

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО–ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО–
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

НЕМСЦВЕРИДЗЕ НАДЕЖДА НОДАРИЕВНА

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА
ПРОГНОЗ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.28 – Гематология и переливание крови

3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Сидоркевич Сергей Владимирович

доктор биологических наук

Мартынкевич Ирина Степановна

Санкт–Петербург

2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиология и общие характеристики лимфомы из клеток мантии ..	11
1.2 Основные механизмы патогенеза лимфомы из клеток мантии	14
1.3 Ключевые факторы прогноза лимфомы из клеток мантии	21
1.4 Прогностические индексы лимфомы из клеток мантии	29
1.5 Лечение лимфомы из клеток мантии	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Описание исследуемой группы	46
2.2 Лабораторные методы исследования	52
2.2.1 Стандартное цитогенетическое исследование	53
2.2.2 Флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i>	56
2.2.3 Секвенирование следующего поколения	57
2.3 Статистическая обработка результатов исследования	59
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
3.1 Определение частоты обнаруженных хромосомных aberrаций и их влияние на клиничко–лабораторные параметры	61
3.2 Анализ результатов секвенирования следующего поколения при лимфоме из клеток мантии	68
3.3 Оценка влияния прогностических маркеров на течение лимфомы из клеток мантии	75
3.4 Оценка эффективности терапии лимфомы из клеток мантии	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	101
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) является редким подтипом В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) и характеризуется наличием транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, приводящей к гиперэкспрессии циклина D1 [1]. Течение ЛКМ гетерогенно и варьируется от индолетных случаев с тактикой «наблюдай и жди» до агрессивных подтипов, требующих немедленной инициации терапии [62]. Данное явление может быть обусловлено сложным механизмом патогенеза ЛКМ, включающим вторичные генетические aberrации, которые приводят к нарушениям клеточного цикла, апоптоза и эпигенетической регуляции [111]. Изучение мутационного профиля ЛКМ с внедрением современных методов исследования, таких как секвенирование следующего поколения (NGS), позволило улучшить понимание биологии опухолевого клона, а также выявить новые механизмы развития резистентного течения заболевания [167].

Терапевтические опции для пациентов с ЛКМ за последние годы значительно расширились, главным образом благодаря применению таргетных препаратов, что значительно улучшило прогноз данной опухоли [9]. Лечебная тактика ЛКМ в настоящее время определяется множеством факторов, которые включают возраст и коморбидный статус пациента, а также aberrации гена *TP53* [38, 42]. Для некоморбидных пациентов без *TP53* эффективным методом терапии остается высокодозная химиотерапия (ВДТ) с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТГСК) и поддерживающей терапией. В тоже время результаты исследования TRIANGLE продемонстрировали сопоставимую эффективность комбинации химиотерапевтических режимов с ингибиторами тирозинкиназы Брутона (иТКБ) и ВДТ с аутоТГСК [36]. Для пациентов с мутацией *TP53* данный подход не обладает должной эффективностью, что требует применения битаргетных вариантов лечения с

применением иБТК и ингибитора BCL-2 венетокласка, которые в комбинации с антиCD-20 антителом обинутузумабом позволили достичь оптимальных результатов, в то время как консолидацией у данной подгруппы больных согласно современным исследованиям может выступать аллогенная трансплантация стволовых клеток (аллоТГСК) [6, 87]. В то же время лечение резистентных вариантов ЛКМ остается сложной задачей, требующей дальнейших исследований.

Причинами рефрактерного течения ЛКМ могут выступать клинические, и биологические характеристики заболевания. Стратификация пациентов с ЛКМ на группы риска проводится согласно прогностическому индексу MIP1, учитывающему клинико-лабораторные параметры больных, и MIP1c, дополненному показателями индекса пролиферативной активности Ki67 [75, 143]. Эти прогностические индексы сохраняют свою актуальность, однако с учетом данных современных исследований об определяющей роли генетических aberrаций в прогнозе ЛКМ, интерес представляет расширение имеющихся шкал. В исследовании Ferrero и соавт., на основании данных комплексного генетического исследования был разработан прогностический индекс MIP1 genetic, дополненный aberrациями TP53 и мутацией в гене KMT2D, который также позволил стратифицировать больных на 3 группы риска [43]. Введение в клиническую практику шкал, базирующихся на неблагоприятных генетических маркерах позволит более точно определить прогноз заболевания при постановке диагноза.

Известными неблагоприятными предикторами ЛКМ являются aberrации гена TP53, плеоморфный и бластоидный подтипы, высокий индекс пролиферативной активности Ki67, ранняя прогрессия заболевания, высокий риск по прогностическим индексам [37, 55, 72, 95, 125]. Также получены данные о негативном влиянии комплексного кариотипа и aberrаций гена MYC на показатели выживаемости при ЛКМ [53, 168]. В то же время, применение современных молекулярно-генетических методов позволило определить новые факторы риска при ЛКМ, такие как мутации в генах KMT2D, ATM,

которые по данным исследований могут оказывать негативное влияние на прогноз заболевания [43, 83]. Комплексный анализ факторов риска необходим для более точного определения прогноза ЛКМ.

Вышеописанные данные определили цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы

За последнее время были достигнуты значительные успехи в исследовании клинических, морфологических, молекулярно- и цитогенетических маркеров при ЛКМ [4, 6, 50, 68, 75, 144]. Внедрение NGS в клиническую практику позволило улучшить понимание патогенеза данного заболевания, а также выявить новые факторы риска, влияющие на прогноз ЛКМ. Однако открытым остается вопрос о комплексном исследовании совокупности клинических и биологических факторов прогноза ЛКМ и их взаимном влиянии на течение заболевания и эффективность проводимой терапии [167].

Цель исследования

Стратифицировать риски и оптимизировать алгоритм диагностики и ведения больных лимфомой из клеток мантии на основании клинических и генетических характеристик заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости генетических аномалий у пациентов с лимфомой из клеток мантии с использованием стандартного цитогенетического исследования, флуоресцентной гибридизации *in situ*, секвенирования следующего поколения.

2. Установить ассоциации между клиническими проявлениями, лабораторными особенностями, цитогенетическими аномалиями и мутациями в генах при лимфоме из клеток мантии.

3. Провести многофакторный анализ и определить прогностически неблагоприятные маркеры, влияющие на течение лимфомы из клеток мантии.

4. Оценить эффективность различных вариантов терапии с учетом выявленных факторов неблагоприятного прогноза.

5. Разработать алгоритм персонализированного подхода к комплексной диагностике и лечению пациентов с лимфомой из клеток мантии с учетом клинических и биологических факторов заболевания.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

- определены новые прогностические молекулярные маркеры у больных с лимфомой из клеток мантии - мутации в генах *ATM*, *BCR*, *KMT2D*, *KMT2C*, *FAT1*, лежащие в основе патогенеза заболевания, нарушения регуляции клеточного цикла, апоптоза, эпигенетической регуляции.

- получены новые данные об ассоциации комплексных хромосомных aberrаций и мутационного статуса генов с клиническими характеристиками при лимфоме из клеток мантии.

- выделены наиболее значимые предикторы неблагоприятного прогноза при лимфоме из клеток мантии на основании комплексного анализа клинических и биологических маркеров.

- проведена стратификация больных с использованием обновленного варианта MIP1 genetic, учитывающего aberrации генов *TP53* и *KMT2D*.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных проведен комплексный анализ предикторов у пациентов с ЛКМ, в результате которого выявлены наиболее значимые прогностические маркеры, что позволит в дальнейшем оптимизировать стратификацию риска, а также тактику терапии при ЛКМ. Определение мутационного ландшафта методом NGS позволит улучшить понимание о патогенезе ЛКМ и в будущем выявить механизмы рефрактерно-рецидивирующего течения.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование базировалось на комплексном применении различных методологических подходов, включающих клинические, цитоморфологические, иммуногистохимические (ИГХ) и генетические исследования. В рамках генетического анализа осуществлялось стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентной гибридизация *in situ* и секвенирование следующего поколения. Для обработки полученных результатов использовались методы статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Лимфома из клеток мантии – генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием молекулярно- и цитогенетических аномалий. Вторичные хромосомные aberrации при лимфоме из клеток мантии ассоциированы с распространенностью опухолевого процесса и изменениями лабораторных параметров.

2. Факторами неблагоприятного прогноза при лимфоме из клеток мантии являются высокий риск по прогностической шкале MIP1c, поражение центральной нервной системы, ранняя прогрессия заболевания, делеция *TP53/17p13*, aberrации *MYC*, комплексный кариотип, агрессивный гистологический подтип.

3. Применение секвенирования следующего поколения, наряду со стандартным цитогенетическим исследованием и флуоресцентной гибридизацией *in situ*, позволяет определить генетический ландшафт ЛКМ и выявить новые прогностические маркеры, влияющие на течение заболевания.

4. Применение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток в 1 линии оправдано у больных с классическим подтипом лимфомы из клеток мантии без aberrаций *TP53*, однако не улучшает прогноз в группе пациентов с *TP53*. У больных с рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии применение таргетных препаратов сопоставимо по эффективности и обладает меньшим профилем токсичности по сравнению с высокодозной химиотерапией.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки пациентов (89 пациентов с ЛКМ III-IV стадии), применением достоверных диагностических методов, качеством выполненных исследований, использованием методик статистического анализа.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на российских и международных конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (2024), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы – от диагностики к терапии» (2025), Society of Oncology and Hematology Annual Meeting (2025), I Конгрессе Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (2025), IV Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (2025).

Результаты исследования были представлены в виде тезисов на российских и международных конференциях: III Научно-практической

конференции молодых ученых «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (2023), Научно-практической конференции с международным участием «Клиническая лабораторная диагностика в гематологии и трансфузиологии» (2023), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (2024), IV Московской международной школе молодых ученых по гематологии им. Р.П. Боткина (2024), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы — от диагностики к терапии» (2025), Society of Oncology and Hematology Annual Meeting (2025), The European Hematology Association Hybrid Congress (2025), I Конгрессе Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (2025), IV Научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (2025).

По результатам исследования опубликовано 11 научных печатных работ, в том числе 4 научные статьи в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, п. 6 и п. 13, специальности 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика, п. 3 и п. 11.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного диссертационного исследования интегрированы в научно-исследовательскую работу Центра клеточной и молекулярной патологии, а также практическую работу Клинического

отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии и дневным стационаром, Клинического отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга, Клинико-диагностического отделения гематологии химиотерапии с дневным стационаром клиники ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора включал сбор клинико-анамнестических данных, комплексное обследование и лечение включенных в исследование пациентов, выполнение диагностических манипуляций (аспирационная и трепанобиопсия костного мозга), забор материала для проведения молекулярно-цитогенетических исследований, его подготовка и дальнейшее проведение анализа образцов. Также автором выполнены выделение ДНК из мононуклеарных клеток периферической крови для NGS, подготовлена библиотека с использованием методики гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, проведен анализ клинической значимости обнаруженных молекулярных вариантов с использованием баз данных ClinVar, dbSNP, COSMIC, gnomAD и др. Проведена статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, главы обзора литературы, описания методологии и методов исследования, собственных результатов исследования, заключение, выводы, практических рекомендации и список литературы. Работа изложена на 121 страниц машинописного текста, содержит 39 рисунков и 10 таблиц. Список литературы включает 169 источников, в том числе 9 на русском и 160 на иностранных языках.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и общие характеристики лимфомы из клеток мантии

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) является довольно редким заболеванием и составляет около 3–5% всех впервые выявленных НХЛ с частотой встречаемости 0,5–0,7 случаев на 100 000 населения [1]. Данный подтип чаще выявляется у мужчин (2:1) и характерен для людей старшего возраста с медианой 65–75 лет [45, 147].

Согласно обновленной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 (5-е издание) в структуре лимфомы из клеток мантии выделяются следующие варианты [12]:

- Мантийноклеточное новообразование *in situ* (МКН IS);
- Ненодальная лимфома из клеток мантии;
- Лимфома из клеток мантии.

Мантийноклеточное новообразование *in situ* (МКН IS) представляет собой колонизацию лимфоидного фолликула В-лимфоцитами с наличием $t(11;14)$, последующей перестройкой $IGH::CCND1$ и гиперэкспрессией циклина D1 [80]. Данный вариант является достаточно редким с частотой встречаемости около 0,35% и в большинстве случаев обнаруживается случайно [114]. МКН IS характеризуется отсутствием клинической картины, в некоторых случаях может встречаться гиперплазия одиночного лимфоузла [5]. Прогрессирование в классическую ЛКМ отмечается менее, чем в 10% случаев и ассоциируется с хромосомной нестабильностью и накоплением генетических aberrаций. МКН IS не требует лечения и имеет довольно благоприятный прогноз [23].

Ненодальная ЛКМ характеризуется, как правило, индолентным течением. При данном варианте наблюдаются поражение периферической крови, костного мозга и/или селезенки при отсутствии или слабовыраженной лимфаденопатии [69, 116]. Также ненодальная ЛКМ имеет ряд отличительных биологических особенностей: отсутствие экспрессии SOX11 и CD5, низкий

уровень Ki67, мутированный статус *IGHV*-генов, редкое выявление вторичных хромосомных aberrаций [69, 116]. При данном подтипе в большинстве случаев инициация специфической терапии не требуется [12].

При классической ЛКМ отмечаются стандартные для ЛКМ клинические проявления в виде лимфаденопатии, гепато-, спленомегалии, наличия симптомов опухолевой интоксикации и пациенты с данным вариантом в большинстве случаев нуждаются в лечении уже на момент постановки диагноза [12]. Для классической ЛКМ характерны гиперэкспрессия циклина D1, немутированный *IGHV*-статус, экспрессия SOX11. Наиболее неблагоприятными вариантами для данной лимфомы являются бластоидный и плеоморфные цитологические подтипы, которые часто ассоциированы с геномной нестабильностью и высоким Ki67 [67]. Во многих случаях классической ЛКМ отмечается выраженная распространенность опухолевого процесса с вовлечением очагов экстранодального поражения. Для данного типа опухоли характерно поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), констатируемое у 15–35% больных [24]. В более редких случаях наблюдаются вовлечение органов дыхательной системы, кожи, костей скелета (до 5%) [17]. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при ЛКМ является довольно редким и обнаруживается у 1–4% пациентов. Данная локализация более характерна для рецидивов заболевания и оказывает негативное влияние на его исход [13].

Известно, что ЛКМ представлена такими разнообразными цитологическими вариантами, как классический, мелкоклеточный, плеоморфный и бластоидный. Классический подтип характеризуется клетками с маленькими или средними по размеру изрезанными ядрами с умеренно рассеянным хроматином, скудной бледной цитоплазмой. Популяция клеток однообразна, изредка встречаются более крупные неопластические клетки, Ki67 находится в пределах 10–30%. При мелкоклеточном подтипе обнаруживаются клетки с небольшими круглыми или слегка вогнутыми ядрами с плотным ядерным хроматином, что сходно с хроническим

лимфолейкозом (ХЛЛ), однако в отличие от последнего, не содержит пролимфоцитов и параиммунобластов [90, 149]

Плеоморфный и бластоидный подтипы относятся к агрессивным вариантам ЛКМ, встречаются в 10–20% случаев и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом (подробное описание прогностического значения описано далее) [71]. Для плеоморфного типа характерны опухолевые клетки с ядрами разных размеров (средних-больших) и форм (имитирующих В-клеточную крупноклеточную лимфому). Ядерный хроматин может быть ярко-выраженным или бледным. Отмечается умеренное количество цитоплазмы и высокая скорость пролиферации. Часто при плеоморфном подтипе обнаруживается смесь бластов с вдавленными и/или овальными ядрами с классическими «центроцитами» и более высокой скоростью митоза и апоптоза. Бластоидный подтип имитирует лимфобластную лимфому с мономорфными пластами мелких и средних бластов с мелкодисперсным хроматином и узким ободом цитоплазмы, высоким Ki67% [37, 149] При иммуногистохимическом исследовании ЛКМ опухолевые лимфоидные клетки, как правило, экспрессируют CD5, CD20, циклин D1, SOX11 и не экспрессируют CD10, CD23, TdT. Клетки бластоидного варианта ЛКМ в части случаев экспрессируют CD23 [8, 56].

В большинстве случаев (более 90%) при классической ЛКМ, помимо транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, наблюдаются вторичные хромосомные aberrации. К цитогенетическим аномалиям, характерным для ЛКМ, относят делеции 1p, 2q, 6q, 8p, 9p (P16 INK4a и P14ARF), 9q, 10p, 11q (ATM), 13q, 17p (TP53), 19p и другие. Также отмечаются амплификация 3q26 с частотой встречаемости 31–51%, 7p21 (16–34%), 8q24 или MYC (16–36%) [4, 18]. Благодаря современным методам исследований, помимо хромосомных нарушений при ЛКМ были выделены характерные молекулярно-генетические aberrации, такие как мутации в генах ATM (43,5%), TP53 (26,8%), CDKN2A (23,9%) [60].

1.2 Основные механизмы патогенеза лимфомы из клеток мантии

Ключевым фактором патогенеза в большинстве случаев ЛКМ является гиперэкспрессия циклина D1, которая возникает в результате хромосомной транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ и последующего объединения участка гена *CCND1* (кодирующий циклин D1 в 11q13) с регионом, ответственным за соединение гена тяжелой цепи иммуноглобулина *IGH* в 14q32. [85, 107]. Воздействие циклина D1 связано с нарушениями клеточного цикла и бесконтрольной пролиферацией опухолевых клеток. В основе данного процесса лежит активация циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6, которые фосфорилируют и инактивируют протеин ретинобластомы (Rb) – опухолевый супрессор, в норме контролирующий переход клеток из G1-фазы в S-фазу цикла. Также данный комплекс способствует связыванию ингибитора циклинзависимой киназы 1B (CDK11B, или Kip1) и p27, тем самым увеличивая его резистентность к апоптозу и повышая темпы клеточной пролиферации [122, 165]. В то же время в исследованиях появляется все больше данных, свидетельствующих о вовлеченности циклина D1 не только в механизмы регуляции клеточного цикла, но и в другие процессы, такие как транскрипционная регуляция и ремоделирование хроматина [76]. Циклин D1 может играть непосредственную роль в ответе на повреждение ДНК и в регуляции апоптоза, поскольку связывается с множеством активных промоторов и влияет на механизмы транскрипции у злокачественных лимфоидных клеток [109].

Транслокация $t(11;14)(q13;q32)$, являющаяся ключевым фактором в развитии ЛКМ, диагностируется в 90–95% случаев заболевания [96]. Однако в некоторых случаях данной лимфомы транслокация $t(11;14)$ и гиперэкспрессия циклина D1 не выявляются (циклин D1-негативная ЛКМ). Указанный вариант имеет сходный с циклин D1-позитивной лимфомой профиль экспрессии генов, дополнительные хромосомные аномалии и клинические проявления, что указывает на их принадлежность к одному и тому же заболеванию [64].

Циклин D1-негативная ЛКМ часто ассоциирован с наличием SOX11, характеризуется развитием генерализованной лимфаденопатии и менее благоприятным прогнозом с пятилетней общей выживаемостью (ОВ) до 48% [140]. При данном варианте ЛКМ могут наблюдаться циклин D2/циклин D3: в исследованиях с применением NGS и FISH была обнаружена инсерция участка гена легких цепей *IGK* рядом с регионами *CCND3* (в 16% случаев) или *CCND2* (в 7% случаев), что приводило к усиленной экспрессии циклина D3 или циклина D2 соответственно [111]. В одном из исследований с помощью FISH-метода в 55% случаев циклин D1-негативной ЛКМ были обнаружены хромосомные аномалии, приводящие к слиянию гена *CCND2* с локусами иммуноглобулинов (*IGH*, *IGK* или *IGL*) [140].

Помимо циклин D1-негативной существует также понятие атипичной циклин D1-позитивной ЛКМ. Данные подтипы обусловлены уникальными вариантами перестройки циклина D1, такими как $t(2;11)(p11;q13)$ и $t(11;22)(q13;q11.2)$, при которых наблюдается его перегруппировка с участками легкой цепи (*IGK* или *IGL*) вместо тяжелой *IGH* [100, 119]. В этих случаях, несмотря на обнаружение циклина D1 методом иммуногистохимии (ИГХ), транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ по результатам FISH не определяется. Также стоит отметить довольно редкие случаи ЛКМ с отсутствием циклина D1 по данным ИГХ и выявлением транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ методом FISH. Такое явление, вероятно, обусловлено изоформами циклина D1b или мутациями в его С-концевом домене [64].

Важным механизмом патогенеза ЛКМ является повышение активности транскрипционного фактора 11 блока SRY (SOX11) [20]. Механизмы, отвечающие за специфическую активацию SOX11, на данный момент недостаточно изучены. Согласно некоторым исследованиям, гиперэкспрессия SOX11 может воздействовать на активацию PAX5, подавлять индуцируемый В-лимфоцитами протеин-1 (BLIMP1) и приводить к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки. В тоже время по некоторым данным SOX11 лежит в основе подавления BCL6 и препятствия

переходу клеток ЛКМ через зародышевый центр, а также избыточного ангиогенеза за счет воздействия на тромбоцитарный фактор роста альфа (PDGF α) [117, 118, 152]. Экспрессия SOX11 часто выявляется при циклин D1-негативных формах ЛКМ и может выступать дополнительным критерием для дифференциальной диагностики ХЛЛ. Отсутствие экспрессии SOX11 является отличительной чертой ненодальной индолентной ЛКМ и может быть связана с более благоприятным течением заболевания [110].

Описанные альтерации приводят к развитию патологического опухолевого клона, представленного на Рисунке 1.

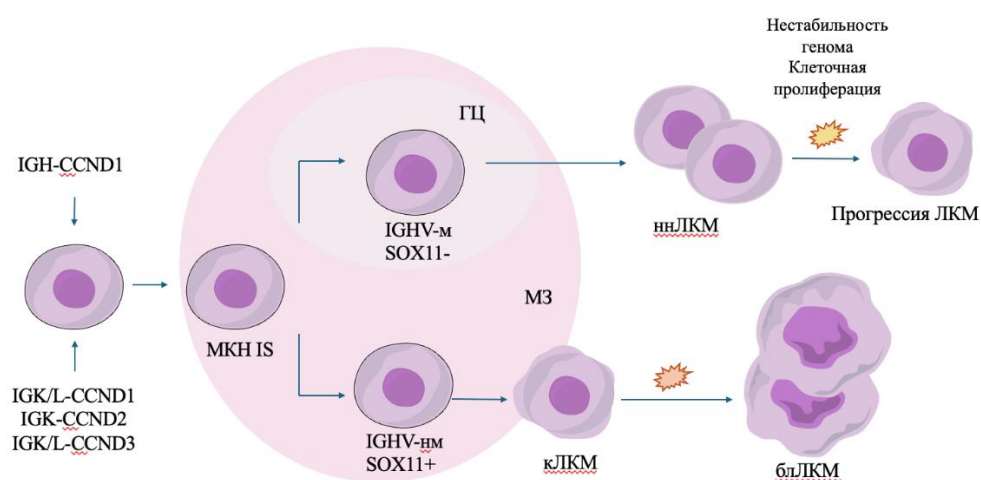


Рисунок 1 – Патогенез развития опухолевых клеток при ЛКМ [5, 107, 109].

Примечание: МКН IS – мантийноклеточная неоплазия in situ, ннЛКМ – ненодальная лимфома из клеток мантии, кЛКМ – классическая лимфома из клеток мантии, блЛКМ – бластоидный вариант лимфомы из клеток мантии, IGHV-n – немутированный статус тяжелых цепей иммуноглобулинов, IGHV-m – мутированный статус тяжелых цепей иммуноглобулинов, ГЦ – герминативный центр, МЗ – маргинальная зона. Рисунок разработан автором.

Хотя ключевые механизмы развития ЛКМ, такие как первичная транслокация t(11;14) и гиперэкспрессия циклин D1, хорошо изучены, патогенез данного заболевания, а также его резистентное течение,

складываются из нескольких дополнительных патологических процессов [91]. В современных исследованиях продемонстрировано, что в основе развития ЛКМ лежат нарушения сигнальных путей, приводящие к неконтрольному течению клеточного цикла, резистентности к апоптозу и патологическому взаимодействию с микроокружением, а также эпигенетическая дисрегуляция и нестабильность генома [76, 111].

Одной из причин нарушения клеточного цикла и апоптоза являются aberrации *CDKN2A*, при которых патологические процессы запускаются посредством двух механизмов. Первый связан с блокированием ингибитора циклин-зависимых киназ *INK4A* (P16), который специфически блокирует активность *CDK4* и *CDK6* и сохраняет функциональность опухолевого супрессора *Rb*. Второй механизм связан с образованием убиквитин-протеинлигазы *E3 ARF* (P14), которая стабилизирует белок *p53* и предотвращая его распад путем взаимодействия с протеином *MDM2* [31, 59]. Aberrации гена *CDKN2A* встречаются в 14–20% случаев ЛКМ и часто ассоциированы с агрессивными подтипами [120].

В то же время в нарушении созревания и апоптоза принимают участие мутации в генах *NOTCH1* и *NOTCH2* [15]. Основной их функцией является регуляция многокомпонентного сигнального пути *NOTCH*, состоящего из рецепторных белков, лигандов, транскрипционных комплексов и конечных мишеней [32]. Данный сигнальный путь является одним из ключевых механизмов в определении направления дифференцировки клеток [137]. Частота обнаружения мутаций в гене *NOTCH1* при ЛКМ составляет 5,2%, и *NOTCH2* – 4,6% [19].

Также в основе развития резистентности к апоптозу лежит нарушение регуляции гена *BCL2*, часто вызванное усилением или гиперэкспрессией его мРНК. Данный процесс более характерен для фолликулярных лимфом и ХЛЛ, однако он затрагивает и патогенез ЛКМ и описан в 3–17% случаев заболевания [104, 111].

Одним из факторов, лежащих в основе развития ЛКМ, являются aberrации гена *MYC* [4]. Данный онкоген осуществляет регуляторное воздействие на сигнальные каскады, контролирующие процессы клеточной пролиферации, роста и апоптоза [66]. Генетические альтерации *MYC* характерны для ряда агрессивных В-клеточных лимфом, таких как лимфома Беркитта и лимфома высокой степени злокачественности. Хотя aberrации *MYC* встречаются реже при ЛКМ по сравнению с другими типами В-клеточных лимфом, их обнаружение коррелирует с бластоидным вариантом заболевания и прогностически неблагоприятным течением [33, 168].

Усиление пролиферативной активности опухолевых клеток при ЛКМ непосредственно детерминировано активацией канонического пути NF- κ B. Представители семейства полипептидов NF- κ B функционируют как транскрипционные факторы, играющие центральную роль в регуляции физиологического иммунного ответа. Нарушения альтернативного пути NF- κ B также описано в патогенезе ЛКМ. В исследовании, включавшем секвенирование 165 образцов первичных пациентов с ЛКМ, в 15% случаев были описаны рецидивирующие мутации в таких компонентах альтернативного пути NF- κ B, такие как *TRAF2* или *BIRC3* [123].

Значение сигнального пути Wnt/ β -катенин, представляющего собой один из фундаментальных механизмов онкогенной трансформации, в развитии ЛКМ остается предметом активного научного изучения и требует дальнейшего исследования. В отсутствие сигнализации Wnt β -катенин подвергается фосфорилированию, что влечет за собой его взаимодействие с GSK-3 β и аксином-1, и в конечном итоге приводит к его распаду. Активация Wnt-сигнала препятствует деструкции, вследствие чего стабилизированный β -катенин аккумулируется в ядерном компартменте, формируя там функциональные ассоциации с семейством ДНК-связывающих транскрипционных факторов [101]. В клетках ЛКМ отмечается неактивный фосфорилированный GSK-3 β , ответственный за инактивацию β -катенина, что приводит к увеличению ядерного содержания β -катенина и повышению уровня циклина D1 [109].

