

Д.Ф. Глузман
Л.М. Скляренко
Т.С. Иванюк
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

Ключевые слова: классификация
ВОЗ, Т-клетки, ЕК-клетки,
новообразования.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ НОВООБРАЗОВАНИЙ ИЗ ЗРЕЛЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ, ЕК-КЛЕТОК, ГИСТИОЦИТОВ И ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (пересмотр 2016 г.)

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. приведены некоторые уточнения относительно определения Т- и ЕК-клеточных новообразований. Основные изменения являются результатом генетических исследований. Опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток сгруппированы с учетом функциональных свойств их нормальных аналогов.

В опубликованной недавно пересмотренной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. опухолей лимфоидной ткани [1] по сравнению с предыдущей [2] представлены новые материалы, касающиеся принципов выделения клинически значимых форм и вариантов лимфоидных новообразований.

Сведения о морфогистохимических и молекулярно-генетических признаках опухолей В-клеточного происхождения, способах их категоризации были приведены нами ранее.

В данной статье мы постараемся более подробно осветить некоторые вопросы, касающиеся злокачественных процессов, в основе развития которых лежит трансформация Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток (табл. 1).

В последние годы в изучении нодальных и экстра-нодальных Т-клеточных лимфом и новообразований из клеток-естественных киллеров (ЕК) достигнут значительный прогресс. Многие изменения, связанные с появлением новых предварительных форм, обусловлены результатами генетических и молекулярно-генетических исследований.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ: АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, Фолликулярная Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА НЕУТОЧНЕННАЯ

В классификации ВОЗ 2016 г. нашли отражение новые данные, касающиеся нодальных периферических Т-клеточных лимфом (ПТКЛ). При генетическом анализе повторяющиеся мутации были выявлены в значительной части случаев также при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме (АТКЛ). Важно, что многие из подобных же генетических изменений выявлены у больных с ПТКЛ неуточненной (Н), при которой неопластические клетки имеют фенотип Т-клеток-

хелперов фолликулов (ТХФ) [3]. При этом определяется экспрессия, по крайней мере двух или трех связанных с ТХФ антигенов, включая CD279/PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP и CCR5. Указанный фенотип, как установлено, определяется при фолликулярной Т-клеточной лимфоме (ФТКЛ) и АТКЛ. К числу этих новообразований должна быть также отнесена нодальная ПТКЛ с фенотипом ТХФ, для которой характерны повторяющиеся аномалии генов *TET2*, *IDH2*, *DNMT3A*, *RHOA* и мутации *CD28*, а также наличие слитных генов *ITK-SYK* или *CTLA4-CD8*. Указанные повреждения могут лежать в основе процесса лимфомагенеза и быть мишенью для таргетной терапии.

АТКЛ и ФТКЛ, кроме неопластических ТХФ-клеток, могут содержать В-клеточные бласты, часто вирус Эпштейна — Барр-положительные (ВЭБ⁺). В некоторых случаях атипические В-клеточные бласты могут имитировать клетки Ходжкина или Рид — Штернберга, что ведет к ошибочному диагнозу классической лимфомы Ходжкина [4, 5]. В пересмотренной классификации ВОЗ с учетом клинических и патогистологических различий представлены обе нозологические формы. ФТКЛ более часто выявляют в виде локализованного процесса с немногими системными симптомами.

В опухолях, отнесенных к категории периферических Т-клеточных лимфом неуточненных (ПТКЛ, Н), выявляют чрезвычайную цитологическую и фенотипическую гетерогенность. Анализ 372 образцов клеток криоконсервированных ПТКЛ, Н позволил идентифицировать по крайней мере 3 подтипа, характеризующихся гиперэкспрессией генов *GATA3*, *TBX21*, цитотоксических генов и соответствующих маркеров, выявляемых при использовании иммуногистохимических методов [6]. Указанные категории ассоциируются с различными проявлениями и реакцией на терапию. Имеющий наиболее неблагоприятный прогноз подтип *GATA3*, при котором определяют высокие уровни цитокинов Th2, может быть четко идентифицирован при иммуногистохимическом исследовании.

