

ТРАНСФОРМАЦИЯ ЛИМФОМЫ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В ДИФFUЗНУЮ В-КРУПНОКЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ

Магомедова А.У.*, Ковригина А.М., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Лимфома из клеток маргинальной зоны в ряде случаев может проявлять себя только на этапе гистологической трансформации в агрессивные лимфомы, в том числе в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ).

Цель — представить клиническое наблюдение трансформированной в ДВККЛ (тДВККЛ) на момент диагностики лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Основные сведения. Приведено клиническое наблюдение рецидива ДВККЛ образования подчелюстной области, которое было удалено полностью, больная находилась под наблюдением 11 лет без лечения. Во время рецидива было выявлено образование нижней доли правого легкого с SUV max до 19,27 размерами 81×43×88 мм. Выполнена атипичная резекция нижней доли правого легкого. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз «лимфома из клеток маргинальной зоны с трансформацией в ДВККЛ». При исследовании с помощью полимеразной цепной реакции доказана идентичность клона индолентной и возникшей агрессивной В-клеточной лимфомы. Проведена терапия по программе «R-CHOP+леналидомид», достигнута полная ремиссия заболевания.

Ключевые слова: лимфома из клеток маргинальной зоны, гистологическая трансформация, рецидив, диффузная В-крупноклеточная лимфома

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Магомедова А.У., Ковригина А.М., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е. Трансформация лимфомы маргинальной зоны в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):112–120. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-112-120>

TRANSFORMATION OF INDOLENT LYMPHOMAS INTO DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Magomedova A.U.*, Kovrigina A.M., Mangasarova Y.K., Kravchenko S.K., Nikulina E.E., Obukhova T.N., Zvonkov E.E.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Lymphoma from cells of the marginal zone in some cases can manifest itself only at the stage of histological transformation into aggressive lymphomas, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Aim: to present a clinical observation of lymphoma transformed at the time of diagnosis from marginal zone cells to DLBCL.

Main findings. A case report of relapsed DLBCL in the submandibular area is presented, which was observed for 11 years without treatment. At the time of relapse, a 81×43×88 mm mass in the lower lobe of the right lung with SUV max up to 19.27 was identified. Atypical resection of the lower lobe of the right lung was performed. Based on histology and immuno-histochemistry, a diagnosis of DLBCL transformed from marginal zone B-cell lymphoma was established, with PCR confirming the identity of the clone of indolent and aggressive B-cell lymphoma. The patient received R-CHOP plus lenalidomide therapy and achieved complete remission.

Keywords: marginal zone B-cell lymphoma, histological transformation, diffuse large B-cell lymphoma, relapse, indolent lymphomas

Conflict of interest: the authors have no conflicts of interest to declare.

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Magomedova A.U., Kovrigina A.M., Mangasarova Y.K., Kravchenko S.K., Nikulina E.E., Obukhova T.N., Zvonkov E.E. Transformation of indolent lymphomas into diffuse large B-cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):112–120 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-112-120>

Введение

Лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) — редкая индолентная лимфома, составляющая 2–8 % всех неходжкинских лимфом [1–4]. Выделяют 4 формы ЛКМЗ: нодальная (нЛКМЗ), экстранодальная, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT-lymphoma), селезеночная (сЛКМЗ) и педиатрическая. В ряде случаев ЛКМЗ может подвергаться гистологической трансформации (ГТ) в агрессивные лимфомы, в том числе диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) [1–5]. Гистологическая трансформация — это возникновение агрессивной лимфомы в процессе эволюции клонально связанной индолентной лимфомы [1–4]. Частота ГТ, по данным разных авторов, различная. По данным А. Сонпони и соавт. [6], ГТ возникла у 12 (3,5 %) из 340 больных ЛКМЗ в среднем через 2,8 года [6]. В другой работе [7] у 20 (16 %) из 124 больных ЛКМЗ отмечена ГТ в ДВККЛ через 4,5 года после постановки диагноза.

Медиана времени от установления диагноза ЛКМЗ до ГТ колеблется от 1 до 15 лет с частотой около 2,4 % в 1 год, 5 % в 5 лет, 10 % в 12 лет [1–6, 9, 10]. Но ГТ при ЛКМЗ может диагностироваться и на момент установки диагноза ДВККЛ. Однако если у больного нет в анамнезе индолентной лимфомы, а при гистологическом исследовании субстрата опухоли не выявляется мелкоклеточный В-клеточный компонент, диагноз устанавливают только ретроспективно.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение трансформированной в ДВККЛ на момент диагностики лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Клиническое наблюдение

Больная Х. в октябре 2011 г. в возрасте 59 лет отметила новообразование в подчелюстной области справа, которое было полностью удалено. При патоморфологическом исследовании в фиброзно-жировой ткани

