

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-134-144>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-134-144>

Первичная лимфома молочной железы у пациентки 30 лет: MALT-лимфома или нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа? Клиническое наблюдение и обзор литературы

Primary Breast Lymphoma in a 30-Year-Old Female Patient: A MALT Lymphoma or Pediatric Nodal Marginal Zone Lymphoma? A Case Report and Literature Review

М.В. Мельникова¹, **А.М. Ковригина^{1,2}**

M.V. Melnikova¹, **A.M. Kovrigina^{1,2}**

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

¹ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Среди всех злокачественных новообразований молочной железы на долю первичной лимфомы приходится менее 0,5 % наблюдений. Одной из наиболее распространенных нозологий этой группы является экстра-нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома). Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа — редкая индолентная злокачественная В-клеточная опухоль, обладающая сходными клиническими и молекулярно-генетическими чертами с фолликулярной лимфомой педиатрического типа. Указанные варианты индолентных В-клеточных лимфом педиатрического типа отличаются благоприятным прогнозом. В настоящей публикации представлено клиническое наблюдение нодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны педиатрического типа в интрамаммарном лимфатическом узле у женщины 30 лет с установленной ранее по трепанобиоптату MALT-лимфомой молочной железы. Постановка достоверного диагноза имеет важное клиническое значение, требует тщательного обследования, анализа всех клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных, проведения расширенной биопсии новообразования для получения достаточного объема диагностического материала.

Primary lymphoma accounts for less than 0.5 % of all breast malignancies. One of the most ubiquitous diseases in this group is extranodal lymphoma of mucosa-associated marginal zone lymphoid tissue (MALT lymphoma). Pediatric nodal marginal zone lymphoma is a rare indolent B-cell malignancy similar to the pediatric follicular lymphoma in its clinical and molecular genetic features. These variants of pediatric indolent B-cell lymphomas are known to have favorable prognosis. The present paper reports a case of pediatric nodal marginal zone lymphoma in an intramammary lymph node of a 30-year-old female patient with previously core-biopsy proven breast MALT lymphoma. A reliable diagnosis is of clinical significance and requires a detailed examination along with the analysis of all clinical/anamnestic, physical examination and laboratory data as well as extended biopsy sampling to assure sufficient amount of diagnostically relevant information.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа, нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, MALT-лимфома, фолликулярная лимфома педиатрического типа, дифференциальная диагностика.

Получено: 21 января 2025 г.

Принято в печать: 15 марта 2025 г.

Для переписки: Мария Владимировна Мельникова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(903)012-47-73; e-mail: melnikova.m.v@list.ru

Для цитирования: Мельникова М.В., Ковригина А.М. Первичная лимфома молочной железы у пациентки 30 лет. MALT-лимфома или нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа? Клиническое наблюдение и обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2025;18(2):134–44. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-134-144.

KEYWORDS: pediatric marginal zone lymphoma, nodal marginal zone lymphoma, MALT lymphoma, pediatric follicular lymphoma, differential diagnosis.

Received: January 21, 2025

Accepted: March 15, 2025

For correspondence: Mariya Vladimirovna Melnikova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(903)012-47-73; e-mail: melnikova.m.v@list.ru

For citation: Melnikova M.V., Kovrigina A.M. Primary Breast Lymphoma in a 30-Year-Old Female Patient: A MALT Lymphoma or Pediatric Nodal Marginal Zone Lymphoma? A Case Report and Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(2):134–44. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-134-144.

ВВЕДЕНИЕ

При первичной лимфоме молочной железы (ПЛМЖ) отмечается поражение одной или обеих молочных желез с вовлечением регионарных лимфатических узлов либо без него. Возможны отдаленные очаги поражения при условии исключения иного лимфо-пролиферативного заболевания в анамнезе. На долю ПЛМЖ приходится менее 0,5 % всех злокачественных новообразований молочной железы и около 2 % всех экстранодальных лимфом. Среди ПЛМЖ наиболее часто встречаются диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ; 40–84 %), экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома; 9–64 %), и фолликулярная лимфома (ФЛ; 13–19 %) [1].

Экстранодальная ЛКМЗ (MALT-лимфома) внесена в раздел «Лимфомы из клеток маргинальной зоны» в рамках 5-го издания классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), который включает первичную кожную ЛКМЗ, нодальную ЛКМЗ и нодальную ЛКМЗ педиатрического типа. Все перечисленные варианты лимфом объединяет общность морфологических и иммуногистохимических характеристик. При этом особенности этиологии и патогенеза, выявляемые молекулярно-генетические нарушения, клинические проявления и прогноз значимо различаются внутри этой группы [2].

ЛКМЗ педиатрического типа чаще встречается у мальчиков-подростков, однако может наблюдаться и у взрослых [2–4]. Клиническая картина во многом сходна с таковой при ФЛ педиатрического типа: зачастую отсутствуют какие-либо симптомы, кроме периферической лимфаденопатии; характерно поражение лимфатических узлов в области головы и шеи, особенно у мальчиков-подростков (медиана возраста 16 лет); лабораторные показатели, как правило, в пределах нормальных значений [2, 5]. В отличие от экстранодальной педиатрической ЛКМЗ крайне редко

развивается у пациентов, имеющих в анамнезе иммунодефицитные состояния или аутоиммунные заболевания; связи с инфекционными агентами не отмечено [2]. В исследовании J. Salmeron-Villalobos и соавт. [6] было показано, что для ЛКМЗ и ФЛ педиатрического типа характерны мутации в генах *TNFSR14*, *MAP2K1* и *IRF8*. В то же время при педиатрической ЛКМЗ отсутствовали трисомии хромосом 3, 12 и 18, мутации в генах *KMT2D*, *KLF2*, *TBL1XR1*, *NOTCH2* и *TNFAIP3*, характерные для нодальной ЛКМЗ взрослых [2, 5]. Прогноз при подтвержденном диагнозе ЛКМЗ педиатрического типа благоприятный. Развитие рецидивов после радикального удаления опухоли описано в менее 5 % наблюдений.

Постановка достоверного диагноза критически значима для определения прогноза и выбора оптимальной тактики терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 30 лет, самостоятельно обнаружила новообразование в левой молочной железе. Направлена к онкологу по месту жительства. По данным УЗИ в левой молочной железе новообразование размером 18 × 6 мм, в правой — 22 × 5 × 7 мм. При цитологическом исследовании образования справа обнаружены клетки лимфоидной ткани в состоянии пролиферации, слева — деформированные лимфоидные элементы. Через 2 мес. выполнена трепанобиопсия новообразования молочной железы.

По данным ПЭТ-КТ в левой молочной железе определялось неправильной формы объемное образование с размерами до 11 × 23 мм, SUVmax 6,3.