Таблица 1

Классификация ВОЗ (2016) новообразований из зрелых Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток

Новообразования из Т-лимфоцитов и ЕК-клеток
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ)
Т-клеточный лимфолейкоз из больших гранулодержущих лимфоцитов
Хронический лимфопролиферативный процесс из ЕК-клеток
Агрессивный ЕК-клеточный лейкоз
Системная вирус Эпштейна – Барр-положительная (ВЭБ ⁺) Т-клеточная лимфома детского возраста*
Лимфопролиферативный процесс, подобный световой оспе*
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Экстранодальная ЕК-/Т-клеточная лимфома назального типа
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
Мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника*
Выявляющийся Т-клеточный лимфопролиферативный процесс желудочно-кишечного тракта*
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Грибовидный микоз
Синдром Сézари
Первичные CD30 ⁺ Т-клеточные лимфопролиферативные поражения кожи
Лимфоматоидный папулез
Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи
Первичная кожная <i>уБ</i> Т-клеточная лимфома кожи
Первичная кожная CD8 ⁺ агрессивная эпидермотропная лимфома из цитотоксических Т-клеток
Первичная кожная CD8 ⁺ Т-клеточная лимфома*
Первичное лимфопролиферативное поражение кожи из CD4 ⁺ малых/средних Т-лимфоцитов
Периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
Фолликулярная Т-клеточная лимфома*
Т-клеточная лимфома периферических узлов с фенотипом Т-клеток-хелперов фолликулов (ТХФ)
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK ⁺
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK ⁻
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантатом в молочной железе*
Новообразования из гистиоцитов и дендритных клеток
Гистиоцитарная саркома
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Саркома из клеток Лангерганса
Опухоль из дендритных клеток неопределенного типа
Саркома из интердигитирующих дендритных клеток
Саркома из фолликулярных дендритных клеток
Опухоль из фибробластических ретикулярных клеток
Диссеминированная ювенильная ксантогранулема
Болезнь Эрдрейма – Честера*

Курсивом выделены предварительные нозологические формы.

*Изменения по сравнению с классификацией ВОЗ 2008 г.

Исследования ПТКЛ, Н, позволившие идентифицировать мутации эпигенетических медиаторов (*KMT2D (MLL2)*, *TET2*, *KDM6A*, *ARID1B*, *DNMT3A*, *CREBBP*, *MLL* и *ARID2*), генов, участвующих в сигнальных путях (*TNFAIP3*, *APC*, *CHD8*, *ZAP70*, *NF1*, *TNFRSF14*, *TRAF3*), и генов-супрессоров опухолей (*TP53*, *FOXO1*, *BCOR1L*, *ATM*) [7], могут привести к дальнейшему уточнению классификации данной категории лимфом и быть использованными в качестве новой мишени для терапии.

АНАПЛАСТИЧЕСКИЕ КРУПНОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ: ALK⁺, ALK⁻ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИМПЛАНТАТОМ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Результаты выполненных в последние годы работ способствовали установлению различий между

ПТКЛ, Н с высокой экспрессией антигена CD30 и ALK⁻ анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), имеющей наихудший прогноз [8]. В классификации 2008 г. выделяли как ALK⁺, так и ALK⁻ АККЛ, при этом ALK⁻ АККЛ считалась предварительной формой в связи с тем, что критерии, позволяющие отличить ALK⁻ АККЛ от CD30⁺ ПТКЛ, Н, были несовершенными. В настоящее время разработаны более надежные критерии для выделения ALK⁻ АККЛ в ежедневной практической работе, и эта форма лимфом более не считается предварительной [9].

Отмечают сходство ALK⁻ АККЛ и ALK⁺ АККЛ и их отличия от других форм Т-/ЕК-клеточных лимфом. В клетках ALK⁻ АККЛ выявлено слияние генов киназ, что ведет к активации *JAK/STAT3* сигнальных путей. Не все ALK⁻ АККЛ имеют одинаковое строение. Подтип с перестройкой в локусе, содержащем *DUSP22* и *IRF4* на хромосоме бр25, представляется относительно мономорфным. Как правило, неопластические клетки не содержат цитотоксических гранул в цитоплазме. Прогноз при этом относительно благоприятный. В то же время течение заболевания при более редком подтипе с перестройкой *TP53* является крайне агрессивным [10]. Интересно, что подобная же перестройка у бр25 наблюдается при одном из подтипов лимфоматоидного папулеза (ЛП) и первичной АККЛ кожи [11]. ЛП является клинически неоднородным процессом, в составе которого в последние годы описан ряд новых клинико-патологических вариантов. В классификации ВОЗ выделяют оригинальные варианты заболевания (типы А, В и С), а также недавно описанные типы D (напоминающий агрессивную первичную кожную эпидермотропную лимфому из цитотоксических CD8⁺ Т-клеток) [12], Е (ангиоинвазивный), ЛП с перестройкой хромосомы бр25 [11] и некоторые редкие варианты. Выделение этих вариантов представляется важным, так как при гистологическом исследовании они могут быть сходными с другими крайне агрессивными формами Т-клеточных лимфом.

