Лимфопролиферативные опухоли при ревматических болезнях

В.Р. Городецкий[1], И.В. Поддубная[2], Е.Л. Насонов[1,3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Развитие лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями может значительно ухудшать качество жизни и негативно влиять на прогноз. В статье приведены современные данные о взаимосвязи лимфоидных опухолей с ревматическими заболеваниями. Даны практические рекомендации по дифференциальной диагностике Т-клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом с синдромом Фелти. Приведены результаты исследования патогенеза и биологических прогностических предикторов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями. Изучение патогенеза развития лимфопролиферативных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями, несомненно, будет способствовать как более глубокому пониманию фундаментальных механизмов развития спорадических лимфопролиферативных опухолей и аутоиммунных заболеваний, так и разработке инноваций в лечении этих болезней.
Ключевые слова: лимфоидная опухоль, ревматическое заболевание, Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, синдром Фелти, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, патогенез
Для цитирования: Городецкий ВР, Поддубная ИВ, Насонов ЕЛ. Лимфопролиферативные опухоли при ревматических болезнях. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(6):575–581.

LYMPHOPROLIFERATIVE TUMORS IN RHEUMATIC DISEASES

Vadim R. Gorodetskiy[1], Irina V. Poddubnaya[2], Evgeny L. Nasonov[1,3]

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

The development of lymphoid tumors in patients with rheumatic diseases can significantly worsen the quality of life and negatively affect the prognosis. The article presents modern data on the relationship between lymphoid tumors and rheumatic diseases. Practical differential diagnosis guidelines of T cell large granular lymphocytic leukemia in patients with rheumatoid arthritis and Felty's syndrome are given. The results of the study of pathogenesis and biological predictors of diffuse large B cell lymphoma in patients with rheumatic diseases are presented. This study of the lymphoproliferative tumor pathogenesis in patients with rheumatic diseases sheds light on the mechanisms underlying the development of sporadic lymphoproliferative tumors and autoimmune diseases, as well as on the progress in the treatment of these diseases.
Key words: lymphoid tumor, rheumatic disease, T cell large granular lymphocytic leukemia, Felty's syndrome, diffuse large B cell lymphoma, pathogenesis
For citation: Gorodetskiy VR, Poddubnaya IV, Nasonov EL. Lymphoproliferative tumors in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(6):575–581 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-575-581

Контакты:
Вадим Городецкий,
gorodetskiyblood@mail.ru
Contacts:
Vadim Gorodetskiy,
gorodetskiyblood@mail.ru

Поступила 10.10.2024
Принята 29.10.2024

Взаимосвязь между лимфоидными опухолями и ревматическими заболеваниями

Развитие лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями может значительно ухудшать качество жизни и негативно влиять на прогноз. На основании данных крупных регистровых исследований было установлено, что риск развития определенных вариантов неходжкинских лимфом или лимфомы Ходжкина при некоторых ревматических заболеваниях значительно выше риска развития этих вариантов лимфоидных опухолей в общей популяции [1–6].

Канонической можно считать ассоциацию между синдромом/болезнью Шегрена (СШ/БШ) и MALT-лимфомой с локализацией в слюнной железе. Тысячекратный риск развития MALT-лимфомы слюнной железы у пациентов с СШ/БШ позволяет онкологу заподозрить у пациента с MALT-лимфомой слюнной железы наличие СШ/БШ, а ревматологу – проявлять онкологическую настороженность [1]. Интересная и на данный момент патогенетически не объяснимая ассоциация между СШ/БШ и MALT-лимфомой тимуса была выявлена на основании обзора литературы. К настоящему времени известно только 90 случаев MALT-лимфомы с локализацией в тимусе. У 55% этих пациентов было аутоиммунное заболевание и наиболее часто (в 35% случаев) – СШ/БШ [7].

Анализ больших когорт пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз) выявил, что 3–28% пациентов имеют ревматоидный артрит (РА) [8–11]. При этом скрининговое исследование 529 пациентов с РА выявило клональную экспансию больших гранулированных Т-лимфоцитов в 3,6% случаев [12]. Еще одним ревматическим заболеванием, по-видимому, ассоциированным с Т-БГЛ лейкозом является спорадический миозит с включениями [13]. Проспективное обследование пациентов со спорадическим миозитом с включениями выявило клональную экспансию больших гранулированных цитотоксических Т-лимфоцитов у 22 (58%) из 38 пациентов [13]. В другом

исследовании частота Т-БГЛ лейкоза у пациентов со спорадическим миозитом с включениями составляла только 4%, однако ни у одного из 65 пациентов с другими идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ) Т-БГЛ лейкоз не был выявлен [14].