Сигнальный каскад фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ занимает центральное место в дисрегуляции взаимодействий неопластических клеток с элементами микроокружения, что представляет собой важнейший патогенетический механизм ЛКМ. Данный путь стимулирует процессы клеточной пролиферации, выживаемости и неопластической трансформации посредством ингибирования активности специфических протеинов [145]. Этот путь повышает концентрацию ядерного фактора каппа В и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к усиленной выживаемости клеток. Активная передача сигналов PI3K/АКТ особенно характерна для бластоидных вариантов ЛКМ [135].

Формирование В-клеточных злокачественных неоплазий через патологическое влияние микроокружения находится в тесной взаимосвязи с активацией рецепторного аппарата В-лимфоцитов (BCR). Инициирование олигомеризации BCR запускает сигнальную передачу через фосфорилирование остатков тирозина в ITAM-доменах с участием тирозиновой протеинкиназы (LYN), селезеночной тирозинкиназы (SYK) и тирозинкиназы Брутона [138]. Стоит отметить, что, в то время как иБТК несколько лет демонстрируют высокую эффективность в лечении ЛКМ, альтернативные молекулярные мишени находятся на стадии изучения в качестве перспективных терапевтических таргетов [67].

Патогенез ЛКМ тесно связан с аберрациями *TP53*, которые признаны одними из наиболее распространенных и неблагоприятных предикторов [86, 146]. Ген *TP53* выполняет ключевую роль фактора транскрипции, подвергаясь фосфорилированию в множестве сайтов. Он реагирует на широкий спектр клеточных стрессовых воздействий, осуществляет контроль клеточного цикла, преимущественно на этапе перехода G1-S, и играет существенную роль в процессах репарации ДНК. При этом аберрации гена *TP53* способны индуцировать геномную нестабильность и супрессию апоптотических механизмов [22, 55, 120]. Однако, в литературе описаны редкие случаи и

субклональных мутаций в гене *TP53*, которые не оказывали негативного влияния на течение заболевания [78, 139].

Изменения в эпигенетическом регулировании, такие как нарушения метилирования ДНК, модификации гистонов и хроматической организации также тесно связаны с развитием ЛКМ [74]. Мутированный ген *TP53* затрагивает патогенез ЛКМ, в том числе, путем нарушения реакции на повреждение ДНК, что приводит к усилению хромосомной нестабильности [111]. Данный процесс также обусловлен мутацией в гене атаксии–телеангиэктазии (*ATM*) и снижением активности киназ контрольных точек клеточного цикла (CHK) 1 и 2. Ген *ATM* активируется в ответ на двухцепочечные разрывы ДНК, вызывая в норме остановку клеточного цикла. Мутационные повреждения данного гена приводят к дисфункции CHK-опосредованных контрольных механизмов, что обуславливает беспрепятственную пролиферацию клеточного клона и создает условия для накопления онкогенных альтераций [66]. Структурные aberrации гена *ATM*, локализованного в регионе 11q22-q23, представлены как делециями, так и точечными нуклеотидными заменами, обнаруживаются у 30–50% пациентов с ЛКМ и могут являться прогностически неблагоприятными биомаркерами при данном заболевании [54].

Также стоит упомянуть, что нарушение эпигенетической регуляции при ЛКМ обусловлено такими мутациями, как *KMT2D*, *KMT2C*, *DNMT3A* [19, 121]. Данные aberrации лежат в основе эпигенетических процессов и могут приводить к резистентному течению ЛКМ [11]. Мутации в генах *KMT2D* и *KMT2C*, кодирующих гистон-лизин метилтрансферу, ответственную за метилирование гистона 3 лизина 4 (H3K4), по данным литературы встречаются в 17–23% и 5–16% случаев ЛКМ соответственно [19]. Ген *DNMT3A*, кодирующий ДНК–метилтрансферазу, задействован в регуляции метилирования ДНК, и его значение в патогенезе ЛКМ активно изучается. По данным современных исследований, мутация в гене *DNMT3A* может способствовать нарушению дифференцировки В-клеток и злокачественной

трансформации, а также приводить к резистентности к таргетной терапии, в частности к ибрутинибу, при ЛКМ [61] [19]

Таким образом, развитие ЛКМ – это многогранный процесс, главным образом обусловленный комплексными нарушениями клеточного цикла, апоптоза, эпигенетической регуляции. Углубленный анализ геномного ландшафта ЛКМ позволит создать предпосылки для решения нескольких фундаментальных задач: детализации биологических характеристик заболевания, оптимизации алгоритмов верификации диагноза, а также определения потенциальных маркеров неблагоприятного прогноза.

1.3 Ключевые факторы прогноза лимфомы из клеток мантии

Определение факторов, влияющих на течение ЛКМ, является ключевым звеном для определения наиболее эффективной тактики терапии заболевания. Значимыми клиническими и биологическими маркерами неблагоприятного прогноза, влияющими на прогноз ЛКМ, являются высокий риск по прогностическим индексам, аберрации *TP53*, агрессивный цитологический подтип, ранняя прогрессия заболевания (РПЗ), поражение ЦНС [71, 86]. Однако использование современных молекулярно-генетических методов позволило обнаружить новые неблагоприятные предикторы, которые продолжают активно исследоваться [115]. Основные факторы, оказывающие негативное влияние на течение ЛКМ, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Факторы неблагоприятного прогноза ЛКМ

Фактор	Исследования	Показатели выживаемости	Примечание
Возраст, соматический статус	–	–	Параметры включены в прогностические индексы ЛКМ

Продолжение Таблицы 1

Высокий риск по шкале МРІ МРІс	Е. Hoster и др., 2008 [62] Е. Hoster и др., 2016 [63]	Ме ОВ: НР – не достигнута (5–ОВ – 83%) ПР – 51 мес (5–ОВ – 63%) ВР – 29 мес (5–ОВ – 37%) 5–ОВ: НР – 85% НПР – 72% ВПР – 43% ВР – 17%	Подробное описание прогностических индексов представлено далее
Поражение ЦНС	N. McLaughlin и соавт., 2023 [102]	Ме ОВ: 50,3 мес. пр. 97,1 мес.	–
РП324	C. Visco и соавт., 2019 [156]	Ме ОВ: 12 мес. пр. не достигнута	Показатели ОВ рассчитывались от констатирования ПЗ
МОБ–позитивный статус	M. Roerden и соавт., 2021 [130]	Ме ОВ: 25 пр. 132 мес. Ме ВВП: 9 пр. 56 мес.	–
Агрессивный цитологический подтип	P. Jain и соавт., 2020 [72]	Ме ОВ: De novo – 48 мес. Трансформация – 14 мес.	–
Аберрации <i>TP53</i>	Eskelund и соавт., 2017 [40] A.Obr и соавт., 2020 [113]	Ме ОВ: 1,8 лет пр. не достигнута Ме ВВП: 0,9 лет, пр. 10,2 лет. 3–ОВ: 27,3% пр. 72,5% 3–ВВП: 27,3% пр. 55,6%	Мутация <i>TP53</i> Делеция <i>TP53</i>
Комплексный кариотип	I. Greenwell и соавт., 2018 [53]	Ме ОВ: 4,5 пр. 11,6 лет, Ме ВВП: 1,9 пр. 4,4 лет.	–
Аберрации <i>MYC</i>	L. Wang и соавт., 2021 [157]	3–ОВ: 33% пр. 67%	–
<i>NOTCH1</i>	R. Kridel и соавт., 2012 [84]	Ме ОВ: 1,4 года пр. 3,8 лет	Исследователи отметили необходимость дальнейших исследований с учетом терапевтических опций
<i>KMT2D</i>	S. Ferrero и соавт., 2020 [43]	4–ОВ: 62,3% пр. 86,8% 4–ВВП: 33,2% пр. 86,8%	–
<i>ATM</i>	J. Koff и соавт., 2022 [83]	Ме ОВ: 104 пр. 138 мес. Ме ВВП: 38 против 138 мес.	Прогностическая роль мутаций сохранялась у пациентов без мутации <i>TP53</i>

Примечание: МРІ – международный прогностический индекс, МРІс – международный прогностический индекс комбинированный, ЦНС – центральная нервная система, РПЗ24 – ранняя прогрессия заболевания до 24-х месяцев, ОВ – общая выживаемость, ВБП – беспрогрессивная выживаемость.

Плеоморфный и бластоидный варианты относятся к агрессивным формам ЛКМ. Для них характерны высокий Ki67 (от 30 до 95%), наличие мутаций и делеций *TP53* и *КК*, а также при данных вариантах чаще встречаются рецидивы с поражением ЦНС [68]. Агрессивные подтипы могут обнаруживаться как в дебюте заболевания (*de novo*), так и при трансформации из классического варианта. В исследовании Р. Jain и соавт. было проанализировано 183 пациента с агрессивными подтипами ЛКМ. Авторами было установлено, что медиана ОВ у больных с агрессивными подтипами составляет 30 месяцев, при этом в случаях с трансформацией в агрессивный подтип отмечался более неблагоприятный прогноз, чем у пациентов с его обнаружением *de novo*: медиана ОВ в группе с трансформацией составила 14 мес., в то время как в группе верификации агрессивных подтипов *de novo* медиана ОВ была 48 мес. Стоит отметить, что бластоидный и плеоморфный подтипы не имели статистически значимых различий в отношении ОВ. При анализе мутационного профиля пациентов было отмечено, что в группе *de novo* более часто встречаются мутации в генах *CCND1*, *NOTCH1*, *TP53*, *NOTCH2*, *SMARCA4*, *RANBP2*, *UBR5*, и *NSD*, а в группе трансформации – *KMT2D*, *KMT2B* и *CACNA1A* [72].

Поражение ЦНС при ЛКМ является редкой локализацией, чаще выявляемой в рецидиве заболевания, однако является значимым фактором неблагоприятного прогноза. Исследование, выполненное D. Chihara и соавт., которое включало 608 пациентов с ЛКМ, продемонстрировало, что частота рецидивов ЛКМ с поражением ЦНС составила 5,4% от всей исследуемой группы, при этом достоверным фактором, увеличивающим риск рецидива с вовлечением ЦНС являлся $Ki67 \geq 30\%$ [27]. В исследовании N. McLaughlin и

соавт., включавшем 108 пациентов (36 с поражением ЦНС, 4 – в дебюте ЛКМ), было показано снижение показателей ОВ в группе с вовлечением ЦНС: медиана ОВ составила 50,3 мес. против 90,7 месяцев у пациентов в группе без вовлечения, при этом медиана ОВ от выявления поражения ЦНС составила 4,7 мес [102].

Известным предиктором неблагоприятного прогноза при ЛКМ является РПЗ. Многоцентровое исследование 461 пациента с ЛКМ после проведения ВДТ с аутоТГСК показало, что неблагоприятными факторами в отношении ОВ являлась РПЗ в течение 6, 12, 18 месяцев [125]. В крупном исследовании 188 пациентов с ЛКМ, которым в индукции проводились режимы с высокодозным цитарабином, РПЗ в течение 24-х месяцев (РПЗ24) приводила к снижению ОВ: у пациентов с РПЗ24 медиана ОВ составила 12 мес, в то время как в группе без РПЗ24 медиана не была достигнута [156]. Исследование Villa и соавт. продемонстрировало, что РПЗ24, наряду с высоким риском МРП и индексом пролиферативной активности Ki67, достоверно снижала показатели ОВ и беспрогрессивной выживаемости (ВБП) во 2-й линии терапии с применением иБТК [153].

Основной целью терапии при ЛКМ является достижение стойкой МОБ-негативной ремиссии. По данным исследований, положительный МОБ-статус после проведения аутоТГСК связан со значительным снижением ОВ и ВБП по сравнению с пациентами с отрицательным результатом МОБ и, в то же время является причиной ранней прогрессии заболевания. Медиана ВБП и ОВ составила 9 против 56 месяцев и 25 против 132 месяцев у пациентов с положительным и отрицательным МОБ-статусом соответственно. Медиана времени до наступления рецидива составила 9 месяцев у МОБ-положительных пациентов и 44 месяца при МОБ-негативном статусе. В качестве предсказателя исхода после аутоТГСК оценка МОБ-статуса может улучшить определение прогноза и определить принятие клинических решений по стратегиям лечения ЛКМ [130].

Хромосомные и молекулярно-генетические aberrации, безусловно, являются достоверными факторами неблагоприятного прогноза и химиорезистентности при ЛКМ [34]. Ранее упомянутые aberrации гена *TP53* ассоциированы с более агрессивным течением ЛКМ, повышенным индексом Ki67 (более 30%), бластоидной морфологией, а также худшими результатами при применении стандартных ритуксимаб-содержащих режимов [40, 89]. При объединении данных клинических испытаний Nordic MCL2 и MCL3 было продемонстрировано, что мутации и делеции *TP53*, наряду с бластоидным подтипом, уровнем Ki67 более 30%, высоким риском по прогностическим индексам, а также мутациями в генах *NOTCH1* и делецией *CDKN2A* оказывали негативное влияние на ОВ и ВБП при ЛКМ, однако по результатам многофакторного анализа независимыми предикторами являлись мутации в гене *TP53* и высокий риск по шкале MIPiс. Наличие мутаций *TP53* значительно снижало показатели выживаемости: в данной группе медиана ОВ равнялась 1,8 лет, медианой ВБП – 0,9 лет, в то время как при немутированном *TP53* медиана ОВ не была достигнута, а медиана ВБП составила 10,2 лет [40]. В ходе исследований European MCL Network гиперэкспрессия p53 по данным ИГХ-анализа достоверно снижала ВБП (медиана 1,5 года против 3,5 лет), а также оказывало негативное влияние на ОВ (медиана 2,5 против 7-ми лет) у пациентов с ЛКМ [16]. В анализе, проведенном А. Obr и соавт., и мутация, и делеция *TP53* достоверно снижали показатели ОВ и ВБП у пациентов, получавших стандартные ритуксимаб-содержащие режимы: трехлетняя ОВ в группе с мутацией *TP53* составила 26,7% против 74,5%, трехлетняя ВБП – 20% против 74,5%, в группе с делецией *TP53* показатели трехлетней ОВ и ВБП равнялись 27,3% против 72,5% и 55,6% соответственно [112]. Частота встречаемости мутации в гене *TP53* выше при рецидиве ЛКМ, чем в дебюте заболевания (27% против 43%) [60]. Применение таргетных препаратов по данным последних крупных исследований позволяет улучшить прогноз у пациентов с aberrациями *TP53* в дебюте заболевания, а при рефрактерном течении у данной подгруппы ЛКМ дополнительными опциями являются

аллоТГСК [169]. В российских исследованиях также было продемонстрировано неблагоприятное влияние мутаций в гене *TP53* на эффективность стандартных иммунохимиотерапевтических режимов и необходимость применения аллоТГСК у данной подгруппы больных [6].

Неблагоприятным прогностическим маркером ЛКМ является также КК [113]. Определения данного понятия несколько разнятся в современных публикациях: некоторые авторы определяют КК как 3 и более хромосомные аномалии, включая транслокацию $t(11;14)(q13;q32)$, однако в большинстве исследований указывают, что стоит учитывать только дополнительные хромосомные перестройки [29, 86, 141]. КК встречается в 17–20% случаев ЛКМ, ассоциирован с бластоидной/плеоморфной морфологией, более высоким Ki67 и уровнем ЛДГ, и оказывает негативное влияние на показатели выживаемости [68, 112, 141]. По результатам исследования Greenwell и соавт., включавшего 483 пациента с ЛКМ, медиана ОВ в группе больных с КК составила 4,5 против 11,6 лет, медиана ВВП – 1,9 против 4,4 лет. Также отмечалось, что у пациентов без КК реже встречались лейкоцитоз и поражение костного мозга [53]. В другом исследовании при анализе трехлетних показателей выживаемости КК также являлся неблагоприятным предиктором: трехлетняя ОВ в группе КК составила 30,8%, в группе без КК – 73,5%, трехлетняя ВВП – 30,8% против 55,8% в группе без КК [112].

Другими маркерами, оказывающим негативное влияние на течение ЛКМ, являются аберрации гена *MYC*. Данные альтерации часто ассоциированы с агрессивными цитологическими подтипами [129, 168]. В исследовании L. Wang и соавт. при анализе аберраций гена *MYC* продемонстрировано, что у больных с перестройкой *MYC* чаще определялся бластоидный/плеоморфный гистологический подтип, поражение костного мозга, более высокий Ki67. Также в данной группе были худшие показатели в отношении ОВ: трехлетняя ОВ в группе с перестройками *MYC* составила 33% против 67% у пациентов без перестройки. В то же время при анализе влияния амплификации *MYC* статистически значимые различия получены не были

[157]. В современных исследованиях было продемонстрировано, что абберрации *MYC* являются независимым предиктором снижения показателей выживаемости с медианной ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) 2,2 года и 1,8 лет соответственно. В тоже время, у пациентов без абберраций медиана ОВ составила 7,3 года, медиана БСВ – 5,2 года [4].

Определенный интерес в прогнозе ЛКМ вызывает вышеупомянутая мутация в гене *ATM*, которая, по данным приведенных исследований, является одной из наиболее часто встречаемых при данной патологии. В исследовании J. Koff и соавт. при анализе 123 пациентов, у которых отсутствовали абберрации гена *TP53*, наличие мутации *ATM* было связано с более низкими медианами ОВ (104 против 138 месяцев) и ВБП (38 месяцев против 138 месяцев). Однако в подгруппе с абберрантным *TP53*, не было никакой значимой связи между мутацией *ATM* и наступлением прогрессии или летального исхода [83]

Внедрение современных молекулярно-генетических методов исследований позволило не только получить новые данные о характерных для ЛКМ абберраций, но и оценить их влияние на прогноз заболевания. По результатам крупных исследований, неблагоприятными маркерами в отношении ЛКМ могут быть выступать мутации в гене *NOTCH1*. Исследование Kridel и соавт. продемонстрировало, что у пациентов с мутацией в гене *NOTCH1* отмечалась более короткая медиана ОВ в 1,4 года, по сравнению с 3,8 годами у пациентов без мутации [84]. В других исследованиях мутация *NOTCH1* ассоциировалась с агрессивными (бластоидными и плеоморфными) вариантами ЛКМ [32].

Предиктором неблагоприятного прогноза ЛКМ также являются мутации в гене *KMT2D*. В исследовании S. Ferrero и соавт. при проведении однофакторного анализа влияния мутаций на прогноз ЛКМ, помимо *TP53*, негативное влияние на прогноз оказывала мутация в гене *KMT2D*. Показатели четырехлетней ОВ и ВБП у больных с мутацией составили 62,3% и 33,2% против 86,8 и 63,7% соответственно [43].

В 2022 г. S. Yi и соавт. по результатам анализа экзона и секвенирования РНК 134 пациентов с ЛКМ выявили четыре отдельные прогностические группы от наиболее благоприятных вариантов (C1) до агрессивных с рефрактерным течением (C4). Группа C1, включающая в себя ненодальные варианты ЛКМ, характеризовалась низкой экспрессией SOX11, мутациями в генах *CCND1*, а также амплификацией 11q13. При этом, в этой группе определялся доброкачественный вариант мутации в гене *TP53*, который не коррелировал с худшим прогнозом. Группа C2 включала делецию 11q (областью, включающей ген *ATM*), а также мутацию самого гена *ATM* и aberrации генов, отвечающих за репликацию, репарацию ДНК, гиперпролиферацию, передачу сигналов TNF-альфа, IFN-альфа и IFN-гамма. В группе C3 были выявлены случаи с мутациями в генах *NOTCH1*, *WHSC1*, *KMT2D*, *SP140*, а также с амплификацией 13q и делецией 6q. Группа C4 характеризовалась наличием делеций 17p, 13q и 9p, мутациями в генах *TP53* и *TRAF2*, а также aberrациями, указывающими на активацию и гиперпролиферацию пути *MYC*. Именно в этой группе наблюдалась наибольшая частота бластоидной или плеоморфной морфологии ЛКМ и самые неблагоприятные результаты лечения [167].

С учетом активного применения таргетной терапии нельзя не упомянуть потенциальные молекулярно-генетические механизмы резистентности к иТКБ. Первичная резистентность к ибрутинибу регистрируется в 32% случаев ЛКМ [161]. В исследованиях, проведенных на клеточных линиях, продемонстрировано, что первичная резистентность к ибрутинибу была обусловлена мутациями в генах *CARD11*, *CCND1* и генах активации альтернативного клеточного пути NFκB (*TRAF2*, *TRAF3*, *BIRC3*, *MAP3K14*). Мутации в гене *BTK*, определяющие рефрактерность к иБТК у пациентов с ХЛЛ, реже встречается при ЛКМ и могут быть предикторами вторичной резистентности, наряду с мутациями в генах *CCND1*, *CDKN2A/MTAP*, что также показано на клеточных линиях [108]. Кроме того, исследования на небольшой группе пациентов с установленной рефрактерностью к ибрутинибу

продемонстрировали следующие aberrации в генах, выявленные на момент прогрессии заболевания на фоне таргетной терапии: *TP53* (75%), *ATM* (60%), *CDKN2A* (27%), *BTK* (17%). У больных с констатированной бластной трансформацией, наряду с aberrациями гена *TP53*, были обнаружены мутации гена *NSD2*. Прямой взаимосвязи между описанными альтерациями и развитием резистентности на данный момент не установлено, что требует активного дальнейшего изучения мутационного профиля [70].

Таким образом, прогноз при ЛКМ определяется множеством факторов, включающих клинические, морфологические, молекулярно- и цитогенетические характеристики. Особый интерес представляет исследование совокупности данных предикторов и определение их взаимного влияния на течение заболевания.

1.4 Прогностические индексы лимфомы из клеток мантии

Стратификация риска при ЛКМ основывается на нескольких прогностических индексах, значение которых изучалось в различных исследованиях. Международный прогностический индекс (МИПИ) был разработан в 2008 г. [62]. Он представляет собой рассчитанную сумму таких показателей, как возраст на момент начала лечения, общесоматический статус по шкале ECOG, количество лейкоцитов (WBC, $\times 10^9/l$), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Согласно данному прогностическому индексу, пациенты подразделяются на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Для облегчения применения в клинической практике была оптимизирована упрощенная версия *simplified MIPI (sMIPI)*, прогностическая ценность которой сопоставима со стандартной MIPI [48].

В дальнейшем было доказано, что значимое влияние на прогноз оказывает Ki67, в связи с чем прогностический индекс был обновлен с добавлением данного критерия – *MIPIb (biological)* [150]. Дальнейшие исследования подтвердили значение Ki67 в определении прогноза, так как позволили дополнить стратификацию и пациентами с агрессивным

гистологическим подтипом, ассоциированным с повышенным Ki67. В результате данных исследований был разработан комбинированный прогностический индекс (MIPiс), который позволил определить больных уже в 4 группы риска: низкий, низкий промежуточный, высокий промежуточный и высокий [63].

Особый интерес представляла модификация известных прогностических индексов с включением неблагоприятных генетических aberrаций. В ранее упомянутом анализе на базе исследования FIL MCL0208, достоверными неблагоприятными предикторами у пациентов с ЛКМ оказались aberrации в генах *TP53* (мутации и делеции) и мутация в гене *KMT2D*, увеличивающие риск летального исхода в 2,65 и 2,48 раз соответственно. В результате проведенного анализа исследователями был дополнен прогностический индекс MIPiс с включением *TP53* и *KMT2D* – MIPi genetic. Данная шкала позволила стратифицировать пациентов на 3 группы риска (низкий, промежуточный и высокий) и определить прогноз с учетом наличия упомянутых aberrаций [43].

Общее описание прогностических индексов представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Прогностические индексы ЛКМ [43, 48, 62, 63, 150]

Индекс	Показатели	Расчет показателей	Группы риска	Показатели выживаемости
MIPi	Возраст, ECOG, ЛДГ, WBC	$0.03535 * \text{возраст (лет)} + 0.6978 (\text{ECOG} > 1) + 1.367 * \log_{10}(\text{ЛДГ/ВГН}) + 0.9393 * \log_{10}(\text{WBC})$	НР: < 5.7 ПР: 5.7–6.1 ВР: ≥ 6.2	Me OB: НР – не достигнута (5–OB – 83%) ПР – 51 мес (5–OB – 63%) ВР – 29 мес (5–OB – 37%)
sMIPi		Возраст: 50–59 л – 1 б., 60–69 л. – 2 б., ≥ 70 л. – 3 б. ECOG 2–4: 2 б. ЛДГ/ВГН: 0.67–0.99 – 1 б., 1–1.49 – 2 б., ≥ 1.5 – 3 б. WBC: 6.7–9.9 – 1 б., 10–14.9 – 2 б., ≥ 15 – 3 б.	НР: 0–3 ПР: 4–5 ВР: ≥ 6	

Продолжение Таблицы 2

MIPIb	Возраст, ECOG, ЛДГ, WBC, Ki67	$0.03535 * \text{возраст (лет)} +$ $0.6978 (\text{ECOG} > 1) +$ $1.367 * \log_{10} (\text{ЛДГ} / \text{ВГН}) +$ $0.9393 * \log_{10} (\text{WBC}) +$ $0.02142 * \text{Ki67\%}$	НР: < 5.7 ПР: 5.7–6.4 ВР: ≥ 6.5	Me OB: НР – не достигнута ПР – 58 ВР – 37 мес
MIPIc		MIPI+Ki67 (<30%/≥30%)	НР: нрMIPI+Ki67<30% НПР: нрMIPI+Ki67≥30% или прMIPI+Ki67<30% ВПР: прMIPI+Ki67≥30% или врMIPI+Ki67<30% ВР: врMIPI+Ki67≥30%	5–OB: НР – 85% НПР – 72% ВПР – 43% ВР – 17%
MIPIg	Мутация <i>KMT2D</i> , Аберрации <i>TP53</i> , ВР MIPIc	Мутация <i>KMT2D</i> – 2 балла Аберрации <i>TP53</i> – 2 балла ВР MIPIc – 1 балл	НР: 0 баллов, ПР: 1–2 балла, ВР: ≥ 3 баллов	4–OB: НР – 94,5% ПР – 65,8% ВР – 44,9%

Примечание: MIPI – международный прогностический индекс, sMIPI – международный прогностический индекс упрощенный, MIPIb – международный прогностический индекс биологический, MIPIc – международный прогностический индекс комбинированный, MIPIg – международный прогностический индекс генетический, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала Восточной кооперативной онкологической группы для оценки соматического статуса, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, WBC – лейкоциты, Ki67 – индекс пролиферативной активности, ВГН – верхняя граница нормы, НР – низкий риск, ПР – промежуточный риск, ВР – высокий риск, Me OB – медиана общей выживаемости, 5–OB – пятилетняя общая выживаемость, 4–OB – четырехлетняя общая выживаемость.

Таким образом, проведение молекулярно-генетических исследований с целью выявления маркеров неблагоприятного прогноза, наряду с клиническими и морфологическими характеристиками, обоснованно и имеет важное значение для более полной стратификации риска пациентов с ЛКМ.