В последнее время все чаще идентифицируют описанную в 1997 г. уникальную форму ALK⁻ АККЛ, ассоциированную с наличием имплантатов в молочной железе [13]. Возникают эти лимфомы в среднем через 10 лет после операции. Характеризуются наличием неопластических клеток в накапливающейся жидкости и отсутствием инвазии капсулы.

ЛИМФОМЫ И ЛЕЙКОЗЫ ИЗ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОК

Лимфомы и лейкозы из зрелых Т- и ЕК-клеток, экспрессирующие Т-клеточные молекулы, представляют гетерогенную группу заболеваний с варьирующими клиническим течением и прогнозом [14, 15]. В отличие от АККЛ они представлены экстранодальными поражениями или являются

ся системными процессами с вовлечением печени, селезенки и костного мозга. В пересмотренной классификации ВОЗ 2016 г. нашли отражение некоторые новые данные, касающиеся отдельных форм заболеваний, в частности **вялотекущего Т-клеточного лимфопролиферативного процесса желудочно-кишечного тракта и первичной кожной периферической акральной CD8⁺ Т-клеточной лимфомы**, выделяемых в качестве предварительных нозологических форм [14]. Оба типа лимфом являются клональными процессами, состоящими из CD8⁺ клеток, имеющими, как правило, индолентное течение. Среди Т-клеточных опухолей кожи исключением являются $\gamma\delta$ Т-клеточные лимфомы, характеризующиеся более агрессивным течением [15].

В последние годы при Т- и ЕК-клеточных лимфомах были идентифицированы повторяющиеся мутации генов *JAK/STAT* сигнальных путей, подчеркивающие перекрывающиеся биологические свойства этих типов опухолей [16]. При лейкозах из больших гранулоцитарных лимфоцитов как Т-, так и ЕК-клеточного происхождения часто встречаются мутации *STAT3* [16]. Более редко определяются мутации *STAT5B*, ассоциирующиеся с агрессивным клиническим течением заболевания [17]. Повторяющиеся мутации *STAT5B* и менее частые *STAT3* выявляют при $\gamma\delta$ Т-клеточной гепатоспленической лимфоме [18] и первичной Т-клеточной лимфоме кожи [19]. Кроме того, мутации *STAT5B* определяют в 36% Т-клеточных лимфом, ассоциированных с энтеропатией (ТЛАЭ) II типа, возникающих из $\gamma\delta$ Т-клеток.

В новой классификации ВОЗ 2016 г. приведены изменения в категоризации Т-клеточных лимфом кишечника. В частности, подтверждено существование двух типов ТЛАЭ [20]. В настоящее время опухоли I типа с полиморфным клеточным составом обозначаются как ТЛАЭ, тесно связанные с целиакией и наблюдающиеся преимущественно у жителей стран на севере Европы. Упомянутые выше ТЛАЭ II типа, частота которых выше в странах Азии, в настоящее время формально обозначают как мономорфные эпителиотропные Т-клеточные лимфомы кишечника, при которых не отмечают связи с целиакией. Они состоят из мономорфных CD8⁺ и CD56⁺ клеток. У большинства больных фиксируют аномалии хромосом 8q24 с вовлечением гена *MYC* [21]. Как правило, опухоли этого типа возникают из $\gamma\delta$ Т-клеток с мутациями *STAT5B*.

Исключительно редко диагностируют лимфомы, в которых отмечается отрицательная реакция при выявлении Т-клеточного рецептора (TCR) или экспрессируется $\alpha\beta$ TCR [22].

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ

Первичное лимфопролиферативное поражение кожи из CD4⁺ малых/средних Т-лимфоцитов было

включено в качестве предварительной нозологической формы в классификацию ВОЗ 2008 г. [2]. В последующем в серии исследований были уточнены клеточное происхождение и клиническое течение данного патологического процесса. Клетки имеют фенотип ТХФ, но не содержат мутаций, определяющих при Т-клеточной лимфоме периферических лимфатических узлов. У большинства пациентов в начальный период отмечается наличие локальных проявлений заболевания, имеющего индолентное течение [23]. Предполагается, что в основе развития патологического процесса лежит ограниченная клональная реакция на действие неизвестного стимула, не соответствующая критериям злокачественного процесса.