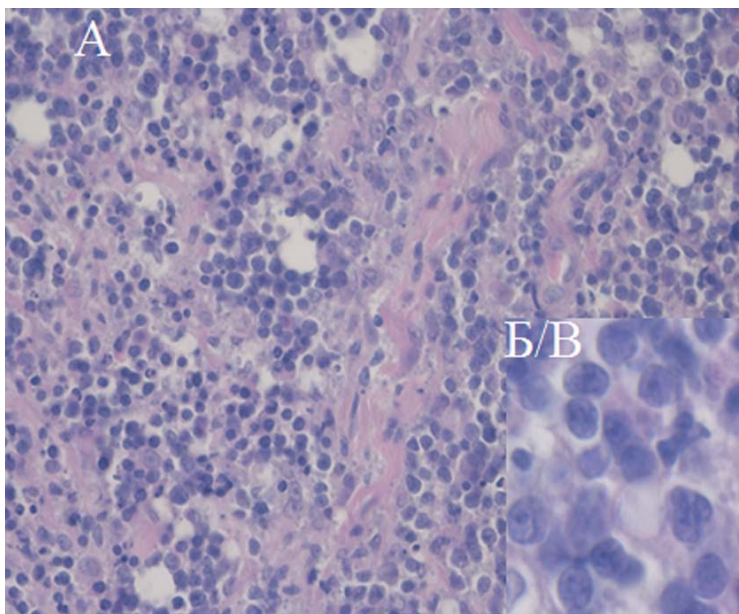


Рисунок 1. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Окраска гематоксилином и эозином. Биоптат новообразования в подчелюстной области 2011 года. А — ув. 400; Б — ув. 600

Figure 1. Diffuse large B-cell lymphoma. Stained with hematoxylin and eosin. Biopsy of a neoplasm in 2011. Magnification A — $\times 400$; B — $\times 600$

определялся крупноклеточный лимфоидный инфильтрат с крупными лимфоидными клетками с округло-овальными или многодольчатыми ядрами — субстрат ДВККЛ. Ткани предсуществующего лимфатического узла не обнаружено (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) опухолевые клетки экспрессировали CD20 и пролиферативная активность (Ki-67) составила 90 %. Больная была обследована по протоколу лимфопролиферативных заболеваний: были выполнены все клинические, биохимические анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, вирусологические исследования на гепатит В, С и ВИЧ, серологическое исследование на сифилис, ЭКГ, трепан-

нобиопсия костного мозга, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Других очагов поражения не выявлено. Был установлен диагноз: «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома». В дальнейшем в течение 11 лет наблюдали без лечения.

В мае 2022 г. у больной появилась лихорадка, по месту жительства была диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония, по поводу которой проведена антимикробная терапия, несмотря на которую лихорадка сохранялась. Была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ, при которой выявлены следующие очаги накопления радиофармпрепарата: контроль — аорта SUV max до 2,24, паренхима правой доли печени до 3,32; нижняя доля правого легкого SUV max до 19,27 размерами 81×43×88 мм, в S2 левого легкого SUV max до 1,65 размером до 7 мм, S6 левого легкого SUV max до 7,10 размером до 9 мм, S6 правого легкого SUV max до 4,86 размером до 10 мм; лимфатические узлы корня правого легкого SUV max до 22,78 размерами до 21×22 мм; бифуркационные лимфатические узлы SUV max до 16,93 размерами до 22×26 мм, подмышечный лимфатический узел слева SUV max до 3,63, размером до 12×6 мм, единичные забрюшинные лимфатические узлы SUV max до 4,45 размерами 7×8 мм (на уровне L1–L2 слева), наружные подвздошные лимфатические узлы справа SUV max до 6,33 размерами до 11×8 мм; в теле L2 позвонка SUV max до 31,78 без структурных изменений по КТ, метаболическими размерами до 45×32 мм; в селезенке — не менее 5 единичных очагов накопления SUV max 5,79 при ее размерах 113×49×102 мм (рис. 2).

В одном из ФГБУ г. Москвы 06.07.2022 г. выполнили торакоскопическую атипичную резекцию нижней доли правого легкого и установили диагноз «лимфоматоидный гранулематоз легкого». Через 2 месяца больная

