

Д.Ф. Глузман  
Л.М. Склярченко  
Т.С. Ивановская  
С.В. Коваль  
Н.И. Украинская  
А.С. Полищук  
М.С. Швыдка  
М.П. Завелевич

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина

## НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ (ПЕРЕСМОТР 2016 г.)

*Пересмотренная в 2016 г. классификация Всемирной организации здравоохранения В-клеточных лимфоидных новообразований, способствующая установлению уточненного диагноза на ранних стадиях заболевания, включает иммуноцитохимические и молекулярно-генетические критерии выделения многочисленных форм лимфом. Внесенные в классификацию изменения служат ключом для выбора стратегии терапии, направленной на клетки-мишени.*

**Ключевые слова:** классификация  
ВОЗ, В-клеточные лимфоидные  
новообразования.

Гетерогенная группа неходжкинских лимфом (НХЛ) представлена разными типами опухолей, возникающих из клеток лимфоидной ткани. С учетом клинко-патологических проявлений различают новообразования с преимущественным поражением лимфатических узлов (ЛУ) разной локализации, первично экстранодальные и диссеминированные, или лейкоэмические.

НХЛ диагностируют на основе гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) изучения биоптатов ЛУ или экстранодальных очагов поражения. Ранее широко применявшаяся классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. [1] основывалась на принципе морфоиммунологических сопоставлений, в соответствии с которым лимфомы подразделялись на опухоли из клеток-предшественников и новообразования из периферических (зрелых) иммунокомпетентных клеток.

В новой классификации ВОЗ (пересмотр 2016 г.) [2] приведены диагностические критерии для выделения отдельных нозологических форм В-клеточных новообразований лимфоидной ткани, составляющих более 90% всех НХЛ, с учетом молекулярно-генетических признаков трансформированных клеток и принципов индивидуализированной таргетной терапии (таблица).

**Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ).** Особое внимание в новой классификации уделено уточнению природы клеток при ХЛЛ и ЛМЛ, представленных в качестве единой нозологической формы. Основанием для этого послужила идентичность их цитоморфологических признаков и гистопатологических проявлений, иммунофенотипа и результатов молекулярно-генетического анализа. Диагностические критерии ХЛЛ, являющегося наиболее частой формой лейкозов (30%), включают инфильтрацию костного мозга (КМ) клональной популяцией В-клеток с абсолютным количеством лимфоцитов в перифери-

ческой крови (ПК)  $> 5 \cdot 10^9/\text{л}$ . При отсутствии монотипных лимфоцитов в ПК и КМ устанавливается диагноз ЛМЛ.

При ЛМЛ выявление в гистологических срезах крупных зародышевых центров с высокой пролиферативной активностью ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. При данной нозологической форме не выявлено мутаций, играющих решающую роль в верификации диагноза. В то же время определено достаточно большое количество мутаций, выявляемых у больных ХЛЛ/ЛМЛ с относительно низкой частотой. Некоторые из них, такие как мутации генов *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* и *BIRC3*, представляют интерес в клиническом плане, указывая на неблагоприятный прогноз или будучи мишенями для таргетной терапии [2].

**Моноклональный В-лимфоцитоз (МВЛ).** В последнее время внимание исследователей сосредоточено на изучении МВЛ, определяющегося у пациентов при отсутствии гиперплазии ЛУ и селезенки. МВЛ диагностируют у 12% здоровых людей [3]. В настоящее время известно, что МВЛ практически всегда предшествует развитию ХЛЛ. В новой классификации ВОЗ (2016 г.) подчеркивается необходимость дифференциации МВЛ с количеством моноклональных В-лимфоцитов  $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  от имеющего существенные отличия от ХЛЛ МВЛ с высоким содержанием подобных клеток. В соответствии с новой схемой распознается и несвязанный с ХЛЛ тип МВЛ, который в некоторых случаях тесно ассоциирован с ЛМЗ селезенки [4].