Механизмы, лежащие в основе ассоциаций между лимфоидными опухолями и ревматическими заболеваниями, остаются во многом неизученными. Однако уже стало ясно, что в патогенез таких ассоциаций вовлечены различные сигнальные пути. Например, в паре СШ/БШ – MALT-лимфома слюнной железы это сигнальный путь NF-kB [15], а в паре РА – Т-БГЛ лейкоз – сигнальный путь JAK/STAT [16].

За 15 лет в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой у 395 пациентов старше 18 лет была диагностирована лимфоидная опухоль в сочетании с одним (или несколькими) ревматическими заболеваниями. У 7 (2%) пациентов диагностированы две лимфоидные опухоли. БШ и РА были преобладающими ревматическими заболеваниями и зарегистрированы в 62% и 29% случаев соответственно. У пациентов с БШ наиболее часто была выявлена MALT-лимфома слюнной железы, которая составляла 84% от общего числа лимфом в этой когорте, а у пациентов с РА доминирующей лимфоидной опухолью был Т-БГЛ лейкоз – в 69% случаев.

Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом и дифференциальный диагноз с синдромом Фелти

В нашем исследовании было 96 пациентов с Т-БГЛ лейкозом и ревматическим заболеванием. Ревматоидный артрит был диагностирован у 80 (83%) пациентов с Т-БГЛ лейкозом (рис. 1). Спектр других ревматических заболеваний включал системную красную волчанку, первичный антифосфолипидный синдром, анкилозирующий спондилит, БШ и ИВМ.

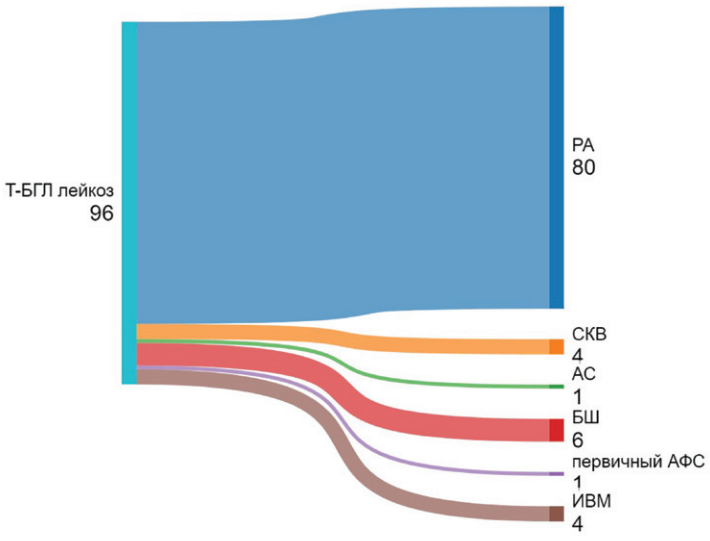

Рис. 1. *Спектр ревматических заболеваний у пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз): РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; АС – анкилозирующий спондилит; БШ – болезнь Шегрена; АФС – антифосфолипидный синдром; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии*

Увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов в крови свыше 2000 кл/мкл первоначально было облигатным критерием для диагностики Т-БГЛ лейкоза [17]. Впоследствии было показано, что случаи с более низким числом больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови также могут соответствовать этому диагнозу [18]. Изменение диагностических критериев, с одной стороны, позволило ставить диагноз Т-БГЛ лейкоза в случаях с низкой опухолевой нагрузкой в периферической крови, но, с другой стороны, потребовало использования молекулярных методов исследования для установления клональности Т-лимфоцитов с целью разграничения клональной экспансии больших гранулированных лимфоцитов от реактивной пролиферации.

Развитие Т-БГЛ лейкоза наиболее часто манифестирует нейтропенией и спленомегалией [19], что у пациентов с РА может ошибочно трактоваться как внесуставные проявления РА и приводить к диагнозу синдром Фелти (СФ). Разграничение РА-ассоциированного Т-БГЛ лейкоза и СФ не только является предметом академического интереса, но и оказывает влияние на выбор терапии. Анти-В-клеточная терапия, например использование ритуксимаба, показала высокую эффективность при аутентичном СФ [20–23], но не имеет точки приложения для терапии Т-БГЛ лейкоза. В нашей когорте пациентов с РА-ассоциированным Т-БГЛ лейкозом нейтропения и спленомегалия также были наиболее частыми манифестациями Т-БГЛ лейкоза и диагностированы у 95% и 65% пациентов соответственно.

Дифференциальная диагностика между СФ и РА-ассоциированным Т-БГЛ лейкозом основывается на молекулярных методах (исследование перестройки генов Т-клеточного рецептора (T cell receptor (*TCR*)) и мутаций в гене *STAT3*), а также на оценке числа больших гранулированных лимфоцитов в крови с исследованием их иммунофенотипа.

Увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов в крови более 2000 кл/мкл нехарактерно для СФ, но может наблюдаться при Т-БГЛ лейкозе [24]. В нашем исследовании увеличение числа больших гранулированных лимфоцитов в крови свыше 2000 кл/мкл наблюдалось только в 19% случаев.