ВЭБ⁺ Т- И ЕК-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Большинство опухолей данного типа представлены экстранодальными ЕК-/Т-клеточными лимфомами нодального типа, локализующимися в верхних отделах дыхательных путей. Но имеются и более редкие ВЭБ⁺ Т-клеточные лимфомы и лейкозы с иными биологическими свойствами и клиническими проявлениями. Нашедшие отражение в классификации ВОЗ 2016 г. определяющиеся у детей ассоциированные с ВЭБ Т- и ЕК-клеточные лимфопролиферативные заболевания включают две основные группы: **хроническую активную ВЭБ инфекцию и системную ВЭБ⁺ Т-клеточную лимфому детского возраста** [24]. При хронической активной ВЭБ инфекции Т-/ЕК-клеточного типа отмечают широкий спектр клинических проявлений — от индолентной, локализованной, подобной световой оспе, до системной формы, характеризующейся лихорадкой, наличием гепатоспленомегалии и лимфаденопатии с кожными проявлениями или без них [25].

Системная ВЭБ⁺ Т-клеточная лимфома детского возраста имеет молниеносное клиническое течение и, как правило, ассоциируется с гемофагоцитарным синдромом. Дифференциальная диагностика проводится с острым ВЭБ-ассоциированным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.

Редко встречающаяся **посттрансплантационная лимфома Т-/ЕК-клеточного типа** с поражением лимфатических узлов без признаков инвазии сосудов и наличия очагов некроза представлена мономорфными неопластическими клетками, содержащими ВЭБ. Выявляют у людей пожилого возраста, в посттрансплантационный период и при других патологических процессах, сопровождающихся развитием иммунодефицита [1, 9].

ОПУХОЛИ ИЗ ГИСТИОЦИТОВ И ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Классификация этой группы опухолей не претерпела существенных изменений по сравнению с 2008 г. Дополнения коснулись лишь **болезни Эрдгейма — Честера**, которую следует отличать от дру-

гих заболеваний, входящих в семейство диссеминированной ювенильной ксантогранулемы [26].

Опухоли из гистиоцитов и дендритных клеток сгруппированы вместе в большей степени на основе функциональных свойств их нормальных аналогов (способность к фагоцитозу и/или презентации антигенов), чем клеточного происхождения. Большинство из них возникают из общего миелоидного предшественника, но некоторые имеют мезенхимальное происхождение (например саркома из дендритных клеток фолликулов и опухоль из фибробластических ретикулярных клеток).

Исследованиями последних лет показано, что, независимо от миелоидного или мезенхимального происхождения, некоторые из этих опухолей ассоциируются с предшествующей фолликулярной лимфомой, хроническим лимфолейкозом, В- или Т-клеточными лимфобластными новообразованиями или посттрансплантационными лимфопрлиферативными процессами. В этих случаях отмечают некоторые перестройки генов *TCR* или *IGHV* и абберации хромосом, ассоциирован-

ные с лимфоидными новообразованиями, что указывают на процесс трансдифференцировки [27, 28]. Кроме того, при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, гистиоцитарной саркоме, диссеминированной ювенильной ксантогранулемы, болезни Эрдгейма — Честера и даже при саркоме из фолликулярных дендритных клеток описаны мутации *BRAF V600* [29].

Сводные данные об изменениях в пересмотренной классификации ВОЗ 2016 г., внесенных в раздел, посвященный новообразованиям из зрелых Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток, представлены в табл. 2.

В целом, приведенные в пересмотренной классификации ВОЗ 2016 г. в разделе, посвященном новообразованиям из зрелых Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток, данные расширяют наши представления о природе и механизмах возникновения как агрессивных лимфоидных новообразований, так и клональных лимфопрлиферативных процессов с индолентным течением, а также способствуют созданию методов таргетной терапии.