**В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.** Характеризуется наличием спленомегалии при отсутствии увеличения ЛУ. При В-клеточном пролимфоцитарном лейкозе лейкоэмические клетки, представленные пролимфоцитами, выявляют в ПК, КМ и селезенке. Диагностическое значение имеет наличие активности тартратрезистентной кислой фосфатазы, определяемой при цитохимическом исследовании.

Таблица  
Новообразования из зрелых В-лимфоцитов в пересмотренной классификации ВОЗ (2016)

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
Моноклональный В-лимфоцитоз*
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Лимфома маргинальной зоны селезенки
Волосатоклеточный лейкоз
<i>В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки неклассифицируемая</i>
<i>Диффузная лимфома красной пульпы селезенки из малых В-лимфоцитов</i>
<i>Волосатоклеточный лейкоз-вариант</i>
Лимфоплазмочитарная лимфома
Макроглобулинемия Вальденстрема
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения, IgM*
Болезнь $\mu$ -тяжелых цепей
Болезнь $\gamma$ -тяжелых цепей
Болезнь $\alpha$ -тяжелых цепей
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения, IgG/A*
Плазмоклеточная миелома
Солитарная плазмочитома кости
Внекостная плазмочитома
Болезни, связанные с отложением в тканях моноклонального иммуноглобулина*
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки
Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла
<i>Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста</i>
Фолликулярная лимфома
Фолликулярное новообразование <i>in situ</i> *
Фолликулярная лимфома дуоденального типа*
Фолликулярная лимфома детского типа*
<i>В-крупноклеточная лимфома с перестройкой IRF4</i>
Первичная лимфома кожи из клеток центров фолликулов
Лимфома из клеток мантии
Неоплазия из клеток мантии <i>in situ</i>
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неуточненная
Тип из В-клеток зародышевого центра*
Тип из активированных В-клеток*
ДВККЛ, богатая Т-клетками/гистiocитами
Первичная ДВККЛ центральной нервной системы
Первичная ДВККЛ кожи, тип нижних конечностей
ВЭБ* (вирус Эпштейна – Барр-положительная) ДВККЛ, неуточненная*
<i>ВЭБ* язва слизистых оболочек/кожи*</i>
ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
Лимфоматоидный гранулематоз
Первичная В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса)
Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
ALK <sup>+</sup> В-крупноклеточная лимфома
Плазмобластная лимфома
Первичная лимфома экссудатов
<i>HNV8*</i> ДВККЛ, неуточненная*
Лимфома Беркитта
<i>Беркиттоподобная лимфома с абберацией 11q*</i>
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с перестройкой генов <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i> *
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неуточненная*
В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина

Примечания: курсивом выделены предварительные нозологические формы.

\*Изменения по сравнению с классификацией ВОЗ 2008 г.

У 50% больных отмечается клональная перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (Ig), делеция 17p в сочетании с мутациями *TP53*, определяющие относительную резистентность к терапии, в 27% случаях — делеция 13q4.

**Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ).** Собираемый термин, включающий ЛМЗ селезенки, ЛМЗ

ЛУ и экстранодальную ЛМЗ, ассоциированную с лимфоидной тканью слизистой оболочки (МАЛТ-лимфому). Критерии диагностики ЛМЗ, по сравнению с предыдущей классификацией ВОЗ (2008), не претерпели существенных изменений.

**Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ).** Отличительные признаки заболевания — наличие спленомегалии, панцитопении, выявление в ПК и КМ лейкоэмических клеток с волосистыми отростками, в которых при цитохимическом исследовании определяется активность тартратрезистентной кислой фосфатазы. Благодаря использованию новых методов секвенирования стало известно, что почти во всех случаях ВКЛ выявляют мутации *BRAF V600E*, не определяемые при ВКЛ-варианте и других лимфоидных новообразованиях из малых В-лимфоцитов [5]. Совсем недавно в клетках большинства пациентов с ВКЛ и при ВКЛ-варианте были описаны мутации гена *MAP2K1*, кодирующего MEK1.

**Лимфоплазмочитарная лимфома (ЛПЛ).** Если еще в 2008 г. отмечалось отсутствие специфических аномалий хромосом или мутаций при ЛПЛ, то в настоящее время установлено, что почти в 90% случаев ЛПЛ или макроглобулинемии Вальденстрема в патологических клетках определяются мутации гена *MYD88 L265P* [6].

**Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ), IgM.** В значительной части случаев при МГНЗ типа IgM, но не IgG или IgA, выявляют мутации генов. Подобные же мутации определяются у ряда больных с другими лимфомами из малых В-лимфоцитов, в 30% ДВККЛ не из клеток зародышевых центров, более чем в половине ДВККЛ кожи и не определяются при плазмоклеточной миеломе [7]. Исследователи пришли к выводу, что МГНЗ типа IgM более тесно связана с ЛПЛ и другими В-клеточными лимфомами, а МГНЗ типов IgA и IgG — с плазмоклеточной миеломой. Эти данные основывались во многом на том, что мутации гена *CXCR4* выявлены в клетках почти 30% больных ЛПЛ, 20% пациентов с МГНЗ типа IgM и не определялась в случаях IgG или IgA МГНЗ [8].

Получены также новые данные, касающиеся мутаций, лежащих в основе возникновения и прогрессирования фолликулярной лимфомы (ФЛ). Часто наиболее ранними событиями, которые могут быть потенциальными мишенями для терапии, являются мутации в генах регуляторов/модификаторов хроматина, таких как *CREBBP* и *KMT2D (MLL2)* [9].

**Фолликулярное новообразование *in situ*, фолликулярная лимфома детского типа (ФЛДТ) и другие родственные лимфомы.** В соответствии с новыми положениями ФЛ *in situ* переименована в **фолликулярное новообразование *in situ* (ФНИС)**. ФНИС имеет меньшее число аномалий хромосом и характеризуется низкой скоростью прогрессирования, чем отличается от частичного поражения ЛУ при ФЛ. При ФНИС клетки со спектром генетических аномалий, таких как t(14;18)(q32;q21) и транслокации

*IGH/BCL2*, циркулирующие в крови, могут оседать в зародышевых центрах фолликулов в качестве непролиферирующих центроцитов даже при отсутствии распознаваемой ФНIS [10]. При использовании проточной цитофлуориметрии почти у половины больных с ФНIS в ЛУ выявляются популяции лимфоцитов с характерным для ФЛ фенотипом [11]. Особую ценность представляет изучение подобных клеток в тонкоигольных пунктатах при невозможности изучения архитектуры ЛУ при гистологическом исследовании.

В классификации ВОЗ 2016 г. в качестве отдельной нозологической формы выделена ФЛДТ. Данное наименование специально присвоено этим опухолям для отличия от подобных новообразований, которые могут возникать у взрослых [12]. ФЛДТ имеют нодулярный характер поражения с экспансией фолликулов с высокой пролиферативной активностью, в которых выявляются бластоподобные клетки центров фолликулов, а не классические центробласты или центроциты [12]. В ряде случаев лимфом этого типа I–II или III степени не отмечается перестройки гена *BCL2*, но определяется некоторый уровень экспрессии белка *BCL2*. В клетках не происходит также перестройка генов *BCL6* и *MYC*. Почти во всех случаях при четко локализованной опухоли, помимо ее удаления оперативным путем, не требуется иной терапии. Из категории ФЛДТ должны быть исключены случаи с диффузным характером поражения (то есть с очагами ДВККЛ). Некоторые авторы полагают, что ФЛДТ может представлять собой доброкачественный клональный пролиферативный процесс с низким злокачественным потенциалом.

**Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) с перестройкой гена *IRF4***, рассматриваемая в качестве новой предварительной нозологической формы, встречается чаще у детей и лиц молодого возраста. Новообразования этого типа, выявляемые на ранних стадиях, наиболее часто локализируются в Вальдейеровом кольце и/или ЛУ шеи. Лимфома характеризуется фолликулярным и диффузным или часто диффузным характером роста, напоминающим ФЛ ПIV степени или ДВККЛ. В составе опухоли выявляют фракции клеток с высокой пролиферативной активностью, которым присуща выраженная экспрессия генов *IRF4/MUM1* и *BCL6*. Более чем у 50% больных в неопластических клетках определяется экспрессия *BCL2* и антигена CD10, у немногих — CD5. Наиболее часто лимфомы данного типа возникают из клеток зародышевых центров фолликулов, что подтверждается данными изучения профиля экспрессии генов. В большинстве случаев происходит перестройка гена *IG/IRF4*, иногда одновременно с перестройкой гена *BCL2*. В некоторых случаях выраженная экспрессия *IRF4/MUM1* отмечается при отсутствии реаранжировки *IRF4* [12]. Считается, что данный тип новообразований является более агрессивным, чем ФЛДТ, однако ре-

