОЗ ГЕМ5 2022 г. подробно отражает биологическое и клиническое многообразие лимфоидных опухолей и выделяет перспективные направления для дальнейших исследований.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid tumours*. WHO classification of tumours series. 5th ed. Vol. 11. France, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63
2. Zaliova M, Kotrova M, Bresolin S, Stuchly J, Stary J, Hrusak O, Te Kronnie G, Trka J, Zuna J, Vaskova M. ETV6/RUNX1-like acute lymphoblastic leukemia: a novel B-cell precursor leukemia subtype associated with the CD27/CD44 immunophenotype. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017;56(8):608-616. https://doi.org/10.1002/gcc.22464
3. Jeha S, Choi J, Roberts KG, Pei D, Coustan-Smith E, Inaba H, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Gruber TA, Raimondi SC, et al. Clinical significance of novel subtypes of acute lymphoblastic leukemia in the context of minimal residual disease-directed therapy. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(4):326-337. https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0229
4. Fischer U, Forster M, Rinaldi A, Risch T, Sungalee S, Warnatz HJ, Bornhauser B, Gombert M, Kratsch C, Stütz AM, et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet.* 2015;47(9):1020-1029. https://doi.org/10.1038/ng.3362
5. Mouttet B, Vinti L, Ancliff P, Bodmer N, Brethon B, Cario G, Chen-Santel C, Elitzur S, Hazar V, Kunz J, et al. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019;104(6):244-247. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.210104
6. Caligaris-Cappio F, Ghia P. Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease? *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4497-4503. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4393
7. Giné E, Martinez A, Villamor N, López-Guillermo A, Camos M, Martinez D, Esteve J, Calvo X, Muntañola A, Abrisqueta P, et al. Expanded and highly active proliferation centers identify a histological subtype of chronic lymphocytic leukemia («accelerated» chronic lymphocytic leukemia) with aggressive clinical behavior. *Haematologica.* 2010;95(9):1526-1533. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.022277

8. Enno A, Catovsky D, O'Brien M, Cherchi M, Kumaran TO, Galton DA. 'Prolymphocytoid' transformation of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1979;41(1):9-18. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1979.tb03676.x
9. Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. II. Patterns of evolution of 'prolymphocytoid' transformation. *Br J Haematol*. 1986;64(1):77-86. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1986.tb07575.x
10. van den Brand M, Rijntjes J, Hebeda KM, Menting L, Bregitha CV, Stevens WB, van der Velden WJ, Tops BB, van Krieken JH, Groenen PJ. Recurrent mutations in genes involved in nuclear factor-ϰB signalling in nodal marginal zone lymphoma-diagnostic and therapeutic implications. *Histopathology*. 2017;70(2):174-184. https://doi.org/10.1111/his.13015
11. Bonfiglio F, Bruscaggin A, Guidetti F, Terzi di Bergamo L, Faderl M, Spina V, Condoluci A, Bonomini L, Forestieri G, Koch R, et al. Genetic and phenotypic attributes of splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2022;139(5):732-747. https://doi.org/10.1182/blood.2021012386
12. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268
13. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lemonnier F, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-2824. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01073
14. Busquets O, Ettcheto M, Pallàs M, Beas-Zarate C, Verdaguer E, Auladell C, Folch J, Camins A. Long-term exposition to a high fat diet favors the appearance of β-amyloid depositions in the brain of C57BL/6J mice. A potential model of sporadic Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*. 2017;162:38-45. https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.11.002
15. Laurent C, Adélaïde J, Guille A, Tesson B, Gat E, Evrard S, Escudié F, Syrykh C, Canioni D, Fabiani B, et al.; Lymphoma Study Association (LYSA). High-grade follicular lymphomas exhibit clinicopathologic, cytogenetic, and molecular diversity extending beyond grades 3A and 3B. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(10):1324-1336. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001726
16. Nann D, Ramis-Zaldivar JE, Müller I, Gonzalez-Farre B, Schmidt J, Egan C, Salmeron-Villalobos J, Clot G, Mattern S, Otto F, et al. Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease. *Blood Adv*. 2020;4(22):5652-5665. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002944
17. Koch K, Richter J, Hanel C, Huttmann A, Duhrsen U, Klapper W. Follicular lymphoma grade 3B and diffuse large B-cell lymphoma present a histopathological and molecular continuum lacking features of progression/ transformation. *Haematologica*. 2022;107(9):2144-2153. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279351
18. Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, Kreuz M, Kohler CW, Richter J, Pienkowska-Grela B, Adam P, Burkhardt B, Claviez A, et al.; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphoma Network Project; Berlin-Frankfurt-Münster Non-Hodgkin Lymphoma Group. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood*. 2014;123(8):1187-1198. https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-507996
19. Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma [published correction appears in Br J Haematol. 2018;181(5):712]. *Br J Haematol*. 2016;173(5):680-692. https://doi.org/10.1111/bjh.14025
20. Johnson SM, Umakanthan JM, Yuan J, Fedoriw Y, Bociek RG, Kaiser-Rogers K, Sanmann JN, Montgomery ND. Lymphomas with pseudo-double-hit BCL6-MYC translocations due to t(3;8)(q27;q24) are associated with a germinal center immunophenotype, extranodal involvement, and frequent BCL2 translocations. *Hum Pathol*. 2018;80:192-200. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.06.006
21. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583-3590. https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-495929
22. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Öztürk B, Fryzek JP, Arias JM, Röth A, Berentsen S. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv*. 2019;3(20):2980-2985. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000476
23. Marcus A, Sadimin E, Richardson M, Goodell L, Fyfe B. Fluorescence microscopy is superior to polarized microscopy for detecting amyloid deposits in Congo red-stained trephine bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(4):590-593. https://doi.org/10.1309/AJCP6HZI5DDQTCRM
24. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114(24):4957-4959. https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230722
25. Farooq U, Choudhary S, McLeod MP, Torchia D, Rongioletti F, Romanelli P. Adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma (AESOP) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(11):25-27.
26. Tang YT, Wang D, Luo H, Xiao M, Zhou HS, Liu D, Ling SP, Wang N, Hu XL, Luo Y, et al. Aggressive NK-cell leukemia: clinical subtypes, molecular features, and treatment outcomes. *Blood Cancer J*. 2017;7(12):660. https://doi.org/10.1038/s41408-017-0021-z
27. Kempf W, Mitteldorf C, Battistella M, Willemze R, Cerroni L, Santucci M, Geissinger E, Jansen P, Vermeer MH, Marschalko M, et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: results of a multicentre European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) cutaneous lymphoma taskforce study on the clinico-pathological and prognostic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):658-668. https://doi.org/10.1111/jdv.16969
28. Perry AM, Bailey NG, Bonnett M, Jaffe ES, Chan WC. Disease progression in a patient with indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(1):102-107. https://doi.org/10.1177/1066896918785985
29. Soderquist CR, Patel N, Murty VV, Betman S, Aggarwal N, Young KH, Xerri L, Leeman-Neill R, Lewis SK, Green PH, et al. Genetic and phenotypic characterization of indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. *Haematologica*. 2020;105(7):1895-1906. https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230961
30. Xiao W, Gupta GK, Yao J, Jang YJ, Xi L, Baik J, Sigler A, Kumar A, Moskowitz AJ, Arcila ME, et al. Recurrent somatic JAK3 mutations in NK-cell enteropathy. *Blood*. 2019;134(12):986-991. https://doi.org/10.1182/blood.2019001443
31. Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL, Wilson WH, Ferry JA, Jaffe ES. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood*. 2011;117(5):1447-1452. https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302737
32. de Leval L, Savilo E, Longtine J, Ferry JA, Harris NL. Peripheral T-cell lymphoma with follicular involvement and a CD4+/bcl-6+ phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):395-400. https://doi.org/10.1097/00000478-200103000-00015
33. Huang Y, Moreau A, Dupuis J, Streubel B, Petit B, Le Gouill S, Martin-Garcia N, Copie-Bergman C, Gaillard F, Qubaja M, et al.

Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(5):682-690. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181971591

34. Takahashi E, Asano N, Li C, Tanaka T, Shimada K, Shimada S, Yoshino T, Kojima M, Hara K, Eimoto T, et al. Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinicopathological study of six cases. *Histopathology*. 2008;52(5):585-596. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.02997.x
35. Wai CMM, Chen S, Phyu T, Fan S, Leong SM, Zheng W, Low LCY, Choo SN, Lee CK, Chung TH, et al. Immune pathway up-regulation and lower genomic instability distinguish EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma from ENKTL and PTCL-NOS. *Haematologica*. 2022;107(8):1864-1879. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280003
36. Ha SY, Sung J, Ju H, Karube K, Kim SJ, Kim WS, Seto M, Ko YH. Epstein-Barr virus-positive nodal peripheral T cell lymphomas: clinicopathologic and gene expression profiling study. *Pathol Res Pract*. 2013;209(7):448-454. https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.04.013
37. Xiao W, Chan A, Waarts MR, Mishra T, Liu Y, Cai SF, Yao J, Gao Q, Bowman RL, Koche RP, et al. Plasmacytoid dendritic cell expansion defines a distinct subset of RUNX1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137(10):1377-1391. https://doi.org/10.1182/blood.2020007897
38. Chang KTE, Tay AZE, Kuick CH, Chen H, Algar E, Taubenheim N, Campbell J, Mechinaud F, Campbell M, Super L, et al. ALK-positive histiocytosis: an expanded clinicopathologic spectrum and frequent presence of KIF5B-ALK fusion. *Mod Pathol*. 2019;32(5):598-608. https://doi.org/10.1038/s41379-018-0168-6
39. van Nierop K, de Groot C. Human follicular dendritic cells: function, origin and development. *Semin Immunol*. 2002;14(4):251-257. https://doi.org/10.1016/s1044-5323(02)00057-x

Поступила 24.03.2023
Received 24.03.2023
Принята в печать 19.04.2023
Accepted 19.04.2023