Таблица 2

Основные изменения в классификации ВОЗ (2016) новообразований из зрелых Т-/ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток

Т-клеточный лимфолейкоз из больших грануло-содержащих лимфоцитов	<ul style="list-style-type: none"> Новые подтипы, распознаваемые с учетом клинико-патологических ассоциаций Мутации <i>STAT3</i> и <i>STAT5B</i> при подтипе, ассоциированном с более агрессивным клиническим течением заболевания
Системная ВЭБ+ Т-клеточная лимфома детского возраста	<ul style="list-style-type: none"> Изменено название: вместо лимфопрлиферативного заболевания — лимфома, учитывая молниеносное клиническое течение и четкие отличия от хронической активной ВЭБ инфекции
Лимфопрлиферативный процесс, подобный световой оспе	<ul style="list-style-type: none"> Изменено название: вместо лимфомы — лимфопрлиферативный процесс, учитывая его взаимоотношение с хронической активной ВЭБ-инфекцией и спектр терминов для обозначения клинического течения
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	<ul style="list-style-type: none"> Диагноз используется только для обозначения случаев, ранее известных как ТЛАЭ I типа, как правило, ассоциированных с целиакией
Мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника	<ul style="list-style-type: none"> Прежде ТЛАЭ II типа, выделенная из ТЛАЭ I типа. Новое наименование обусловлено их отличительной природой и отсутствием ассоциации с целиакией
Вялотекущий Т-клеточный лимфопрлиферативный процесс желудочно-кишечного тракта	<ul style="list-style-type: none"> Новая индолентная предварительная нозологическая форма с поверхностной моноклональной Т-клеточной инфильтрацией кишечника, в некоторых случаях отмечается прогрессирование процесса
Лимфоматоидный папулез	<ul style="list-style-type: none"> Описаны новые подтипы со сходным клиническим течением, но отличающимися гистологическими/иммунофенотипическими признаками
Периферическая $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома кожи	<ul style="list-style-type: none"> Важно исключить другие Т-клеточные лимфомы/лимфопрлиферативные процессы кожи, которые также могут возникать из $\gamma\delta$ Т-клеток, такие как грибовидный микоз или лимфоматоидный папулез
Первичная периферическая CD8+ Т-клеточная лимфома кожи	<ul style="list-style-type: none"> Новая индолентная предварительная нозологическая форма, первоначально описанная как возникающая в ушной раковине
Первичное лимфопрлиферативное поражение кожи из CD4+ малых/средних Т-лимфоцитов	<ul style="list-style-type: none"> Более не диагностируют как явную лимфому, учитывая ограниченный клинический риск, локализованные очаги поражения, сходство с клональными реакциями на лекарственные препараты Остается предварительной нозологической формой
Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная	<ul style="list-style-type: none"> На основе фенотипа и молекулярных аномалий выделяют подтипы, которые могут иметь клиническое значение, но в настоящее время не используются во врачебной практике
Т-клеточная лимфома периферических лимфатических узлов с фенотипом ТХФ	<ul style="list-style-type: none"> Сборная категория, созданная для того, чтобы пролить свет на спектр лимфом лимфатических узлов с ТХФ-фенотипом, включающий ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому и другие опухоли лимфатических узлов с фенотипом ТХФ (диагноз следует устанавливать с учетом клинико-патологических различий) Выявлены перекрывающиеся молекулярные/цитогенетические аномалии, которые могут потенциально влиять на терапию
АККЛ, ALK-	<ul style="list-style-type: none"> В настоящее время это определенная нозологическая форма, которая включает цитогенетические подтипы, что, вероятно, может иметь прогностическое значение (например перестройка <i>6p25</i> у локуса <i>IRF4/DUSP22</i>)
АККЛ, ассоциированная с имплантатом в молочной железе	<ul style="list-style-type: none"> Предварительная нозологическая форма, отличная от ALK+ АККЛ. Неинвазивный процесс, ассоциированный с благоприятным исходом
Болезнь Эрдгейма — Честера	<ul style="list-style-type: none"> Должна быть дифференцирована от других заболеваний, входящих в семейство ювенильной ксантогранулемы; часто ассоциирована с мутациями <i>BRAF</i>
Другие новообразования из гистиоцитов/дендритных клеток	<ul style="list-style-type: none"> В ряде случаев распознается клональная связь с лимфоидными новообразованиями