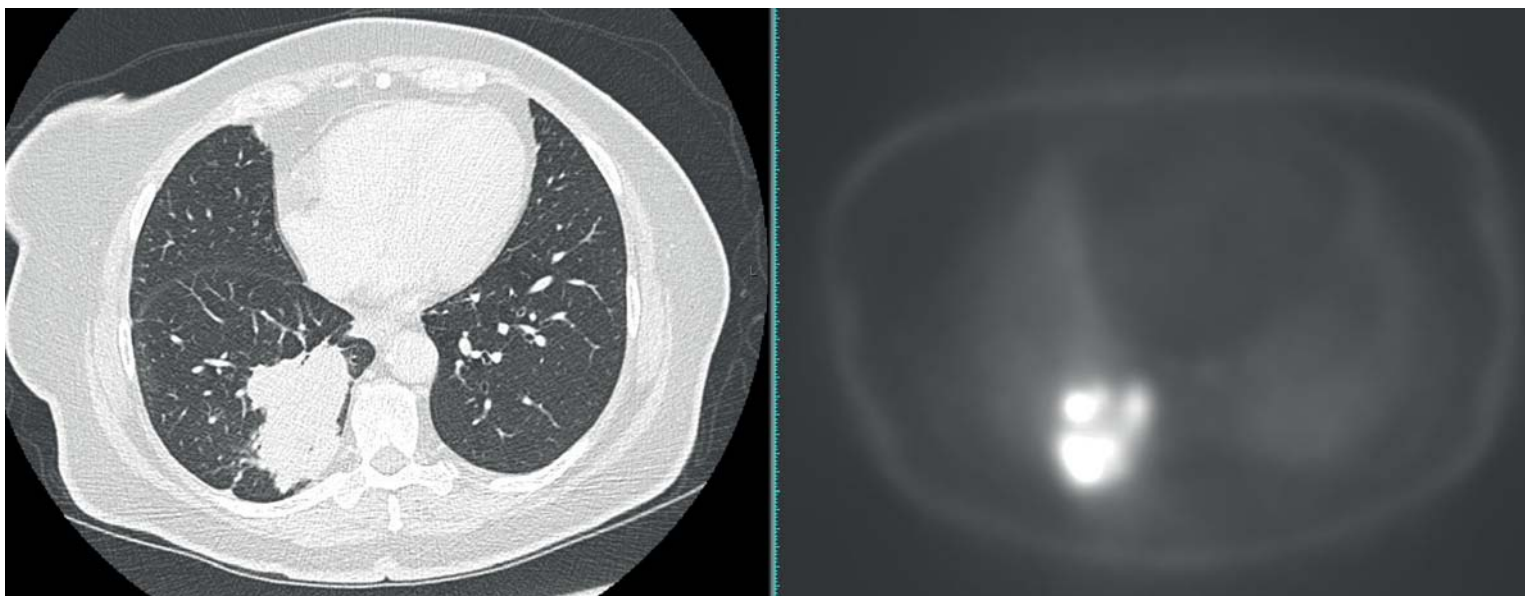


Рисунок 2. ПЭТ, совмещенная с КТ, до резекции

Figure 2. PET combined with CT before resection

обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Объективно состояние больной было удовлетворительное, показатели периферической крови — в норме. Активность лактатдегидрогеназы сыворотки составила 205 ед/л (норма до 247 ед/л). По данным иммунохимического исследования крови и мочи парапротеин не выявлен. При пересмотре гистологических и ИГХ-препаратов и дополнительном ИГХ исследовании в НМИЦ гематологии Минздрава России были пересмотрены гистологические и ИГХ-препараты, а также выполнено дополнительное ИГХ-исследование.

При гистологическом исследовании опухолевый субстрат был представлен лимфоидными клетками небольших размеров с округло-овальными или угловатыми ядрами с примесью зрелых плазматических клеток и увеличенным количеством разрозненно расположенных крупных клеток (blast rich, т.е. «богатая бластами» лимфома) с формированием отдельных рыхлых кластеров (>20 крупных клеток в поле зрения) (рис. 3). При дополнительном ИГХ-исследовании клетки крупноклеточного лимфоидного пролиферата экспрессировали CD20 (интенсивная мембранная реакция), PAX 5 (интенсивная ядерная реакция), MUM.1 (ядерная реакция), MNDA (мономорфная ядерная реакция), CD43 (мембранная реакция), с визуализацией нодулярно-диффузного характера роста; часть крупных клеток с морфологией центробластов экспрессировали CD30 (мембранная реакция). При реакции с антителами к CD23 визуализировалась резидуальная сеть фолликулярных дендритных клеток (в основе предсуществующих лимфоидных фолликулов — признак предсуществующей MALT-ткани легкого). В умеренном количестве присутствовали мелкие Т-клетки CD3+, CD5+. Плазматические клетки были политипичными (каппа+, lambda+). Реакции с антителами к cyclin D1, CD15, Granzyme B, ALK, EBV были негативны. При хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к некодирующим РНК EBV (CISH EBER) позитивных клеток не было обнаружено. Индекс пролиферативной активности составлял до 40 % (рис. 3А–Е).

В этом случае логичным является вопрос: одна ли эта опухоль? Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были сравнены опухолевые клоны новообразования в подчелюстной области 2011 г. и новообразования легкого 2022 г. В-клеточная клональность по тяжелым цепям иммуноглобулина не была обнаружена ни в образовании подчелюстной области, ни в опухоли легкого. При исследовании обоих новообразований на срезах с парафиновых блоков с помощью ПЦР был выявлен один и тот же В-клеточный клон по реаранжировкам генов каппа цепи иммуноглобулина (IGKVκ-Jκ, Vκ-KDE/intron-KDE) в новообразовании подчелюстной области и легкого (рис. 4).