Исследование перестройки генов *TCR* позволяет разграничить клональную экспансию больших гранулированных лимфоцитов от реактивного увеличения их числа, которое может наблюдаться, например, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [10]. Моноклональная перестройка генов *TCR* свидетельствует о наличии клона Т-лимфоцитов и необходима для установления диагноза Т-БГЛ лейкоза (рис. 2А). При СФ наблюдается поликлональная пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, отсутствует доминирующий клон клеток и, соответственно, исследование перестройки генов *TCR* демонстрирует поликлональную картину реаранжировки генов *TCR* (рис. 2Б) [25].

Конституциональная активация JAK/STAT-сигнального пути является ключевым компонентом патогенеза Т-БГЛ лейкоза [26], а активирующие мутации в гене *STAT3*, хотя и не патогномоничны для Т-БГЛ лейкоза [27], но являются молекулярным маркером этого заболевания и выявляются в 27–72% случаев [28–31]. Кроме того, пациенты с Т-БГЛ лейкозом и мутациями в гене *STAT3* чаще имеют РА, чем пациенты без этих мутаций [29–31]. В нашей когорте пациентов с Т-БГЛ лейкозом и РА мутации

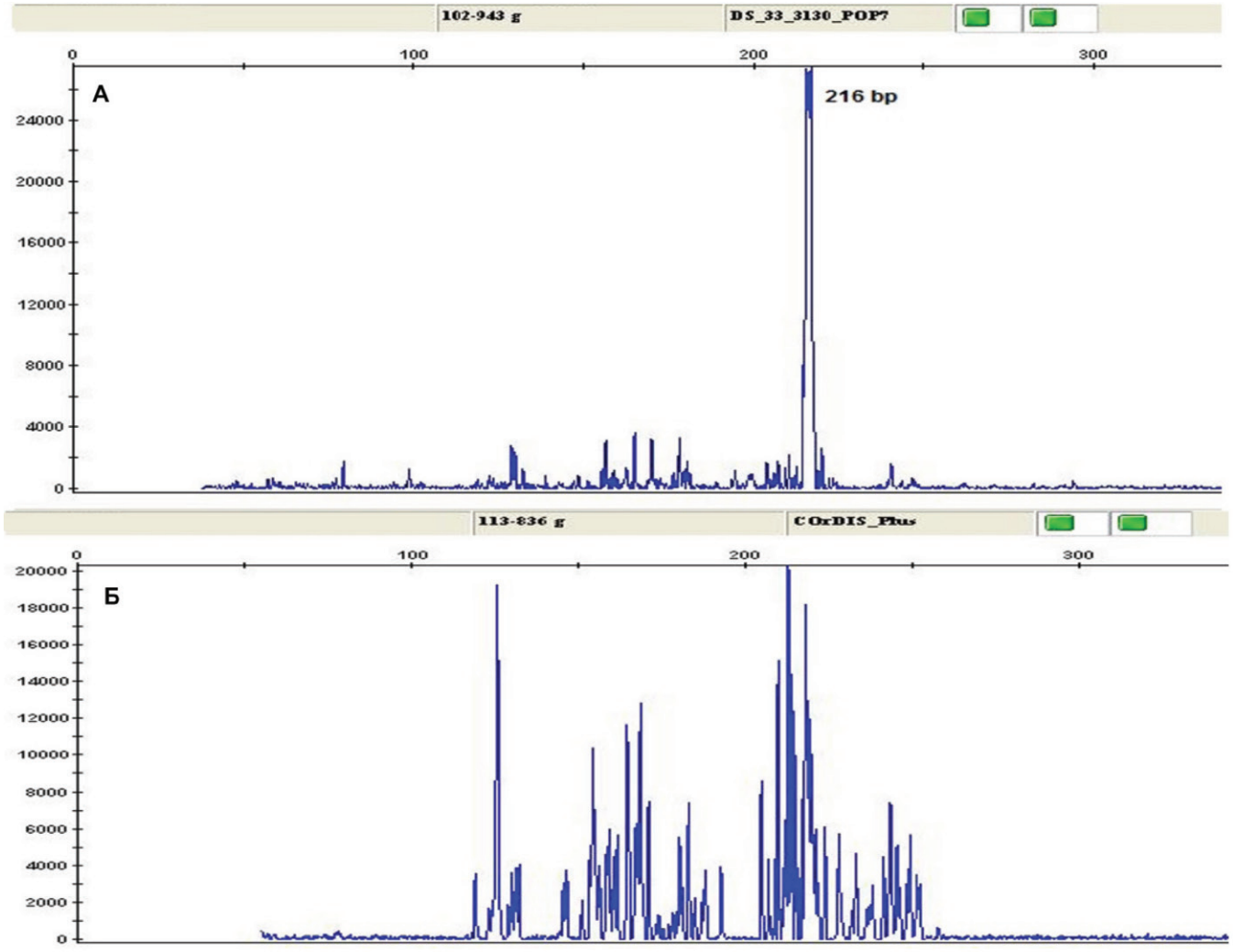

Рис. 2. *Исследование перестроек генов Т-клеточного рецептора методом фрагментного анализа: А – моноклональная перестройка генов TCR; Б – поликлональная перестройка генов TCR*