зультаты лечения больных вполне благоприятные. Данный тип лимфом, диагностируемых преимущественно у лиц старшего возраста, отличается также от CD10<sup>-</sup> *IRF4/MUM1*<sup>+</sup> ФЛ.

В новой классификации ВОЗ 2016 г. в качестве отдельного варианта выделяют ФЛ органов желудочно-кишечного тракта. Подчеркивается специфическая природа ФЛ **дуоденального типа**. Данная опухоль, имеющая признаки ФЛ низкой степени злокачественности, отличается от других ФЛ желудочно-кишечного тракта. Она имеет ряд признаков, сходных с таковыми фолликулярной неоплазии *in situ* и напоминающих экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистой оболочкой [13].

Подчеркивается также, что в клетках некоторых ФЛ низкой степени злокачественности, выявляющихся в виде локализованных крупных образований в паховой области и имеющих признаки ФЛ **диффузного строения**, не определяются перестройки гена *BCL2* и присутствует делеция 1p36 [14]. Отмечается, что делеции 1p36 не являются специфическими для опухолей данного типа, так как могут встречаться и при других лимфомах, включая ФЛ обычного типа.

**Лимфома из клеток мантии (ЛКМ), лейкомицетическая мантийноклеточная лимфома (не из клеток ЛУ) и мантийноклеточные новообразования *in situ***. ЛКМ оценивается как агрессивная лимфома из малых В-лимфоцитов, возникающая из девственных (naïve) В-клеток. В настоящее время распознают два клинически индолентных варианта, что в известной степени свидетельствует о возможном наличии разных путей развития опухоли [15]. Классическая ЛКМ состоит из клеток, не имеющих мутаций *IGHV*, или из В-клеток с минимальными мутациями, в которых обычно экспрессируется *SOX11*. Типичным является вовлечение в процесс ЛУ или наличие экстранодальных очагов поражения. Приобретение клетками дополнительных молекулярных/цитогенетических аномалий может привести к появлению более агрессивных бластоидных или полиморфных ЛКМ.

ЛКМ характеризуются наличием мутаций различных генов, из которых наиболее частыми являются мутации *ATM* (40–75%) и *CCND1* (35%) [16]. Другие аномалии, включающие имеющие прогностическое и потенциально терапевтическое значение мутации *NOTCH1* и *NOTCH2*, встречаются менее чем в 15% случаев [16]. Следует также отметить, что почти в половине ЛКМ, в которых не наблюдается экспрессия циклина D1 и перестройка *CCND1*, могут выявляться транслокации *CCND2*, часто с транслокацией I $\kappa$ g или I $\kappa$ g $\lambda$ , что может быть использовано в диагностике.

Некоторые ЛКМ, возникающие из *SOX11*<sup>-</sup> В-клеток с мутациями гена *IGHV*, ведущими к развитию **лейкемических ЛКМ** (без поражения ЛУ), обычно характеризуются появлением патологи-

ческих клеток в ПК, вовлечением в неопластический процесс КМ и селезенки. Клиническое течение в этих случаях индолентное, однако могут возникать вторичные аномалии, часто с вовлечением *TP53*, в результате чего заболевание приобретает крайне агрессивный характер.