По данным цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на интерфазных ядрах на срезах парафинового блока ново-

образования в подчелюстной области транслокации с вовлечением локусов генов *c-Myc/8q24*, *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27* не выявлены, была обнаружена амплификация теломерной части локуса гена *BCL6/3q27*. На срезах парафинового блока опухоли легкого перестройка локусов генов транслокации с вовлечением локусов генов *BCL6/3q27*, *c-MYC/8q24* и *BCL2/18q21* также не была выявлена, но была обнаружена амплификация теломерной части локуса гена *BCL6/3q27*.

На основании пересмотра гистологических и ИГХ препаратов и дополнительного ИГХ-исследования был установлен диагноз: «экстранодальная ЛКМЗ с признаками ГТ в ДВККЛ». По данным гистологического, цитологического, молекулярно-биологического исследований, методом ПЦР по определению В-клеточной клональности по тяжелым и легким цепям иммуноглобулина, проточной цитофлуориметрии костный мозг и ликвор не были вовлечены.

Таким образом, было доказано, что опухоль имеет одну и ту же клональную В-клеточную природу новообразования в подчелюстной области (мягкие ткани) в 2011 г. и опухоли легких в 2022 г., представленной экстранодальной ЛКМЗ с ГТ в ДВККЛ при рецидиве через 11 лет. Учитывая возраст больной и срок заболевания (11 лет с момента установления диагноза), экспрессию MUM1, а также пролиферативную активность опухоли (Ki-67 40 %), провели 4 курса «R-СНОР с леналидомидом». После 2 курса констатирована полная ПЭТ- негативная ремиссия (рис. 5). Срок наблюдения составляет 14 месяцев.

Обсуждение

При крупноклеточной морфологии без мелкоклеточного В-клеточного компонента и при отсутствии в анамнезе индолентной В-клеточной лимфомы устанавливается диагноз *de novo* ДВККЛ, без дальнейшего уточнения. В случае ГТ ЛКМЗ в ДВККЛ заболевание может протекать так же агрессивно, как *de novo* ДВККЛ, а прогноз при этом хуже, чем у последней [11–13]. При ГТ ЛКМЗ опухолевый субстрат представлен мономорфной популяцией крупных лимфоидных клеток с морфологией центробластов (2–4 небольших ядрышка у края ядерной мембраны), иммунобластов (одно крупное центрально расположенное ядрышко) или их сочетанием.

Данные о том, что некоторые случаи ДВККЛ являются ГТ индолентной лимфомы, были получены лишь в работе G.W. Wright и соавт. [14], согласно которым некоторые молекулярные типы *de novo* ДВККЛ имеют сходство с индолентными В-клеточными лимфомами: молекулярные типы C1 или BN2, для которых характерна реаранжировка генов *BCL6*, *NOTCH2* (ABC-тип), напоминают ЛКМЗ, в то время как типы C3, или EZB (GCB-тип) напоминают фолликулярную лимфому и В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, а C4 или ST2 напоминают нодулярную