1.5 Лечение лимфомы из клеток мантии

Тактика индукционной терапии ЛКМ в настоящее время варьируется в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Пациенты с ограниченными стадиями (I-II non-bulky) составляют от 5 до 15% всех случаев ЛКМ [25]. Для данной группы больных оптимальным вариантом может являться лучевая терапия. В исследовании ILROG, включавшем 179 пациентов с ранними стадиями ЛКМ, в группах больных, получающих химиотерапию (81%), лучевую терапию (84%) и комбинацию химио- и лучевой терапии (71%) показатели пятилетней ОВ (81%, 84% и 71% соответственно) и ВБП (66%, 66% и 64%) не наблюдалось статистически значимых различий [30]. В то же время, в исследовании, выполненном E. Leicht и соавт., включавшем 26 пациентов с нераспространенными стадиями ЛКМ, отмечались статистически значимые различия в пятилетней ВБП у больных, получающих только химиотерапию и комбинацию химио и лучевой терапии (13% и 78% соответственно) [92]. В результате анализа, проведенного Romancik и соавт., было продемонстрировано, что для больных с ЛКМ I-II стадии без поражения ЖКТ оптимальным вариантом лечения выступает лучевая терапия, тогда как в редких случаях бессимптомного течения заболевания возможно рассмотреть наблюдательную тактику [132].

Гетерогенное течение ЛКМ у пациентов с распространенными стадиями (II «bulky non-contiguous», III-IV) определило проведение большого количества клинических исследований и внедрение комплексных подходов с включением химиотерапевтических препаратов, иммунной и таргетной терапии в лечение ЛКМ, которые позволили стандартизировать терапевтическую тактику в дебюте заболевания [9, 41, 98]. Однако для рефрактерные форм ЛКМ выбор единого подхода представляет значительные трудности и требует проведения дальнейших исследований [41].

Пациенты в продвинутых стадиях ЛКМ требуют системного подхода [2, 35]. Применение химиотерапевтических препаратов в моно-режиме не продемонстрировало достаточной эффективности при лечении ЛКМ. Так,

применение флударабина в нескольких исследованиях показало невысокую частоту общего (ОО) (20–30%) и полного ответа (ПО) (20–30%), а также развитие раннего рецидива от 4 до 8 месяцев [94]. Полихимиотерапевтические режимы без добавления моноклональных антител или таргетных препаратов также не обладают эффективностью в терапии ЛКМ. При сравнении режимов СНОР и R-СНОР у ранее не леченных пациентов с ЛКМ частота ОО составила 75% и 94%, частота ПО – 7% и 34%, а медиана времени до неудачи терапии – 14 и 21 мес. соответственно [93]. При этом добавление ингибитора протеасом бортезомиба к схеме СНОР также продемонстрировало улучшение частоты общего ответа с 47,8% до 82,6%, при этом медиана ОВ 11,8 и 35,6 мес. соответственно [46].

Для молодых пациентов без значимой коморбидности в качестве индукционной терапии ЛКМ целесообразно использование интенсивных режимов с последующей консолидацией аутоТГКС и поддерживающей терапией [49, 52]. В настоящее время нет четких критериев для выбора конкретного химиопрокола в качестве индукционной терапии поэтому данный вопрос остается открытым. Одним из наиболее часто используемых режимом, применяемых при НХЛ, является протокол R-СНОР [57]. Однако при ЛКМ данная схема вне комбинаций с другими режимами не продемонстрировала значимой эффективности с достижением ВВП до 16–20 мес. [94]. Согласно современным рекомендациям, режим R-СНОР остается «запасным вариантом», и более целесообразен в применении нераспространенных стадий ЛКМ [38].

Индукция на основе цитарабина в различных исследованиях продемонстрировала хорошую эффективность и более высокие показатели МОБ-негативной ремиссии по сравнению со схемами индукции на основе антрациклина, однако, в то же время, данные протоколы ассоциированы с частыми гематологическими и негематологическими осложнениями. Эффективность альтернирующего режима высокодозного цитарабина и интенсифицированных доз R-СНОР с последующей консолидацией аутоТГСК

продемонстрирована в исследовании NORDIC. При анализе 160 пациентов частота ОО и ПО составила 96% и 54% соответственно, шестилетняя ОВ, ВВП, БСВ – 70%, 56%, 66% [47]. Второй конечной точкой данного исследования являлась медиана наблюдения 11,4 лет, на которой продемонстрирована медиана ОВ и ВВП 12,7 и 8,5 лет соответственно, при этом лучшие показатели выживаемости отмечались у больных, достигших ПО на этапе индукции, по сравнению с пациентами с частичным ответом (ЧО). У больных с ПО без консолидации аутоТГСК медиана ВВП составила 2,2 лет [39].

Достаточную эффективность в терапии некоморбидных больных с ЛКМ продемонстрировали платиносодержащие режимы [98]. В исследовании 3 фазы с участием 497 пациентов в возрасте до 65 лет сравнивали альтернирующий режим R-СНОР /R-DНАР с R-СНОР с последующей консолидацией аутоТГСК. При шестилетнем медианном наблюдении пятилетняя ОВ была сопоставимой (76% R-СНОР/R-DНАР против 69% R-СНОР), но при альтернирующем режиме были достигнуты лучшие показатели времени до прогрессирования (9,1 по сравнению с 3,9 годами) и более продолжительная ремиссия (84 мес. против 49 мес.) [58]. Ретроспективный анализ исследования LuMA, в котором применялись 4 цикла терапии R-DНАР в индукции, продемонстрировал лучшие результаты в использовании оксалиплатина по сравнению с цисплатином и карбоплатином. Согласно анализу, наблюдалась тенденция к более высокой четырехлетней ОВ в группе оксалиплатина (92%) по сравнению с цисплатином/карбоплатином (75,9%); оксалиплатин был связан с тенденцией к улучшению четырехлетней ВВП (87% против 65% для цисплатина/карбоплатина). Также в группе оксалиплатина и карбоплатина отмечалась лучшая переносимость [148].

За последние десятилетия экспертами активно изучалась эффективность схемы R-HyperCVAD в терапии некоморбидных пациентов с ЛКМ. В 2012 г. было опубликовано проспективное когортное исследование, основанное на клинических данных и результатах лечения в 7 центрах среди пациентов с ЛКМ моложе 65 лет, получающих R-HyperCVAD, R-СНОР+аутоТГСК, R-

HyperCVAD+аутоТГСК или R-СНОР. 70 (42%) из 167 пациентов спродигрессировало, 25 (15%) умерло при медиане наблюдения 33 месяца. Не было различий в ВБП между агрессивными режимами, все из которых продемонстрировали более высокую ВБП по сравнению с R-СНОР. Не было различий в ОВ между R-HyperCVAD и R-СНОР+ аутоТГСК. R-СНОР уступал R-HyperCVAD и R-СНОР+аутоТГСК, которые имели схожие ВБП и ОВ, медиана ВБП составляла от 3 до 4 лет. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями являлись фебрильная нейтропения (29%) и другие инфекционные осложнения (8%), при этом фебрильная нейтропения ожидаемо чаще отмечалась в группах R-HyperCVAD+аутоТГСК (44%) и R-HyperCVAD (38%) по сравнению с R-СНОР (14%) и R-СНОР+аутоТГСК (13%) [88].

Крупное проспективное исследование II фазы альтернирующего режима R-HyperCVAD/МА было проведено в центре MD Anderson. В исследование включены 97 пациентов с впервые выявленной ЛКМ (до 65 лет – 65 пациентов, старше 65 лет – 32). Первые результаты, опубликованные в 2005 г., продемонстрировали частоту ОО 97%, с достижением ПО/неподтвержденного ПО в 87%. При медиане наблюдения 40 месяцев трехлетняя ОВ составила 82%, при этом трехлетняя БСВ равнялась 64%. Для подгруппы пациентов в возрасте <65 лет трехлетний показатель БСВ составил 73%. В то же время, терапия была ассоциирована с выраженной токсичностью, преимущественно гематологической, в связи с чем 29% пациентов не завершили запланированное количество циклов. Пять пациентов умерло от острой токсичности, у четверых пациентов констатировано развитие миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза (МДС/ОМЛ), связанного с лечением, у трех пациентов летальный исход констатирован в период ремиссии ЛКМ. В 8% случаев отмечалась смерть была ассоциирована с терапией [131]. В 2016 г. опубликованы результаты исследования при более длительной медиане наблюдения 13,4 лет. Медианы БСВ и ОВ для всех пациентов составили 4,8 лет и 10,7 лет соответственно, при этом расчетная пятнадцатилетняя БСВ составила 30% у более молодых пациентов (<65 лет).

Пациенты, достигшие полного ответа после двух циклов, имели более длительную медиану БСВ 8,8 лет. Однако уже у шести пациентов развился МДС/ОМЛ в первой ремиссии ЛКМ. Кумулятивная заболеваемость МДС/ОМЛ за 10 лет у пациентов в первой ремиссии составила 6,2% (95% ДИ: 2,5–12,2%) [28]. Тем не менее, несмотря на достаточно хорошие результаты применения R-HyperCVAD, в настоящее время все больше делается выбор в пользу других вариантов терапии, что связано с высокой частотой нежелательных явлений, а также неудачей мобилизации стволовых клеток [98].

В современных рекомендациях по лечению ЛКМ все больше прослеживается тенденция к расширению возможностей использования комбинации ритуксимаба с бендамустином (RB). Данная схема длительное время активно и успешно применяется в терапии НХЛ у коморбидных пациентов, однако современные исследования демонстрируют интересные результаты применения RB у молодых некоморбидных пациентов с ЛКМ. Группой SWOG проведен сравнительный анализ эффективности индукционных режимов R-HyperCVAD/MTX/ARA-C(RH) и RB. Показатели ОВ и ВВП были сопоставимы в обеих группах, однако режим RH значительно уступал по профилю безопасности, развитию нежелательных явлений, а также характеризовался менее успешными мобилизациями, что делает RB оптимальной опцией для молодых пациентов, которые являются кандидатами для проведения аутоТГСК [79].

Комбинация ритуксимаба с бендамустином остается эффективным вариантом терапии ЛКМ и для пациентов старшего возраста. В сравнительном анализе StiL, проведенном среди первичных пациентов, получавших терапию R-CHOP и RB при медиане наблюдения 45 мес., была показана примерно одинаковая ЧОО (91 и 93% соответственно), при этом лучшая ВВП (31,2 мес. против 69,3 мес.) и меньшая частота нежелательных явлений во второй группе [136]. В рандомизированном исследовании III фазы BRIGHT также продемонстрированы отсутствие статистически значимых различий в отношении ОВ и улучшение показателей пятилетней ВВП в группе RB по

сравнению с R-СНОР/R-CVP у первичных пациентов с ЛКМ (65,5% против 55,8% соответственно) [44].

Комбинация ритуксимаба, бендамустина и средних доз цитарабина (800 мг/м²) (R-BAC) также является эффективным вариантом индукционного лечения пациентов с ЛКМ [128]. В пилотном исследовании 20 первичных пациентов протокол R-BAC привел к 100% ОО, при этом 95% достигли ПО. У 20 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением частота ОО составила 80%, а ЧПО – 70%. Показатели двухлетней ВБП равнялись 95% в группе нелеченых пациентов и 70% для рецидивирующих/рефрактерных случаев, однако наблюдалось развитие тромбоцитопении 3–4 степени у 87% пациентов и фебрильной нейтропении у 12% [154]. В последующем многоцентровом исследовании редукция дозы цитарабина (500 мг/м²) в рамках режима R-BAC значимо не повлияло на ОО и ПО у первичных больных с ЛКМ (96% и 91%), при этом позволило улучшить профиль безопасности и сократить частоту тромбоцитопений до 52%. ПЭТ-негативная полная ремиссия наблюдалась в 91%. За 35 месяцев наблюдения медиана ВБП не была достигнута, а у 74% пациентов сохранялась стойкая ПЭТ-негативная ремиссия [155]. В исследовании Vega и соавт., сравнивавшими эффективность протокола R-BAC и RB у пожилых пациентов, выявлена более продолжительная ОВ при использовании R-BAC (121 мес.) по сравнению с RB (78 мес.). Двухлетняя ВБП для R-BAC составила 87%, а для RB – 64%. Режим R-BAC демонстрировал значительно более высокую ЧПО (91%) по сравнению с RB (60%), однако в данной группе токсичность проявилась более отчетливо: у 50% пациентов наблюдалась тромбоцитопения 3–4 степени, тогда как в группе RB этот показатель составил лишь 17% [21].

В отношении ЛКМ активно исследовалась эффективность не только ритуксимаб-содержащих режимов, но и других комбинаций препаратов, к примеру, ингибитор протеасом бортезомиб и иммуномодулятор леналидомид, которые, как известно, входят в стандарт терапии множественной миеломы [1, 151]. Применение бортезомиба в сочетании с ритуксимабом, циклофосфаном,

доксорубицином и преднизолоном (VR-CAP) в терапии ЛКМ позволило улучшить ВБП и ОВ по сравнению со схемой R-CHOP, что было продемонстрировано в исследовании LYM-3002 [127]. Медианы ОВ и ВБП в группе VR-CAP составили 91 и 25 мес. соответственно против 56 и 14 мес. у больных, получивших R-CHOP. Однако стоит отметить, что бортезомиб-содержащий протокол в данном исследовании ассоциировался с более частым развитием нежелательных явлений (93% против 85%) [126].

Добавление иммуномодулятора леналидомида в протоколы лечения ЛКМ за последние годы также продемонстрировало действенные результаты [106]. Использование сочетания леналидомида с ритуксимабом у нелеченых пациентов с ЛКМ позволило достичь ЧОО 92% (ЧПО – 64%), с двухлетней ОВ в 97% и ВБП 85% [134].

Вопрос о проведении консолидации с аутоТГСК при ЛКМ остается дискуссионным. Исследования стандартных высокодозных режимов с последующей консолидацией аутоТГСК у пациентов с абберациями *TP53* подтвердили недостаточную эффективность данной опции, что отражено в современных рекомендациях [38, 42]. По результатам исследований Nordic MCL2 и MCL3 у пациентов с мутацией *TP53* медиана ОВ составила 1,8 года, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 0,9 года, а время до рецидива — 1 год, в то время как в группе без мутации медиана ОВ не была достигнута, ВБП составила 10,2 года, а время до рецидива — 12,3 года [40].

У пациентов без мутаций *TP53*, получивших стандартные химиотерапевтические режимы в качестве индукции, проведение аутоТГСК улучшает показатели выживаемости. В исследовании Roerden и соавт. пятилетняя ВБП и ОВ после аутоТГСК составили 45,6% (с медианой 49 мес.) и 70,5% (с медианой 132 мес.) соответственно, при этом смертность, ассоциированная с трансплантацией составила 8% (3/36 пациентов). У 53% пациентов произошел рецидив, в большинстве случаев после 12 мес. Исследователи также отмечают, что лучшие показатели выживаемости отмечались у больных, достигших ПО после индукции, по сравнению с ЧО

[130]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, в рамках протокола «ЛКМ–2016» в группе больных без мутации *TP53* и *КК*, получивших лечение по схеме R-ВАС/R-НА+аутоТГСК+поддерживающая терапия, показатели двухлетней ОВ и ВБП составили 95% [7].

Также интересна эффективность применения аутоТГСК у пациентов с агрессивными гистологическими подтипами. В исследовании J. Gerson и соавт., включавшем 207 больных с бластоидным/плеоморфным вариантом ЛКМ, был проведен анализ различных вариантов терапии (иммунохимиотерапия (ИХТ)+аутоТГСК, ИХТ+аллоТГСК, ИХТ без трансплантаций у кандидатов, ИХТ без трансплантаций у не кандидатов), по результатам которого консолидация с аутоТГСК не оказывала статистически значимого влияния на ОВ, но при этом имела положительное влияние на ВБП [50].

Поддерживающая терапия в контексте ЛКМ активно изучалась, и предметом исследования являлись как терапевтические опции, так и длительность их проведения. Результаты сравнения эффективности ритуксимаба и интерферона-альфа в поддерживающей терапии у больных с ЛКМ старшего возраста были опубликованы Н.С. Kluin-Nelemans и соавт. в 2012 г. В анализ включено 274 пациента с ЛКМ на этапе проведения поддерживающей терапии, получавших в качестве индукции режимы R-СНОР или R-FC, 143 из них рандомизированы в группу ритуксимаба, 131 – в группу интерферона-альфа. Авторами было установлено, что применение ритуксимаба снижало риск прогрессии или смерти на 45%, а также улучшало четырехлетнюю ВБП (57% против 34%). Статистически значимых различий в отношении четырехлетней ОВ между данными группами выявлено не было, однако при анализе больных, получавших индукционный режим R-СНОР, улучшение четырехлетней ОВ также наблюдалось в группе ритуксимаба по сравнению с интерфероном-альфа (87% против 63%) [82].

В одноцентровом исследовании М. Mei и соавт. изучалась эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом после проведения

ВДТ с аутоТГСК. В анализ включен 191 пациент, из них 116 получали поддерживающую терапию ритуксимабом 375 мг/м^2 в виде 4-х еженедельных введений каждые 6 месяцев или одно введение каждые 2 или 3 месяца в течение 2-х лет, 85 пациентов находились под динамическим наблюдением. При медиане наблюдения 6,3 лет было установлено, что проведение поддерживающей терапии являлось независимым прогностическим маркером, улучшающим показатели выживаемости. Пятилетняя ОВ в группе с ритуксимабом составила 88%, в группе наблюдения – 63%, в отношении пятилетней ВБП также отмечались статистически значимые различия: 75% в группе поддерживающей терапии против 45% в группе наблюдения. При этом достижение ПО перед аутоТГСК улучшало показатели пятилетних ОВ и ВБП: в группе поддерживающей терапии они составили 93% и 78%, в группе наблюдения – 76% и 58% соответственно [103].

Влияние поддерживающей терапии ритуксимабом у молодых некоморбидных пациентов после аутоТГСК также было продемонстрировано в исследовании LuMA, проведенном S. Le Gouill и соавт. [51]. В исследование было включено 299 первичных пациентов с ЛКМ, которые являлись кандидатами для проведения интенсивной химиотерапии. Индукционная химиотерапия в исследуемой группе состояла из 4-х циклов R-DHAP с последующей аутоТГСК. Пациенты, достигшие ответа, были рандомизированы либо в группу трехлетней поддерживающей терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 каждые 2 месяца (120 больных), либо в группу наблюдения (120 больных). Исследователи выявили, что при медианном наблюдении 50,2 месяца четырехлетние ВБП (82,2% против 64,6%), БСВ (79% против 61%) и ОВ (88,7% против 81,4%) были достоверно выше у пациентов, получающих поддерживающую терапию. При более длительном наблюдении в 7,5 лет медиана БСВ в группе поддерживающей терапии не была достигнута, в группе наблюдения составила 5,8 лет. Применение ритуксимаба также улучшало семилетние показатели БСВ (76,2% против 46%) и ВБП (78,5% против 47,4%), однако в отношении ОВ на данном этапе наблюдения

статистически значимых различий не было установлено. Причины летальных исходов в обеих группах достоверно не отличались, а частота случаев смерти, ассоциированных с инфекционными осложнениями, была довольно низкой [142].

Понимание молекулярных механизмов онкогенеза расширило терапевтические возможности с внедрением таргетных препаратов, что значительно улучшило исход злокачественных заболеваний. Так, применение иБТК в терапии ЛКМ, в том числе, с рефрактерным течением, позволило достичь успешных результатов и улучшить частоту достижения стойких ремиссий [161]. Одним из первых препаратов данной группы, активно применяемых как при ЛКМ, так и при других НХЛ является ибрутиниб [10]. Эффективность комбинаций ибрутиниба с другими препаратами при лечении ЛКМ была изучена в различных исследованиях. Одним из наиболее крупных является исследование TRIANGLE с тремя группами индукционной и поддерживающей терапии на основе ибрутиниба, которое показало приемлемую безопасность и эффективность использования ибрутиниба у пациентов, являющихся кандидатами для интенсивного лечения. 870 пациентов с ранее не леченной ЛКМ в возрасте до 66 лет были рандомизированы в три группы лечения: группа А – R-СНОР/R-ДНАР с последующей аутоТГСК (n=288); группа А + I – R-СНОР + ибрутиниб/R-ДНАР с последующей аутоТГСК+ибрутиниб в течение 2-х лет (n=292); группа I: R-СНОР + ибрутиниб/R-ДНАР +ибрутиниб в течение 2-х лет (n=290). Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 58% пациентов в группе А, 57% в группе А+I и 54 в группе I. По результатам исследования частота ОО и ПО составили 94% и 36% в группе А, 98% и 45% в группах А + I и I. При медиане наблюдения в 31 месяц трехлетние показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) были значительно выше для группы А + I (88%) и группы I (86%), чем для группы А (72%). Прогрессирование заболевания чаще отмечались в группе А (n = 67), чем в группах А + I (n = 34) или I (n = 35), а трехлетние показатели ВВП составили 73%, 88% и 87%

соответственно. Медиана ОВ не была достигнута во всех трех группах, а трехлетние показатели ОВ были 91%, 92% и 86% для групп А + I, I и А соответственно. Также в группе I добавление в поддерживающей терапии ритуксимаба достоверно увеличивало продолжительность ремиссии. Полученные результаты могут свидетельствовать о достижении эффективных результатов без применения высокодозной консолидации при интеграции таргетных препаратов [36].

Включение ибрутиниба в индукционный режим RB у пациентов старшего возраста с нелеченой ЛКМ позволило улучшить результаты ВБП [162]. В ходе сравнительного анализа двух групп, получивших в рамках 1-й линии RB с ибрутинибом/плацебо, медиана ВПБ составила 80,6 мес. при ЧПО 65,5% в группе ибрутиниба, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 52,9 мес. с ЧПО 57,6%. ОВ была сопоставимой в обеих группах. Частота нежелательных явлений 3–4 степени во время лечения составила 81,5% в группе ибрутиниба и 77,3% в группе плацебо.

Исследования эффективности и безопасности ибрутиниба для лечения рефрактерных вариантов продемонстрировали достаточно перспективные результаты. Согласно данным крупного метаанализа применение ибрутиниба в режиме монотерапии у больных с рефрактерным течением ЛКМ обеспечивало достижение ОО в диапазоне от 62,7% до 93,8%. Использование комбинации ибрутиниба с ритуксимабом при впервые выявленной ЛКМ позволило достичь частоту ОО 84–100% с медианой ВБП 43 мес. Метаанализ, проведенный с целью выявления нежелательных явлений, показал, что монотерапия ибрутинибом имела высокий риск кровотечения, тошноты и диареи [133]. В российских исследованиях также была продемонстрирована эффективность ибрутиниба в рецидивах ЛКМ. В исследовании с включением 42 пациентов с рефрактерным течением ЛКМ, получавших ибрутиниб в моно-режиме, медиана ОВ не была достигнута, медиана БСВ составила 1 год, при этом у большинства больных отмечалась удовлетворительная переносимость, а наиболее частыми нежелательными явлениями являлись миалгия и

мышечные судороги (57%), диарея (46%, 3 степени – 5%, геморрагические осложнения (37% только 1–2 степени), нарушения сердечного ритма (7%) [3].

Применение комбинации ибрутиниба с ритуксимабом и леналидомидом у пациентов с рефрактерной ЛКМ было продемонстрировано в протоколе PHILEMON. При медиане наблюдения в 17,8 мес. у 76% больных наблюдался ОО, в том числе у 56% ПО [77].

Более селективным иБТК по сравнению с ибрутинибом является акалабрутиниб, обладающий достаточно высокой эффективностью в терапии ЛКМ, что было продемонстрировано в исследовании ACE-LY-004 [166]. В группе больных с рефрактерным течением ЛКМ лечение акалабрутинибом в монорежиме частота ОО составила 82% (частота ПО – 48%), с медианами ВБП в 22 мес и ОВ в 59 мес. [158]. Комбинация акалабрутиниба с ритуксимабом в качестве индукционного режима у пациентов с ЛКМ позволила достичь ЧОО 94%, с ЧПО 90%. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты, двухлетние показатели ВБП и ОВ составили 92% и 96% соответственно [73].

Занубрутиниб, иБТК второго поколения, показал впечатляющие результаты в лечении рецидивирующей ЛКМ, существенно повысив показатели выживаемости. Частота ОО при применении занубрутиниба у больных с рефрактерной ЛКМ составила 83,7%, из которых 78% составил ПО. Медианная продолжительности ответа составила 19,5 мес., а медианная ВБП – 33 мес. Показатели трехлетней ВБП и ОВ в данной группе 47.6% и 74.8% соответственно [14].

Высокоселективный нековалентный иБТК пиртобрутиниб также продемонстрировал достаточно высокую эффективность в терапии рефрактерных вариантов ЛКМ. В исследовании BRUIN, включавшем предлеченых пациентов с резистентностью к другим иБТК, применение пиртобрутиниба в монорежиме позволило достичь ОО в 58% случаев с частотой достижения ПО 20% [163]. В то же время, отмечались довольно низкие показатели нежелательных явлений 3–4 степени, ассоциированных с

приемом препарата, что привело к редкому прекращению лечения по причине его токсичности (3%).

Помимо иБТК важное значение в терапии ЛКМ имеет ингибитор BCL-2 венетоклакс. Данный препарат в сочетании с занубрутинибом и моноклональным анти-CD20 антителом обинутузумабом является эффективной опцией для неблагоприятной группы больных с аберрациями *TP53*, что было продемонстрировано в исследовании BOVen [87]. Применение данной комбинации в 1 линии у 25 проанализированных пациентов сопровождалось частотой ОО 96% и ПО 86%, а показатели двухлетней ОВ и ВБП составили 76% и 72% соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне лечения являлись диарея (64%), нейтропения (32%, при этом 3 степень выявлена у 4%, без случаев фебрильной нейтропении) и инфузионные реакции (24%).

Использование комбинации иБТК с ингибитором BCL-2 венетоклаксом позволило улучшить результаты лечения больных с резистентным течением ЛКМ. В многоцентровом рандомизированном исследовании SYMPATICO применение ибрутиниба с венетоклаксом у рефрактерных пациентов с ЛКМ показало улучшение показателей ВБП по сравнению с группой ибрутиниба с плацебо: медиана ВБП в первой группе составила 39,1 месяц против 22,1 месяца. во второй группе. У пациентов, получавших комбинацию с венетоклаксом, достоверно чаще отмечалось развитие нейтропении 3-4 степени (31% против 11%), тромбоцитопении 3-4 степени (13% против 8%), а также инфекционных осложнений в виде пневмонии (12% против 11%), однако частота серьезных нежелательных явлений и смерти, ассоциированной с терапией, была одинаковой в обеих группах (60% и 2% соответственно) [164].