**ЛКМ *in situ*** в настоящее время называют новообразованием из клеток мантии *in situ*, что отражает более консервативный подход к рассмотрению лимфоидных новообразований с низкой скоростью прогрессирования. Характеризуется наличием циклин  $D1^+$  клеток, преимущественно во внутренних зонах мантии фолликулов. Часто выявляют случайно, иногда в сочетании с другими лимфомами [17]. Является более редкой, чем ФНИС. ФНИС, несмотря на то, что она может быть диссеминированной, имеет низкий уровень прогрессирования [17]. Ее следует отличать от истинной ЛКМ с проявлениями роста в мантийной зоне, которая, как и классическая ЛКМ с небольшой фракцией пролиферирующих клеток, может иметь индолентное течение.

**ДВККЛ неуточненная.** В классификации 2008 г. распознавали молекулярные подгруппы ДВККЛ — подобную В-клеткам зародышевых центров (ВЗЦ), подобную активированным В-клеткам (АВК) и неклассифицируемую. Группы ВЗЦ и АВК различаются по аномалиям хромосом, активации сигнальных путей и клиническим признакам [18].

ДВККЛ из ВЗЦ и не-ВЗЦ различаются на основе ИГХ исследования с использованием антител к CD10, *BCL6* и *IRF/MUM*. Изучение молекулярного профиля указанных лимфоидных новообразований позволяет надеяться на разработку более эффективной терапевтической стратегии и ее внедрение в клиническую практику.

Недавно были идентифицированы общие соматические мутации для всех подгрупп ДВККЛ и выявлены повреждения, по-разному представленные в подтипах ВЗЦ и АВК [19]. К числу первых, отмеченных в обоих подтипах ДВККЛ, относятся инактивирующие мутации *TP53* и мутации в генах, участвующих в иммунном надзоре (*B2M*, *CD58*), изменения в эпигенетических регуляторах (*CREBBP/EP300*, *KMT2D/C [MLL2/3]*, *MEF2B*) и онкогенной активации *BCL6*.

В подтипе ВЗЦ ДВККЛ выявляют частые изменения генов метилтрансферазы гистонов *EZH2*, транслокации *BCL2* и мутации генов *GNA13*, регулирующих подвижность клеток, а в подтипе АВК ДВККЛ имеются мутации генов (*MYD88*, *CD79A*, *CARD11*, *TNFAIP3*), активирующих В-клеточный рецептор, Toll-like рецептор и NF- $\kappa$ B. Клиническое значение этих мутаций пока еще остается окончательно невыясненным, но ожидается, что они могут играть важную роль в будущей таргетной терапии [20].

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании aberrаций *MYC* при В-крупноклеточных лимфомах. Перестройки

*MYC* отмечаются в 5–15% случаев ДВККЛ неуточненной и часто ассоциируются с транслокациями *BCL6* при так называемых double-hit или triple-hit лимфомах, включенных в современной классификации в новую категорию В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности с перестройками *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*. Ранее эти опухоли считались подтипом В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности и при гистологическом исследовании рассматривались как ДВККЛ или лимфомы неклассифицируемые с признаками, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Беркитта.

Экспрессия белка *MYC* определяется в значительно большей части ДВККЛ (30–50%) и ассоциируется с сопутствующей экспрессией *BCL2* в 20–35% случаев. Большинство этих опухолей не содержат *MYC/BCL2*, хромосомальных aberrаций и называются «double-expressог» лимфомами. В большинстве исследований для определения этих случаев должно быть не менее 40% экспрессирующих *MYC* клеток. Порог экспрессии *BCL2*, по данным доступной литературы, варьирует в значительных пределах, но рекомендуемый показатель — > 50% *BCL2*-положительных клеток [2].

В ряде исследований, но не во всех работах, отмечается, что прогноз при double-expressed лимфомах хуже, чем при других ДВККЛ неуточненных, но они не столь агрессивны, как В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с перестройкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL2*. Эти данные свидетельствуют, что двойная экспрессия белков *MYC* и *BCL2* без изменений генов может быть важным прогностическим фактором при ДВККЛ неуточненной, но не является отдельной категорией опухолей. Представляет также интерес экспрессия антигена CD30 при ДВККЛ, так как он может быть потенциальной мишенью при использовании с терапевтической целью новых антител.