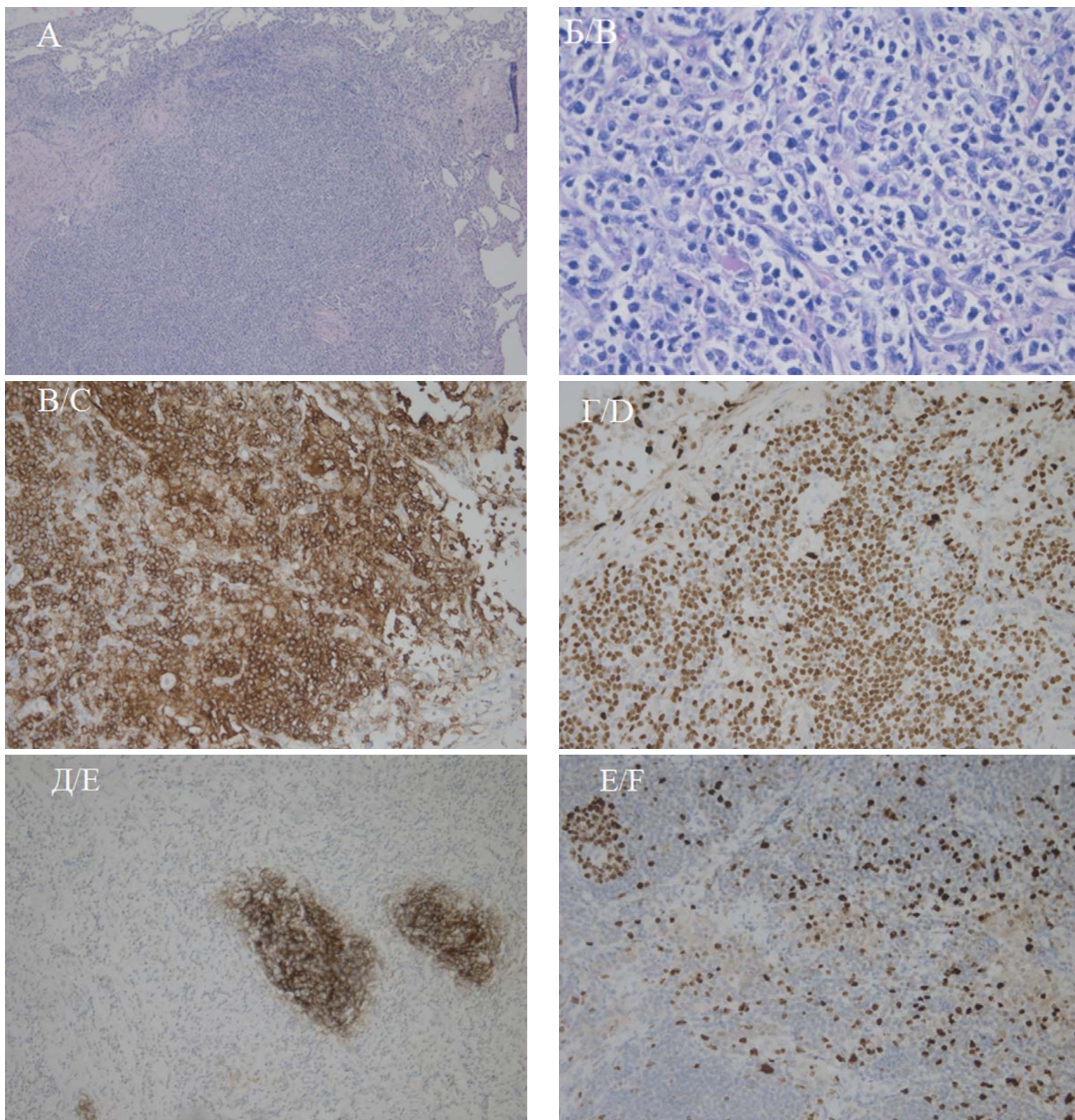


Рисунок 3. Опухоль легкого, биоптат 2022 года: А — крупноочаговый лимфоидный инфильтрат в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50; Б — лимфоидный инфильтрат ткани легкого с увеличенным количеством крупных лимфоидных клеток, формированием рыхлых скоплений/кластеров. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400; В — экспрессия клетками лимфоидного инфильтрата CD20. Иммуноферментный метод. Ув. 400; Г — экспрессия лимфоидными клетками от небольших до крупных размеров MNDA (ядерная реакция). Иммуноферментный метод. Ув. 200; Д — реакция с антителами к CD23; в основе предсуществующих фолликулов MALT-ткани легкого — сеть ФДК с признаками дезорганизации. Иммуноферментный метод. Ув. 200; Е — реакция с антителами к Ki-67 визуализирует центр предсуществующего фолликула с высокой пролиферативной активностью по экспрессии Ki-67 (слева в верхнем углу); Ki-67-позитивные лимфоидные клетки разного размера с увеличенным количеством крупных клеток. Иммуноферментный метод. Ув. 200

Figure 3. Lung tumor, biopsy 2022: A — large focal lymphoid infiltrate in lung tissue. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 50; B — lymphoid infiltration of lung tissue with an increased number of large lymphoid cells, the formation of loose clusters / clusters. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 400; C — expression of CD20 lymphoid infiltrate cells. Enzyme immunoassay. Magnification 400; D — expression of MNDA by lymphoid cells from small to large sizes (nuclear reaction). Enzyme immunoassay. Magnification 200; E — reaction with antibodies to CD23; the basis of pre-existing follicles of MALT is a network of PDCs with signs of disorganization. Enzyme immunoassay. Magnification 200; F — reaction with antibodies to Ki-67 visualizes the center of a pre-existing follicle with high proliferative activity in the expression of Ki-67 (in the upper left corner); Ki-67-positive lymphoid cells of different sizes with an increased number of large cells. Enzyme immunoassay. Magnification 200