Определение тактики лечения у пациентов с рефрактерным течением ЛКМ, в том числе, с резистентностью к таргетной терапии, остается затруднительным, однако прогноз у данной подгруппы больных постепенно улучшается благодаря применению новых терапевтических опций. В настоящее время активно исследуется эффективность CAR T-клеточной

терапии у пациентов с ЛКМ. Брексукабтаген аутолейсел (брексу-сел) — продукт второго поколения CAR T-клеток, направленный на CD19. В исследовании 2-й фазы ZUMA-2, включавшем 63 предлеченных больных с рефрактерностью к иБТК, брексу-сел обеспечил ОО у 91% и ПО у 68% пациентов. При медиане наблюдения 35,6 месяцев медиана ВВП равнялась 25,8 месяцам, а медиана ОВ — 46,6 месяцам [159]. В исследовании TRANSCEND проанализирована эффективность CAR T-клеточного препарата лизокабтаген маралейсел у 88 пациентов с рефрактерным течением ЛКМ. При медиане наблюдения 16,1 месяц частота ОО составила 83,1%, частота ПО — 72,3%. Медиана продолжительности ответа составила 15,7 месяцев, а ВВП — 15,3 месяца. Применение CAR T-клеточной терапии демонстрирует значительное улучшение результатов лечения по сравнению с историческими когортами пациентов с ЛКМ, устойчивой к иБТК, однако в обоих исследованиях была описана довольно частая токсичность, ассоциированная с лечением. В исследовании ZUMA-2 синдром высвобождения цитокинов любой степени наблюдался у 91%, нейротоксичность — у 63%, а нежелательные явления 3 степени или более — у 46% пациентов. Аналогичным образом, в исследовании TRANSCEND синдром высвобождения цитокинов любой степени наблюдался у 50% пациентов, а нейротоксичность — 28%. Это создает необходимость проведения данного варианта лечения в специализированных центрах с целью своевременного купирования осложнений [160].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Описание исследуемой группы

При формировании исследуемой группы всего были проанализированы 144 амбулаторные карты и истории болезни пациентов с ЛКМ, проходивших лечение в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА, а также других учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 2014 по 2025 гг. В анализ включались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденный диагнозом ЛКМ гистологическим и ИГХ методами, III–IV стадией по Ann Arbor (в соответствии с результатами инструментальных методов исследования), отсутствием выраженной коморбидности с индексом Charlson 5 и менее баллов (значения индекса были обусловлены наличием ЛКМ как злокачественного новообразования (2 балла), возрастом больных (+1 балл за каждые 10 лет у пациентов старше 40), а также наличием данных о проведении цитогенетических исследований в дебюте заболевания [99]. Исключались пациенты с индолентным течением заболевания с наблюдательной тактикой, а также больные с синхронными гемобластозами, композитными лимфомами. Таким образом, на 1 этапе было отобрано 89 пациентов с ЛКМ.

Медиана наблюдения составила 46,3 мес. (IQR:18,2 – 79,3). Медиана возраста в исследуемой группе – 59 лет (Q1–Q3: 56 – 65 лет, min–max: 31 – 70 лет). Количество мужчин преобладало в исследуемой группе – 65,5% (68) – по сравнению с женщинами – 31,5% (21), соотношение – 3,2:1. Соматический статус ECOG 0–1 установлен у 77,6% (69) больных, 2 и более – у 22,4% (20), соматический статус выше 2 у всех больных был обусловлен течением ЛКМ.

Материалами для гистологического и ИГХ-исследований являлись пораженный лимфоузел у 59,6% (53) пациентов, костный мозг у 79,8% (71), очагов вне системы кровотока у 36% (32). Одновременное исследование лимфоузла и костного мозга проводилось у 41,6% (37) больных, костного мозга и очагов вне системы кровотока – 27% (24), лимфоузел + костный мозг + очаг вне системы кровотока оценены у 3,4% (3) пациентов.

Позитронно–эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ–КТ) с 18–F фтордезоксиглюкозой (ФДГ) в дебюте выполнена у 70,8% (63) пациентов, компьютерная томография – у 29,2% (26). Клиническим анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы выполнен у 100% больных (89). Общая характеристика группы представлена в Таблице 3 (категориальные переменные) и Таблице 4 (количественные переменные).

Таблица 3 – Общая характеристика исследуемой группы (категориальные переменные)

Показатели	Категории	Абс.(n=89)	%	95% ДИ
Пол	Женщины	28	31,5	22 – 42,2
	Мужчины	61	68,5	57,8 – 78
ECOG	0	24	27,0	18,1 – 37,4
	1	45	50,6	39,8 – 61,3
	2	15	16,9	9,8 – 26,3
	3	5	5,5	1,8 – 12,6
Стадии (Ann Arbor)	III	10	11,2	5,5 – 19,7
	IV	79	88,8	80,3 – 94,5
В–симптомы	Наличие	46	52,9	41,9 – 63,7
Лимфаденопатия	Лимфаденопатия до 5 см	62	69,7	54,3 – 86,7
	Лимфаденопатия 5–10 см	14	15,7	8,9 – 25
	Лимфаденопатия 10 см и более	13	14,6	8 – 23,7
Спленомегалия	Наличие	51	58	47 – 68,4
Поражение ЭНО (1 и более)	Наличие	47	55,3	44,1 – 66,1
Гистологический вариант	Классический подтип	75	84,3	75,0 – 91,1
	Плеоморфный/бластоидный тип	14	15,7	8,9 – 25
ИГХ	Циклин D1	89	100	93,9 – 100
	CD20	89	100	95,9 – 100
	CD5	86	96,6	90,4 – 99,3
	BCL2	25 (n=56)	44,6	32,9 – 64,9
	SOX11	20 (n=41)	48,8	31,3 – 58,5
ИФТ ПК и/или КМ (n=47)	CD20	47	100	84,6 – 100
	CD19	47	100	84,6 – 100
	CD22	47	100	84,6 – 100
	CD79b	43	91,5	77,2 – 99,9
	CD5	47	100	84,6 – 100
	Kappa	23	48,9	24,4 – 67,8
	Lambda	34	72,3	58,2 – 91,8

Продолжение Таблицы 3

	CD43	4 (n=15)	27,3	10,7 – 50,2
	CD38	7 (n=16)	45,5	24,4 – 67,8
	CD25	2 (n=15)	13,3	2,9 – 34,9
	CD200	1 (n=14)	7,1	1,1 – 21,1

Примечание: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная группа онкологов), ЭНО – экстранодальные очаги, ИГХ – иммуногистохимия, ИФТ – иммунофенотипирование, ПК – периферическая кровь, КМ- костный мозг.

Таблица 4 – Общая характеристика исследуемой группы (количественные переменные)

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / IQR	min	max
SPD, Me (мм2)	2702	1561 – 4514	300	22198
WBC (x10 ⁹ /л), Me	9	6,5 – 20	1,70	550
Hb (г/л), M ± SD (г/л)	118 ± 21	114 – 123	43	161
PLT (x10 ⁹), M ± SD	187 ± 78	171 – 204	42,00	450,00
Lymph (x10 ⁹ /л), Me	3	2 – 11	0	534
Ki67 (%), Me (n=88)	35	20 – 45	3	90

Примечание: Me – медиана, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, Min – минимальные значения, Max – максимальные значения, IQR – интерквартильный размах, SPD – сумма произведений диаметров 6-ти таргетных лимфоузлов, WBC – лейкоциты, Hb – гемоглобин, PLT – тромбоциты, Lymph – лимфоциты.

Частота выявления очагов экстранодального поражения представлена на Рисунке 2. Поражение костного мозга, ЖКТ, органов дыхательной системы (ДС), констатировано в дебюте заболевания. Поражение ЦНС при постановке диагноза обнаружено у 3,4% (3) пациентов, в рецидиве – у 4,5% (4).

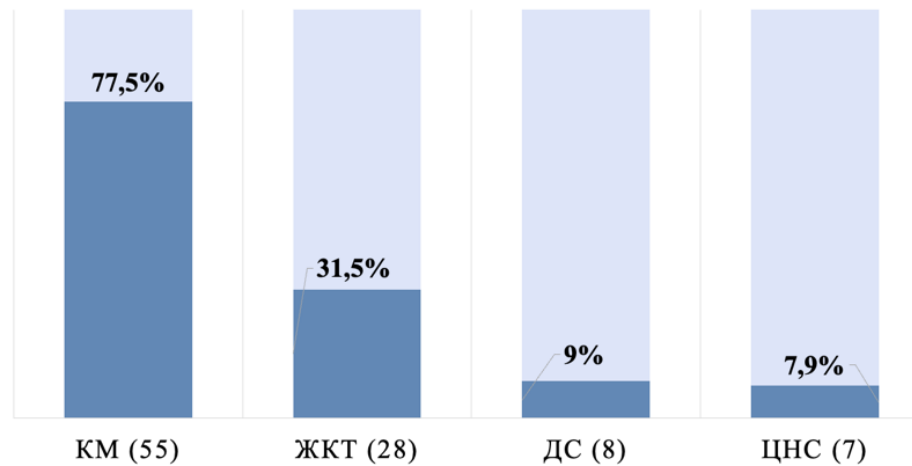


Рисунок 2 – Частота обнаружения очагов экстранодального поражения в исследуемой группе

Примечание: в скобках указано абсолютное количество больных с поражением. КМ – костный мозг, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ДС – дыхательная система, ЦНС – центральная нервная система. Рисунок разработан автором.

Изменения показателей гемограммы у пациентов в дебюте заболевания представлены на Рисунке 3.

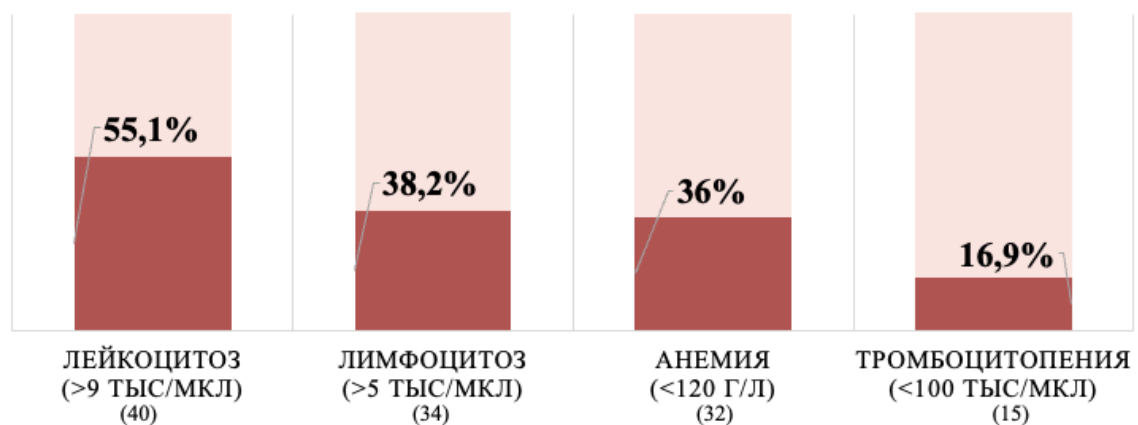


Рисунок 3 – Характеристика гемограммы в исследуемой группе

Примечание: в скобках указано абсолютное количество больных с поражением. Рисунок разработан автором.

Данные о прогностических индексах МРІ и МРІс были доступны у 80 исследуемых (в связи с отсутствием результатов ЛДГ в дебюте заболевания у 9 пациентов). Стратификация больных на группы риска представлена на Рисунке 4.

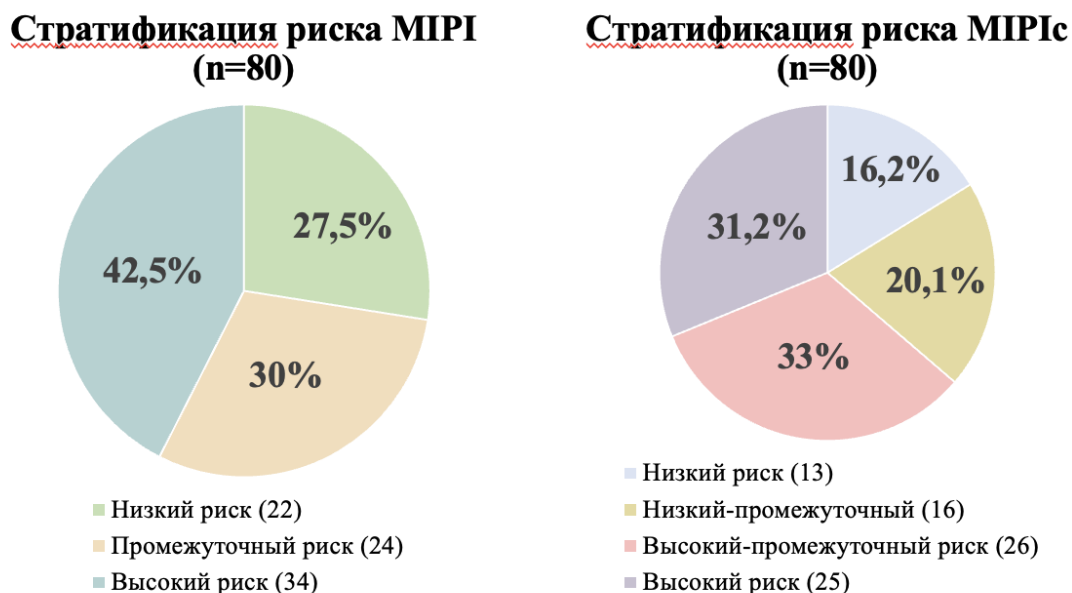


Рисунок 4 – Распределение исследуемых больных на группы риска с учетом прогностических индексов МРІ и МРІс

Примечание: рисунок разработан автором

Пациенты, включенные в исследование, получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, принятыми в период лечения, с учетом актуальных международных рекомендаций (NCCN, ESMO). Медиана количества линий терапии равнялась 2-м (min-max 1-5).

Всем пациентам в 1 линии проводилась ИХТ с применением анти CD20-моноклонального антитела Ритуксимаба, у 5,6% (5) пациентов проведена терапия с дополнительным включением ингибитора протеасом бортезомиба. Медиана количества циклов равнялась 6 (IQR: 1 – 6). Варианты режимов представлены на Рисунке 5.

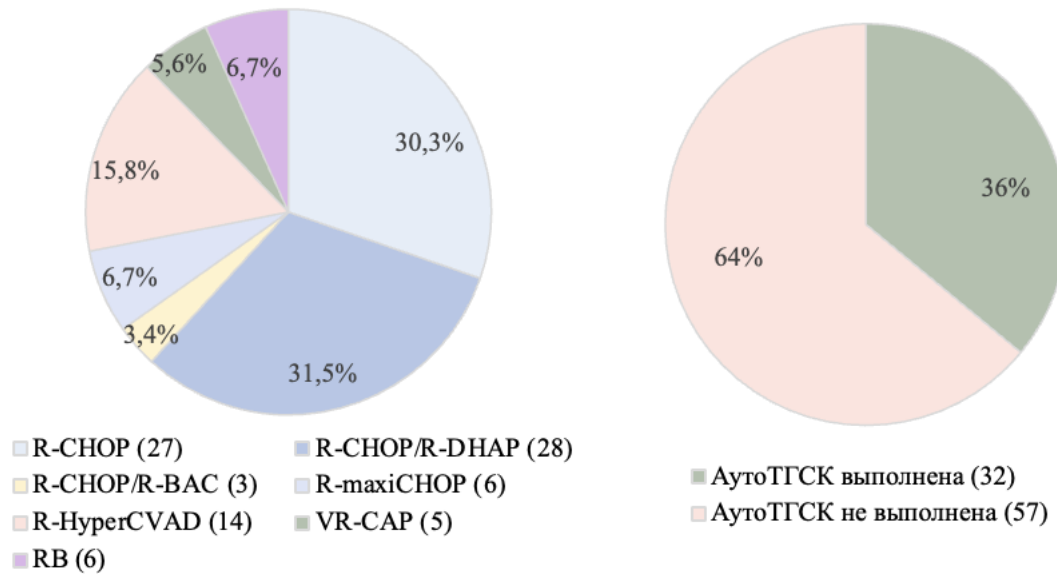


Рисунок 5 – Варианты 1 линии терапии ЛКМ у исследуемых

Примечание: рисунок разработан автором

Частота ОО после 1 линии терапии в исследуемой группе составила 78,7% (70). ПО констатирован у 59,6% (53) пациентов, ЧО – 19,1% (17), стабилизация заболевания (СЗ) – 6,7% (6), прогрессия заболевания (ПЗ) – 14,6%. МОБ-статус методом проточной цитометрии КМ после аутоТГСК оценивался у 33,3% (14), при этом МОБ–негативная ремиссия установлена у 12 исследуемых.

Поддерживающая терапия Ритуксимабом в монорежиме проводилась 69,7% (62) пациентам. Медиана количества циклов поддерживающей терапии равнялась 12 мес. (IQR: 7,5 – 30).

Прогрессия заболевания за период наблюдения констатирована у 56,2% (50) пациентов. Ранняя прогрессия заболевания до 24-х мес. (РПЗ24) установлена у 42,7% (38) больных. Во второй линии терапии у исследуемых применялись таргетная терапия (46% (23)), ВДТ с аутоТГСК (34% (17)), таргетная терапия+аутоТГСК (4% (2)). Варианты терапии 2 линии представлены на Рисунке 6.

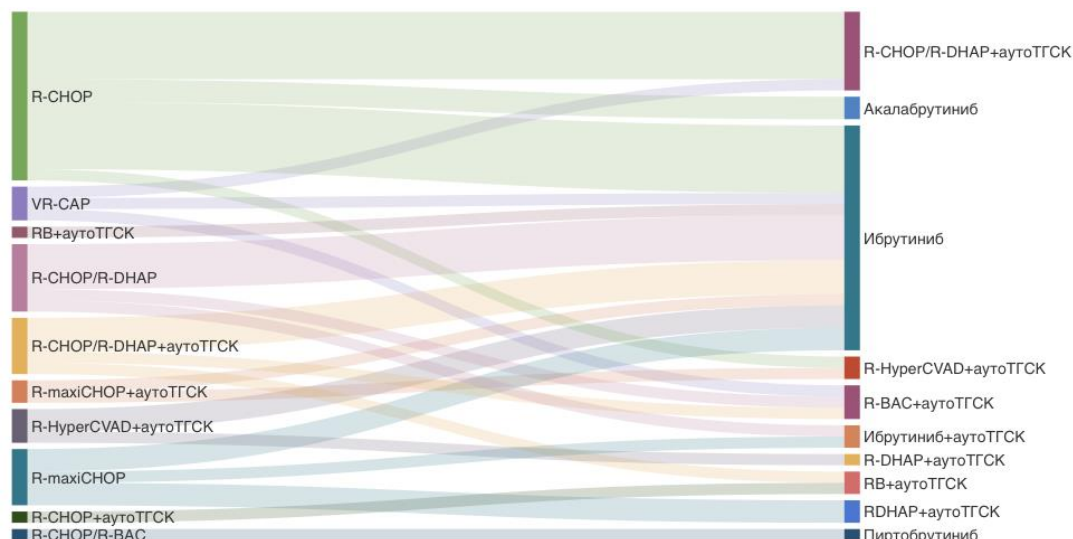


Рисунок 6 – Диаграмма Санкей, отражающая выбор терапии во 2 линии у исследуемых

Примечание: рисунок разработан автором.

Медиана ОВ в исследуемой группе составила 95,7 мес (95% ДИ: 46,3 – ∞ мес), медиана ВБП – 28,4 мес (95% ДИ: 16,2 – 43,1 мес). Трехлетняя ОВ в исследуемой группе составила 68,3% (95% ДИ: 57,1 – 78,1), Трехлетняя ВБП – 39,3% (95% ДИ: 29,1 – 50,3).

2.2 Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови проводился с использованием анализатора Sysmex XN–1000 и сопоставимым по характеристикам приборам, при этом дифференцированный подсчет лейкоцитов осуществлялся микроскопическим методом.

Получение образцов костного мозга выполнялось путем аспирации и трепанобиопсии из подвздошной кости с применением пункционных игл (типа Jamshidi), после чего полученный материал подвергался комплексному анализу с цитологическим, иммунологическим, цитогенетическим, гистологическим и ИГХ исследованиями.

2.2.1 Стандартное цитогенетическое исследование

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) было выполнено у всех 89 пациентов, что составило 100% от общей выборки. В качестве биологического материала для проведения СЦИ у больных использовались образцы периферической крови в 59,6% (53) случаев либо костного мозга – в 23,6% (21). Одновременное культивирование периферической крови и костного мозга было осуществлено у 16,8% (15) пациентов.

Методика выполнения СЦИ на материале периферической крови включала следующую последовательность этапов. Образцы периферической венозной крови в объёме 10–12 мл забирали в стерильные вакуумные пробирки объёмом 15 мл, содержащие гепарин натрия в концентрации 100–500 единиц. Полученный биологический материал распределяли на 2 или более культуральные системы (количество определялось после подсчёта концентрации лейкоцитов) с установлением оптимальной $3\text{--}5 \times 10^9/\text{мл}$ на 1 мл культуральной среды RPMI 1640, дополненной 20% эмбриональной телячьей сыворотки, антибиотиков, L-глутамина в финальной концентрации 292,3 мг/л и митогенов (липополисахарида и ТРА) в соотношении 1:1. Культивирование клеточной суспензии осуществляли при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 72 часов, причём в последние 24 часа инкубации добавляли колцемид в концентрации, рекомендованной изготовителем. По завершении периода культивирования полученный материал распределяли в две пробирки, тщательно перемешивали методом пипетирования и подвергали центрифугированию при 1000 оборотах в минуту в течение 10 минут, после чего супернатант удаляли, сохраняя над осадком 0,3–0,5 мл жидкости. К оставшейся части суспензии добавляли 8–10 мл гипотонического раствора (0,55% раствор KCl), перемешивали методом пипетирования и инкубировали в термостате при температуре $+37^\circ\text{C}$ на протяжении 30 минут. Действие гипотонического раствора KCl останавливали путём добавления 5 капель 5% уксусной кислоты с последующим центрифугированием при 1000 оборотах в

минуту в течение 10 минут. После удаления надосадочной жидкости материал подвергали трёх-четырёхкратной фиксации смесью этилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1 при комнатной температуре. Процедура фиксации включала добавление к осадку 8–10 мл фиксирующего раствора, интенсивное перемешивание методом пипетирования и центрифугирование в течение 10 минут при 1000 оборотах в минуту с последующим удалением надосадочной жидкости и повторением процедуры фиксации. Смену фиксатора производили 2–3 раза порциями по 5–7 мл. Полученную клеточную суспензию (30–50 мкл) наносили с высоты 30–50 см на предварительно обезжиренные и охлаждённые предметные стёкла (5–10 штук). После этого стёкла обжигали над пламенем спиртовки и высушивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем выполняли дифференциальную окраску с использованием трипсина (GTG-техника) согласно методу Seabright (Seabright, 1971). Обработку предметного стекла проводили в 0,25% растворе трипсина (время экспозиции подбирали эмпирически в диапазоне 10–60 секунд) с последующей окраской в течение 1 минуты в растворе красителя Гимза, приготовленном на фосфатном буфере (рН = 6,8). Краситель удаляли проточной водой, после чего препараты высушивали при комнатной температуре. Оценку качества окрашивания хромосом и анализ кариотипа пациента осуществляли с использованием светового микроскопа.

Методика проведения СЦИ на материале костного мозга предполагала забор образцов в объёме 2–3 мл в стерильную вакуумную пробирку объёмом 15 мл, содержащую гепарин натрия в концентрации 100–500 единиц. В пробирке объёмом 15 мл смешивали следующие компоненты: 4,0 мл культуральной среды RPMI (с добавлением антибиотика и L-глутамин), 1 мл эмбриональной сыворотки, расчётное количество аспирата костного мозга (оптимальная концентрация составляла 2×10^9 клеток на 1 мл среды RPMI), колцемид в концентрации, рекомендованной изготовителем. Культивирование осуществляли в течение 24 часов при температуре +37°C.

По окончании культивирования образец центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 10 минут, супернатант удаляли пипеткой Пастера, сохраняя над осадком 0,3–0,5 мл жидкости. Дальнейшая обработка материала выполнялась по методике, аналогичной обработке клеток периферической крови.

У каждого пациента анализировали не менее 20 метафазных пластин. Идентичные структурные изменения кариотипа расценивались как клональные при их выявлении в двух и более клетках. В случае обнаружения дополнительных хромосом в двух и более клетках, а утраты хромосом – в трёх и более клетках, также констатировали наличие патологического клона. Комплексный кариотип определяли при выявлении трёх и более дополнительных хромосомных aberrаций (за исключением транслокации t(11;14)). После завершения анализа всех метафазных пластин при обнаружении клональных хромосомных нарушений устанавливали процентное соотношение между нормальными и изменёнными клетками. Интерпретацию выявленных патологических изменений проводили в соответствии с Международной цитогеномной номенклатурой ISCN, 2021. Для выполнения цитогенетического анализа и архивирования полученных данных применяли компьютерную систему анализа изображений «ВидеоТест». Пример кариограммы представлен на Рисунке 7.

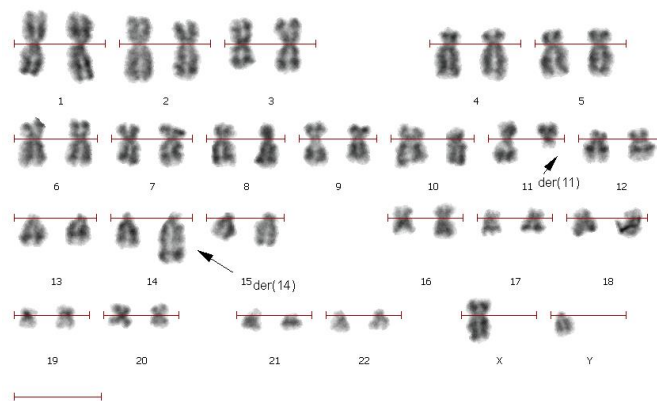


Рисунок 7 – Кариотип одного из исследуемых больных с транслокацией t(11;14)(q13;q32)

2.2.2 Флюоресцентная гибридизация *in situ*

Метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) был применён у 100% (89) пациентов. В качестве аналитического материала использовали клеточную суспензию, приготовленную для СЦИ, а также мазки периферической крови или костного мозга на предметных стёклах.

В качестве аналитического материала использовали клеточную суспензию, приготовленную для СЦИ, а также мазки периферической крови или костного мозга на предметных стёклах.

При выполнении FISH-исследования на клеточной суспензии периферической крови на первом этапе (день 1) эппендорф с суспензией центрифугировали в микроцентрифуге в течение 5 минут при 1000 оборотах в минуту. Осадок разбавляли фиксатором в отдельной пробирке эппендорф. Далее осадок наносили пипеткой на обезжиренное, охлажденное предметное стекло, смоченное в дистиллированной воде, которое после помещали на предварительно нагретую до 37°C термopлату на 10 минут. Под микроскопом выбирали участок с отдельно расположенными ядрами (не менее 200 в поле зрения). На необходимый участок наносили ДНК-пробу и накрывали покровным стеклом и герметизировали резиновым клеем. Далее проводили денатурацию в течение 12 минут при температуре 75°C и гибридизацию – при температуре 37°C 16-24 часа (прибор – ThermoBrite TM Slide Hybridization/Denaturation System (Abbott Molecular)).

На втором этапе (день 2) предварительно нагревали водяную баню до температуры 72–73°C, после чего готовили раствор 0,4xSSC (1 мл 20 SSC и 49 мл дистиллированной воды на один сосуд Коплина) и раствор 2xSSC-TWEEN 0,005% (5 мл 20xSSC, 45 мл дистиллированной воды, 25 мкл TWEEN-20 – на 1 сосуд Коплина). Сняв клей и покровное стекло, предметное стекло помещали в сосуд Коплина с 0,4xSSC, находящийся в водяной бане, на 2 минуты. Далее проводили отмывку во сосуде Коплина с 2xSSC-TWEEN 0,005% при комнатной температуре в течение 2 мин. и высушивали стекла в течение 30

мин в отсутствии света. После на предметные стекла наносили раствор DAPI/Antifade (1,5 мкл) для выполнения контрастирующей окраски ядер и накрывали покровным стеклом.

При проведении FISH на мазках периферической крови или костного мозга на первом этапе (день 1) мазки помещали в фиксатор (этиловый спирт и ледяная уксусная кислота в соотношении 3:1) на 20 минут, затем высушивали в течение 20–30 минут. Под световым микроскопом выбирали участок с отдельно расположенными ядрами (не менее 200 в поле зрения). Дальнейшее проведение подготовки, в том числе этап 2, проводились аналогично методике, описанной для суспензии клеток периферической крови.