**Вирус Эпштейна — Барр-положительные (ВЭБ<sup>+</sup>) В-крупноклеточные лимфомы и ВЭБ<sup>+</sup> язва слизистой оболочки/кожи.** В классификации 2008 г. ВЭБ<sup>+</sup> ДВККЛ людей пожилого возраста была включена в качестве предварительной нозологической формы. Эти опухоли встречаются преимущественно у иммунокомпетентных больных, обычно в возрасте старше 50 лет, и имеют более неблагоприятный прогноз, чем ВЭБ-отрицательные опухоли. Исследования последних лет показали, что ВЭБ<sup>+</sup> ДВККЛ все чаще выявляют у более молодых пациентов, имеют широкий спектр морфологических проявлений и лучшую выживаемость, чем считали ранее [21]. Новая информация способствовала появлению в классификации 2016 г. термина ВЭБ<sup>+</sup> ДВККЛ неуточненная. Это означает, что имеются другие, более специфические нозологические формы с неопластическими ВЭБ<sup>+</sup> В-клетками, такие как лимфоматоидный гранулематоз. Кроме того, из ВЭБ<sup>+</sup> ДВККЛ в качестве предварительной нозологической формы выделена

новая категория — ВЭБ<sup>+</sup> язва слизистой оболочки/кожи с ограниченным потенциалом к росту и реакцией на консервативную терапию. Эти поражения могут развиваться в пожилом возрасте или при ятрогенной иммуносупрессии [22].

**Лимфома Беркитта (ЛБ).** Исследования с использованием новых поколений методов секвенирования углубили наше понимание патогенеза ЛБ. Мутации в гене фактора транскрипции *TCF3* или его негативного регулятора *ID3* отмечают почти в 70% случаев спорадической или связанной с иммунодефицитом ЛБ и у 40% пациентов с эндемической ЛБ. *TCF3* обуславливает выживаемость и пролиферацию лимфоидных клеток путем активации сигнальных путей — В-клеточного рецептора/фосфатидилинозитол-3-киназы и модулятора экспрессии циклина D3, ген которого также мутирован в 30% случаев ЛБ [23].

Противоречивым и неполностью разрешенным остается вопрос о существовании истинной ЛБ без транслокации гена *MYC*. В ряде последних исследований идентифицированы подтипы лимфом, которые в значительной степени напоминают ЛБ морфологически и фенотипически, но не имеют перестройки *MYC*. По сравнению с ЛБ они имеют более сложный кариотип, низкий уровень экспрессии *MYC* и обладают, в определенной степени, цитологическим полиморфизмом, изредка фолликулярным характером роста и презентацией в виде поражения ЛУ. Клиническое течение представляется подобным ЛБ, но количество изученных случаев недостаточно велико, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования. Пока же в пересмотренной классификации ВОЗ 2016 г. эта новая предварительная нозологическая форма представлена как **Беркиттоподобная лимфома с аберрацией 11q**.

**В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с и без транслокаций *MYC* и *BCL2* или *BCL6*.** В классификацию ВОЗ 2008 г. для обозначения опухолей с крайне агрессивным течением включена категория «В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между ДВККЛ и ЛБ». Последующие исследования подтвердили существование в этой категории опухолей мутаций, присущих ДВККЛ и ЛБ. Выделение этих случаев необходимо для лучшего определения проблемных в клиническом плане опухолей [24]. Дальнейшее изучение этих промежуточных типов опухолей показало, что они, как и другие В-крупноклеточные лимфомы с перестройкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, имеют признаки мутаций, присущих ДВККЛ и ЛБ. На практике критерии для выделения промежуточных между ДВККЛ и ЛБ лимфом используются лишь с ограниченной целью — для выделения этой диагностической категории [25, 26].

Пока же все В-крупноклеточные лимфомы с перестройками *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* должны быть включены в одну категорию, которую следует обозначить как **В-лимфомы высокой степени злокачественности с перестройками *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*,**

за исключением случаев, которые соответствуют критериям для фолликулярной или лимфобластной лимфомы. Морфологические признаки должны быть указаны в комментарии.