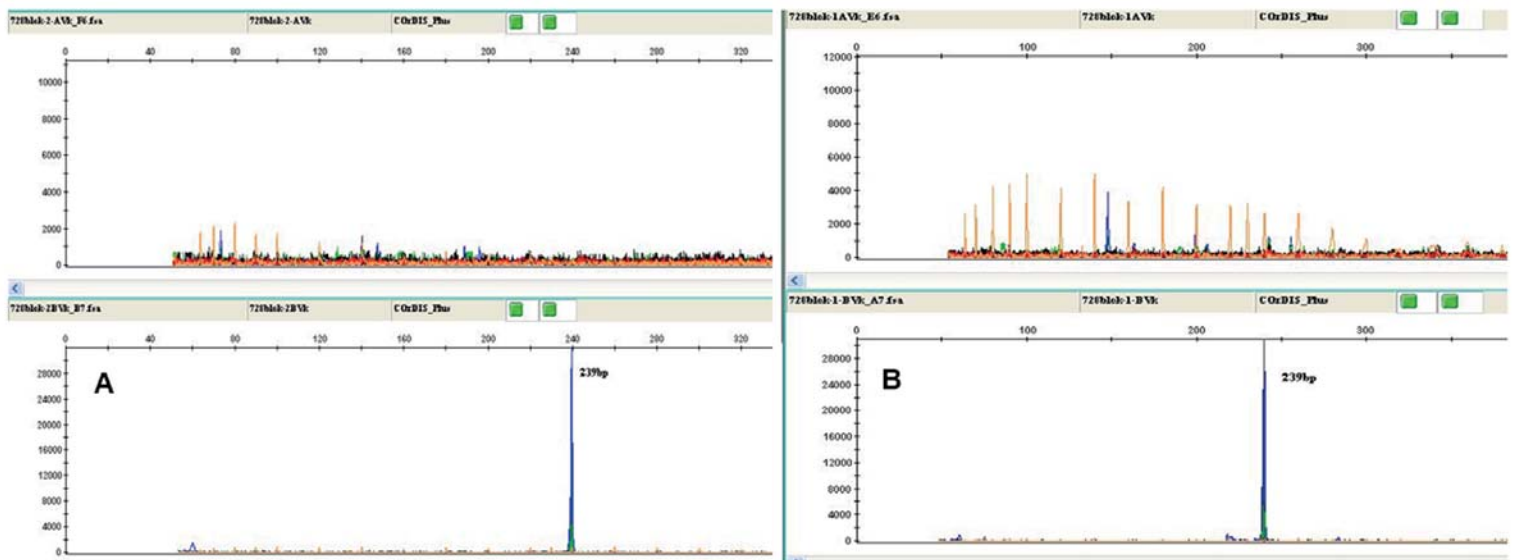


Рисунок 4. В-клеточная клональность по легкой цепи иммуноглобулина методом ПЦР срезов парафинового блока новообразования в подчелюстной области 2011 г. (А) и опухоли легкого 2022 г. (В)

Figure 4. B-cell clonality along the immunoglobulin light chain by PCR of sections of the paraffin block in 2011 (A) and lung tumor in 2022 (B)

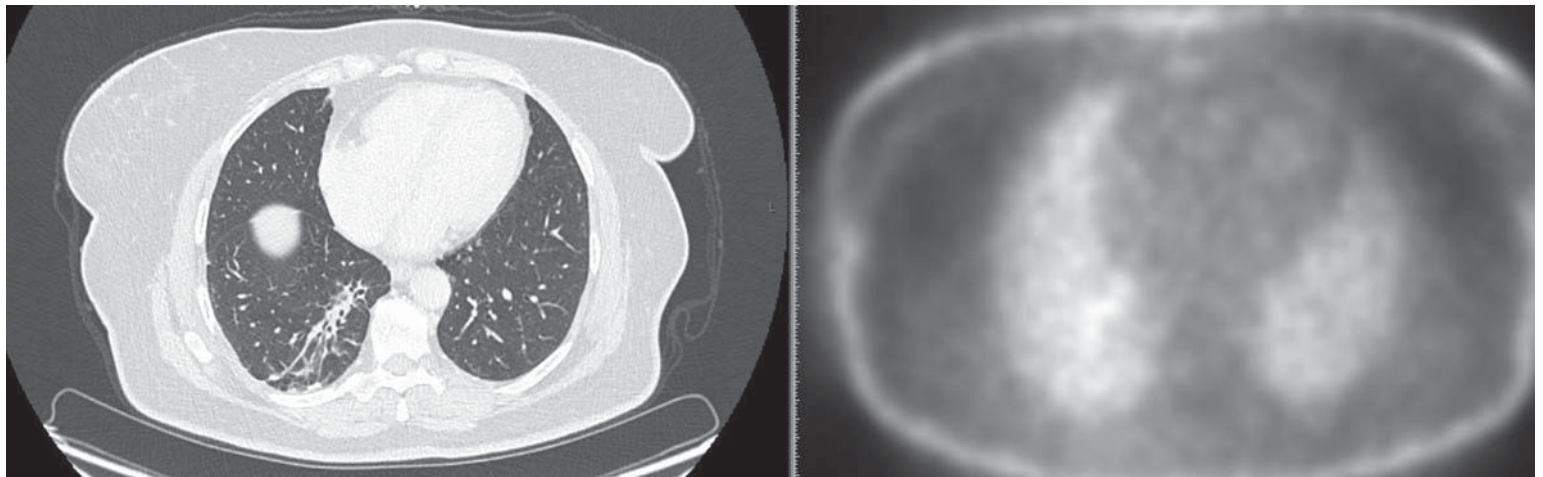


Рисунок 5. ПЭТ/КТ после 4 курсов химиотерапии

Figure 5. PET/CT after 4 courses of chemotherapy

лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием и В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами. Авторы [14] объединили все молекулярные нарушения в 3 модели, которые могут объяснить эти генетические aberrации. Одна из них, модель «разветвленной эволюции», постулирует существование предопухолевого клона В-клеток, который может превратиться в индолентную лимфому или ДВККЛ в зависимости от характера дополнительных генетических изменений, которые он приобретает. Например, у больных аутоиммунными заболеваниями выявили клоны В-клеток, которые патогенно размножаются с приобретением мутаций, характерных для генетических подтипов ДВККЛ, что позволяет предположить, что такие клетки могут служить резервуаром, который может легко развиваться в индолентную либо в агрессивную лимфому. Вторая модель — модель «конвергентной эволюции», при которой индолентные лимфомы и подтипы *de novo* ДВККЛ отдельно выбирают одни