Анализ препаратов выполнялся с использованием флуоресцентного микроскопа Carl Zeiss Axio Imager 2 с системой видеоанализа ISIS (Carl Zeiss Microscopy GmbH и MetaSystems Hard & Software GmbH, Германия) с тройным фильтром DAPI/FITC/Spectrum Orange и отдельно фильтрами FITC, Spectrum Orange. При исследовании каждого зонда анализировали 200 интерфазных ядер. Интерпретацию полученных результатов осуществляли в соответствии с Международной номенклатурой (ISCN, 2020).

В исследовании применяли следующие ДНК-зонды производства компании MetaSystems (Германия): XL t(11;14) MYEOV/IGH DF Translocation/Dual Fusion Probe, XL TP53/17cen Deletion Probe, XL MYC BA Break Apart Probe.

2.2.3 Секвенирование следующего поколения

Метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS, next-generation sequencing) был применён у 22 пациентов, что составило 24,7% от общей выборки. Материалом для исследования являлась периферическая кровь. Анализ методом NGS осуществляли на платформе NextSeq (производство компании Illumina, USA) с использованием технологии парно-концевого чтения. Образцы ДНК выделяли из мононуклеарных клеток

периферической крови с применением метода градиентного центрифугирования на Ficoll-Paque. Для пробоподготовки использовали методику гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, соответствующими кодирующим областям 116 анализируемых генов, с применением кастомизированной панели зондов производства компании Roche (лимфоидная таргетная панель NGS, Таблица 5), согласно протоколу изготовителя.

Таблица 5 – Таргетная лимфоидная панель

<i>ABL1</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ATM</i>	<i>ATRX</i>	<i>ASXL1</i>	<i>B2M</i>
<i>BCL2</i>	<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BCR</i>	<i>BIRC3</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRAF</i>	<i>BTK</i>
<i>CALR</i>	<i>CARD11</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CD79B</i>	<i>CD58</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDX2</i>	<i>CEBPA</i>
<i>СИТА</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CSF3R</i>	<i>CUX1</i>	<i>DDX3X</i>	<i>DEK</i>	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>EP300</i>
<i>ETV6</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAM46C</i>	<i>FAT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GNA13</i>	<i>GNAS</i>
<i>FBXW7</i>	<i>HIST1H1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IKZF1</i>	<i>IKZF3</i>
<i>ITPKB</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KIT</i>	<i>KLF2</i>	<i>KMT2A</i>	<i>KMT2C</i>
<i>KMT2D</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MGA</i>	<i>MPL</i>	<i>MSN</i>	<i>MYC</i>	<i>MYD88</i>
<i>NF1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PHF6</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PIM1</i>
<i>PLCG2</i>	<i>POT1</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRD</i>	<i>RAD21</i>	<i>RB1</i>
<i>RHOA</i>	<i>RPS15</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RYR1</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>SETBP1</i>	<i>SF3B1</i>	<i>SH2B3</i>	<i>SMARCA4</i>
<i>SMC1A</i>	<i>SMC3</i>	<i>SOCS1</i>	<i>SRSF2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STAT6</i>	<i>SUZ12</i>	<i>SYK</i>
<i>TET2</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TP53</i>	<i>U2AF1</i>	<i>WHSC1</i>	<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>	<i>ZRSR2</i>	

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg37), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов нуклеотидной последовательности (здесь и далее «варианты») и фильтрацию вариантов по качеству. Целевая глубина прочтения составила 1000х. Интерпретация клинической значимости предположительно соматических вариантов проводилась на основании рекомендаций AMP (Association for Molecular Pathology) [97], герминальных

вариантов на основании рекомендаций ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [124].

2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Систематизация полученных результатов исследования и их последующая статистическая обработка осуществлялись посредством применения специализированного программного обеспечения: Microsoft Excel 16.75.2, IBM SPSS Statistics 26.0, StatTech v. 4.8.11 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Оценка соответствия числовых параметров нормальному распределению производилась в зависимости от объема выборки: для совокупностей численностью до 50 наблюдений применялся W-критерий Шапиро–Уилка, тогда как при более 50 наблюдений использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Репрезентативность полученных средних величин документировалась через определение нижней и верхней границ 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью точного теста Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа

наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн–Энскомб.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости.

Анализ функции выживания в исследуемых когортах пациентов выполнялся с использованием метода Каплана–Мейера. Для построения кривой ОВ длительность жизни рассчитывалась как интервал времени от даты постановки диагноза до даты наступления события или даты последней доступной информации о пациенте, когда он был жив (цензурированные события). Событием считалась смерть пациента от любой причины. Длительность для построения кривой ВВП рассчитывалась как период времени от даты начала лечения до даты прогрессирования или смерти. С помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса оценивалась связь с факторами, статистически значимо влияющими на наступление события от времени на графике. Однофакторный и многофакторный анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Оценка отдаленных результатов выживаемости выполнена в течение трех лет методом логистической регрессии.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Определение частоты обнаруженных хромосомных aberrаций и их влияние на клинико–лабораторные параметры

На первом этапе исследования была проанализирована частота хромосомных aberrаций, обнаруженных методами СЦИ и FISH–исследования.

По результатам СЦИ частота обнаружения транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ в кариотипе составила 30,3% (27), aberrаций хромосомы 17 – 12,4% (11), из них делеция 17p – 10,1% (9), изохромосома 17 – 1,1% (1), моносомия 17 – 1,1% (1). Другие aberrации, обнаруженные по данным кариотипирования, включали транслокации $t(1;2)(p10;p10)$ – 1,1% (1), $t(1;6)(q22;q24)$ – 1,1%(1), трисомия хромосомы 3 – 3,4% (3), структурные нарушения $add(22)(p13)$ – 1,1% (1), $add(9)(q24)$ – 2,2% (2), $add(15)(q26)$ – 1,1%(1). Комплексный кариотип (КК) выявлен у 15,2% (14) больных, из них у 9% в составе кариотипа отмечалась делеция 17p (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Распределение результатов СЦИ у исследуемой группы больных

Примечание: рисунок разработан автором

При анализе результатов FISH транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ выявлена у 81,9% (72) пациентов (Рисунок 9). Одновременное выявление транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ методом FISH и СЦИ определялось у 29,2% (26), при этом у 1,1% (1) транслокация обнаруживалась только по данным СЦИ. Делеция $TP53/17p13$ была выявлена у 20,2% (18) (Рисунок 8). Совместное определение делеции $TP53/17p13$ и делеции 17p по данным СЦИ выявлено у 10,1% (9). Аберрации $MYC/8q24$ обнаружены у 16,9% (15) пациентов, изменения включали амплификацию MYC (15,8% (14)) и перестройку MYC (1,1% (1)).

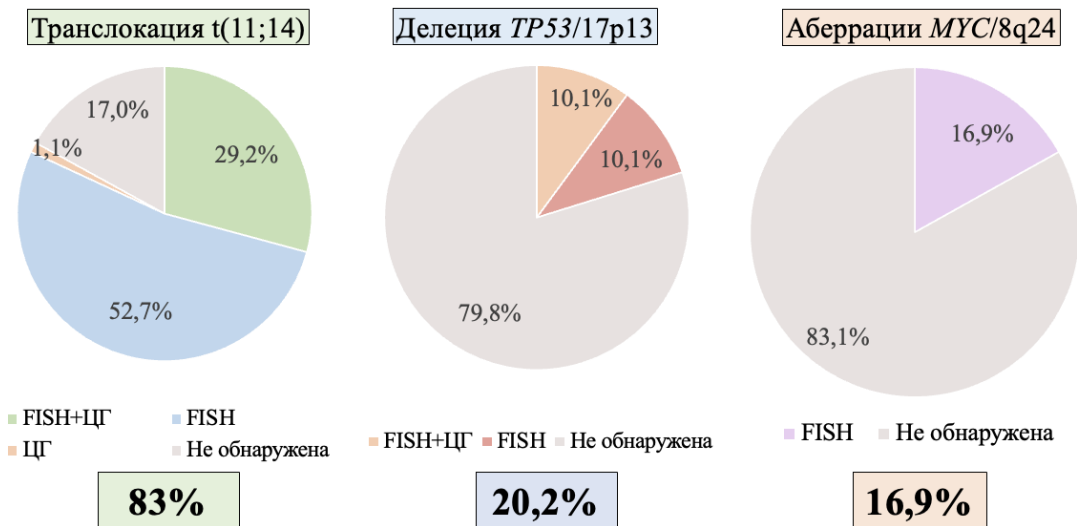


Рисунок 9 – Комплексная оценка частоты обнаруженных аберраций у исследуемых

Примечание: СЦИ – цитогенетическое исследование. Рисунок разработан автором.

В ходе исследования был выполнен анализ зависимости клинических и лабораторных характеристик от обнаруженных генетических маркеров.

При сопоставлении В-симптомов и массивной лимфаденопатии с исследуемыми аберрациями статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

В результате исследования установлено, что делеция $TP53/17p13$ оказывала статистически значимое влияние на вероятность развития спленоомегалии в дебюте заболевания ($p = 0,017$) (Рисунок 10). У пациентов с

TP53/17p13 вероятность спленомегалии была выше в 4,7 раз (95% ДИ: 1,25 – 17,8). При сопоставлении спленомегалии с КК и абберациями *MYC/8q24* не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,058$, $p = 0,084$ соответственно).

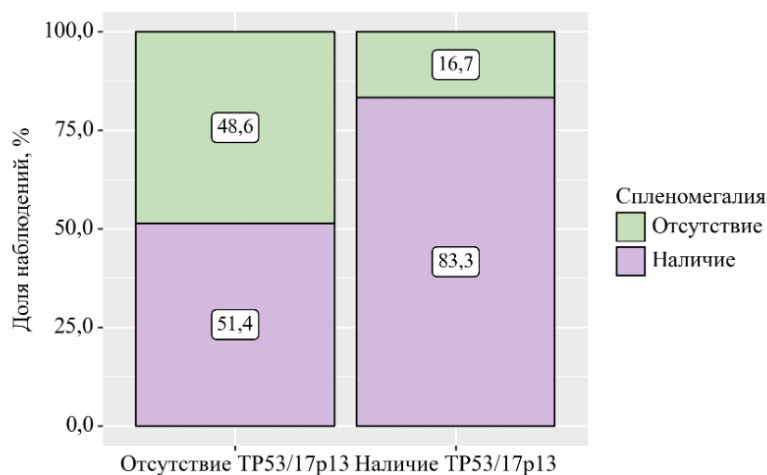


Рисунок 10 – Анализ частоты развития спленомегалии в зависимости от делеции *TP53/17p13*

Примечание: Рисунок разработан автором.

Также в результате анализа было обнаружено, что все исследуемые абберации оказывали статистически значимое влияние на развитие лейкоцитоза в дебюте заболевания, данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Анализ лейкоцитоза в зависимости от прогностического маркера

Показатели	Категории	Лейкоцитоз (%)		p
		Отсутствие лейкоцитоза	Наличие лейкоцитоза	
Комплексный кариотип	Наличие	3 (25,0)	9 (75,0)	0,032*
Делеция <i>TP53/17p13</i>	Наличие	5 (27,8)	13 (72,2)	0,016*
Абберации <i>MYC/8q24</i>	Наличие	3 (20,0)	12 (80,0)	0,004*

Примечания: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Вероятность лейкоцитоза в группе КК были выше в 4,44 раза, по сравнению с группой без КК (95% ДИ: 95% ДИ: 1,1 – 17,9) (Рисунок 11).

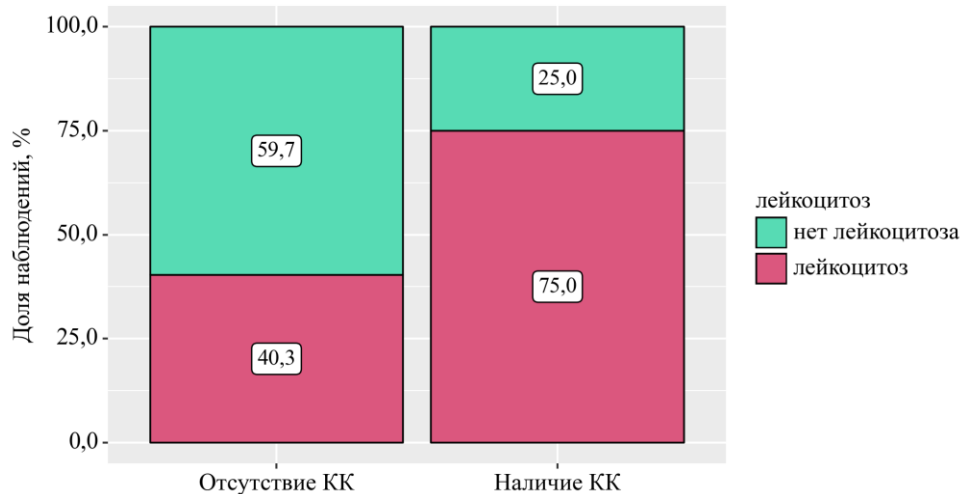


Рисунок 11 – Анализ частоты лейкоцитоза в зависимости от КК

Примечание: Рисунок разработан автором.

В группе пациентов с делецией *TP53/17p13* вероятность лейкоцитоза была выше в 4,14 раза, по сравнению с группой без делеции (95% ДИ: 95% ДИ: 1,36 – 13,2) (Рисунок 12).

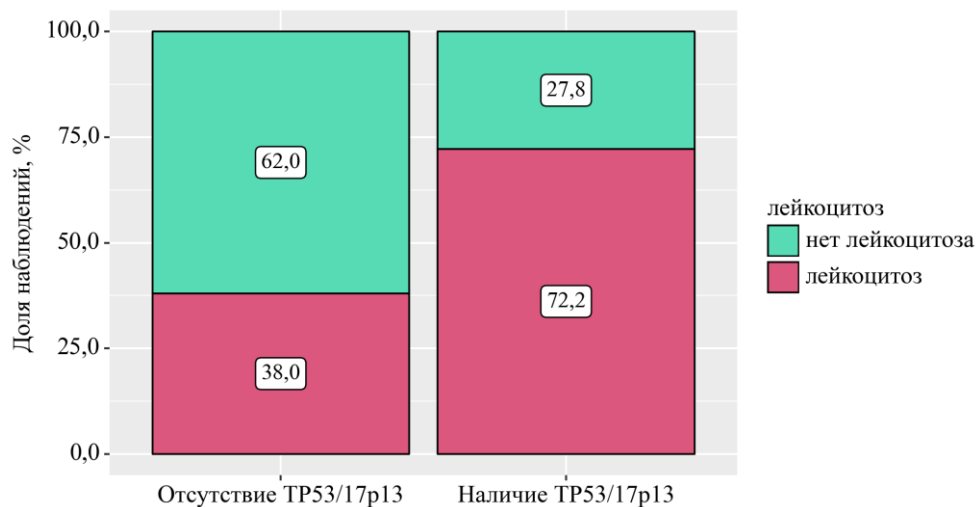


Рисунок 12 – Анализ частоты лейкоцитоза в зависимости от делеции *TP53/17p13*

Примечание: рисунок разработан автором.

Аберрации *MYC/8q24* также увеличивали риск развития лейкоцитоза в 6,57 раз, по сравнению с группой отсутствия *MYC/8q24* (95% ДИ: 1,7 – 25,3) (Рисунок 13).

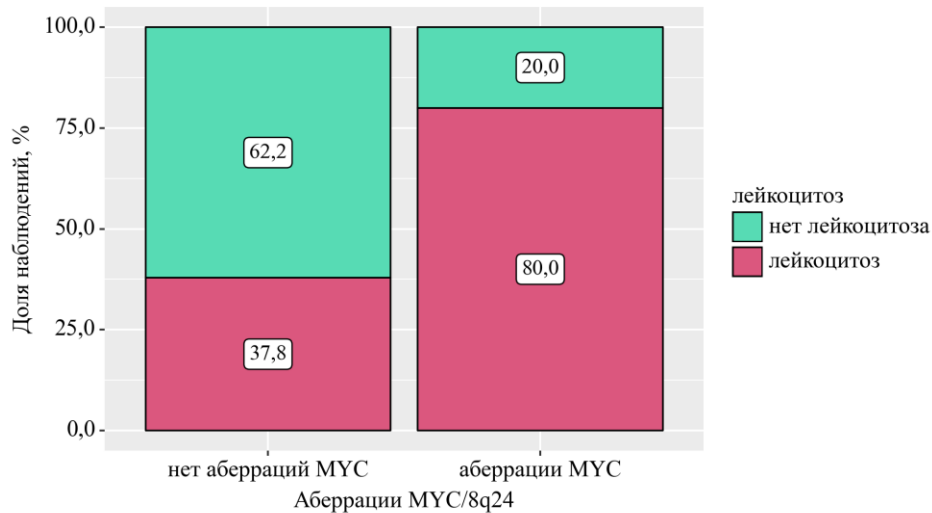


Рисунок 13 – Анализ частоты лейкоцитоза в зависимости от аберраций *MYC/8q24*

Примечание: рисунок разработан автором.

В ходе анализа зависимости тромбоцитопении от делеции *TP53/17p13* и аберраций *MYC/8q24* в исследуемой группе взаимосвязи выявлено не было. При сопоставлении тромбоцитопении в зависимости от КК, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,023$): вероятность наличия тромбоцитопении при КК у пациентов с ЛКМ в 5,3 раза выше (95% ДИ: 1,35 – 20,6), чем у пациентов без КК (Рисунок 14).

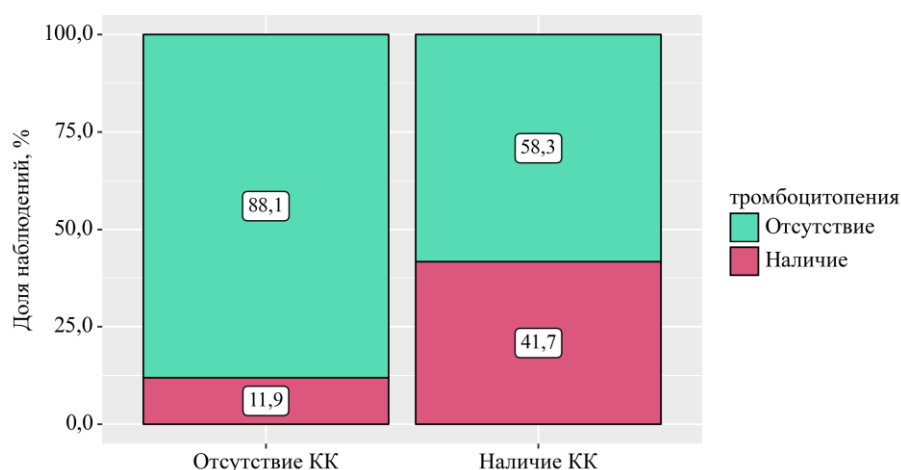


Рисунок 14 – Анализ частоты тромбоцитопении в зависимости от КК

Примечание: Рисунок разработан автором.

При оценке влияния генетических aberrаций на развитие анемии в дебюте заболевания у исследуемых больных статистически значимых различий выявить не удалось ($p > 0,05$).

Также мы проанализировали, есть ли зависимость между наличием очагов экстранодального поражения и выявлением генетических aberrаций. Анализ продемонстрировал статистически значимую корреляцию между вовлечением костного мозга и наличием aberrаций *MYC/8q24*. У 100% пациентов с aberrацией *MYC/8q24* отмечалось поражение костного мозга, тогда как в группе без aberrаций, поражение костного мозга наблюдалось у 70,9% пациентов ($p = 0,019$) (Рисунок 15). Вероятность поражения костного мозга при наличии aberrаций *MYC/8q24* была выше в 12,9 раз, по сравнению с группой без *MYC/8q24* (95% ДИ: 2,73 – 22,34). Не было установлено статистически значимой корреляции между поражением костного мозга и делецией *TP53/17p13*, КК ($p > 0,05$).

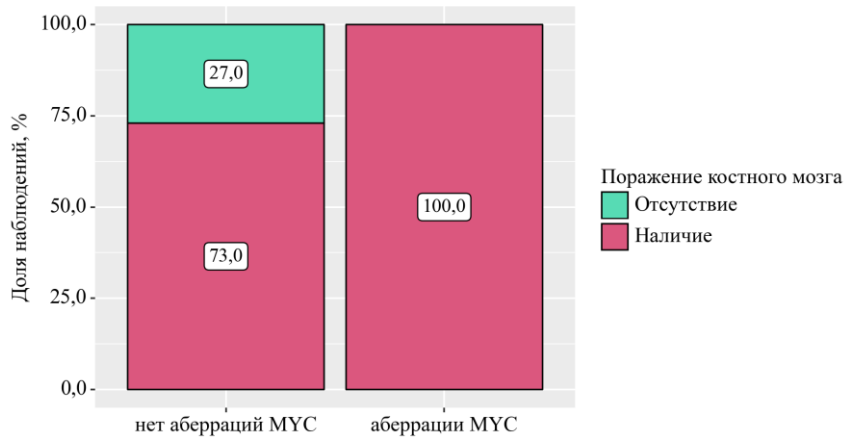


Рисунок 15 – Анализ частоты поражения КМ в зависимости от наличия *MYC/8q24*

Примечание: рисунок разработан автором.

Анализ взаимосвязи *Ki67* и генетических аномалий не продемонстрировал статистически значимых корреляций ($p > 0,05$). Однако стоит упомянуть, что уровень *Ki67* 30% и более ожидаемо чаще отмечался в группе пациентов с агрессивным гистологическим подтипом ($p = 0,027$). Вероятность $Ki67 \geq 30\%$ в группе плеоморфного/бластоидного типа была выше в 8,9 раз по сравнению с группой классического типа, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,13 – 14,0) (Рисунок 16).

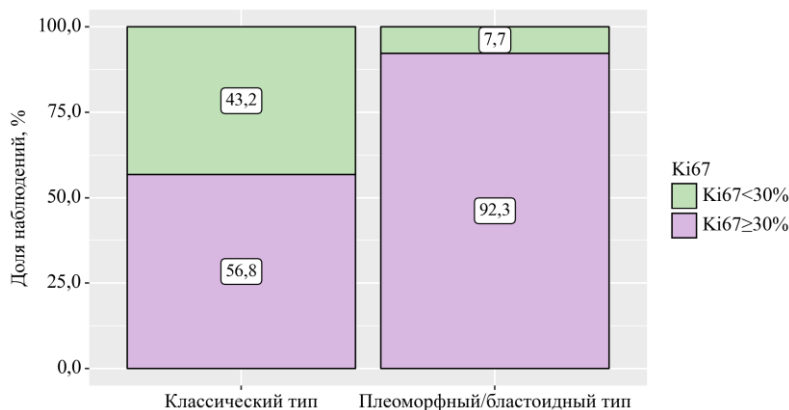


Рисунок 16 – Анализ частоты выявления $Ki67 \geq 30\%$ в зависимости от гистологического варианта

Примечание: рисунок разработан автором.

Делеция *TP53/17p13* и *КК* оказывали влияние на выявление высокого риска по прогностической шкале *МIP1с*. У пациентов с делецией *TP53/17p13* вероятность высокого риска была выше в 8,7 раз (95% ДИ: 2,48 – 30,3, $p < 0,001$), в группе больных с *КК* – в 5,8 раз (95% ДИ: 1,35 – 24,7, $p=0,026$). При оценке влияния aberrаций *MYC* статистически значимых различий получено не было ($p=0,07$).

Таким образом, в ходе нашего исследования мы выявили взаимосвязь между рядом клинико-лабораторных параметров и обнаруженными генетическими альтерациями. Наличие делеции *TP53/17p13* коррелировало с более развитием спленомегалии в дебюте заболевания и высоким риском по шкале *МIP1с*. Aberrации *MYC/8q24* ассоциировались с более частым поражением костного мозга, *КК* – с развитием тромбоцитопении и высоким риском по *МIP1с*. Лейкоцитоз был связан со всеми проанализированными генетическими aberrациями.

3.2 Анализ результатов секвенирования следующего поколения при лимфоме из клеток мантии

Секвенирование следующего поколения выполнено у 22-х пациентов. Общая характеристика исследуемой группы представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Описание группы больных с NGS

Показатели	Категории	Абс.(n=22)	%	95% ДИ
Пол	Женщины	5	22,7	10,7 – 50,2
	Мужчины	17	77,3	49,8 – 89,3
ECOG	0	5	22,7	7,8 – 45,4
	1	13	59,1	36,4 – 79,3
	2	4	18,2	5,2 – 40,3
Стадии (Ann Arbor)	III	6	27,3	26,2 – 69,6
	IV	16	72,7	49,8 – 89,3
В-симптомы	Наличие	12	54,5	31,2 – 74,8
Лимфаденопатия	до 5 см	13	59,1	36,4 – 79,3
	5–10 см	7	31,8	13,9 – 54,9
	10 см и более	2	9,1	1,1 – 29,2

Продолжение Таблицы 7

Поражение КМ	Наличие	14	63,6	40,7 – 82,8
Поражение ЖКТ	Наличие	3	13,6	2,9 – 34,9
Поражение ЦНС	Наличие	2	9,1	1,1 – 29,2
Лимфоцитоз	АЧЛ > 5 тыс/мкл	22	100	84,6 – 100
Анемия	НВ < 120 г/л	11	50	28,2 – 71,8
Тромбоцитопения	PLT < 100 тыс/мкл	3	13,6	2,9 – 34,9
МРІ	Низкий	4	18,2	5,2 – 40,3
	Промежуточный	4	18,2	5,2 – 40,3
	Высокий	14	63,6	40,7 – 82,8
МРІс	Низкий	1	4,5	0,1 – 22,8
	Низкий–промежуточный	3	13,6	2,9 – 34,9
	Высокий–промежуточный	7	31,8	13,9 – 54,9
	Высокий	11	50	28,2 – 71,8
Гистологический вариант	Классический	17	77,3	54,6 – 92,2
	Плеоморфный/ Бластоидный	5	22,7	7,8 – 45,4
ИГХ (n=22)	Циклин D1	22	100	84,6 – 100
	CD20	22	100	84,6 – 100
	CD5	22	100	84,6 – 100
	BCL2	6	27,3	10,7 – 50,2
	SOX11	6	27,3	10,7 – 50,2
	Ki67>30%	16	72,7	49,8 – 89,3
ИФТ ПК (n=22)	CD20	22	100	84,6 – 100
	CD19	22	100,0	84,6 – 100
	CD22	22	100,0	84,6 – 100
	CD79b	21	95,5	77,2 – 99,9
	CD5	22	100,0	84,6 – 100
	Каппа	10	45,5	24,4 – 67,8
	Lambda	11	50,0	28,2 – 71,8
	CD43	4 (n=15)	27,3	10,7 – 50,2
	CD38	7 (n=16)	45,5	24,4 – 67,8
	CD25	2 (n=15)	13,3	2,9 – 34,9
	CD200	1 (n=14)	7,1	1,1 – 21,1
СЦИ ПК и/или КМ (n=22)	Нормальный кариотип	17	77,3	54,6 – 92,2
	Кариотип с aberrациями	5	22,7	7,8 – 45,4
	T(11;14) в кариотипе	5	22,7	7,8 – 45,4
	Del17p в кариотипе	2	9,1	1,1 – 29,2
	КК	2	9,1	1,1 – 29,2
FISH ПК и/или КМ (n=22)	T(11;14)(q13;q32)	16	72,7	49,8 – 89,3
	Делеция TP53/17p13	4	18,2	5,2 – 40,3
	Амплификация MYC/8q24	2	9,1	1,1 – 29,2

Примечания: у пациентов с t(11;14) и del17p по результатам СЦИ данные aberrации выявлялись FISH–методом. У пациентов с КК del17p обнаруживалась в составе кариотипа. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная группа онкологов),

КМ – костный мозг, ЖКТ – желудочно–кишечный тракт, ЦНС – центральная нервная система, МIPc – международный прогностический индекс комбинированный, ИГХ – иммуногистохимия, МIP – международный прогностический индекс, ИФТ – иммунофенотипирование, ПК – периферическая кровь, СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование, FISH – флуоресцентная гибридизация in situ, РПЗ – ранняя прогрессия заболевания, АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов, НВ – гемоглобин, РЛТ – тромбоциты, КК – комплексный кариотип, ТНИ – терапия низкой интенсивности, ВДТ – высокодозная терапия, аутоТГСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток, ПТ – поддерживающая терапия, ОО – общий ответ, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессия заболевания.