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. 439 p.
3. Lemonnier F, Couronné L, Parrens M, *et al.* Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. *Blood* 2012; **120** (7): 1466–9.
4. Nicolae A, Pittaluga S, Venkataraman G, *et al.* Peripheral T-cell lymphomas of follicular T-helper cell derivation with Hodgkin/Reed-Sternberg cells of B-cell lineage: both EBV-positive and EBV-negative variants exist. *Am J Surg Pathol* 2013; **37** (6): 816–26.
5. Moroch J, Cople-Bergman C, de Leval L, *et al.* Follicular peripheral T-cell lymphoma expands the spectrum of classical Hodgkin lymphoma mimics. *Am J Surg Pathol* 2012; **36** (11): 1636–46.
6. Iqbal J, Wright G, Wang C, *et al.* Lymphoma leukemia molecular profiling project and the international peripheral T-cell lymphoma project. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2014; **123** (19): 2915–23.
7. Palomero T, Couronné L, Khiabani H, *et al.* Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet* 2014; **46** (2): 166–70.
8. Agnelli L, Mereu E, Pellegrino E, *et al.* European T-Cell Lymphoma Study Group. Identification of a 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2012; **120** (6): 1274–81.
9. Attygalle AD, Cabecadas J, Gaulard P, *et al.* Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and their mimics; taking a step forward — report on the Lymphoma Workshop of the XVIth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society for Hematopathology. *Histopathology* 2014; **64** (2): 171–99.
10. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, *et al.* ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014; **124** (9): 1473–80.
11. Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, *et al.* Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol* 2013; **37** (8): 1173–81.
12. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, *et al.* A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; **34** (8): 1168–75.
13. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, *et al.* Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014; **32** (2): 114–20.
14. Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, *et al.* Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2007; **31** (12): 1887–92.
15. Guitart J, Weisenburger DD, Subtil A, *et al.* Cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2012; **36** (11): 1656–65.
16. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, *et al.* STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood* 2012; **120** (15): 3048–57.
17. Rajala HL, Eldfors S, Kuusanmäki H, *et al.* Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; **121** (22): 4541–50.
18. Nicolae A, Xi L, Pittaluga S, *et al.* Frequent STAT5B mutations in $\gamma\delta$ hepatosplenic T-cell lymphomas. *Leukemia* 2014; **28** (11): 2244–8.
19. Küçük C, Jiang B, Hu X, *et al.* Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun* 2015; **6**: 6025.
20. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, *et al.* Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007; **132** (5): 1902–11.
21. Tomita S, Kikuti YY, Carreras J, *et al.* Genomic and immunohistochemical profiles of enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. *Mod Pathol* 2015; **28** (10): 1286–96.
22. Chan JK, Chan AC, Cheuk W, *et al.* Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent $\gamma\delta$ T-cell receptor expression. *Am J Surg Pathol* 2011; **35** (10): 1557–69.
23. Garcia-Herrera A, Colomo L, Camós M, *et al.* Primary cutaneous small/medium CD4⁺ T-cell lymphomas: a heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol* 2008; **26** (20): 3364–71.
24. Kimura H, Ito Y, Kawabe S, *et al.* EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* 2012; **119** (3): 673–86.
25. Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, *et al.* Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV⁺ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood* 2013; **122** (18): 3101–10.
26. Haroche J, Ablu O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; **2015** (1): 571–8.
27. Shao H, Xi L, Raffeld M, *et al.* Clonally related histiocytic/dendritic cell sarcoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a study of seven cases. *Mod Pathol* 2011; **24** (11): 1421–32.
28. Dalia S, Shao H, Sagatys E, *et al.* Dendritic cell and histiocytic neoplasms: biology, diagnosis, and treatment. *Cancer Control* 2014; **21** (4): 290–300.
29. Go H, Jeon YK, Huh J, *et al.* Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology* 2014; **65** (2): 261–72.

WHO CLASSIFICATION OF NEOPLASMS
FROM MATURE T-LYMPHOCYTES,
NK-CELLS, HISTIOCYTES AND DENDRITIC
CELLS (revision 2016)

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

Summary. *In WHO classification (2016) some advances have occurred in definition of nodal and extranodal T-cell and natural killer-cell neoplasms. Many of changes are the result of genomic studies using new approaches. Histiocytic and dendritic cells tumors are grouped together based on the functional properties of their normal counterpart.*

Key Words: WHO classification, T-cells, NK-cells, neoplasms.

Адрес для переписки:

Глузман Д. Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии,

онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого

НАН Украины

E-mail: gluzman@onconet.kiev.ua

Получено: 09.03.2017