в гене *STAT3* методом секвенирования нового поколения (NGS, next-generation sequencing) были выявлены у 69% пациентов. Значение мутации в гене *STAT3* для дифференциальной диагностики между Т-БГЛ лейкозом и СФ обсуждается в литературе [32]. Выявление мутации не определяет опухоль *per se*, но однозначно свидетельствует о наличии клона. В соответствующем клиническом контексте, например нейтропения, спленомегалия и РА, выявление мутации в гене *STAT3* свидетельствует о наличии Т-БГЛ лейкоза, даже в отсутствии моноклональной картины реаранжировки генов *TCR* [33].

Молекулярные методы, а именно исследование Т-клеточной клональности методом фрагментного анализа и мутаций в гене *STAT3* методом NGS, были положены в основу алгоритма дифференциальной диагностики между Т-БГЛ лейкозом у пациентов с РА и СФ (рис. 3), который мы используем в практической работе. Необходимо подчеркнуть, что ни длительность РА или его активность, ни степень нейтропении или спленомегалии не могут использоваться для дифференциальной диагностики СФ и Т-БГЛ лейкоза у пациентов с РА [24].

Интересной патобиологической чертой Т-БГЛ лейкоза в нашей когорте пациентов было низкое содержание опухолевых клеток в периферической крови у пациентов с Т-БГЛ лейкозом. У 43% пациентов число больших гранулированных лимфоцитов в крови было менее 500 кл/мкл (алейкемический вариант). Небольшое количество опухолевых клеток в периферической крови значительно затрудняет диагностику Т-БГЛ лейкоза, даже при использовании современных молекулярных методов оценки клональности, что может в итоге приводить к ошибочному диагнозу. Из-за низкой опухолевой нагрузки мы не могли установить клональность Т-лимфоцитов в периферической крови у 13% пациентов с РА-ассоциированным Т-БГЛ лейкозом в нашей когорте, что потенциально могло привести к неправильному диагнозу. Однако исследование костного мозга позволило выявить моноклональную реаранжировку генов *TCR* в клетках костного мозга у 64% пациентов с поликлональной перестройкой генов *TCR* в клетках периферической крови. Поэтому при клинической картине, предполагающей развитие Т-БГЛ лейкоза у пациентов с РА, но когда исследование периферической крови не позволяет подтвердить диагноз, мы рекомендуем проводить комплексное исследование костного мозга. В остальных случаях с поликлональной перестройкой генов *TCR* как в клетках периферической крови, так и в клетках костного мозга диагноз Т-БГЛ лейкоза основывался на результатах исследования селезенки и/или выявления мутации в гене *STAT3*.