При анализе результатов NGS у 22–х пациентов выявлен 101 аллельный вариант. Среди выявленных аллельных вариантов соматические мутации составили 79,2% (80/101), герминальные – 5,9% (6/101), неизвестные – 14,9% (15/101). Согласно клинической значимости, обнаруженные полиморфизмы были классифицированы на патогенные – 7,9% (8/101), условно патогенные – 5% (5/101), неопределенного клинического значения – 87,1% (88/101). Ввиду небольшой выборки больных в анализ включены не только патогенные, но и мутации с неопределенным значением. Однонуклеотидные полиморфизмы составили 95%, делеции – 5%. Медиана количества мутаций в образце – 3 (0–23). Медиана частоты вариантного аллеля (VAF) составила 7,8% (3–93,4%). Статистически значимой связи между VAF и клинико–лабораторными параметрами выявлено не было ($p = 0,85$). У патогенных мутаций медиана VAF составила 13,9%, условно патогенных – 17,3%, неопределенного значения – 7,3%. Структурная классификация мутаций представлена на Рисунке 17. Соотношение транзиций и трансверсий в обнаруженных однонуклеотидных полиморфизмах представлена на Рисунке 18.

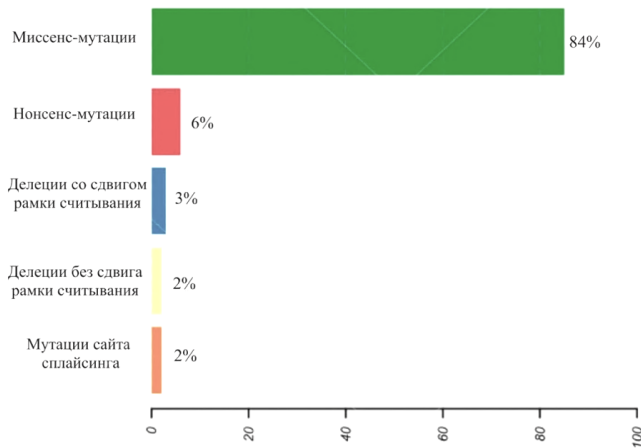


Рисунок 17 – Структурная классификация обнаруженных аббераций

Примечание: Синонимичные мутации составили 3% от всех выявленных аббераций.

Рисунок разработан автором.

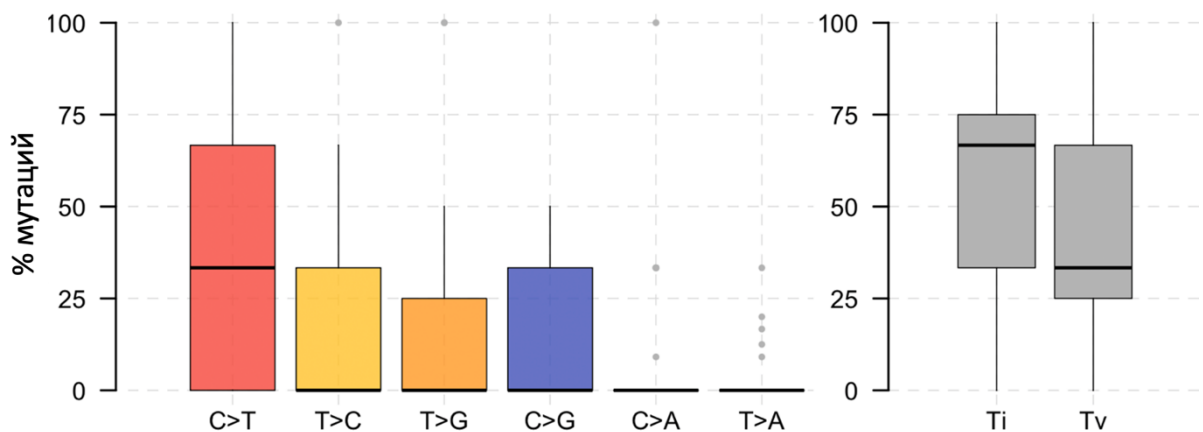


Рисунок 18 – Соотношение транзиций и трансверсий среди выявленных однонуклеотидных полиморфизмов

Примечание: данные визуализированы в виде ящичной диаграммы, показывающей общее распределение шести различных конверсий, а также суммарно транзиций (Ti) и трансверсий (Tv). Рисунок разработан автором.

Согласно проведенному анализу наиболее часто выявлены абберации в гене *ATM* (36% (8)) (Рисунок 20), далее по частоте определялись *RYR1* (27% (6)), *BCR* (27% (6)), *KMT2D* (23% (5)), *MGA* (18% (4)), *KMT2C* (18% (4)) (Рисунок 19). Мутации в гене *TP53* обнаружены в 14% (3) случаев. У 66,7% (2)

больных с выявленной мутацией по данным NGS выявлена делеция *TP53/17p13* по данным FISH и делеция 17p в кариотипе.

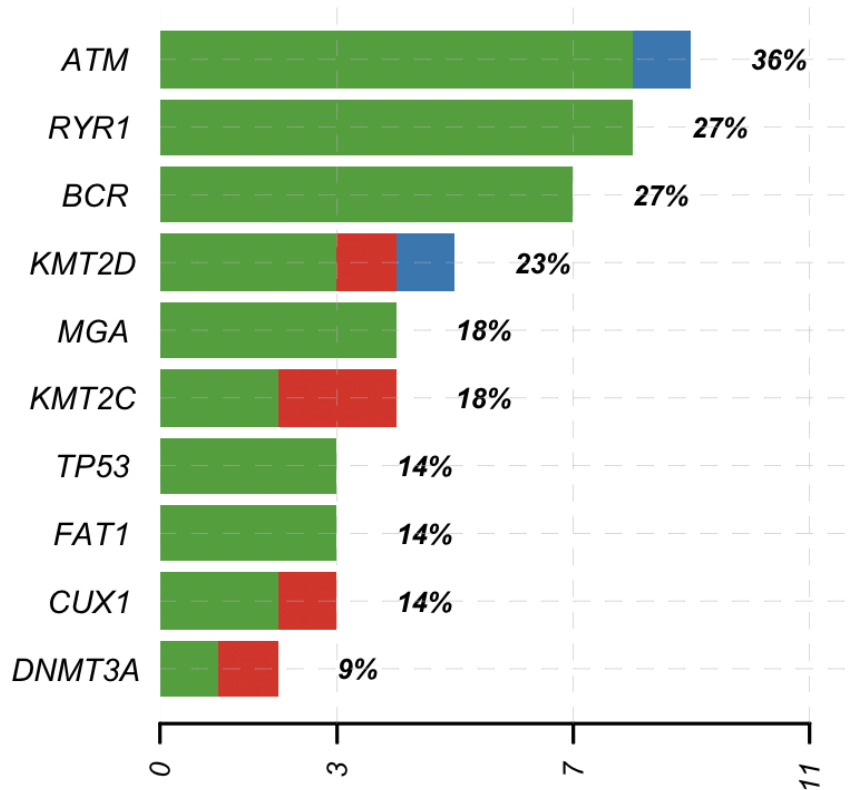


Рисунок 19 – гистограмма наиболее часто выявленных мутаций по данным NGS

Примечание: нижняя строчка отражает количество исследуемых. Зеленым цветом обозначены миссенс-мутации, красным цветом – нонсенс-мутации, синим цветом – делеции со сдвигом рамки считывания. Рисунок разработан автором.

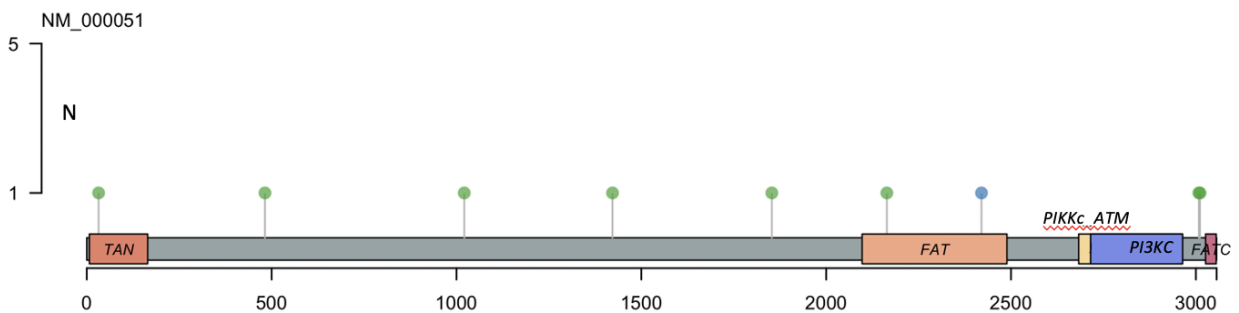


Рисунок 20 – Мутации в гене *ATM*

Примечание: на рисунке отображена структура белка, кодируемого геном *ATM*, с ключевыми доменами, точками отмечены выявленные aberrации, изменяющие структуру белка. Зеленым цветом обозначены миссенс-мутации, синим цветом – делеции со сдвигом рамки считывания. N – количество исследуемых, у которых обнаружен определенный тип мутации. Рисунок разработан автором.

В результате анализа также был составлен онкоплот, отражающий соматический ландшафт когорты (Рисунок 21).

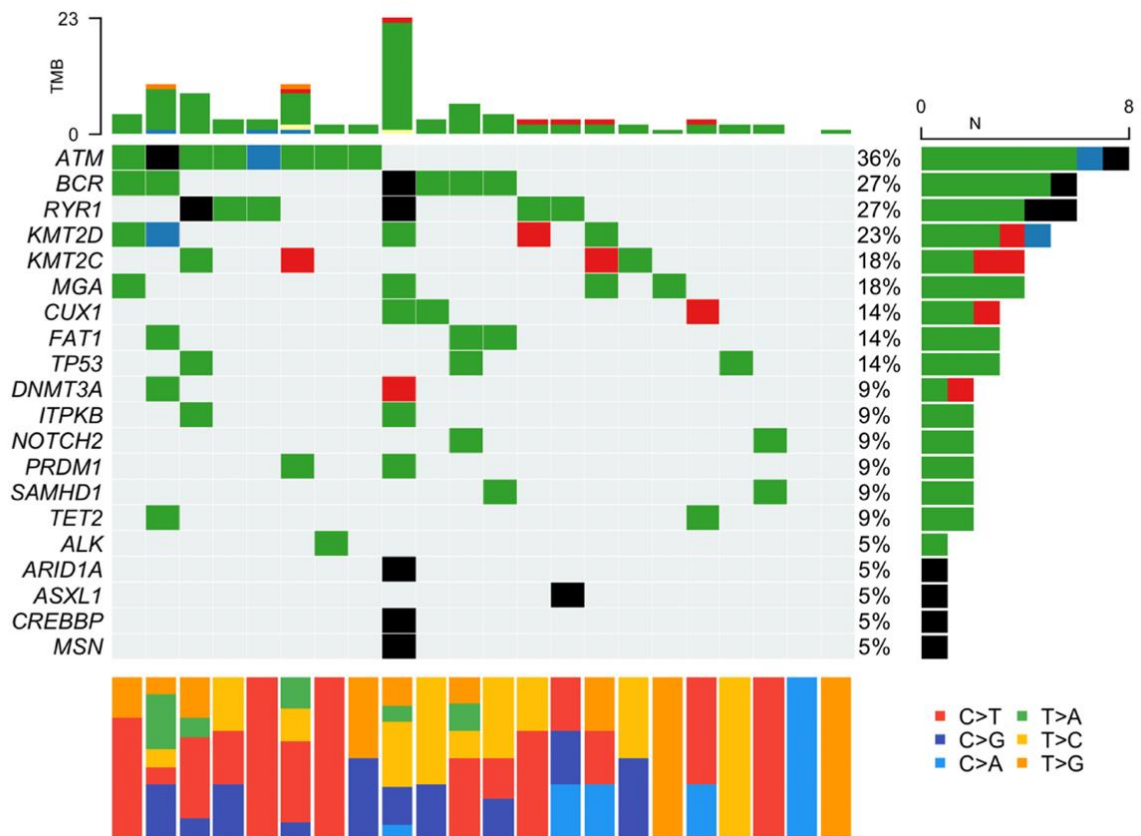


Рисунок 21 – Онкоплот

Примечание: в верхней части рисунка отражена опухолевая мутационная нагрузка у каждого из исследуемых (TMB). В таблице зеленым цветом обозначены миссенс-мутации, красным – нонсенс-мутации, синим – делеции со сдвигом рамки считывания, черным – обнаружение более одной мутации в гене в одном образце. В нижней части рисунка показано соотношение транзиций и трансверсий. Слева отражена частота обнаружения мутаций генов, N – количество исследуемых с мутацией. Рисунок разработан автором.

С помощью метода парного точного теста Фишера была составлена матрица взаимоисключающих и сопутствующих мутаций для каждой пары генов, обнаруженных у 2 и более больных (Рисунок 22). Статистически значимая связь выявлена при совместном обнаружении мутаций *FAT1* и *BCR* ($p = 0,013$), *MGA* и *KMT2D* ($p = 0,024$), *DNMT3A* и *KMT2D* ($p = 0,043$). Статистически значимых взаимоисключающих мутаций при проведении анализа не выявлено.

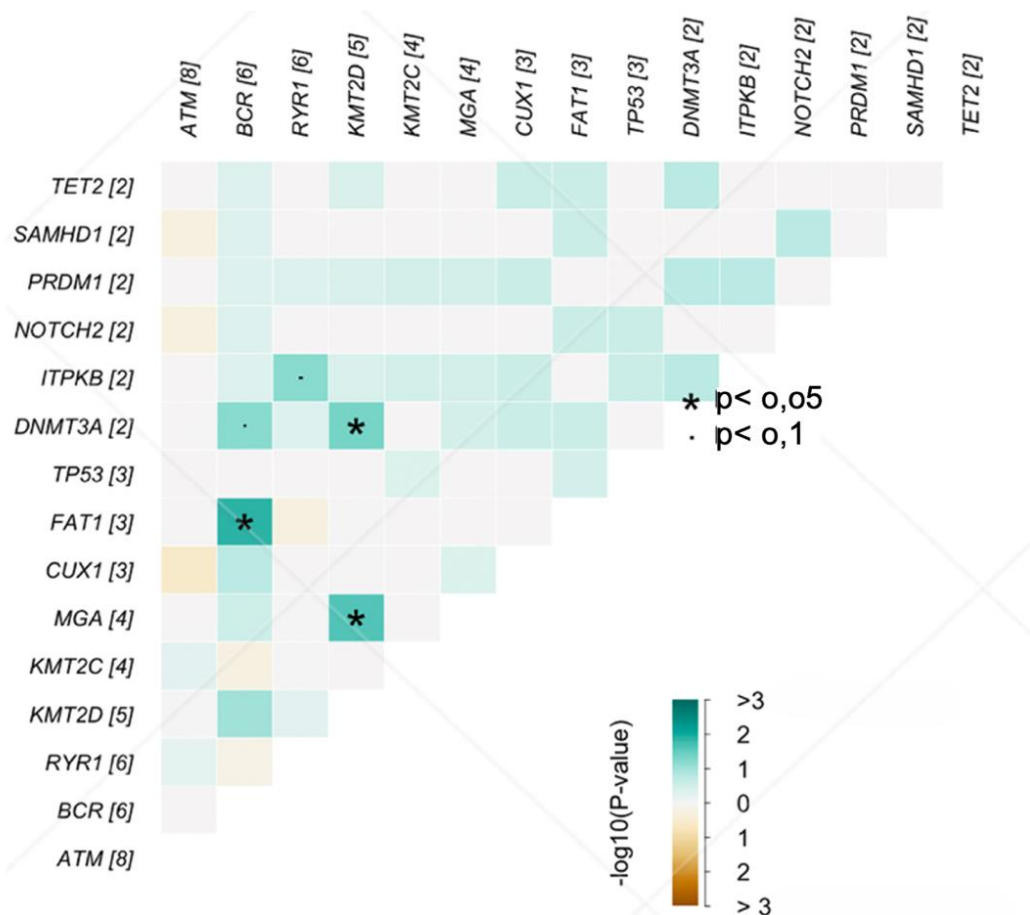


Рисунок 22 – Матрица взаимоисключающих и сопутствующих генов

Примечание: коричневым цветом обозначены взаимоисключающие мутации, зеленым – сопутствующие, [n] – частота мутаций в гене. Рисунок разработан автором.

Таким образом, мутационный ландшафт ЛКМ гетерогенен. Наиболее часто обнаруживается в структуре ЛКМ обнаруживается мутация в гене *ATM*. Совместное обнаружение мутаций, участвующих в регуляции транскрипции,

апоптоза и эпигенетических механизмах, требует дальнейшего изучения и может свидетельствовать об их синергетическом взаимодействии.

3.3 Оценка влияния прогностических маркеров на течение лимфомы из клеток мантии

В ходе исследования, принимая во внимание данные проанализированной литературы, мы провели оценку влияния различных предикторов на исход и риск прогрессии заболевания в исследуемой группе.

Было проанализировано влияние прогностических индексов МІРІ и МІРІс на ОВ и ВБП в исследуемой группе. При стратификации пациентов по индексу МІРІ медиана ОВ в группе низкого риска не была достигнута, в группе промежуточного риска составила 106,8 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 40,7 – ∞), медиана ОВ в группе высокого риска составила 40,3 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 30,1 – 80,5) ($p = 0,006$). Медиана ВБП в группе низкого риска составила 68,2 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 20,1 – ∞ мес.), в группе промежуточного риска – 18,3 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 14,6 – 49,5), в группе высокого риска – 16,7 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 9,4 – 36) ($p = 0,01$). Показатели ОВ и ВБП изображены на Рисунке 23.

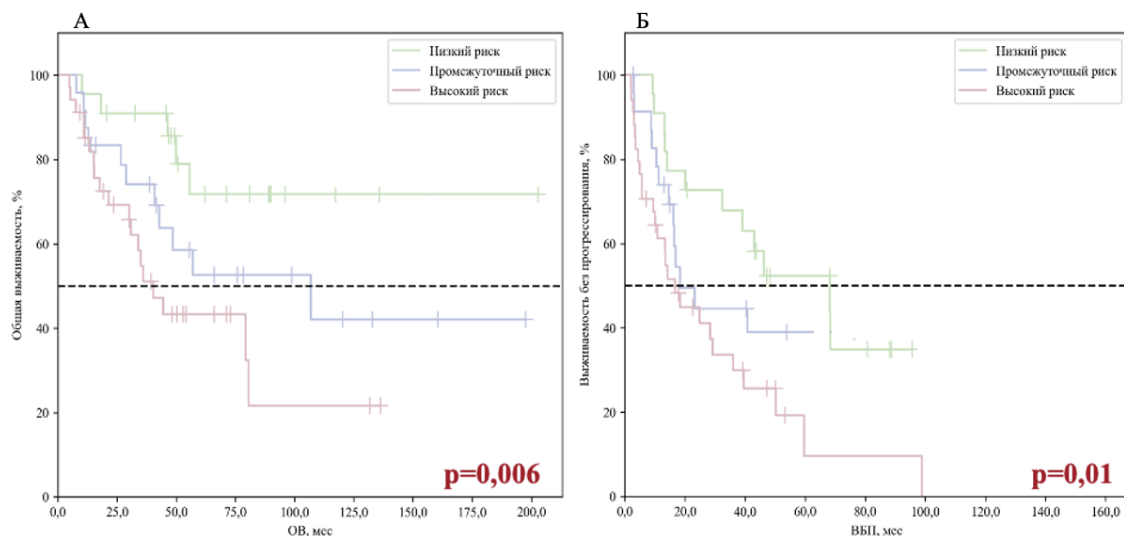


Рисунок 23 – Показатели ОВ (А) и ВБП (Б) в зависимости от распределения в группы согласно МІРІ

Примечание: рисунок разработан автором.

При стратификации больных на группы риска согласно МІРІс медианы ОВ в группе низкого и низкого-промежуточного рисков не были достигнуты, в группе высокого-промежуточного риска составила 79,3 мес. (95% ДИ: 30,8 – ∞), в группе высокого риска – 35 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 15,3 – ∞). Медианы ВБП в группах низкого, низкого–промежуточного, высокого–промежуточного и высокого риска составили 68,2 мес. (95% ДИ: 16,9 – ∞), 43,1 мес. (95% ДИ: 13,1 – ∞), 18,3 мес. (95% ДИ: 11,2 – 98,9), 14,2 мес. (95% ДИ: 4,4 – 29,2) соответственно (Рисунок 24).

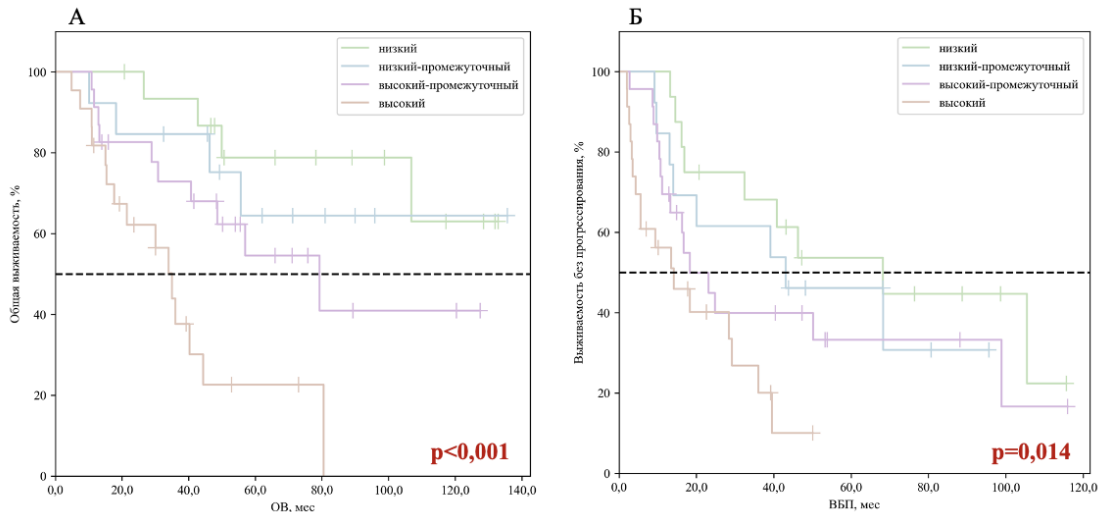


Рисунок 24 – Показатели ОВ (А) и ВБП (Б) в зависимости от распределения в группы согласно МІРІс

Примечание: рисунок разработан автором.

Наличие высокого риска по прогностическому индексу МІРІс являлось предиктором, повышающим риск летального исхода (HR; 95% ДИ: 2; 1,06 – 3,78, $p = 0,031$), а также прогрессии заболевания (HR; 95% ДИ: 2,16; 1,26 – 3,69, $p = 0,005$).

В результате анализа влияния очагов экстранодального поражения на показатели выживаемости статистически значимые различия были

обнаружены при поражении ЦНС. Ввиду редкой локализации и, как следствие, малой выборки пациентов, группы с вовлечением ЦНС в дебюте и рецидиве были объединены для оценки влияния на исход заболевания. Наличие поражения ЦНС у исследуемых пациентов являлось фактором, увеличивающим риск летального исхода (HR; 95% ДИ: 4,63; 1,78 – 12,1, $p = 0,002$). Медиана ОВ в группе с поражением ЦНС составила 7,7 мес. (95% ДИ: 1,47 – 13,9) против 95,7 мес. в группе без поражения (95% ДИ: 62,6 – 133 мес.) ($p < 0,001$) (Рисунок 25).

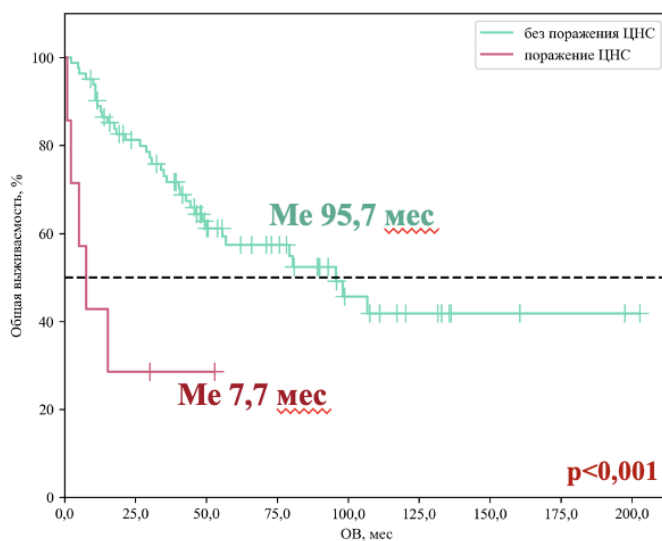


Рисунок 25 – Показатели ОВ в зависимости от поражения ЦНС

Примечание: рисунок разработан автором.

Агрессивный подтип в проанализированной группе также негативное влияние на ОВ (HR; 95% ДИ: 2,22; 1,01 – 4,86, $p = 0,046$) и ВБП (HR; 95% ДИ: 2,61; 1,1 – 6,17, $p = 0,029$). Медиана ОВ в группе классического подтипа составила 98,1 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 56,9 – 137 мес.), в группе плеоморфного/бластоидного вариантов – 36 мес. (95% ДИ: 10,9 – 65,8) ($p = 0,016$). Отмечалось снижение трехлетней ОВ в группе агрессивных подтипов: 60% (95% ДИ: 32,6 – 87,4) против 74,9% (95% ДИ: 69,1 – 92,7) у больных с классическим вариантом, различия были статистически значимыми (COR; 95% ДИ: 0,1; 0,01 – 0,83, $p = 0,033$). Медиана ВБП в группе классического

подтипа составила 39,1 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 18,3 – 57,8), в группе агрессивных подтипов – 11,2 мес. (95% ДИ: 2,1 – 36). Трехлетняя ВБП у пациентов с классическим вариантом равнялась 50,8% (95% ДИ: 39 – 62,6), в то время как в группе с агрессивными вариантами – 27,2% (95% ДИ: 6,8 – 53,3), в отношении ВБП различия были статистически значимыми (COR; 95% ДИ: 0,16; 0,03 – 0,78, $p = 0,023$) (Рисунок 26).