Пациентка обратилась в клинику-диагностический отдел ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с направительным диагнозом «MALT-лимфома молочной железы». При обращении больная отмечала повышенную утомляемость, тревожность, ночную потливость. При физикальном осмотре периферические лимфатические узлы не пальпировались,

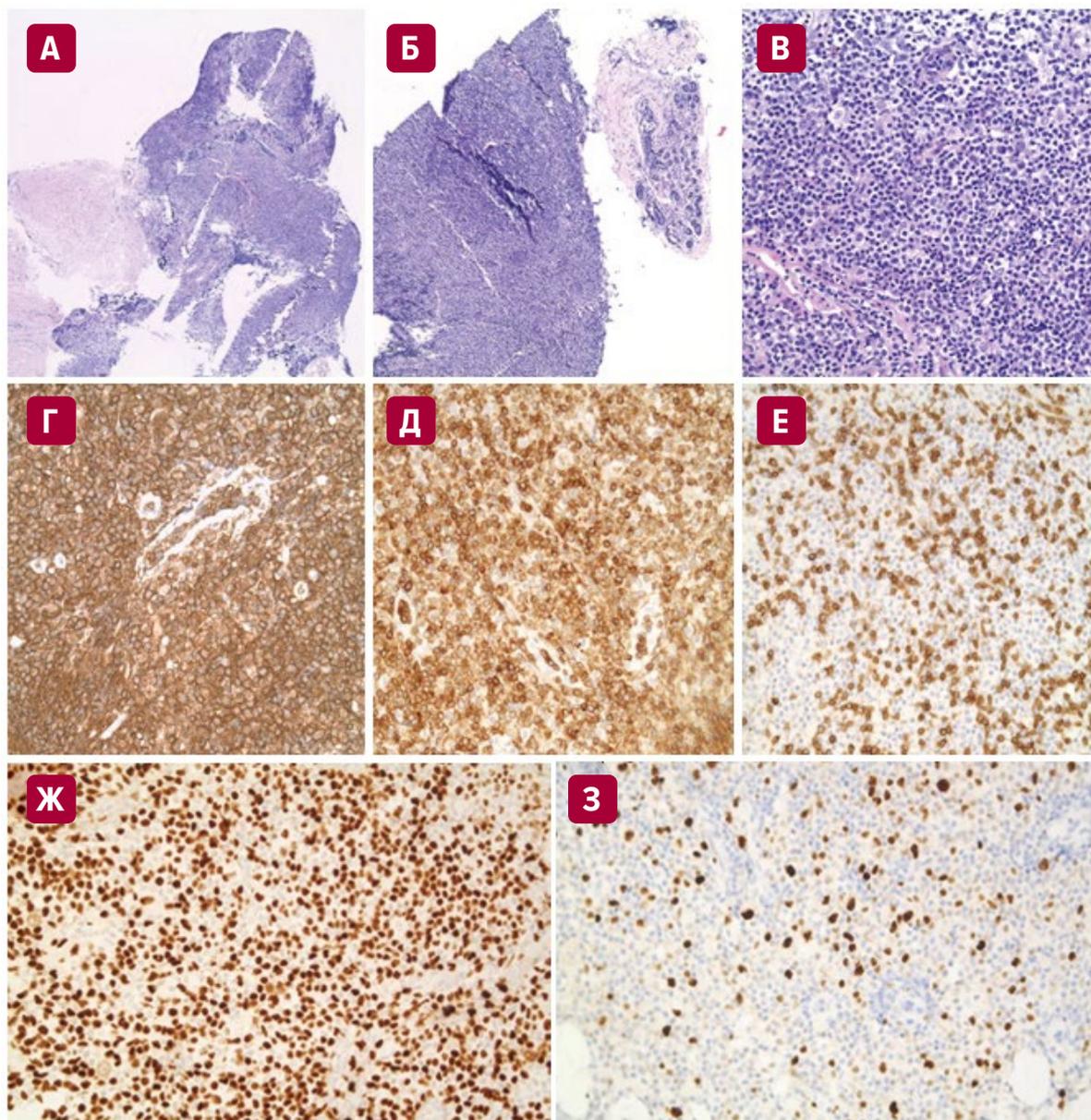


Рис. 1. Трепанобиоптат новообразования левой молочной железы. (А, Б) При малом увеличении визуализируются деформированные столбики ткани молочной железы с диффузно-крупноочаговым лимфоидным инфильтратом. (В) При большом увеличении лимфоидный инфильтрат представлен клетками небольшого размера с угловатыми ядрами, часть — с моноцитоподобной морфологией, наличием немногочисленных крупных клеток с округло-овальными светлыми ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, (А) $\times 25$, (Б) $\times 50$, (В) $\times 200$. При иммуногистохимическом исследовании клетки диффузно-крупноочагового лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20 (Г, мембранная реакция), BCL-2 (Д, цитоплазматическая реакция), MNDA (Ж, ядерная реакция). (Е) Мелкие лимфоидные Т-клетки (CD3⁺) рассеяны среди В-клеточного инфильтрата. (З) Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 5–10 % положительных клеток лимфоидного инфильтрата, высокий — до 60–70 % положительных клеток в пределах герминативных центров резидуальных лимфоидных фолликулов с признаками дезорганизации. Иммуноферментный метод, (Г) CD20, (Д) BCL-2, (Е) CD3, (Ж) MNDA, (З) Ki-67, $\times 200$

Fig. 1. Left breast core-biopsy sample. (A, B) Distorted breast tissue columns with diffuse large-focal lymphoid infiltrate per low-power field. (B) Lymphoid infiltrate with rather small cells with angular nuclei per high-power field, a part of them with monocytopoid morphology and few large cells with rounded-oval light nuclei. H&E stain, (A) $\times 25$, (B) $\times 50$, (B) $\times 200$. In the immunohistochemical analysis, cells of the diffuse large-focal lymphoid infiltrate express CD20 (Г, membrane reaction), BCL-2 (Д, cytoplasmic reaction), MNDA (Ж, nuclear reaction). (E) Small lymphoid T-cells (CD3⁺) scattered in the B-cell infiltrate. (З) Ki-67 proliferation index is 5–10 % of positive lymphoid infiltrate cells, being high up to 60–70 % of positive cells within germinal centers of residual lymphoid follicles with signs of disorganization. Immunohistochemistry, (Г) CD20, (Д) BCL-2, (Е) CD3, (Ж) MNDA, (З) Ki-67, $\times 200$

в верхненаружном квадранте левой молочной железы определялось плотное новообразование. В связи с повреждением гистологических стекол, малого объема материала в парафиновых блоках было рекомендовано выполнение повторной (расширенной) биопсии новообразования молочной железы с последующей консультацией гистологических препаратов

в условиях патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

При повторном УЗИ в левой молочной железе на 3 часах условного циферблата визуализируется два расположенных рядом образования 25 \times 9 и 12 \times 5 мм соответственно, пониженной эхогенности, структура несколько ячеистого типа, васкуляризация усилена,