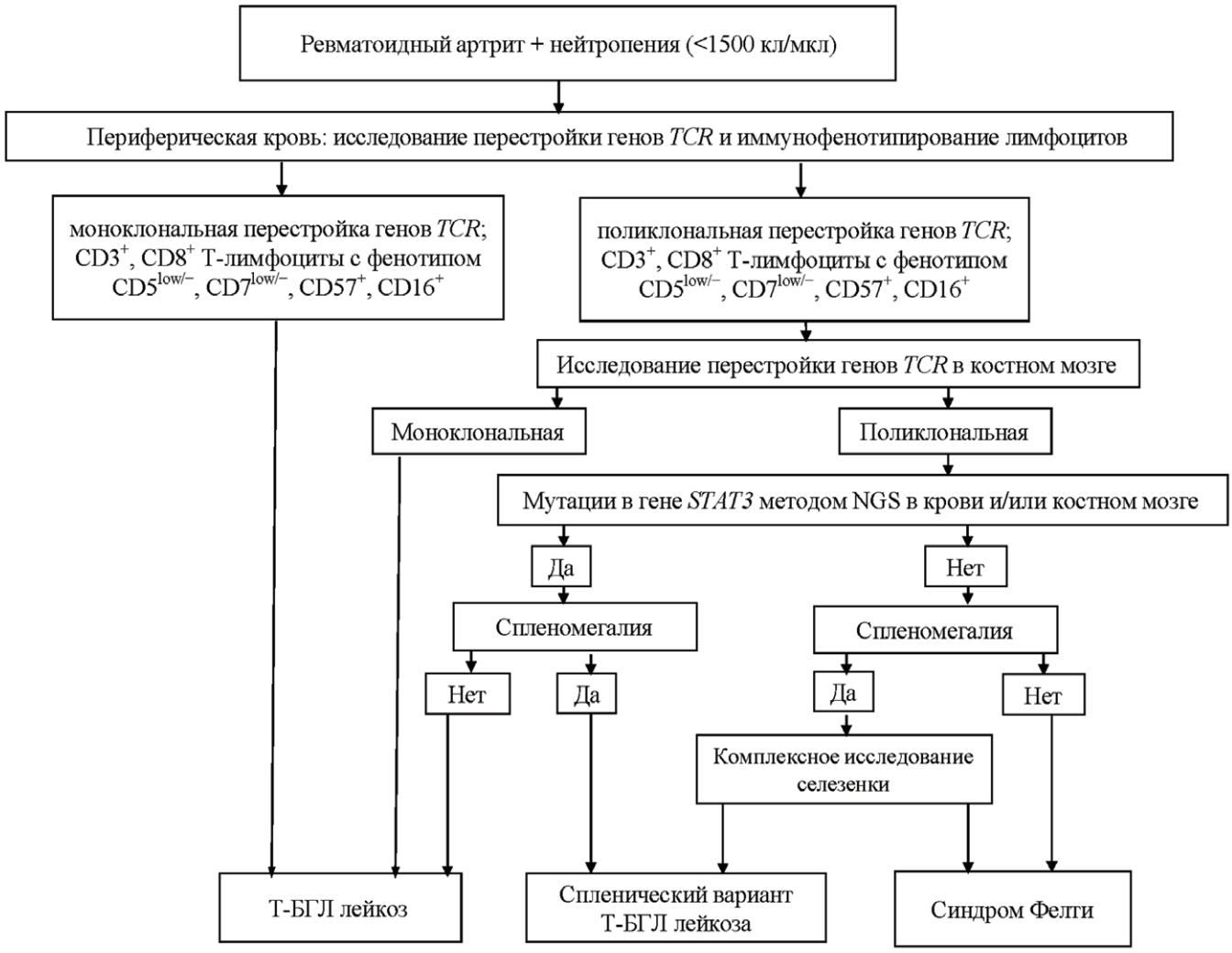

Рис. 3. *Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Фелти и Т-клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛ лейкоз) у пациентов с ревматоидным артритом; NGS – секвенирование нового поколения (next-generation sequencing); TCR – Т-клеточный рецептор (T cell receptor); STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3 gene*

Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов – триггер развития ревматоидного артрита

Еще несколько десятилетий тому назад были описаны случаи СФ без суставного синдрома [34–37]. Первоначально у этих пациентов были выявлены нейтропения и спленомегалия, и лишь впоследствии разворачивалась классическая картина РА. В настоящее время становиться все более очевидным, что недиагностированный Т-БГЛ лейкоз был триггером развития РА в этих случаях.

Т-БГЛ лейкоз является индолентной гематологической опухолью с низкой пролиферативной активностью опухолевых клеток. Учитывая это, мы объединили в нашем исследовании в одну когорту пациентов, у которых Т-БГЛ лейкоз манифестировал до клинического дебюта РА или одновременно с РА и пациентов, у которых Т-БГЛ лейкоз манифестировал в течение первого года от начала РА. У 55 (69%) пациентов Т-БГЛ лейкоз дебютировал в диапазоне от 2 до 42 лет (медиана – 10 лет) после начала РА, а у 25 (31%) пациентов – до начала, одновременно или в течение одного года после начала РА.

В случаях, когда РА предшествует развитию Т-БГЛ лейкоза, выдвинута теория, что в ответ на аутоантиген, происходит поликлональная пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, которая поддерживается цитокинами (интерлейкин (IL) 6, IL-12 и IL-15). Через этап олигоклональной пролиферации в итоге развивается моноклональная пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов, которая в результате мутаций в гене *STAT3* или других генетических альтераций становится независимой от антигенной стимуляции и приобретает пролиферативные преимущества.

Когда T-LGL лейкоз предшествует РА или манифестирует примерно в одно время с ним, была выдвинута теория, что Т-БГЛ лейкоз является триггером развития РА [38, 39]. В основе этой теории лежит способность цитотоксических Т-лимфоцитов продуцировать белок перфорин, который может вызывать образование пор в мембране клетки мишени, что вызывает приток ионов кальция в клетку и приводит к активации пептидил-аргинин деиминаз, гиперцитруллинированию [40–42] и осмотическому лизису клетки. Неконтролируемое гиперцитруллинирование генерирует избыточное количество антигенов,

которые у генетически предрасположенных людей может инициировать образование аутоантител и в итоге приводить к развитию РА.