и те же генетические программы для приобретения определенного онкогенного фенотипа, но различаются по другим признакам. Третья модель — модель «прямой эволюции», которая предполагает, что у некоторых больных *de novo* ДВККЛ имеется недиагностированная ранее индолентная В-клеточная лимфома, которая приобретает дополнительные генетические нарушения с последующей ГТ в агрессивную В-клеточную лимфому. Например, при ЛКМЗ крупные клетки часто приобретают реаранжировку гена Bcl-6, что типично для молекулярного типа BN2 ДВККЛ [14–17]. Будущие молекулярно-генетические исследования могут пролить свет на эти эволюционные модели. Кроме того, по законам опухолевой прогрессии заболевание может проявиться на любом этапе своего развития [18].

В представленном наблюдении диагноз ГТ ЛКМЗ, клонально идентичной первичной опухоли с морфологией *de novo* ДВККЛ, установлен только во время рецидива. При этом больная находилась под динамическим

наблюдением без лечения 11 лет. Настоящее клиническое наблюдение и данные литературы, позволяют предположить, что часть случаев *de novo* ДВККЛ, БДУ, вероятнее всего, является ГТ индолентных В-клеточных лимфом [11, 14–17].

Дифференциальная диагностика между *de novo* ДВККЛ и трансформированной в ДВККЛ (тДВККЛ) имеет важное значение. Диагностические ошибки приводят к назначению неадекватной индукционной, консолидирующей и поддерживающей терапии. Всем больным тДВККЛ, независимо от группы риска и возраста, назначают терапию «R-СНОР», поскольку диагноз формулируют как *de novo* ДВККЛ. Однако при лечении по программе «R-СНОР» результаты не удовлетворительные: общая 5-летняя выживаемость больных индолентными лимфомами с ГТ в ДВККЛ составляет от 33 до 60 % [10, 13, 19]. По данным В. Kiesewetter и соавт. [9], 6 (50 %) из 12 больных тДВККЛ умерли через 1,5–33 месяца, а 4-летняя общая выживаемость составила 40 % против 95 % у больных индолентными лимфомами без ГТ. При локальных случаях тДВККЛ, при которых выполняли радикальное хирургическое иссечение, стандартные терапевтические подходы не разработаны.

Литература

1. Campo E., Pileri S.A., Jaffe E.S., et al. Nodal marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 263–5.
2. Cook J.R., Isaacson P.G., Chott A. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 259–62.
3. Piris M.A., Isaacson P.G., Swerdlow S.H., et al. Splenic marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 223–6.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Dungarwalla M., Appiah-Cubi S., Kulkarni S., et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008; 143(1): 71–4. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07301.x.
6. Conconi A., Franceschetti S., Aprile von Hohenstaufen K., et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015; 26(11): 2329–35. DOI: 10.1093/annonc/mdv368.
7. Berger F., Felman P., Thieblemont C., et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000; 95(6): 1950–6.
8. Du Y., Wang Y., Li Q., et al. Transformation to diffuse large B-cell lymphoma and its impact on survival in patients with marginal zone lymphoma: A population-based study. *Int J Cancer*. 2024; 154(6): 969–78. DOI: 10.1002/ijc.34773.
9. Kiesewetter B., Lamm W., Dolak W., et al. Transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A single institution retrospective study including polymerase chain reaction-based clonality analysis. *Br J Haematol*. 2019; 186: 448–59. DOI: 10.1111/bjh.15953.

Кроме того, больным индолентными лимфомами, в том числе с ГТ, должны проводить поддерживающую терапию ритуксимабом в течение 2 лет, а если диагноз *de novo* ДВККЛ, поддерживающая иммунотерапия не показана [4, 20]. В литературе не удалось найти описания, подобного приведенному клиническому наблюдению: исходно опухоль была диагностирована как *de novo* ДВККЛ, была без терапии на протяжении длительного времени, и через 11 лет возникла ЛКМЗ на этапе трансформации в ДВККЛ с идентичным клоном. К терапии по программе «R-СНОР» был добавлен леналидомид в связи с тем, что результаты лечения у больных ЛКМЗ с ГТ на указанной программе неудовлетворительные. Кроме того, препарат показан больным ЛКМЗ при развитии рецидива и в случае прогрессии заболевания, даже при отсутствии ГТ. Показано [21] статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе больных, получавших схему «ритуксимаб + леналидомид». В то же время больные ЛКМЗ, даже в случае ГТ в ДВККЛ, могут оставаться десятилетие без терапии, если поражение локальное и полностью резецировано, подтверждением которого является представленный клинический случай.