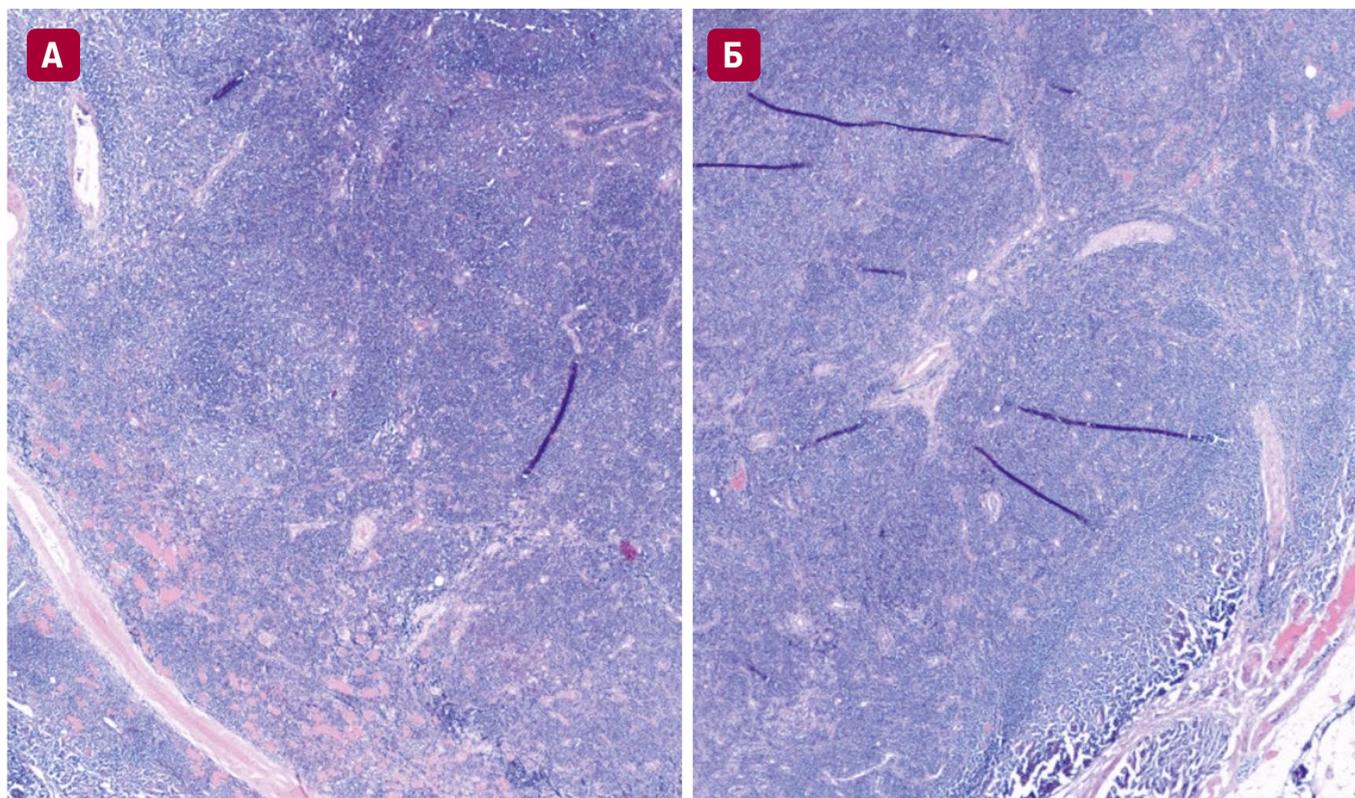


Рис. 2. Интрамаммарный лимфатический узел (гистологическое исследование). При малом увеличении рисунок строения интрамаммарного лимфатического узла стерт за счет нодулярно-диффузного лимфоидного пролиферата, отмечаются структуры в виде крупных фолликулов, имитирующих прогрессивно трансформированные герминативные центры (А, Б), инфильтрация прилежащей ткани молочной железы (Б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$

Fig. 2. Intramammary lymph node (histology). Intramammary lymph node structure effaced by the nodular diffuse lymphoid proliferate per low-power field, large follicle-like structures mimicking progressively transformed germinal centers (A, B), infiltration of adjacent breast tissue (B). H&E stain, $\times 25$

неравномерная; подмышечные лимфатические узлы до 19×7 мм, единичные, с умеренными изменениями (гипоэхогенная периферическая часть утолщена до 4–5 мм, васкуляризация умеренно усилена).

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ выполнена трепанобиопсия костного мозга. При гистологическом исследовании в костном мозге признаков поражения при лимфоме не обнаружено. На материале пунктата костного мозга проведено молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности по генам тяжелой цепи иммуноглобулина: В-клеточная клональность не выявлена.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ выполнена трепанобиопсия новообразования левой молочной железы. Морфологическая картина с учетом проведенного иммуногистохимического исследования характеризовала субстрат экстранодальной ЛКМЗ (MALT-лимфомы) левой молочной железы (рис. 1).

Пациентка поступила в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для удаления новообразования левой молочной железы, подмышечного лимфатического узла слева. При осмотре в латеральной части верхненаружного квадранта левой молочной железы на 14 часах ближе к подмышечной области пальпировалось узловое новообразование $2,0 \times 1,5$ см, правильной формы, плотной консистенции, умеренно подвижное, не спаянное с кожей. Кожа над ним не изменена. В левой подмышечной области

пальпировался единичный лимфатический узел до 1,5 см в диаметре, мягкоэластической консистенции, умеренно подвижный. Печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена.

Выполнено удаление новообразования левой молочной железы, подмышечного лимфатического узла слева. При гистологическом исследовании в материале «новообразование левой молочной железы» был обнаружен интрамаммарный лимфатический узел с субтотально стертой гистоархитектоникой за счет нодулярно-диффузного лимфоидного пролиферата из лимфоидных клеток небольшого размера с угловатыми ядрами. Часть из них отличалась моноцитной морфологией, наличием отдельных крупных клеток с округло-овальными светлыми ядрами, участками крупных лимфоидных фолликулов, напоминающих прогрессивно трансформированные центры размножения. Отмечались фокусы лимфоэпителиального поражения (LEL) с инфильтрацией прилежащей ткани молочной железы (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидного пролиферата экспрессировали CD20, BCL-2, MNDA, отмечалась коэкспрессия CD43 (рис. 3). Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял до 15–20 % положительных клеток пролиферата, высокий — до 60–70 % положительных клеток в пределах герминативных центров. Клетки герминативных центров крупных существовавших ранее