Идиопатические воспалительные миопатии и Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов

В нашей когорте у 5 из 10 пациентов с ИВМ был диагностирован БГЛ-лейкоз (Т-клеточный – в 4 случаях и NK-клеточный – в 1 случае). У 2 пациентов с БГЛ-лейкозом был выявлен спорадический миозит с включениями. Учитывая редкость обеих патологий, это совпадение кажется неслучайным. Философский вопрос «что первично: курица или яйцо?», т. е. хроническая антигенная стимуляция неизвестным антигеном, локализованным на мембране мышечных волокон, приводит к клональной экспансии больших гранулированных лимфоцитов или, наоборот, клональные цитотоксические лимфоциты, имеющие тропность к мышечной ткани, вызывают спорадический миозит с включениями – остается предметом дискуссии [13, 43]. В настоящее время отсутствует лечение, которое бы препятствовало неуклонно прогрессирующему течению спорадического миозита с включениями. В связи с этим изучение возможной патогенетической связи между БГЛ-лейкозом и спорадическим миозитом с включениями представляется особенно актуальным, так как терапия, направленная на элиминацию опухолевых клеток, возможно, окажет позитивное влияние на течение спорадического миозита с включениями.

Патогенез и факторы прогноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями

Одним из наиболее жизненно угрожающих состояний у пациентов с ревматическими заболеваниями является развитие крупноклеточной В-клеточной лимфомы [44]. Этот вариант лимфоидной опухоли был диагностирован у 27 (7%) из 395 пациентов в среднем через 19,5 года после дебюта ревматического заболевания. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляла 93% всех крупноклеточных В-клеточных лимфом, и в 7% случаев у пациентов была диагностирована крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами.

Установлено, что иммунокомпрометированные пациенты более подвержены риску развития Эпштейна – Барр вирус (ЭБВ)-позитивной ДВККЛ, чем иммунокомпетентные [45]. По данным литературы, частота ЭБВ-позитивной ДВККЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями значительно варьирует и составляет от 0% [46, 47] до 47% [48]. В нашей популяции пациентов ЭБВ-позитивная ДВККЛ диагностирована только в 10% случаев, что свидетельствует о том, что ЭБВ не являлся основным триггером развития ДВККЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями в нашей популяции пациентов.

ДВККЛ может возникать *de novo* или в результате трансформации предшествующей индолентной В-клеточной лимфомы. В нашей когорте у 6 пациентов были выявлены две лимфоидные опухоли (ДВККЛ и лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ)), что позволило оценить клональную взаимосвязь между ними. Результаты фрагментного анализа перестройки генов вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов показали, что в 5 случаях ДВККЛ была клонально идентична соответствующей ЛМЗ, что предполагало происхождение ДВККЛ в результате трансформации ЛМЗ [49]. Аналогичное исследование было выполнено B. Kiesewetter и соавт., в котором клональная взаимосвязь была выявлена в 8 из 11 пар ЛМЗ и ДВККЛ [50].

Необходимо отметить, что у всех 6 пациентов с ЛМЗ и ДВККЛ в нашем исследовании был диагностирован синдром или болезнь Шегрена. Учитывая, что в большинстве проанализированных случаев ДВККЛ происходила из ЛМЗ, более агрессивный подход к терапии индолентной ЛМЗ у пациентов с СШ/БШ может быть оправдан с позиции профилактики развития ДВККЛ и требует дальнейшего изучения.

Общая выживаемость в нашей когорте пациентов с ревматическими заболеваниями и крупноклеточной В-клеточной лимфомой была неудовлетворительной. Медиана общей выживаемости после установления диагноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы составляла 10 месяцев (диапазон 0–238 месяцев), а 5-летняя общая выживаемость – 46%. Причины такой низкой выживаемости, возможно, связаны с патобиологическими особенностями ДВККЛ у пациентов с ревматическими заболеваниями: дополнительные копии гена *c-MYC* были выявлены у 32% пациентов, non-GCB подтип – в 75% случаев. Эти характеристики являются неблагоприятными биологическими прогностическими предикторами крупноклеточной В-клеточной лимфомы [51–56]. Применение интернационального прогностического индекса (клинический предиктор прогноза ДВККЛ) у пациентов с ревматическими заболеваниями затруднено, так как нередко невозможно определить, какое из двух заболеваний привело к снижению функционального/соматического статуса пациента.