References

1. Campo E., Pileri S.A., Jaffe E.S., et al. Nodal marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 263–5.
2. Cook J.R., Isaacson P.G., Chott A. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 259–62.
3. Piris M.A., Isaacson P.G., Swerdlow S.H., et al. Splenic marginal zone lymphoma. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 223–6.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Dungarwalla M., Appiah-Cubi S., Kulkarni S., et al. High-grade transformation in splenic marginal zone lymphoma with circulating villous lymphocytes: the site of transformation influences response to therapy and prognosis. *Br J Haematol*. 2008; 143(1): 71–4. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07301.x.
6. Conconi A., Franceschetti S., Aprile von Hohenstaufen K., et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015; 26(11): 2329–35. DOI: 10.1093/annonc/mdv368.
7. Berger F., Felman P., Thieblemont C., et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood*. 2000; 95(6): 1950–6.
8. Du Y., Wang Y., Li Q., et al. Transformation to diffuse large B-cell lymphoma and its impact on survival in patients with marginal zone lymphoma: A population-based study. *Int J Cancer*. 2024; 154(6): 969–78. DOI: 10.1002/ijc.34773.
9. Kiesewetter B., Lamm W., Dolak W., et al. Transformed mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A single institution retrospective study including polymerase chain reaction-based clonality analysis. *Br J Haematol*. 2019; 186: 448–59. DOI: 10.1111/bjh.15953.

10. Maeshima A.M., Taniguchi H., Toyoda K., et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016; 174: 923–31. DOI: 10.1111/bjh.14153.
11. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-mNHL-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials.* 2022; 2(3): 1–10. DOI:10.33425/2768-4598.1025.
12. Ghesquieres H., Berger F., Felman P., et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006; 24(33): 5234–41. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5671.
13. Lenglet J., Traulle C., Mounier N., et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(8): 1854–60. DOI: 10.3109/10428194.2013.861067.
14. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications *J. Cancer Cell.* 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
15. Malecka G., Troen A., Tierens A., et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br. J. Haematol.* 2018; 183: 838–42. DOI: 10.1111/bjh.15063.
16. Singh M., Jackson K.J.L., Wang J.J., et al. Lymphoma driver mutations in the pathogenic evolution of an iconic human autoantibody. *Cell.* 2020; 180: 878–94.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.029.
17. Flossbach L., Antoneag E., Buck M., et al. BCL6 gene rearrangement and protein expression are associated with large cell presentation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int. J. Cancer.* 2011; 129: 70–7. DOI: 10.1002/ijc.25663.
18. Воробьев А.И. Вопросы клонированной теории лейкозов. *Проблемы гематологии.* 1965; 2: 14–22.А.
19. Traverse-Glehen A., Felman P., Callet-Bauchu E., et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology.* 2006; 48: 162–73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02309.x.
20. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: ООО «Буки Веди», 2016: 48–55.
21. Leonard J.P., Trneny M., Izutsu K., et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1188–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00010.
10. Maeshima A.M., Taniguchi H., Toyoda K., et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016; 174: 923–31. DOI: 10.1111/bjh.14153.
11. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-mNHL-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials.* 2022; 2(3): 1–10. DOI:10.33425/2768-4598.1025.
12. Ghesquieres H., Berger F., Felman P., et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006; 24(33): 5234–41. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5671.
13. Lenglet J., Traulle C., Mounier N., et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55(8): 1854–60. DOI: 10.3109/10428194.2013.861067.
14. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications *J. Cancer Cell.* 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
15. Malecka G., Troen A., Tierens A., et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br. J. Haematol.* 2018; 183: 838–42. DOI: 10.1111/bjh.15063.
16. Singh M., Jackson K.J.L., Wang J.J., et al. Lymphoma driver mutations in the pathogenic evolution of an iconic human autoantibody. *Cell.* 2020; 180: 878–94.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.029.
17. Flossbach L., Antoneag E., Buck M., et al. BCL6 gene rearrangement and protein expression are associated with large cell presentation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int. J. Cancer.* 2011; 129: 70–7. DOI: 10.1002/ijc.25663.
18. Vorobyev A.I. Questions of the clone theory of leukemia. *Problems of hematology.* 1965; 2: 14–22.А. (In Russian).
19. Traverse-Glehen A., Felman P., Callet-Bauchu E., et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases. *Histopathology.* 2006; 48: 162–73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02309.x.
20. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Buki Vedi, 2018: 52–7. (In Russian).
21. Leonard J.P., Trneny M., Izutsu K., et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1188–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00010.

Информация об авторах

Магомедова Аминат Умарасхабовна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Information about the authors

Aminat U. Magomedova*, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit and a day hospital, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских работ, заведующая отделением лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Кравченко Сергей Кириллович, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 23.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit and day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Sergey K. Kravchenko, Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Elena E. Nikulina, Research associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center of Hematology,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas with a 24-hour Hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Corresponding author**

Received 23 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024