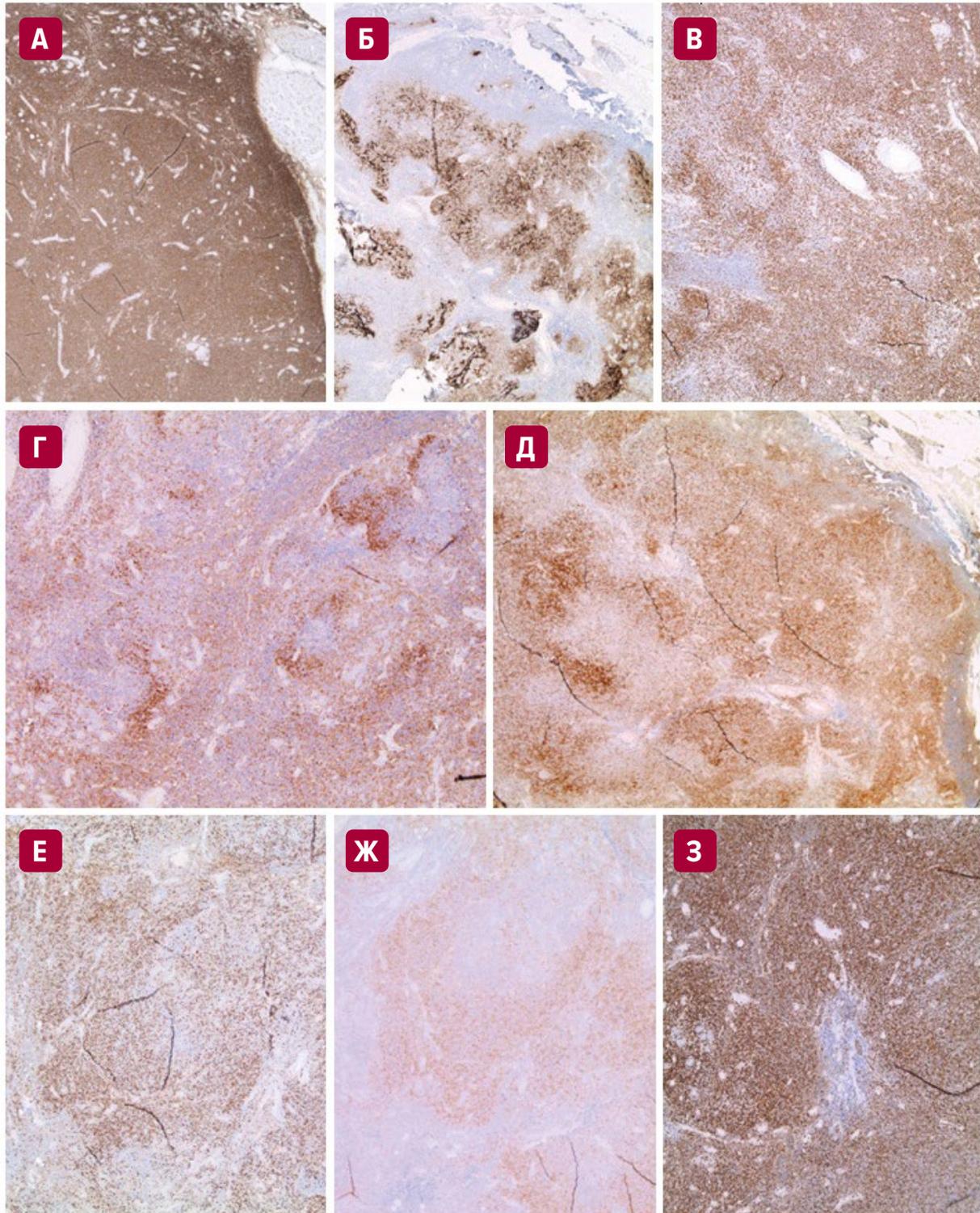


Рис. 3. Интрамаммарный лимфатический узел (иммуногистохимическое исследование). (А) При иммуногистохимическом исследовании клетки нодулярно-диффузного лимфоидного пролиферата экспрессируют CD20 (мембранная реакция). (Б) При реакции с антителами к CD23 визуализируются серповидные структуры дезорганизованной сети фолликулярных дендритных клеток. (В) Рыхлые скопления многочисленных мелких лимфоидных Т-клеток (CD3+) обрамляют нодулярно-диффузный лимфоидный пролиферат. (Г) При реакции с антителами к IgD визуализируются участки истончения зоны мантии, структуры по типу прогрессивно трансформированных герминативных центров. (Д) Количество клеток PD-1+ в крупных фолликулах увеличено. (Е) Индекс пролиферативной активности Ki-67 повышен (до 60–70 % положительных клеток) в пределах герминативных центров HGAL+ (Ж) существовавших ранее лимфоидных фолликулов с признаками дезорганизации и колонизации. (З) Клетки лимфоидного пролиферата коэкспрессируют CD43. Иммуноферментный метод, (А) CD20, (Б) CD23, (В) CD3, (Г) IgD, (Д) PD-1, (Е) Ki-67, (Ж) HGAL, (З) CD43, $\times 25$

Fig. 3. Intramammary lymph node (immunohistochemical analysis). (A) In the immunohistochemical analysis, cells of the nodular diffuse lymphoid proliferate express CD20 (membrane reaction). (B) In CD23 antibody assay, serpentine structures of disorganized network of follicular dendritic cells are visualized. (C) Loose clusters of numerous small lymphoid T-cells (CD3+) frame the nodular diffuse lymphoid proliferate. (D) In IgD antibody assay, thinning areas of the mantle zone and progressively transformed germinal center-like structures are visualized. (E) Increased number of PD-1+ cells in the large follicles. (F) Increased proliferation index Ki-67 (up to 60–70 % of positive cells) within germinal centers HGAL+ (G) of the pre-existing lymphoid follicles with signs of disorganization and colonization. (H) Lymphoid proliferate cells co-express CD43. Immunoassay, (A) CD20, (B) CD23, (C) CD3, (D) IgD, (E) PD-1, (F) Ki-67, (G) HGAL, (H) CD43, $\times 25$

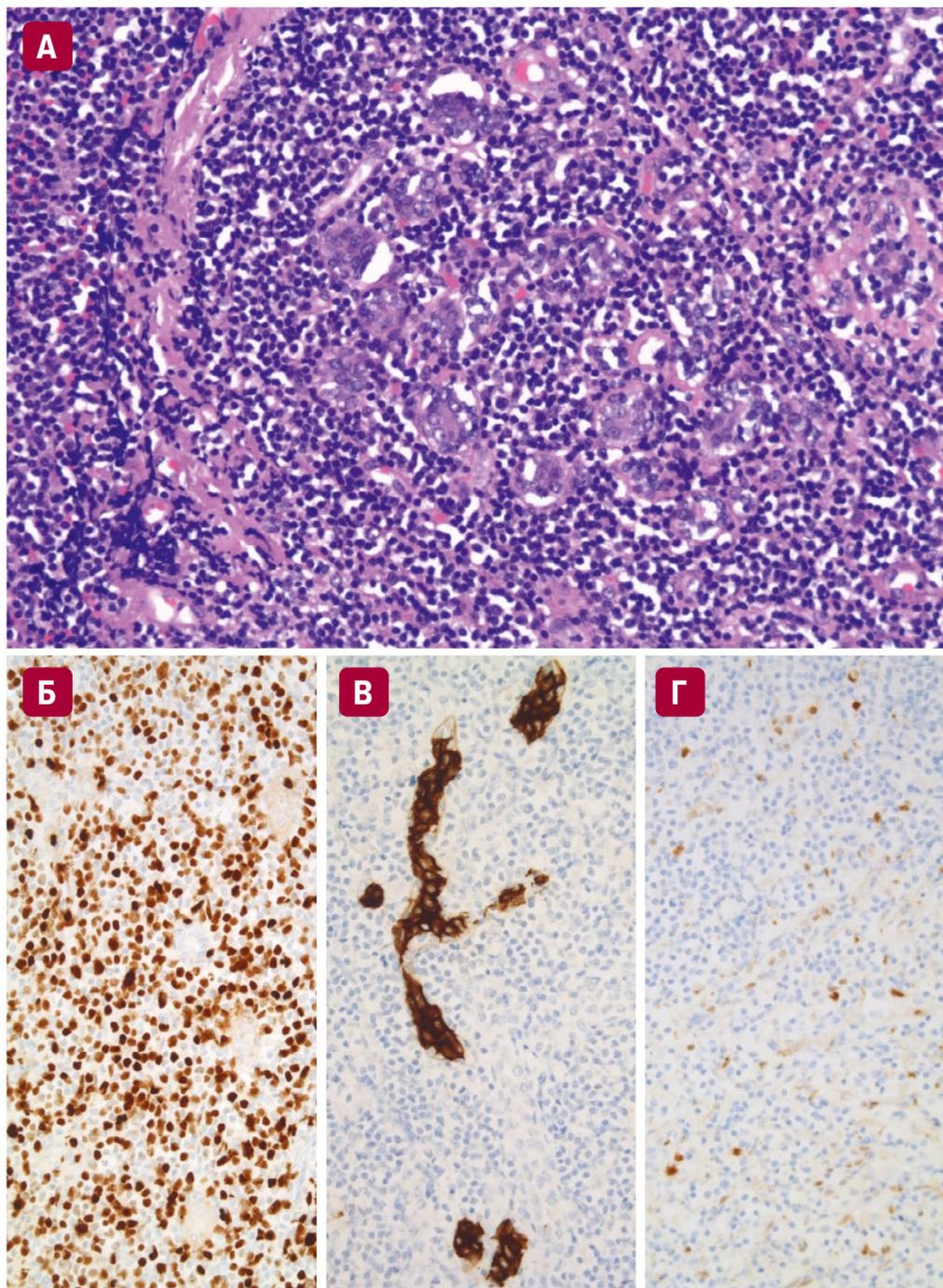


Рис. 4. Интрамаммарный лимфатический узел. Участки лимфоэпителиального поражения (LEL). (А) При большом увеличении визуализируются фокусы LEL. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. (Б) При иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидного пролиферата экспрессируют MND4 (ядерная реакция). При реакции с антителами к панцитокератину (В) и циклину D1 (Г) эпителиоциты положительные. Иммуноферментный метод, (Б) MND4, (В) PanCK, (Г) Cyclin D1, $\times 200$