Неуклонно прогрессирующий рост числа ревматическими заболеваний в Российской Федерации [57], а также негативный прогноз, связанный с развитием лимфопролиферативных опухолей у пациентов с иммуновоспалительными (аутоиммунными) болезнями, обусловливают актуальность изучения этой мультидисциплинарной проблемы. Кроме того, изучение патогенетической взаимосвязи между ревматическими заболеваниями и лимфоидными неоплазиями, несомненно, будет способствовать как более глубокому пониманию фундаментальных механизмов развития спорадических лимфопролиферативных опухолей и аутоиммунных заболеваний, так и разработке инноваций в лечении и оптимальных алгоритмов диагностики этих болезней при их сочетании.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029-4038. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974
2. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: A review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2069-2077. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300
3. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):51-60. doi: 10.1093/jnci/djj004
4. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(4):750-756. doi: 10.1006/bcmd.2001.0442
5. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129-134. doi: 10.1097/01.bor.0000209423.39033.94
6. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2025-2030. doi: 10.1093/annonc/mdu365
7. Kitamura W, Asada N, Tabata T, Shibata R, Nishi T, Kato Y, et al. Transformed diffuse large B-cell lymphoma from marginal zone lymphoma in the anterior mediastinum: A case report and review of the literature. *J Clin Exp Hematop*. 2022;62(1):35-40. doi: 10.3960/jslrt.21010
8. Dong N, Castillo Tokumori F, Isenalumhe L, Zhang Y, Tandon A, Knepper TC, et al. Large granular lymphocytic leukemia – A retrospective study of 319 cases. *Am J Hematol*. 2021;96(7):772-780. doi: 10.1002/ajh.26183
9. Bareau B, Rey J, Hamidou M, Donadieu J, Morcet J, Reman O, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: A report on 229 cases. *Haematologica*. 2010;95(9):1534-1541. doi: 10.3324/haematol.2009.018481
10. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood*. 1993;82(1):1-14.
11. Zhu Y, Gao Q, Hu J, Liu X, Guan D, Zhang F. Clinical features and treatment outcomes in patients with T-cell large granular lymphocytic leukemia: A single-institution experience. *Leuk Res*. 2020;90:106299. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106299
12. Schwaneck EC, Renner R, Junker L, Einsele H, Gadeholt O, Geissinger E, et al. Prevalence and characteristics of persistent clonal T cell large granular lymphocyte expansions in rheumatoid arthritis: A comprehensive analysis of 529 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):1914-1922. doi: 10.1002/art.40654
13. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1348-1360. doi: 10.1093/brain/aww024
14. Naddaf E, Shelly S, Mandrekar J, Chamberlain AM, Hoffman EM, Ernste FC, et al. Survival and associated comorbidities in inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):2016-2024. doi: 10.1093/rheumatology/keab716
15. Quintanilla-Martinez L, Fend F. Turning up the heat on salivary gland MALT lymphoma. *Blood*. 2022;139(14):2094-2096. doi: 10.1182/blood.2021012624
16. Насонов ЕЛ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):605-609. [Nasonov EL. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):605-609 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201501
17. Semenzato G, Pandolfi F, Chisesi T, De Rossi G, Pizzolo G, Zambello R, et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. A heterogeneous disorder ranging from indolent to aggressive conditions. *Cancer*. 1987;60(12):2971-2978. doi: 10.1002/1097-0142(19871215)60:12<2971::aid-cncr2820601220>3.0.co;2-o
18. Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, Oshimi K, Loughran TP Jr. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: Updated criteria for diagnosis. *Blood*. 1997;89(1):256-260.
19. Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, Olson KC, Gru AA, Feith DJ, et al. Advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):103-112. doi: 10.1007/s11899-020-00565-6
20. Narváez J, Domingo-Domenech E, Gómez-Vaquero C, López-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(5):658-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.008
21. Shipley E, Héraud A, Hennette A, Vernhes JP. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):621-622. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.02.018
22. Wang CR, Chiu YC, Chen YC. Successful treatment of refractory neutropenia in Felty's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):340-341. doi: 10.1080/03009742.2017.1334816
23. Proc K, Madej M, Wiland P, Sebastian A. Biological treatment in Felty's syndrome with profound neutropenia. *Reumatologia*. 2023;61(3):213-218. doi: 10.5114/reum/167472
24. Gorodetskiy VR, Sidorova YV, Kupryshina NA, Vasilyev VI, Probatova NA, Ryzhikova NV, et al. Analysis of a single-institution cohort of patients with Felty's syndrome and T-cell large granular lymphocytic leukemia in the setting of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):147-156. doi: 10.1007/s00296-020-04757-4
25. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev*. 2006;20(5):245-266. doi: 10.1016/j.blre.2006.01.003
26. Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, Turkson J, Oshiro M, Kothapalli R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest*. 2001;107(3):351-362. doi: 10.1172/JCI9940
27. Shahmarvand N, Nagy A, Shahryari J, Ohgami RS. Mutations in the signal transducer and activator of transcription family of genes in cancer. *Cancer Sci*. 2018;109(4):926-933. doi: 10.1111/cas.13525
28. Fasan A, Kern W, Grossmann V, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S. STAT3 mutations are highly specific for large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(7):1598-1600. doi: 10.1038/leu.2012.350
29. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, Koskela H, Leblanc F, Peng Ng K, 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):3048-3057. doi: 10.1182/blood-2012-06-435297
30. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, van Adrichem AJ, Kuusanmäki H, Andersson EI, et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1905-1913. doi: 10.1056/NEJMoa1114885
31. Shi M, He R, Feldman AL, Viswanatha DS, Jevremovic D, Chen D, et al. STAT3 mutation and its clinical and histopathologic correlation in T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Hum Pathol*. 2018;73:74-81. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.014
32. Wegscheider C, Ferincz V, Schöls K, Maieron A. Felty's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1238405. doi: 10.3389/fmed.2023.1238405
33. Gorodetskiy V, Sidorova Y, Biderman B, Kupryshina N, Ryzhikova N, Sudarikov A. STAT3 mutations in "gray-zone" cases of T-cell large granular lymphocytic leukemia associated with autoimmune rheumatic diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1000265. doi: 10.3389/fmed.2022.1000265
34. Armstrong RD, Fernandes L, Gibson T, Kauffmann EA. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6405):1620. doi: 10.1136/bmj.287.6405.1620
35. Bradley JD, Pinals RS. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(3):257-259.