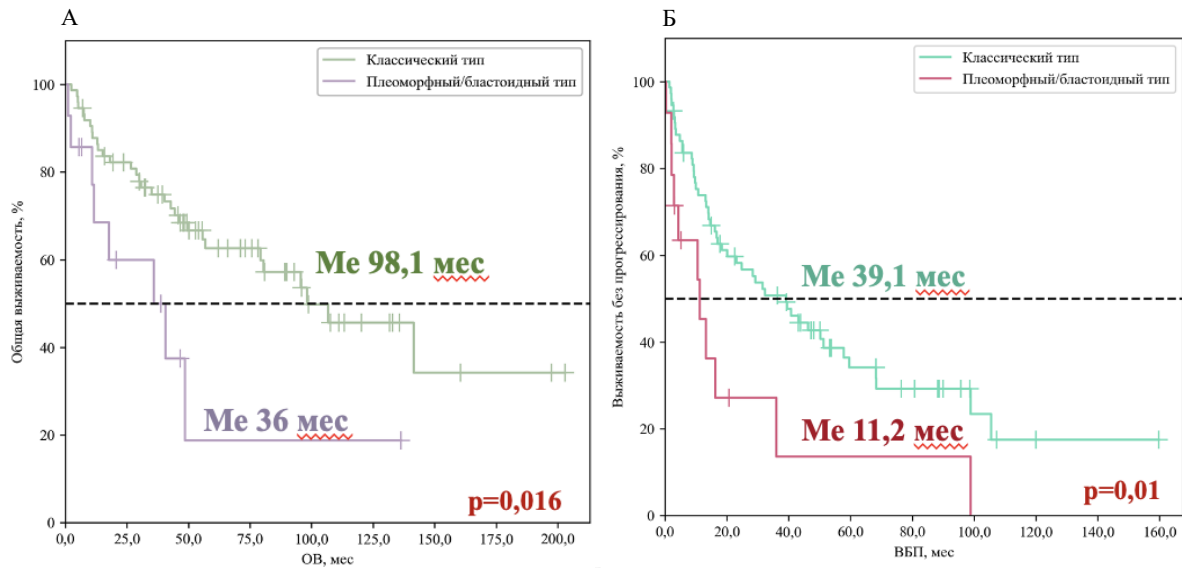


Рисунок 26 – Показатели ОВ (А) и ВБП (Б) в зависимости от гистологического варианта

Примечание: рисунок разработан автором.

Делеция *TP53/17p13* также являлась неблагоприятным предиктором в отношении ОВ (HR; 95% ДИ: 2,68; 1,38 – 5,19, $p = 0,004$) и ВБП (HR; 95% ДИ: 2,38; 1,32 – 4,28, $p = 0,004$). Медианы ОВ и ВБП в группе исследуемых с делецией *TP53/17p13* составили 28,8 мес. (95% ДИ: 10,2 – 68,1) и 14,2 мес. (95% ДИ: 3,3 – 28,4), в то время как у больных без *TP53/17p13* – 106,8 мес. (95% ДИ: 55,7 – ∞) и 39,1 мес. (95% ДИ: 16,9 – 68,2) соответственно ($p = 0,006$; $p = 0,007$) (Рисунок 27). Трехлетняя ОВ в группе с делецией *TP53/17p13* была 80,5% (95% ДИ: 70,9 – 90,1) против 43,2% (95% ДИ: 19,9–66,5) в группе без делеции (COR; 95% ДИ: 0,16; 0,05 – 0,52, $p = 0,002$). Показатели трехлетней ВБП в группе с *TP53/17p13* и без

делеции составили 25,9% (95% ДИ: 8,6 – 47,7%) и 52,7% (95% ДИ: 40,5 – 64,9%) соответственно (COR; 95% ДИ: 0,24; 0,07 – 0,92, $p = 0,037$).

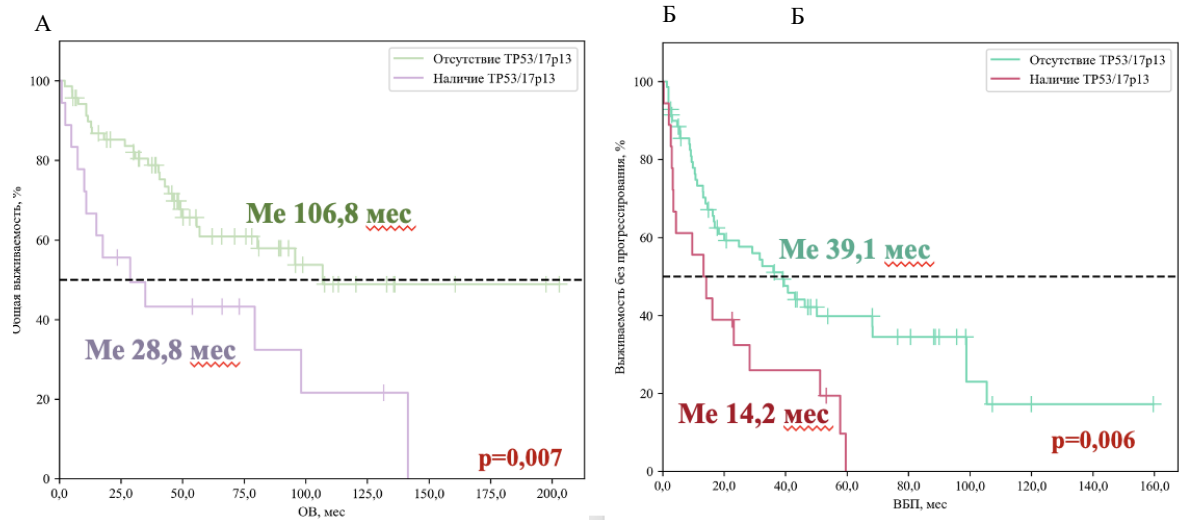


Рисунок 27 – Показатели ОБ(А) и ВБП (Б) в зависимости от делеции *TP53/17p13*

Примечание: рисунок разработан автором.

Негативное влияние как на ОБ (HR; 95% ДИ: 2,36; 1,18 – 4,73, $p = 0,015$), так и на ВБП (HR; 95% ДИ: 2,05; 1,1 – 3,83, $p = 0,024$), наблюдалось и у пациентов с абберациями *MYC*. Медианы ОБ и ВБП в группе пациентов с абберациями составили 42,8 мес. (95% ДИ: 17,5 – 68,1) и 14,6 мес. (95% ДИ: 3,2 – 30,1) соответственно, в группе без аббераций – 98,1 мес. (95% ДИ: 55,7 – ∞) и 36 мес. (95% ДИ: 16,7 – 57,8) ($p = 0,021$; $p = 0,026$) (Рисунок 28). Показатели трехлетней ОБ в группе с *MYC* и без абберации составили 50,3% (95% ДИ: 24,0 – 76,6) и 70,4% (95% ДИ: 59,4 – 81,4) соответственно (COR; 95% ДИ: 0,27; 0,08 – 0,89, $p=0,031$). Трехлетняя ВБП в группе с абберацией была ниже, чем в группе без абберации, 30% (95% ДИ: 9,5 – 54,1) против 50,8% (95% ДИ: 38,8 – 62,7), однако в отношении ВБП различия не были статистически значимы (COR; 95% ДИ: 0,33; 0,09 – 1,26, $p = 0,1$).

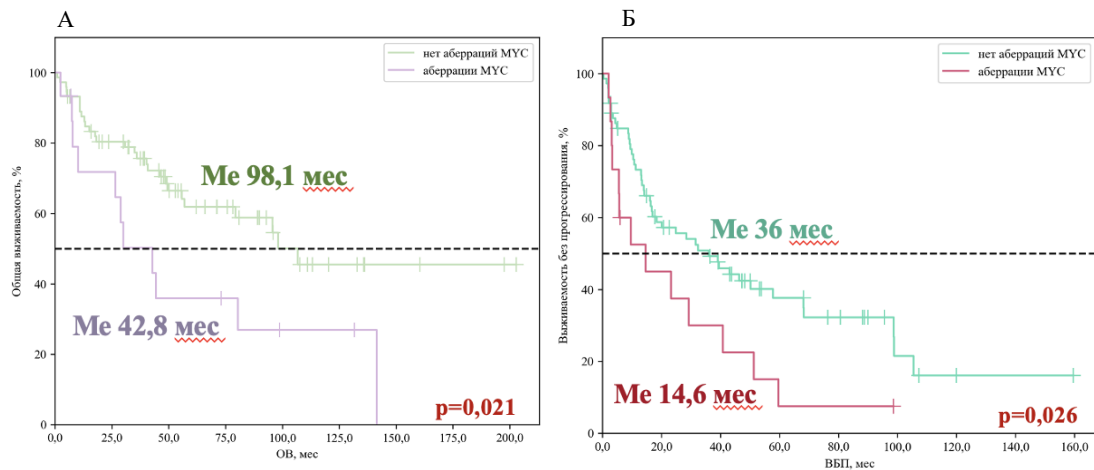


Рисунок 28 – Показатели ОВ (А) и ВВП (Б) в зависимости от aberrаций МУС

Примечание: рисунок разработан автором.

Также в результате анализа было установлено, что КК является неблагоприятным фактором риска в отношении ОВ (HR; 95% ДИ: 2,54; 1,17 – 5,5, $p = 0,018$) и ВВП (HR; 95% ДИ: 2,33; 1,22 – 4,48, $p = 0,011$). В группе с КК медианы ОВ и ВВП составили 30,1 мес. (95% ДИ: 2,4 – 56,8) и 13,3 мес. (95% ДИ: 1,2 – 25,5), в группе без КК – 141,5 мес. (95% ДИ: 2,4 – ∞) и 40,8 мес. (95% ДИ: 24,6 – 57) соответственно ($p = 0,044$, $p = 0,014$). Трехлетняя ОВ у больных с КК была 45,5% (95% ДИ: 16,1 – 74,9) против 79,4% (95% ДИ: 69,4 – 89,4) в группе без КК (COR; 95% ДИ: 0,18; 0,05 – 0,66, $p = 0,01$). В группе КК также отмечалась тенденция к снижению трехлетней ВВП: 36,4% (95% ДИ: 11,2 – 62,7) против 55,6% (95% ДИ: 43,3 – 67,9) соответственно, однако полученные значения не были статистически значимыми (COR; 95% ДИ: 0,39; 0,1 – 1,56, $p = 0,1$) (Рисунок 29).

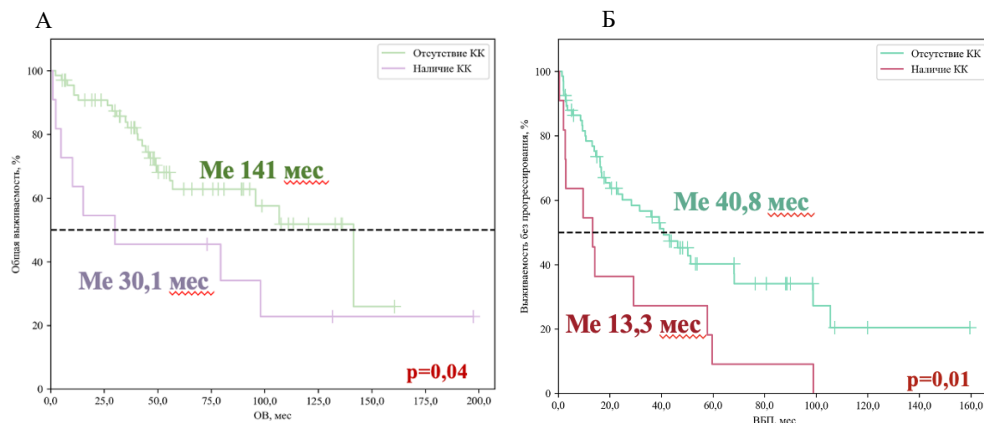


Рисунок 29 – Показатели ОВ и ВБП в зависимости от КК

Примечание: КК – комплексный кариотип. Рисунок разработан автором.

Помимо вышеупомянутых факторов маркером неблагоприятного прогноза в отношении ОВ являлась РПЗ24 (HR; 95% ДИ: 7,14; 3,5 – 14,6, $p < 0,001$). В группе пациентов без РПЗ24 медиана ОВ не была достигнута, в то время как у больных РПЗ24 медиана ОВ составила 26,6 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 11,6 – 55,7) ($p < 0,001$) (Рисунок 30). Трехлетняя ОВ в группе без РПЗ24 составила 93,6% (95% ДИ: 87,1 – 99,7%) против 44,3% (95% ДИ: 28 – 60,6%) у больных с РПЗ, различия в группах были статистически значимыми (COR; 95% ДИ: 0,05; 0,01 – 0,18, $p < 0,001$).



Рисунок 30 – Показатели ОВ в зависимости от РПЗ

Примечание: РПЗ – ранняя прогрессия заболевания. Рисунок разработан автором.

Далее был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с целью определения независимых маркеров неблагоприятного прогноза. Так как у 75% исследуемых с КК была выявлена делеция *TP53*, данные факторы являются сильно коррелирующими, в связи с чем в многофакторную модель не включались больные с КК.

При оценке влияния изучаемых факторов на ОВ с помощью регрессионного анализа Кокса были получены следующие результаты

(Таблица 8). Различия ОВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 8 – Изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Многофакторный анализ	
	HR; 95% ДИ	p
Агрессивный гистологический подтип	2,61; 1,1 – 6,17	0,029*
Делеция <i>TP53/17p13</i>	2,62; 1,23 – 5,59	0,013*
Аберрации <i>MYC/8q24</i>	1,5; 0,67 – 3,35	0,326
РП324	5,81; 2,74 – 12,3	< 0,001*
Поражение ЦНС	6,12; 2,11 – 17,7	< 0,001*
Высокий риск МРІс	1,3; 0,64 – 2,63	0,476

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При плеоморфном/бластоидном подтипе риски летального исхода увеличивались в 2,61 раз. При наличии *TP53/17p13* – в 2,62 раза. Наличие РП324 увеличивало риск смерти в 5,81 раз. При наличии поражения ЦНС в дебюте или рецидиве заболевания риск летального исхода возрастал в 6,12 раз.

Для анализа влияния факторов на ВБП в модель включены гистологический вариант, делеция *TP53/17p13*, аберрации *MYC/8q24*, высокий риск по МРІс. При оценке взаимосвязи ВБП с описанными факторами с помощью метода регрессии Кокса были получены следующие результаты (Таблица 9). Различия ВБП, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 9 – Изменения рисков прогрессии в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Многофакторный анализ	
	HR; 95% ДИ	p
Делеция <i>TP53/17p13</i>	2,31; 1,21 – 4,4	0,011*
Аберрации <i>MYC/8q24</i>	1,86; 0,93 – 3,71	0,076
Агрессивный гистологический подтип	3,16; 1,57 – 6,38	0,001*
Высокий риск МРІс	1,65; 0,9 – 3,02	0,104

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При наличии делеции *TP53/17p13* риски прогрессии увеличивались в 2,31, при наличии агрессивного гистологического подтипа – в 3,16 раз.

Таким образом, в результате анализа установлено, что независимыми прогностическими маркерами, оказывающими неблагоприятное влияние на ОВ, являются делеция *TP53/17p13*, бластоидный/плеоморфный вариант, РПЗ, поражение ЦНС. Независимыми предикторами снижения ВБП являются делеция *TP53/17p13*, бластоидный/плеоморфный вариант.

Далее была исследована прогностическая роль aberrаций, обнаруженных методом NGS. Анализ включал только те гены, мутации которых были определены у двух и более пациентов. Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 29 мес (min–max 4,8–133). При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса было обнаружено статистически значимое влияние мутаций в гене *ATM* на исход заболевания (HR; 95% ДИ: 4,42; 1,15 – 17), ($p = 0,031$) (Рисунок 31). Медиана ОВ в группе с мутацией *ATM* составила 12,9 мес. (95% ДИ 10,2 – 48), в группе без мутации – не достигнута ($p = 0,019$) (Рисунок 32). Однако при проведении многофакторного анализа с учетом поправки на делецию *TP53*, обнаруженную при проведении FISH исследования, мутация в гене *ATM* теряла прогностическую значимость (HR; 95% ДИ: 3,4; 0,8 – 14,5, $p = 0,099$).

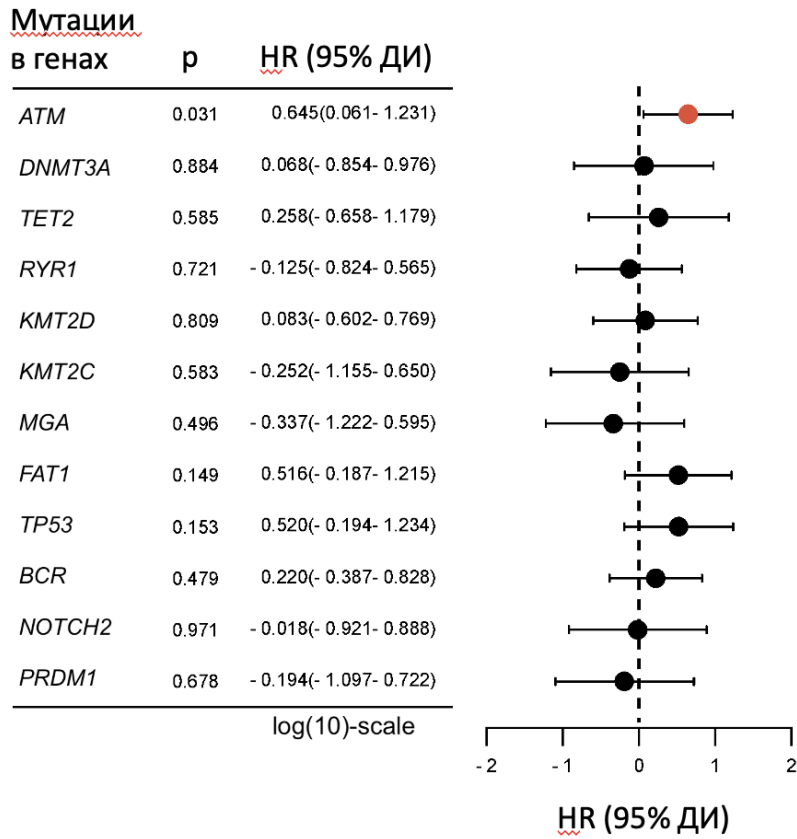


Рисунок 31 – Оценка влияния исследуемых мутаций на исход (однофакторный анализ).

Примечание: значения отношения рисков (HR) на рисунке указаны в log10–шкале.

Рисунок разработан автором.

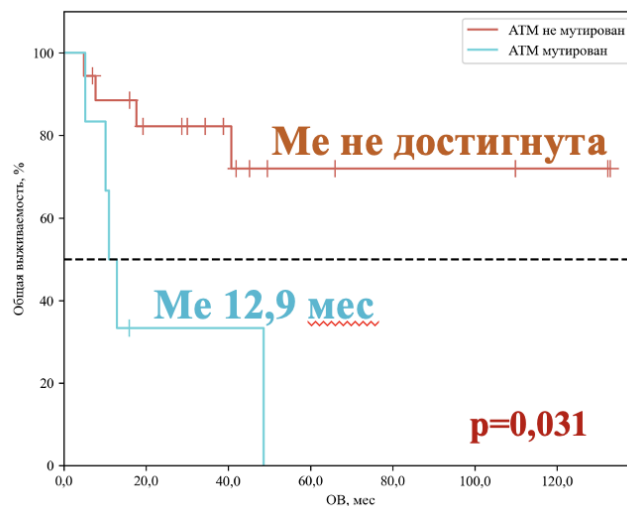


Рисунок 32 – Показатели ОБ в зависимости от мутаций в гене *ATM*

Примечание: рисунок разработан автором.

Таким образом, мутация в гене *ATM* имеет тенденцию к снижению ОВ у пациентов с ЛКМ. Дальнейшее накопление данных NGS позволит получить больше данных о влиянии данной мутации на прогноз заболевания, а также выявить новые неблагоприятные предикторы.

Согласно полученным результатам молекулярно- и цитогенетических исследований пациенты были стратифицированы в группы риска согласно прогностическому индексу MIPi genetic, который включает aberrации гена *TP53*, мутации в гене *KMT2D*, высокий риск согласно индексу MIPiс. Низкий риск был констатирован у 36,4% (8) исследуемых, промежуточный – у 36,4% (8), высокий риск – у 27,2% (6). Показатели ОВ в различных группах риска имели статистически значимые различия ($p = 0,04$). Медиана ОВ в группе низкого риска не была достигнута, в группе промежуточного риска составила 40,7 мес. (95% ДИ: 7,7 – ∞), в группе высокого риска – 17,6 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 4,8 – ∞) (Рисунок 33).

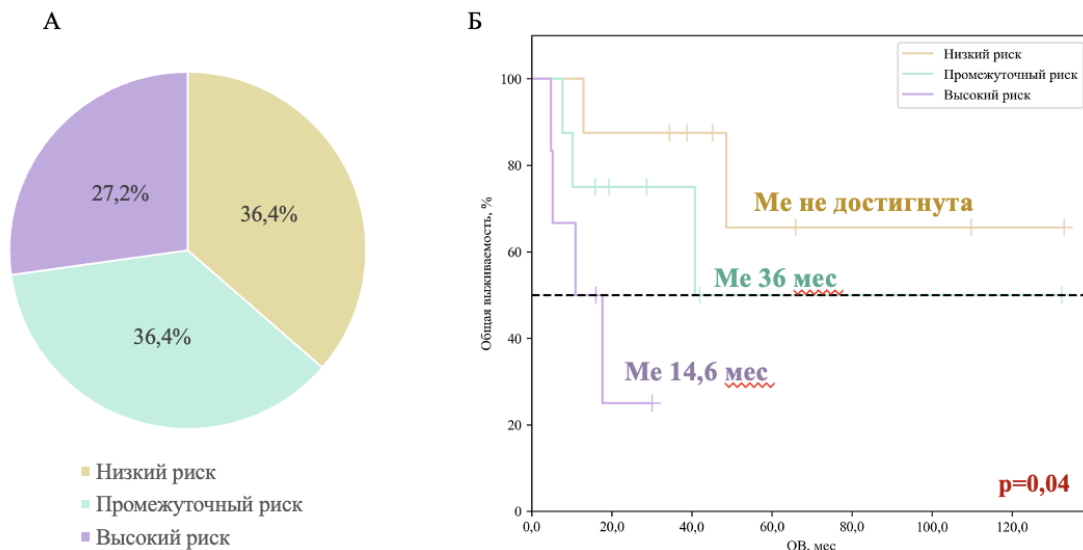


Рисунок 33 – Стратификация риска исследуемых больных согласно прогностическому индексу MIPi genetic (А) и показатели ОВ в различных группах риска (Б)

Примечание: рисунок разработан автором.

Таким образом, применение прогностического MIP1 genetic, как по данным международных исследований, так и в результате нашего анализа позволяет стратифицировать пациентов на группы риска с учетом молекулярно-генетических особенностей.

3.4 Оценка эффективности терапии лимфомы из клеток мантии

Определение тактики терапии у больных с ЛКМ как в первой, так и в последующих линиях может быть затруднительным в связи с гетерогенным течением данного заболевания. При оценке эффективности терапии группы исследуемых разделены с учетом результата анализа влияния прогностических маркеров на летальный исход и прогрессирование заболевания. Так как независимыми предикторами неблагоприятного прогноза в отношении ОВ и ВБП являлись делеция *TP53* и агрессивный гистологический подтип, данная подгруппа пациентов была проанализирована отдельно.

В качестве терапии 1 линии в исследуемой группе применялись следующие режимы: НДТ, ВДТ терапия с аутоТГСК. В группе больных с классическим вариантом без aberrаций *TP53* количество пациентов с НДТ составило 57,7% (30), ВДТ+аутоТГСК – 42,3% (22). Частота ОО и ПО в зависимости от варианта терапии представлена на Рисунке 34.

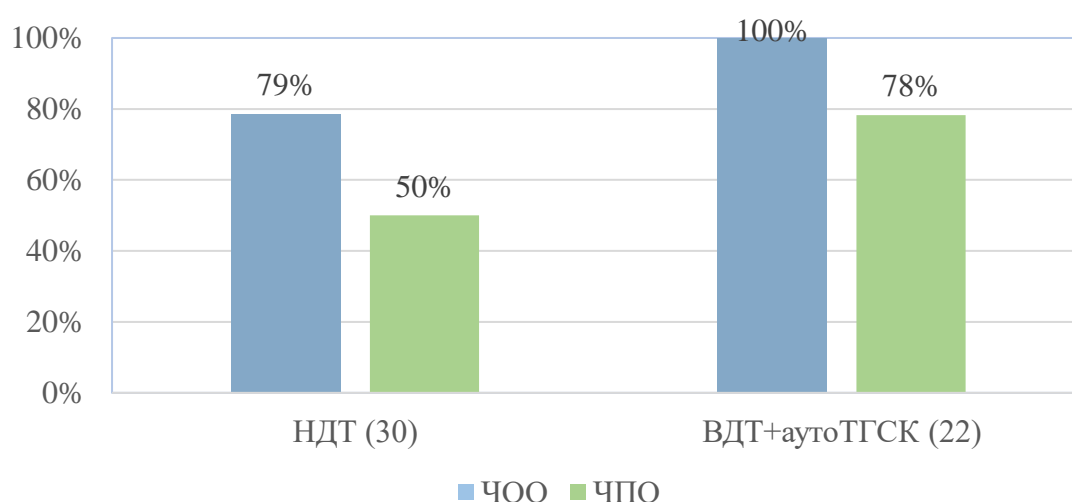


Рисунок 34 – Частота ОО и ПО в зависимости от варианта терапии 1 линии у больных с классическим вариантом без аберраций *TP53*

Примечание: ЧОО – частота общего ответа. ЧПО – частота полного ответа. Рисунок разработан автором.

При анализе ОВ ($p=0,021$) и ВБП ($p=0,013$) в данной группе больных в зависимости от варианта терапии 1 линии были получены статистически значимые различия. Применение ВДТ+аутоТГСК улучшало прогноз пациентов как в отношении ОВ (HR; 95% ДИ: 0,38; 0,16 – 0,89, $p = 0,025$), так и ВБП (HR; 95% ДИ: 0,43; 0,23 – 0,8, $p = 0,008$). Медианы ОВ и ВБП в данной группе были не достигнуты. В подгруппе с НДТ медиана ОВ составила 80,5 мес. (95% ДИ: 26,8 – 134), медиана ВБП – 24,8 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 4,1 – 45,6) (Рисунок 35).

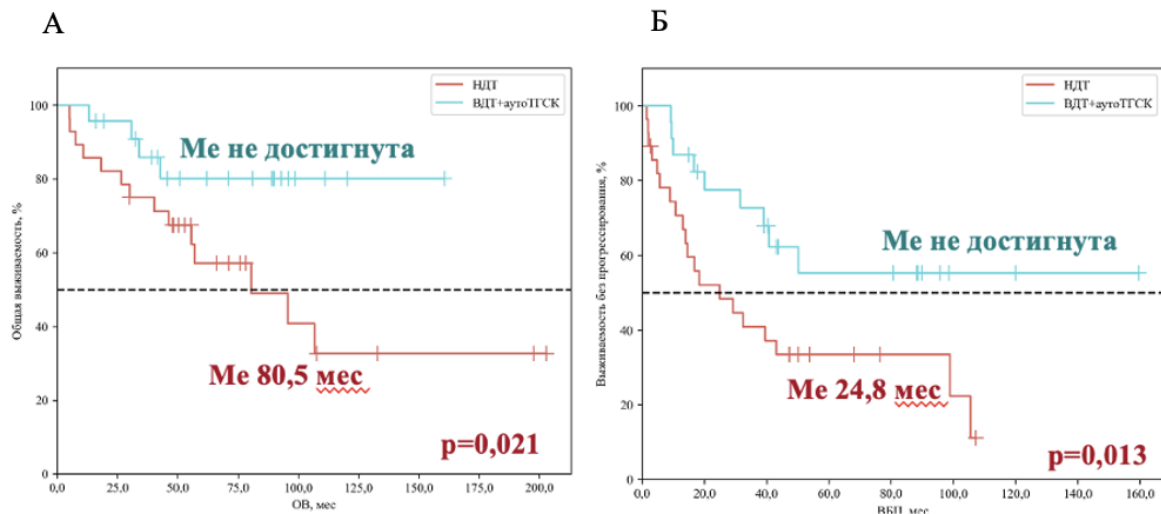


Рисунок 35 – Показатели ОВ (А) и ВБП (Б) в зависимости от варианта терапии 1 линии у больных с классическим вариантом без аберраций *TP53*

Примечание: рисунок разработан автором.