Fig. 4. Intramammary lymph node. Lymphoepithelial lesion areas (LEL). (A) LEL foci per high-power field. H&E stain, $\times 400$. (B) In the immunohistochemical analysis, cells of the lymphoid proliferate express MND4 (nuclear reaction). Positive epitheliocytes in PanCK (B) and Cyclin D1 (Г) antibody assays. Immunoassay, (Б) MND4, (В) PanCK, (Г) Cyclin D1, $\times 200$

фолликулов были положительными при реакциях с антителами к VCL-6, HGAL, но VCL-2-негативными. Отмечались иммуногистохимические признаки колонизации фолликулов, обрамленных зоной мантии IgD+ с дезорганизацией, в основе фолликулов — кластеры фолликулярных дендритных клеток CD23+. При реакции с антителами к панцитокератину (PanCK) визуализировались фокусы LEL (рис. 4).

На материале парафинового блока интрамаммарного лимфатического узла было проведено молеку-

лярно-генетическое исследование В-клеточной кло-нальности по генам тяжелой цепи иммуноглобулина. В-клеточная клональность подтверждена.

Таким образом, в интрамаммарном лимфатическом узле морфологическая картина, выявленный иммунофенотип и данные молекулярно-генетического исследования характеризовали субстрат ЛКМЗ педиатрического типа.

Пациентка в стабильном состоянии выписана под наблюдение хирурга и гематолога по месту жительства.

Таблица 1. Диагностические критерии экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома) [7]

Критерии	Описание
Обязательные	<ul style="list-style-type: none"> ● Первичная экстранодальная лимфома ● Нарушение рисунка строения за счет лимфоидного инфильтрата из небольшого и среднего размера лимфоидных клеток с участками, имитирующими реактивную MALT-ткань ● Экспрессия маркеров В-клеточной дифференцировки ● Исключение других мелкоклеточных В-клеточных лимфом: фолликулярной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазмощитартной лимфомы, плазмощитомы
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> ● Рестрикция легкой цепи иммуноглобулина ● Клональность по реаранжировкам генов иммуноглобулинов ● Лимфоэпителиальные поражения (LEL) ● Наличие участков существовавшего ранее хронического воспалительного процесса (реактивные лимфоидные фолликулы, тиреоидит Хашимото в щитовидной железе или лимфоэпителиальный сиалоаденит в слюнной железе)

Таблица 2. Диагностические критерии MALT-лимфомы молочной железы [7]

Критерии	Описание
Обязательные	<ul style="list-style-type: none"> ● Вовлечение ткани молочной железы ● Нарушение рисунка строения за счет диффузного или нодулярного лимфоидного инфильтрата из клеток с centrocytopodобной морфологией, наличием разрозненно расположенных крупных клеток ● Экспрессия маркеров В-клеточной дифференцировки ● Достаточная цитологическая атипия и клональность, подтвержденная иммунофенотипически и/или по реаранжировкам генов иммуноглобулинов ● Исключение других мелкоклеточных В-клеточных лимфом
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> ● Плазмощитартная дифференцировка с рестрикцией легкой цепи иммуноглобулина ● Лимфоэпителиальные поражения (LEL)

ОБСУЖДЕНИЕ

MALT-лимфома молочной железы

На долю ПЛМЖ приходится менее 1 % всех лимфом, 90 % из них составляют В-клеточные лимфомы. Наиболее распространенной среди ПЛМЖ является ДВКЛ, следующие по распространенности — ЛКМЗ и ФЛ [1, 7, 8].

Экстранодальная ЛКМЗ (MALT-лимфома) — индолентная первичная экстранодальная В-клеточная лимфома из лимфоидных клеток небольшого размера с морфологией клеток маргинальной зоны и гистологическими чертами лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT) (табл. 1). Экстранодальные ЛКМЗ составляют 5–8 % всех В-клеточных лимфом. MALT-лимфома молочной железы

(MALT-лимфома МЖ) занимает 2-е место по распространенности после ДВКЛ среди ПЛМЖ и составляет около 2 % всех случаев экстранодальной ЛКМЗ. Этот вариант неходжкинской лимфомы диагностируется в любом возрасте, однако MALT-лимфома МЖ наиболее часто встречается в зрелом или пожилом возрасте (медиана возраста приходится на 60–70 лет), преимущественно у женщин [1, 7].

При экстранодальных ЛКМЗ нередко прослеживается связь с хроническими воспалительными заболеваниями как инфекционной (*Helicobacter pylori*-ассоциированная MALT-лимфома желудка, *Campylobacter jejuni*-ассоциированная MALT-лимфома тонкой кишки, *Borrelia burgdorferi*-ассоциированная экстранодальная ЛКМЗ кожи, *Chlamydia psittaci*-ассоциированная MALT-лимфома орбиты), так и аутоиммунной природы (тиреоидит Хашимото-ассоциированная экстранодальная ЛКМЗ щитовидной железы, синдром Шегрена-ассоциированная MALT-лимфома слюнной железы, экстранодальная ЛКМЗ тимуса). При иммунодефицитных состояниях развитие экстранодальной ЛКМЗ обусловлено инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна—Барр [7]. Этиология и факторы риска MALT-лимфомы МЖ неизвестны. Описаны единичные клинические наблюдения с наличием аутоиммунного заболевания или скрытого иммунодефицита, отдельные случаи с предшествующим боррелиозом, бактериальной инфекцией (*Taylorella equigenitalis*) [1, 8]. Мутационный профиль MALT-лимфомы МЖ сходен с таковым при экстранодальной ЛКМЗ орбиты и нодальной ЛКМЗ. В основном вовлечены гены, кодирующие модификаторы хроматина, и гены, связанные с сигнальными путями NF-κB и NOTCH [8].

Первичная экстранодальная ЛКМЗ молочной железы клинически часто ошибочно принимается за рак. У ряда пациенток обнаруживается как случайная находка при маммографии или УЗИ [8]. Лабораторные показатели, как правило, в пределах нормальных значений. Поражение костного мозга обнаруживается в 2–5 % случаев. Примерно у 1/3 пациентов с экстранодальной ЛКМЗ определяется моноклональная секреция легких цепей IgG или IgM (чаще до 10 г/л), при этом уровень М-парапротеина может отражать ответ на проводимое лечение [7].