36. Fitzgerald P, O'Brien AA, Daly PA. Felty's syndrome presenting with severe extra-articular features in the absence of clinical rheumatoid arthritis. *Ir Med J*. 1984;77(12):397-398.
37. Rozin A, Hoffman R, Hayek T, Balbir-Gurman A. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):701-704. doi: 10.1007/s10067-012-2157-3
38. Marchand T, Lamy T. The complex relationship between large granular lymphocyte leukemia and rheumatic disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20(3):291-303. doi: 10.1080/1744666X.2023.2292758
39. Moosic KB, Ananth K, Andrade F, Feith DJ, Darrah E, Loughran TP Jr. Intersection between large granular lymphocyte leukemia and rheumatoid arthritis. *Front Oncol*. 2022;12:869205. doi: 10.3389/fonc.2022.869205
40. Law RH, Lukoyanova N, Voskoboinik I, Caradoc-Davies TT, Baran K, Dunstone MA, et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin. *Nature*. 2010;468(7322):447-451. doi: 10.1038/nature09518
41. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):72-78. doi: 10.1097/BOR.0000000000000452
42. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3006869
43. Hohlfeld R, Schulze-Koops H. Cytotoxic T cells go awry in inclusion body myositis. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1312-1314. doi: 10.1093/brain/aww053
44. Поддубная ИВ, Бабичева ЛГ, Барях ЕА. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету. *Современная онкология*. 2023;25(3):342-345. [Poddubnaya IV, Babicheva LG, Bariakh EA. Diffuse large B-cell lymphoma: Strokes to the epidemiological portrait. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):342-345 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2023.3.202402
45. Heslop HE. Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:260-266. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.260
46. Kojima M, Itoh H, Shimizu K, Saruki N, Murayama K, Higuchi K, et al. Malignant lymphoma in patients with systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis): A clinicopathologic study of 24 Japanese cases. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(1):43-48. doi: 10.1177/106689690601400108
47. Kojima M, Tsukamoto N, Yokohama A, Suzuki Y, Shimizu K, Nishikawa M, et al. B-cell lymphoma associated with Sjögren's syndrome among Japanese patients: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *J Clin Exp Hematop*. 2009;49(2):89-95. doi: 10.3960/jslrt.49.89
48. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, Sato K, Miyoshi H, Niino D, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: Histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol*. 2013;91(1):20-28. doi: 10.1111/ejh.12116
49. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Radenska-Lopovok SG, Ryzhikova NV, Sidorova YV, Sudarikov AB. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjogren's syndrome patients: Case series study and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):499-506. doi: 10.1007/s00296-019-04470-x
50. Kiesewetter B, Lamm W, Dolak W, Lukas J, Mayerhoefer ME, Weber M, 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(3):448-459. doi: 10.1111/bjh.15953
51. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):200-207. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0368
52. Fu K, Weisenburger DD, Choi WW, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4587-4594. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9277
53. Ichiki A, Carreras J, Miyaoka M, Kikuti YY, Jibiki T, Tazume K, et al. Clinicopathological analysis of 320 cases of diffuse large B-cell lymphoma using the Hans classifier. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(2):54-63. doi: 10.3960/jslrt.17029
54. Lu TX, Fan L, Wang L, Wu JZ, Miao KR, Liang JH, et al. MYC or BCL2 copy number aberration is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2015;6(21):18374-18388. doi: 10.18632/oncotarget.4073
55. Quesada AE, Medeiros LJ, Desai PA, Lin P, Westin JR, Hawsawi HM, et al. Increased MYC copy number is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1688-1697. doi: 10.1038/modpathol.2017.93
56. Yoon SO, Jeon YK, Paik JH, Kim WY, Kim YA, Kim JE, et al. MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type. *Histopathology*. 2008;53(2):205-217. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03076.x
57. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133-140. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140

Городецкий В.Р. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8428-1281*
Поддубная И.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0995-1801*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*