Лимфомы, потенциально соответствующие этой категории, морфологически могут напоминать В-лимфобластный лейкоз/лимфому, В-лимфобластный лейкоз и ДВККЛ, а также лимфомы, промежуточные между ДВККЛ и ЛБ. Различия между ними могут быть весьма субъективными.

Случаи с признаками бластоидных новообразований или лимфом, промежуточных между ДВККЛ и ЛБ, в которых отсутствуют перестройки *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, должны быть помещены в категорию лимфом высокой степени злокачественности неуточненных. Многие исследователи считают, что генетические исследования для выявления перестроек *MYC*, *BCL2* и *BCL6* должны выполняться у всех больных с ДВККЛ, по мнению других, подобный анализ должен проводиться только при фенотипе ВЗЦ и/или при высокой степени морфологической анаплазии, а также в случаях, когда содержание *MYC*<sup>+</sup> клеток превышает 40%.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* (eds). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. 439 p.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127** (20): 2375–90.
3. Nieto WG, Almeida J, Romero A, *et al.* Primary Health Care Group of Salamanca for the Study of MBL. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood* 2009; **114** (1): 33–7.
4. Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, *et al.* Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? *Blood* 2014; **123** (8): 1199–206.
5. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, *et al.* *BRAF* mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011; **364** (24): 2305–15.
6. Treon SP, Xu L, Yang G, *et al.* MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; **367** (9): 826–33.
7. Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, *et al.* The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch* 2016; **468** (3): 259–75.
8. Schmidt J, Federmann B, Schindler N, *et al.* MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol* 2015; **169** (6): 795–803.
9. Loeffler M, Kreuz M, Haake A, *et al.* HaematoSys-Project. Genomic and epigenomic co-evolution in follicular lymphomas. *Leukemia* 2015; **29** (2): 456–63.
10. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, *et al.* Follicular lymphoma *in situ*: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011; **118** (11): 2976–84.
11. Pillari RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B cells of uncertain significance (*in situ* follicular lymphoma) may infrequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013; **98** (10): 1571–80.

12. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, *et al.* Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013; **37** (3): 333–43.
13. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, *et al.* Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011; **29** (11): 1445–51.
14. Katzenberger T, Kalla J, Leich E, *et al.* A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009; **113** (5): 1053–61.
15. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest* 2012; **122** (10): 3416–23.
16. Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, *et al.* Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; **110** (45): 18250–5.
17. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, *et al.* *In situ* mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica* 2012; **97** (2): 270–8.
18. Young RM, Shaffer AL, Phelan JD, Staudt LM. B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015; **52** (2): 77–85.
19. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2015; **52** (2): 67–76.
20. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma—treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; **11** (1): 12–23.
21. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, *et al.* EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood* 2015; **126** (7): 863–72.
22. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer — a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 2010; **34** (3): 405–17.
23. Love C, Sun Z, Jima D, *et al.* The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet* 2012; **44** (12): 1321–25.
24. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, *et al.* The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; **117** (19): 5019–32.
25. Campo E. MYC in DLBCL: partners matter. *Blood* 2015; **126** (22): 2439–40.
26. Momose S, Weißbach S, Pischmarov J, *et al.* The diagnostic gray zone between Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma is also a gray zone of the mutational spectrum. *Leukemia* 2015; **29** (8): 1789–91.

## B-CELL TUMOR OF LYMPHOID TISSUE: THE REVISED CLASSIFICATION WHO 2016

*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, T.S. Ivanivskaya,  
S.V. Koval, N.I. Ukrainskaya, A.S. Polishchuk,  
M.S. Shvydka, M.P. Zavelevich*

**Summary.** *The 2016 revision of the World Health Organization classification of B-cell lymphoid neoplasms clarifies the precise diagnosis at the early stages of development of diseases, refines the immunocytochemical and molecular/genetic criteria of numerous well-defined entities. The changes in classification represent the guidelines for more targeted therapeutic strategies.*

**Key Words:** WHO classification, B-cell lymphoid neoplasms.

### Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины

E-mail: gluzman@onconet.kiev.ua

Получено: 01.02.2017