При гистологическом исследовании гистоархитектоника пораженного органа нарушена за счет нодулярного или диффузного лимфоидного инфильтрата из небольшого или среднего размера лимфоидных клеток с ядрами слегка неправильной формы (centrocytopodобной морфологией) и/или клеток с моноцитоподобной морфологией (особенно при экстранодальной ЛКМЗ слюнной железы или тимуса), наличием разрозненно расположенных крупных клеток с морфологией центробластов либо иммунобластов (табл. 2). Определяются резидуальные лимфоидные фолликулы с морфологическими признаками колонизации, участки LEL (при MALT-лимфоме МЖ встречаются реже, чем при экстранодальной ЛКМЗ других локализаций). Митотическая активность низкая, кроме участков резидуальных реактивных фолликулов. Некроз и склероз, как правило, отсутствуют. Отмечается примесь плазматических клеток, монотипичных по легким цепям иммуноглобулина

(около $\frac{1}{3}$ случаев), иногда — с формированием пластов и крупных скоплений, наличием внутрицитоплазматических включений иммуноглобулина (таких, как кристаллы, глобулы, тельца Русселя), отложением амилоида. При вовлечении регионарных лимфатических узлов наблюдается интерфолликулярный или перисинусоидальный характер роста [1, 7].

При иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют маркеры В-клеточной дифференцировки (CD20, CD79a, PAX5) и, как правило, отрицательны при реакции с антителами к CD5, CD10 (маркер фолликулярной дифференцировки), BCL-6 (маркер фолликулярной дифференцировки), CD23, циклину D1, SOX11. Экспрессия IRTA1 (FCRLF4, CD307d) определяется в 40–90 % случаев, аберрантная экспрессия CD43 — в 20–40 %, TBX21 (T-bet) — в 40–89 % [1, 7].

В редких случаях наблюдается вовлечение ткани молочной железы при нодальной ЛКМЗ, волосатоклеточном лейкозе или ЛКМЗ селезенки. В подобных ситуациях помогает информация о распространенности опухоли.

В представленном нами клиническом наблюдении первоначально поставленный по материалу трепанобиоптатов диагноз MALT-лимфомы МЖ был пересмотрен из-за обнаружения структур лимфатического узла в операционном материале молочной железы, полученном после радикального удаления новообразования.

Проведение дифференциальной диагностики невозможно без предоставленных в полном объеме клинических данных, детально собранного анамнеза, результатов физикального осмотра и инструментальных методов исследования (оценки локализации и распространенности процесса), достаточного объема диагностически значимого биоматериала. В большинстве случаев для постановки достоверного диагноза недостаточно материала трепанобиопсии лимфатического узла ввиду невозможности адекватной оценки гистоархитектоники новообразования, взаимодействия с окружающими тканями и возможного отсутствия органоспецифических структур в малом объеме биоптата. Чтобы преодолеть все эти ограничения, требуется эксцизионная биопсия пораженного лимфатического узла (лимфаденэктомия) или, при возможности, радикальное иссечение новообразования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями с использованием оптимальной панели диагностически значимых антител.

Нодальная ЛКМЗ педиатрического типа

Дифференциальная диагностика проводится как внутри группы ЛКМЗ, так и с другими мелкоклеточными В-клеточными лимфомами и реактивными изменениями.

ЛКМЗ педиатрического типа — редкая индолентная В-клеточная лимфома, составляющая менее 2 % всех неходжкинских лимфом детского возраста. Как правило, возникает в детском или подростковом возрасте, преимущественно у мальчиков. Характерно поражение лимфатических узлов в области головы и шеи, лимфоидного кольца Пирогова—Вальдейера

Таблица 3. Диагностические критерии нодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны педиатрического типа

Критерии	Описание
Обязательные	<ul style="list-style-type: none"> ● Нарушение рисунка строения лимфатического узла(ов) за счет интерфолликулярного пролиферата из клеток с моноцитоподобной и центроцитоподобной морфологией ● Клональность по рearанжировкам генов иммуноглобулинов ● Иммунофенотип клеток маргинальной зоны (BCL-6–, CD43+/-)
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> ● Резидуальные лимфоидные фолликулы со структурами по типу прогрессивно трансформированных герминативных центров ● Признаки колонизации лимфоидных фолликулов ● Рестрикция легких цепей в В-клетках и/или плазматических клетках ● Увеличение количества клеток PD1+ в реактивных герминативных центрах

[2, 3]. При гистологическом исследовании отмечается расширение маргинальной зоны с морфологическими признаками колонизации резидуальных лимфоидных фолликулов, наличием структур по типу прогрессивно трансформированных герминативных центров. В ряде случаев может наблюдаться интерфолликулярный или диффузный характер роста, более свойственный нодальной ЛКМЗ взрослых. Возможно увеличение количества плазматических клеток и эозинофильных гранулоцитов [3]. Иммунофенотип совпадает с таковым нодальной ЛКМЗ взрослых (табл. 3) [2]. Возможно определение рестрикции легких цепей, в редких случаях может наблюдаться вариабельная экспрессия CD10, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с ФЛ. В то же время в отличие от педиатрической ФЛ при педиатрической ЛКМЗ зачастую отмечается увеличение количества PD-1-позитивных фолликулярных Т-хелперов (TFH-клеток). Обязательным диагностическим критерием служит обнаружение В-клеточной клональности, поскольку у детей атипичная гиперплазия маргинальной зоны может имитировать ЛКМЗ педиатрического типа [2, 3].

Атипичная педиатрическая гиперплазия маргинальной зоны

Клинико-морфологические особенности атипичной педиатрической гиперплазии маргинальной зоны (ГМЗ) во многом сходны с таковыми при ЛКМЗ педиатрического типа. К этиопатогенетическим факторам можно отнести различные инфекционные агенты (в частности, в лимфатических узлах описана связь атипичной ГМЗ с инфекцией *Haemophilus influenzae*), иммунодефицитные состояния (в т. ч. иммуносупрессию, связанную с трансплантацией солидных органов) [9, 10]. При гистологическом исследовании отмечается расширение маргинальной зоны, наличие структур по типу прогрессивно трансформированных центров размножения. Часто наблюдается экстранодальное поражение, возможно обнаружение участков LEL. При иммуногистохимическом исследовании может отмечаться экспрессия CD43, CD21, IgM, IgD, рестрикция легкой цепи иммуноглобулина λ , высокий уровень индекса пролиферативной активности Ki-67

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ЛКМЗ педиатрического типа и атипичной педиатрической ГМЗ

Параметр	Атипичная педиатрическая ГМЗ	ЛКМЗ педиатрического типа
Фолликулярная гиперплазия	+/-	+/-
Структуры по типу прогрессивно трансформированных центров размножения	+	+
Рестрикция легких цепей (λ)	+/-	+/-
Индекс Ki-67	Высокий в герминативных центрах	Повышен в маргинальной зоне, высокий — в пределах герминативных центров резидуальных лимфоидных фолликулов
TFH-лимфоциты	—	Увеличенное количество
Клональность по реаранжировкам генов иммуноглобулинов	—	+
Мутационный статус	—	Иногда мутации в генах <i>TNFRSF14</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>IRF8</i>

TFH — фолликулярные Т-хелперы; ГМЗ — гиперплазия маргинальной зоны; ЛКМЗ — лимфома из клеток маргинальной зоны.

Таблица 5. Диагностические критерии фолликулярной лимфомы педиатрического типа

Критерии	Описание
Обязательные	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст: дети, подростки, молодые взрослые (обычно < 40 лет, диапазон 2–25 лет) ● Локализованное поражение лимфатических узлов ● Нарушение рисунка строения лимфатического узла(ов) или миндалина за счет лимфоидного пролиферата с фолликулярным ростом из клеток с бластоидной морфологией, морфологическими признаками высокой митотической активности ● Экспрессия маркеров фолликулярной дифференцировки ● Отсутствие пластов крупных клеток и участков, соответствующих критериям ДВКЛ ● В-клеточная клональность, доказанная иммунофенотипически или по реаранжировкам генов иммуноглобулинов ● Отсутствие перестроек в генах <i>BCL2</i>, <i>BCL6</i>, <i>MYC</i> и <i>IRF4</i> ● Отсутствие интенсивной мономорфной экспрессии <i>IRF4</i> (MUM1)
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> ● Крупные фолликулоподобные структуры ● Мутации в генах <i>MAP2K1</i> и <i>TNFRSF14</i>

[10, 11]. Все это затрудняет проведение дифференциальной диагностики, особенно с экстранодальной ЛКМЗ, и может привести к ошибочному завышению числа ЛКМЗ. Следует подчеркнуть, что при молекулярно-генетическом исследовании при атипичной

ГМЗ будет наблюдаться поликлональная картина (табл. 4). В связи с этим для верификации диагноза педиатрической ЛКМЗ необходимо провести молекулярно-генетическое исследование с целью определить В-клеточную клональность [2, 9–11]. Уверенная формулировка заключения и постановка диагноза ЛКМЗ педиатрического типа возможны только в случаях с доказанной В-клеточной клональностью. В ситуациях, когда выполнение молекулярно-генетического исследования не представляется возможным, патоморфологическое заключение следует формулировать в предположительной форме.

Важным вопросом является дифференциальная диагностика ЛКМЗ и ФЛ педиатрического типа.

Фолликулярная лимфома педиатрического типа

ФЛ педиатрического типа — это первичная нодальная зрелая В-клеточная лимфома, возникающая преимущественно в детском, подростковом или молодом возрасте. Она характеризуется опухолевым субстратом из клеток с морфологией и иммунофенотипом В-клеток герминативного центра фолликула, с фолликулярным ростом, высоким индексом пролиферативной активности Ki-67, отсутствием перестроек генов *BCL2*, *BCL6* и *IRF4* [12].

При ФЛ педиатрического типа отмечается поражение лимфатических узлов в области головы и шеи, миндалин кольца Пирогова—Вальдейера (как и при педиатрической ЛКМЗ), несколько реже — паховых, бедренных, подмышечных лимфатических узлов. На долю ФЛ педиатрического типа приходится около 1–2 % неходжкинских лимфом детского возраста. Обычно развивается у мальчиков-подростков или молодых взрослых (медиана возраста 18 лет, диапазон 8–36 лет) в виде локального увеличения лимфатических узлов без В-симптомов или нарушений лабораторных показателей. Описаны наблюдения ФЛ педиатрического типа у пациентов старше 60 лет [9, 12–14].

При гистологическом исследовании рисунок строения лимфатического узла(ов) или миндалин субтотально нарушен за счет крупных фолликулоподобных структур без/с истонченной зоной мантии, очагово сливающихся между собой или формирующих серпентовидную структуру. ФЛ педиатрического типа представлена клетками среднего или укрупненного размера с бластоидной морфологией. Как правило, клетки с морфологией центробластов и центроцитов неразличимы. В пределах крупных фолликулоподобных структур характерно наличие рассеянных макрофагов (табл. 5). При иммуногистохимическом исследовании клетки фолликулоподобных структур в большинстве случаев отрицательны при реакции с антителами к *IRF4* (MUM1), *BCL-2*, хотя иногда может обнаруживаться слабая или фокальная экспрессия *BCL-2*. Индекс пролиферативной активности Ki-67 обычно выше 30 %, признаки зональности утрачены [12].

При ФЛ педиатрического типа отсутствуют транслокации, свойственные другим вариантам ФЛ (*BCL2*, *BCL6*, *MYC*). Мутационный профиль педиатрической ФЛ отличается от такового при классической ФЛ. При ней не определяются реаранжировки гена

Таблица 6. Молекулярно-генетические нарушения, обнаруживаемые при ЛКМЗ и ФЛ педиатрического типа (адаптировано из [13])

Исследование	Число пациентов			Метод	Мутации в гене <i>MAP2K1</i>	Мутации в гене <i>TNFRSF14</i>	Мутации в гене <i>IRF8</i>
	пФЛ	пЛКМЗ	ЛСТ				
M.G. Ozawa et al., 2016 [15]	6	4	0	WES	пФЛ 1/6	Нет данных	пФЛ 3/6
A. Louissaint et al., 2016 [16]	21	0	0	NGS/WES	пФЛ 9/21	пФЛ 7/21	пФЛ 2/21
J. Schmidt et al., 2016, 2017 [17, 18]	41	0	0	NGS	пФЛ 20/41	пФЛ 21/41	пФЛ 6/39
F. Lovisa et al., 2019 [19]	7	0	0	WES	пФЛ 2/7	пФЛ 2/7	пФЛ 1/7
J. Salmeron-Villalobos et al., 2022 [6]	0	14	31	NGS/WES	пЛКМЗ 3/14 ЛСТ 16/31	пЛКМЗ 3/14 ЛСТ 10/24	пЛКМЗ 4/14 ЛСТ 8/22
S. Lim et al., 2022 [20]	10	2	8	NGS	пФЛ 2/10 пЛКМЗ 1/2 ЛСТ 5/8	пФЛ 3/10 пЛКМЗ 1/2 ЛСТ 3/8	пФЛ 1/10 пЛКМЗ 0/2 ЛСТ 2/8
J. Lee et al., 2023 [5]	4	7	5	NGS	пФЛ 0/4 пЛКМЗ 3/7 ЛСТ 3/5	пФЛ 0/4 пЛКМЗ 1/7 ЛСТ 2/5	пФЛ 1/4 пЛКМЗ 2/7 ЛСТ 0/5
B. Ren et al., 2023 [21]	4	0	0	NGS	пФЛ 2/4	Нет данных	пФЛ 2/4
H.G. Li et al., 2024 [13]	3	2	2	NGS	пФЛ 2/3 пЛКМЗ 1/2 ЛСТ 1/2	пФЛ 3/3 пЛКМЗ 0/2 ЛСТ 2/2	пФЛ 0/3 пЛКМЗ 1/2 ЛСТ 2/2

NGS — секвенирование следующего поколения; WES — полногеномное секвенирование; ЛСТ — лимфома смешанного типа; пЛКМЗ — лимфома из клеток маргинальной зоны педиатрического типа; пФЛ — фолликулярная лимфома педиатрического типа.

IRF4, характерные для В-крупноклеточной лимфомы с перестройкой этого гена. Часто обнаруживаются мутации в генах *TNFRSF14* (44–54 %) и *MAP2K1* (43–49 %); описана точечная мутация в гене *IRF8* [12].

Выделенные впервые в качестве самостоятельных нозологических единиц в классификации ВОЗ 2008 г. ЛКМЗ и ФЛ педиатрического типа представляют собой редкие индолентные В-клеточные лимфомы, обладающие сходными клинико-анамнестическими, молекулярно-генетическими особенностями и различной иммуногистоархитектоникой. Ряд авторов предлагают рассматривать эти две нозологии как морфоиммуногистохимические варианты единого континуума В-клеточных лимфом педиатрического типа. В пользу этого свидетельствуют также наблюдения с морфологическими чертами, общими для ЛКМЗ и ФЛ педиатрического типа, или занимающие промежуточное положение между ними (табл. 6) [13].

Таким образом, диагноз нодальной ЛКМЗ педиатрического типа ставят на основании:

- клинических проявлений;
- данных анамнеза (отсутствие сведений об иммунодефицитных состояниях, аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекционных процессах);
- локализации опухоли (умеренно подвижное не спаянное с кожей узловое новообразование в латеральной части верхненаружного квадранта левой молочной железы ближе к подмышечной области);
- морфологических данных (интерфолликулярный нодулярно-диффузный лимфоидный пролиферат из небольшого размера лимфоидных клеток с угловатыми ядрами, часть — с моноцитойдной морфологией, наличие участков по типу прогрессивно трансформированных центров размножения);
- иммуногистохимических данных (клетки лимфоидного пролиферата CD20+, BCL-2+,

MNDA+, коэкспрессия CD43, зона мантии IgD+ истончена с признаками дезорганизации, увеличено количество интрафолликулярных клеток PD-1+);

- результатов молекулярно-генетического исследования, подтверждающего В-клеточную клональность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенность представленного клинического наблюдения заключается в выявлении структур лимфатического узла в ткани молочной железы (интрамаммарное расположение), полученной после радикального иссечения «новообразования» левой молочной железы, и характерных для ЛКМЗ педиатрического типа морфоиммуногистохимических особенностей. Выявленные данные позволили пересмотреть диагноз MALT-лимфомы молочной железы, поставленный по небольшому фрагментированному материалу трепанобиоптатов «новообразования» молочной железы, и использовать тактику динамического наблюдения вместо иммунотерапии/иммунохимиотерапии. Все это еще раз подчеркивает необходимость проведения эксцизионной биопсии лимфатического узла (лимфаденэктомии) и предоставления врачу-патологоанатому клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных в полном объеме для верификации достоверного диагноза.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи. М.В. Мельникова заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. A.M. Kovrigina, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. M.V. Melnikova declares no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: А.М. Ковригина.

Сбор и обработка данных: М.В. Мельникова.

Предоставление материалов исследования:

М.В. Мельникова.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: А.М. Ковригина.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: A.M. Kovrigina.

Data collection and processing: M.V. Melnikova.

Research materials provision: M.V. Melnikova.

Data analysis and interpretation: all authors.

Manuscript writing: all authors.

Final approval of manuscript: A.M. Kovrigina.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from the patient.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

М.В. Мельникова — <https://orcid.org/0009-0003-1694-6861>

А.М. Ковригина — <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chan JKC. Primary lymphoma of the breast. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: IARC Press; 2019. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/32/123> (accessed 27.01.2025).

2. Di Napoli A, Attarbaschi A, Oschlies I. Paediatric nodal marginal zone lymphoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon: IARC Press; 2024. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63/361> (accessed 27.01.2025).

3. Zamò A, van den Brand M, Climent F, et al. The many faces of nodal and splenic marginal zone lymphomas. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. *Virchows Arch.* 2023;483(3):317–31. doi: 10.1007/s00428-023-03633-3.

4. Gitelson E, Al-Saleem T, Robu V, et al. Pediatric nodal marginal zone lymphoma may develop in the adult population. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(1):89–94. doi: 10.3109/10428190903349670.

5. Lee J, Han JH, Lee CH, et al. Comparison of histological and molecular features of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma. *Virchows Arch.* 2023;482(5):849–58. doi: 10.1007/s00428-023-03493-x.

6. Salmeron-Villalobos J, Egan C, Borgmann V, et al. A unifying hypothesis for PNMZL and PTFL: morphological variants with a common molecular profile. *Blood Adv.* 2022;6(16):4661–74. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007322.

7. Cheuk W, Delabie J, Ott G, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon: IARC Press; 2024. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63/127> (accessed 27.01.2025).

8. Ivanova VS, Menter T, Zaino J, et al. The Genetic Landscape of Primary Breast Marginal Zone Lymphoma Identifies a Mutational-driven Disease With Similarities to Ocular Adnexal Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2024;48(10):1259–69. doi: 10.1097/PAS.0000000000002257.

9. Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JKC, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Virchows Arch.* 2016;468(2):141–57. doi: 10.1007/s00428-015-1855-z.

10. Caltharp SA, Qayed M, Park SI. Atypical Marginal Zone Hyperplasia is a Mimic for Lymphoma in Pediatric Transplant Recipients: Report of Two Patients. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18(5):416–21. doi: 10.2350/15-01-1596-cr.1.

11. Louissaint A Jr, Ferry JA, Natkunam Y. Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon: IARC Press; 2024. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63/322> (accessed 27.01.2025).

12. Louissaint A Jr, Siebert R, Klapper W, et al. Paediatric-type follicular lymphoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon: IARC Press; 2024. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63/133> (accessed 27.01.2025).

13. Li HG, Jiang XN, Xue T, et al. Pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma: additional evidence to support they are a single disease with variation in the histologic spectrum. *Virchows Arch.* 2024;485(5):889–900. doi: 10.1007/s00428-024-03941-2.

14. Ковригина А.М., Пластинина Л.В., Кравченко С.К. и др. Диагностика фолликулярной лимфомы педиатрического типа у молодых взрослых (собственные данные). *Клиническая онкогематология.* 2017;10(1):52–60. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60. [Kovrigina A.M., Platinina L.V., Kravchenko S.K., et al. Diagnosis of Pediatric-Type Follicular Lymphoma in Young Adults (Own Data). *Clinical oncohematology.* 2017;10(1):52–60. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60. (In Russ)]

15. Ozawa MG, Bhaduri A, Chisholm KM, et al. A study of the mutational landscape of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma. *Mod Pathol.* 2016;29(10):1212–20. doi: 10.1038/modpathol.2016.102.

16. Louissaint A Jr, Schafernak KT, Geyer JT, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood.* 2016;128(8):1093–100. doi: 10.1182/blood-2015-12-682591.

17. Schmidt J, Gong S, Marafioti T, et al. Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of TNFRSF14 gene. *Blood.* 2016;128(8):1101–11. doi: 1182/blood-2016-03-703819.

18. Schmidt J, Ramis-Zaldivar JE, Nadeu F, et al. Mutations of MAP2K1 are frequent in pediatric-type follicular lymphoma and result in ERK pathway activation. *Blood.* 2017;130(3):323–7. doi: 10.1182/blood-2017-03-776278.

19. Lovisa F, Binatti A, Coppe A, et al. A high definition picture of key genes and pathways mutated in pediatric follicular lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(9):e406–e409. doi: 10.3324/haematol.2018.211631.

20. Lim S, Lim KY, Koh J, et al. Pediatric-type indolent B-cell lymphomas with overlapping clinical, pathologic, and genetic features. *Am J Surg Pathol.* 2022;46(10):1397–406. doi: 10.1097/PAS.0000000000001932.

21. Ren B, Chen Y, Bai X, et al. Case report: clinicopathological and molecular characteristics of pediatric-type follicular lymphoma. *Front Pediatr.* 2023;11:1205384. doi: 10.3389/fped.2023.1205384.