У пациентов с делецией *TP53* и бластоидным подтипом статистически значимые различия в зависимости от варианта терапии не были выявлены как в отношении ОВ ($p=0,07$), так и в отношении ВБП ($p=0,089$).

Определенным преимуществом у больных с ЛКМ обладает проведение поддерживающей терапии (ПТ). В рамках исследования мы провели анализ влияния длительности ПТ на прогрессирование и летальный исход ЛКМ.

При оценке дискриминационной способности летального исхода от длительности поддерживающей терапии с помощью ROC–анализа была получена следующая кривая (Рисунок 36).

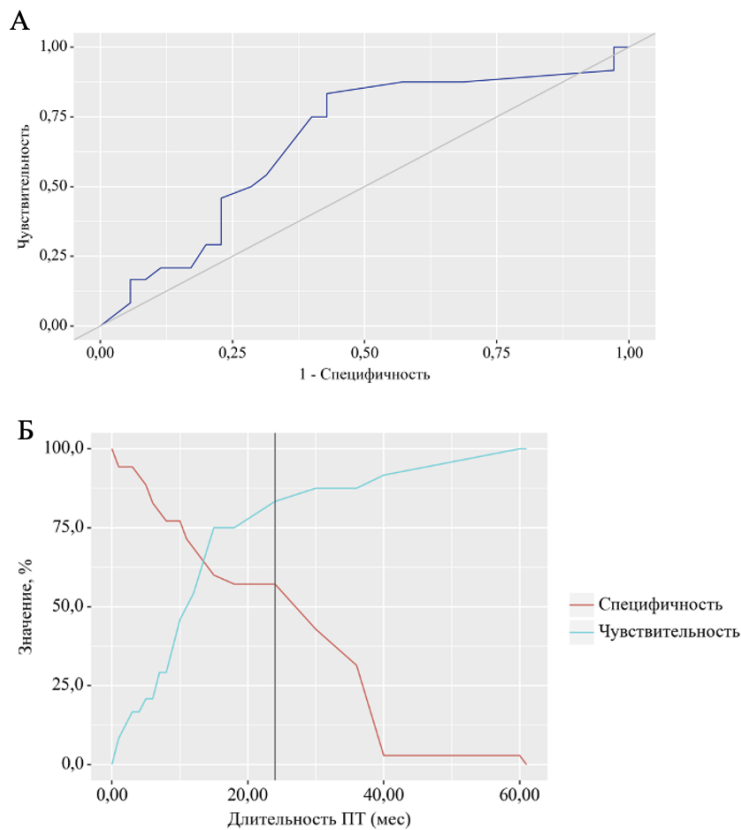


Рисунок 36 – ROC–кривая, характеризующая дискриминационную способность длительности поддерживающей терапии при прогнозировании исхода (А) и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности исхода (Б)

Примечание: ПТ – поддерживающая терапия. Рисунок разработан автором.

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным = 0,665 (95% ДИ: 0,527 – 0,804). Модель была статистически значимой ($p = 0,031$).

Между сопоставляемыми признаками отмечалась обратная связь. Значение длительности поддерживающей терапии в точке cut-off составило 24 месяца: у пациентов с продолжительностью циклов более данного значения отмечалась пониженная вероятность летального исхода. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении составили 83,3% и 57,1%, соответственно.

При оценке дискриминационной способности прогрессии заболевания от длительности поддерживающей терапии с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 37).

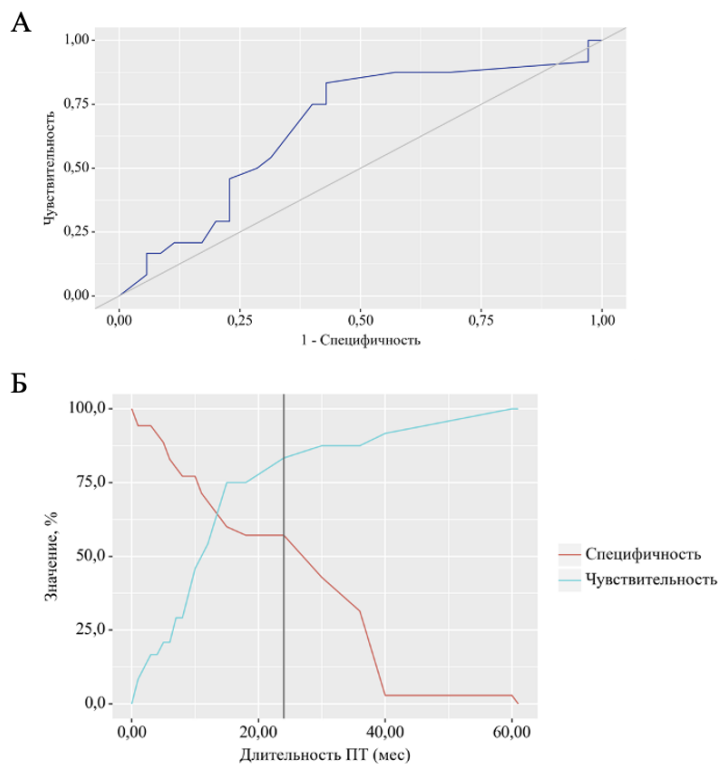


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность длительности поддерживающей терапии при прогнозировании прогрессии (А) и анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности прогрессии (Б)

Примечание: ПТ – поддерживающая терапия. Рисунок разработан автором.

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным 0,816 (95% ДИ: 0,706 – 0,926). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Между сопоставляемыми признаками отмечалась обратная связь. Значение длительности поддерживающей терапии в точке cut-off составило 24 месяца: у пациентов с продолжительностью циклов более данного значения отмечалась пониженная вероятность прогрессии заболевания. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении составили 83,3% и 65,5%, соответственно.

Таким образом, в результате анализа установлено, что проведение ПТ менее 24 мес. повышает риск прогрессирования заболевания и летального исхода.

Комплексный анализ клинико-морфологических и генетических факторов позволил разработать алгоритм диагностики и терапии пациентов с ЛКМ, являющихся кандидатами для проведения ВДТ (Рисунок 38).

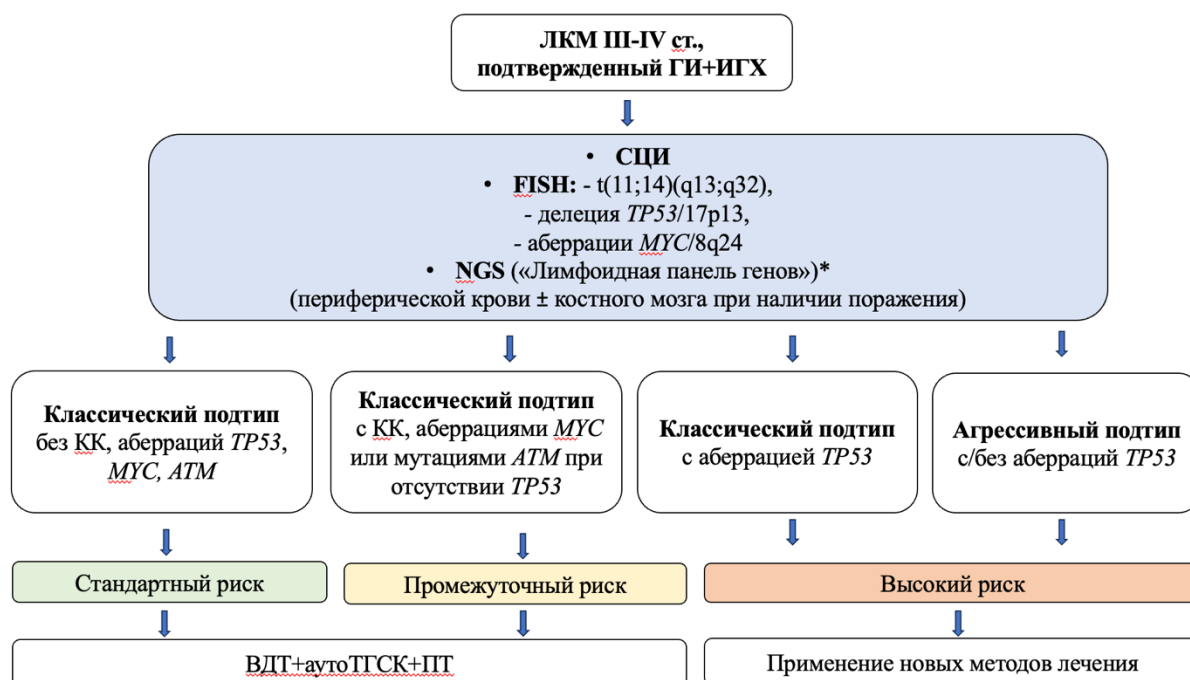


Рисунок 38 – Алгоритм диагностики и терапии некоморбидных пациентов с ЛКМ III-IV стадии

Примечание: Рисунок разработан автором.

Как известно, применение таргетной терапии иБТК значительно улучшает результаты лечения ЛКМ [14, 36, 42, 73, 162]. Так как в нашем исследовании большая часть больных была включена ретроспективно, нам не удалось провести сравнение с учетом таргетной терапии в 1 линии, что бесспорно представляет особый интерес. Однако не меньше вопросов вызывают пациенты с прогрессией заболевания после ИХТ, для которых выбор тактики терапии 2 линии может быть затруднительным. Открытым остается вопрос о выборе между ВДТ с аутоТГСК и таргетной терапией для группы больных в прогрессии ЛКМ, которым не проводилась аутоТГСК в 1-й линии. В связи с этим мы проанализировали небольшую когорту больных (N=27), включенных в исследование, с прогрессией ЛКМ, не получившим аутоТГСК в 1 линии, и сравнили 2 варианта лечения по эффективности, а также частоте развития нежелательных явлений.

При сравнении ОВ и ВБП у пациентов, получивших ВДТ+аутоТГСК и таргетную терапию, Показатели оказались сопоставимы, статистической разницы обнаружено не было ($p=0,5$ и $p=0,6$ соответственно) (Рисунок 39).

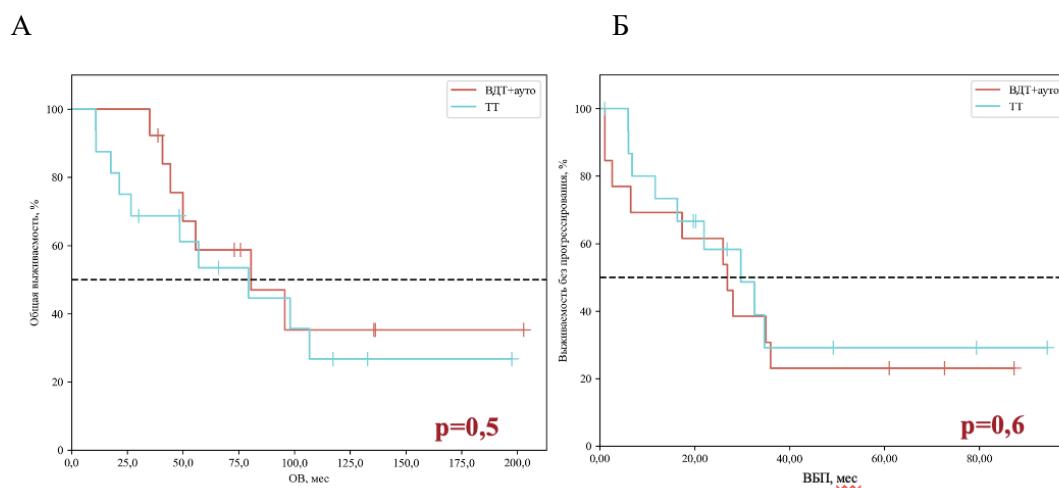


Рисунок 39 – Показатели ОВ и ВБП у больных в зависимости от варианта терапии.

Примечание ТТ – таргетная терапия. Рисунок разработан автором.

В то же время, при сопоставлении частоты развития нежелательных явлений 3–4 степени (согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE) v.

5.0) в данных подгруппах, были получены статистически значимые различия (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение частоты нежелательных явлений у пациентов с ВДТ+аутоТГСК и таргетной терапией

Вид НЯ	Вид терапии 2 линии		p	ОШ; 95% ДИ
	ВДТ+аутоТГСК (n=13)	ТТ (n=16)		
	Абс.(%)	Абс.(%)		
Все НЯ 3–4 степени	10 (76,9)	5 (31,3)	0,025*	0,14; 0,03 – 0,72
Анемия 3 ст.	2 (16,7)	0 (0,0)	0,175	0,13; 0,01 – 2,92
Тромбоцитопения 3–4 ст.	6 (46,2)	2 (12,5)	0,092	0,17; 0,03 – 1,05
Нейтропения 3–4 ст.	9 (69,2)	4 (25)	0,027*	0,15; 0,03 – 0,76
ФН	7 (53,8)	0 (0)	0,001*	0,03; 0,01 – 0,53
Осложнения со стороны ССС	3 (23,1)	0 (0)	0,087	0,1; 0,01 – 2,07

Примечания: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$). ТТ – таргетная терапия, НЯ – нежелательные явления, ФН – фебрильная нейтропения, ССС – сердечно–сосудистая система.

Частота осложнений в исследуемой были достоверно ниже у больных, получающих таргетную терапию: вероятность развития любых нежелательных явлений 3–4 степени были ниже в 7,3 раза, нейтропении 3–4 степени – в 6,8 раз, фебрильной нейтропении – в 38 раз.

Таким образом, применение таргетной терапии во 2 линии у проанализированных больных имеет тенденцию к сопоставимым показателям выживаемости и лучшему профилю безопасности по сравнению с ВДТ с применением аутоТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛКМ является заболеванием с вариабельным течением, которое обусловлено влиянием различных прогностических маркеров. Комплексная оценка совокупности факторов риска позволит в дальнейшем стратифицировать риски больных с ЛКМ и оптимизировать терапевтическую тактику для достижения стойких полных ответов.

Молекулярно- и цитогенетические маркеры имеют ключевое значение в диагностике, прогнозировании клинического течения ЛКМ. Транслокация $t(11;14)(q13;q32)$, являющаяся диагностическим маркером ЛКМ, в нашем исследовании выявлялась у 83% больных, при этом экспрессия циклина D1 отмечалась у всех исследуемых. Данный факт может свидетельствовать о необходимости дополнительного проведения гистоFISH исследования опухолевого субстрата, а также не исключает наличия атипичных циклин D1-позитивных случаев ЛКМ с другими вариантами транслокаций.

По данным цитогенетического исследования КК верифицирован у 20,5% больных, что коррелирует с данными мировой литературы, согласно которым КК отмечается в 17–20% случаев ЛКМ [29, 112]. По результатам исследования Greenwell и соавт., которое включало 483 пациентов с ЛКМ, КК ассоциирован со снижением ОВ и ВБП: медиана ОВ в группе больных с КК составила 4,5 против 11,6 лет, медиана ВБП – 1,9 против 4,4 лет. Так же отмечалось, что у пациентов без КК реже встречались лейкоцитоз, тромбоцитопения и поражение костного мозга [53]. В другом исследовании Cohen и соавт. при анализе трехлетних показателей выживаемости КК также являлся предиктором худшего прогноза: трехлетняя ОВ в группе КК составила 30,8%, в группе без КК – 73,5%, трехлетняя ВБП – 30,8% против 55,8% в группе без КК [29]. Показатели трехлетней ОВ в нашем анализе у больных с КК составили 45,5% против 79,4% в группе без КК (COR; 95% ДИ: 0,18; 0,05 – 0,66, $p = 0,01$), однако в отношении трехлетней ВБП статистически значимых различий не было установлено. Также наличие КК ассоциировалось с

лейкоцитозом ($p = 0,032$) и тромбоцитопенией ($p = 0,023$) у исследуемых пациентов, что сопоставимо с данными мировой литературы.

Аберрации гена *MYC* по результатам нашего исследования отмечались у 16,9% больных и коррелировали с развитием лейкоцитоза ($p = 0,023$) и поражением КМ ($p = 0,019$). В анализе, выполненном L. Wang и соавт., проводилась оценка частоты и прогностической значимости аберраций *MYC*. Исследование, включавшее 88 пациентов, продемонстрировало высокую частоту встречаемости амплификации *MYC* (23,8%). Вместе с тем была продемонстрирована достоверная ассоциация выявленных аберраций со снижением ОВ в сравнении с пациентами без аберраций *MYC*, высоким Ki67 и плеоморфным или бластоидным подтипами [157]. В исследовании S. Yi и соавт. также была проанализирована частота встречаемости аберраций гена *MYC* у больных ЛКМ, а также их прогностическое влияние на показатели выживаемости. В результате исследования 50 больных было установлено, что частота выявления аберраций *MYC* составила 36%. Также анализ показал, что наличие *MYC* коррелировало с лейкоцитозом и более высокими показателями Ki67. Исследователи выявили, что больные с изменениями *MYC* в большинстве случаев относились к группам промежуточного и высокого риска по прогностической шкале MIPI. Более того, у исследуемых пациентов обнаруживались дополнительные молекулярно-цитогенетические нарушения: 18% – делеция *ATM*, 36% – делеция 13(q), 34% – делеция *TP53*. Проведенный многофакторный анализ у больных ЛКМ показал, что наличие аберраций гена *MYC* являлось независимым предиктором снижения ОВ (12 против 94,5 мес.) и ВВП (9 против 48 мес.) [168]. В нашем исследовании аберрации *MYC* также ассоциировались с более короткими медианами ОВ (42,6 против 98,1 мес., HR; 95% ДИ: 2,36; 1,18 – 4,73, $p = 0,015$), и ВВП (14,2 против 36 мес., HR; 95% ДИ: 2,05; 1,1 – 3,83, $p = 0,024$). Однако при проведении многофакторного анализа статистическая значимость аберраций *MYC* терялась, что свидетельствует о необходимости исследования ее влияния на выживаемость на более когортах

больных, а также сопоставления эффективности различных вариантов терапии.

Независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ЛКМ являются аберрации гена *TP53*, которые обнаруживаются в 10–25% случаев ЛКМ [55]. При анализе 183 первичных молодых пациентов с ЛКМ, которые получали интенсивные химиотерапевтические режимы в рамках протоколов Nordic MCL2 и MCL3, по результатам которого аберрации *TP53* оказывали независимое неблагоприятное влияние на ОВ (медиана 1,8 лет), в то время как у больных без *TP53* медиана ОВ не была достигнута ($p < 0,001$), а также ВБП (0,9 против 10,7 лет, $p < 0,001$). Мутации *TP53* четко ассоциировались с индексом $Ki67 > 30\%$, бластоидной морфологией, высоким риском по МРП и снижением эффективности проводимой терапии [40]. В анализе, проведенном А. Obr и соавт., показано, что делеция *TP53* достоверно снижает показатели трехлетних ОВ (27,3% против 72,5%; $p < 0,001$) и ВБП (27,3% против 55,6%; $p = 0,035$) у пациентов, получавших стандартные ритуксимаб–содержащие режимы [112].

В нашей группе больных делеция *TP53* являлась независимым неблагоприятным маркером в отношении ОВ и ВБП. Медианы ОВ в группе пациентов с *TP53* составили 42,8 мес. против 98,1 мес. в группе без аберраций (HR 95% ДИ: 2,68; 1,38 – 5,19, $p = 0,004$), медианы ВБП 14,6 и 36 мес. соответственно (HR 95% ДИ: 2,38; 1,32 – 4,28, $p = 0,004$). Показатели трехлетней выживаемости также были достоверно ниже в группе с *TP53*: трехлетняя ОВ составила 80,5% против 43,2% (COR; 95% ДИ: 0,16; 0,05 – 0,52, $p=0,002$), 3–хлетняя ВБП 25,9 и 52,7% соответственно (COR; 95% ДИ: 0,24; 0,07 – 0,92, $p=0,037$), что в целом сопоставимо с данными мировой литературы. В многофакторном анализе аберрации *TP53* наряду с агрессивным гистологическим подтипом проявили себя как независимые маркеры неблагоприятного прогноза пациентов с ЛКМ.

Верификация плеоморфного и бластоидного подтипа в дебюте ЛКМ предполагает агрессивное клиническое течение и более низкие показатели

выживаемости. Так в исследовании P. Jain и соавт. в результате анализа 183-х пациентов с агрессивными подтипами ЛКМ в дебюте заболевания, медиана ОВ составила 30 мес. При этом авторы отметили значительное снижение ОВ у больных с трансформацией в агрессивный подтип на момент рецидива (14 мес.) [72]. В результате нашего анализа агрессивный вариант ЛКМ в дебюте заболевания также оказывал негативное влияние на показатели выживаемости у исследуемых больных. Медианы ОВ и ВВП в группе агрессивного подтипа 36 и 11,2 мес. (HR; 95% ДИ: 2,22; 1,01 – 4,86, $p = 0,046$). Более низкие показатели ОВ в нашей группе могут быть связаны с небольшой выборкой больных. Также наличие агрессивного подтипа ожидаемо коррелировало с более частым выявлением высокого Ki67 ($p = 0,027$), что соответствует данным мировой литературы [37].

Поражение ЦНС в нашем исследовании обнаружено у 7 (7,9%) пациентов, у 3 (3,4%) при верификации диагноза, у 4 (4,5%) в рецидиве. В 2013 г. Европейской рабочей группой по изучению ЛКМ (European Mantle Cell Lymphoma Network) опубликовано ретроспективное многоцентровое (14 центров) исследование с включением 1396 пациентов, по результатам которого поражение ЦНС на различных этапах заболевания отмечалось в 57 (4,1%) случаях: в дебюте вовлечение ЦНС обнаруживалось у 13 больных (0,9%), при прогрессии заболевания – у 44 (13,2%). Медиана ОВ у пациентов с поражением ЦНС в данном исследовании составила 3,7 месяца. [26]. По результатам анализа исследуемых пациентов, поражение ЦНС также было значимым неблагоприятным предиктором в отношении ОВ с медианой 7,7 месяцев (HR 95% ДИ: 4,63; 1,78 – 12,1, $p = 0,002$).

В результате анализе РП324 была констатирована у 42,7% больных. Экстраполяция данных исследований выживаемости при ранних рецидивах, полученных при фолликулярной лимфоме, продемонстрировала, что прогрессирование заболевания в течение 24 месяцев при ЛКМ является неблагоприятным прогностическим фактором ОВ у пациентов с ЛКМ, что было продемонстрировано в исследовании P. Visco и соавт. [156]. Медиана ОВ

у больных с РПЗ24 составила 34 месяца, у больных без РПЗ24 не была достигнута. Это исследование дополняется недавними результатами анализа влияния длительности времени до прогрессии у 461 больных, получивших ВДТ с аутоТГСК, на ОВ [125]. Динамическое моделирование контрольных временных точек показало, что время до рецидива сильно коррелирует с показателями ОВ. Влияние РПЗ было наибольшим для пациентов, у которых рецидив заболевания произошел в течение 6–ти месяцев (5–летняя ОВ, 45% для рецидивирующего заболевания против 71% для нерецидивирующего течения; HR, 7,68), 12 месяцев (35% против 74%; HR, 6,68) и 18 месяцев (38% против 75%; HR, 5,81). В нашем исследовании РПЗ24 оказывала значимое влияние на снижение ОВ: у больных без РПЗ24 медиана ОВ не была достигнута, что коррелирует с данными литературы, в то время как в группе с РПЗ24 медиана составила 26,6 месяцев. (HR 95% ДИ: 7,14; 3,5 – 14,6, $p < 0,001$). Значения трехлетней ОВ в больных с РПЗ24 составили 44,3% против 93,6 у больных без РПЗ24 (COR; 95% ДИ: 0,05; 0,01 – 0,18, $p < 0,001$). Дальнейшее наблюдение и сравнение показателей ОВ позволит получить новые данные о влиянии РПЗ на прогноз ЛКМ.

По результатам многофакторного анализа и определения наиболее неблагоприятных предикторов была выделена группа с классическим подтипом без aberrаций *TP53* и исследована эффективность различных вариантов лечения – ТНИ и ВДТ с аутоТГСК – в 1 линии. При анализе ОВ ($p = 0,021$) и ВБП ($p = 0,013$) в данной группе больных в зависимости от варианта терапии 1 линии были получены статистически значимые различия. Наилучшие результаты в отношении ОВ и ВБП были продемонстрированы у пациентов с ВДТ+аутоТГСК: медианы ОВ и ВБП были не достигнуты, в то время как в подгруппе с ТНИ медиана ОВ составила 80,5 месяцев медиана ВБП – 24,8 месяца. В исследовании Roerden и соавт. Пятилетняя ВБП и ОВ после аутоТГСК составили 45,6% (с медианой 49 мес.) и 70,5% (с медианой 132 мес.) соответственно, при этом смертность вследствие аутоТГСК составила 8% (3/36 пациентов). У 53% пациентов констатирован рецидив, в

большинстве случаев после 12 мес. Исследователи также отмечают, что лучшие показатели выживаемости отмечались у больных, достигших ПО после индукции, по сравнению с ЧО [130]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, в рамках протокола «ЛКМ–2016» в группе больных без мутации *TP53* и КК, получивших ВДТ+аутоТГСК+поддерживающую терапию, показатели двухлетних ОВ и ВБП составили 95% [7]. Таким образом, проведение ВДТ с аутоТГСК у больных без aberrаций *TP53* и классическим подтипом является эффективным вариантом лечения, в то время как больные с aberrациями *TP53* требуют других подходов.

Полученные нами результаты молекулярно-генетического анализа ЛКМ методом NGS демонстрируют важные особенности мутационного ландшафта данного заболевания и согласуются с современными представлениями о его гетерогенности. Наиболее частые мутации в нашем исследовании по результатам NGS затрагивали ген *ATM* (36%), что согласуется с литературными данными о высокой частоте вовлечения данной aberrации при ЛКМ. Aberrации гена *ATM* наблюдаются примерно в 30–50% случаев ЛКМ, являются ключевыми регуляторами ответа на повреждение ДНК [83]. В исследовании J.Koff и соавт. было продемонстрировано негативное влияние мутации в гене *ATM* на ОВ у больных без *TP53* (медиана ОВ – 104 против 138 месяцев у больных без *ATM*), в то время как в группе с *TP53* статистически значимых различий получено не было [83]. В нашем исследовании мутация в гене *ATM* снижала ОВ, однако теряла статистическую значимость с учетом делеции *TP53*. Необходимы дальнейшие исследования данной aberrации как маркера неблагоприятного прогноза при ЛКМ.

Высокая частота мутаций в генах *KMT2D* (23%), *KMT2C* (18%) и *DNMT3A* (9%), обнаруженных при проведении NGS, может отражать важную роль эпигенетических нарушений в патогенезе ЛКМ. Частота встречаемости мутаций в генах *KMT2D* и *KMT2C* по данным литературы составляет в 17–23% и 5–16% случаев ЛКМ соответственно [19]. Мутация в гене *KMT2D*

ассоциирована с химиорезистентностью и снижением показателей выживаемости [43]. Однако в нашем исследовании мутации в гене *KMT2D* не продемонстрировали статистически значимого влияния на ОВ ($p=0,8$). Требуется дальнейшие исследования данных мутаций с целью оценки влияния на эффективность терапии.

Разработка прогностического индекса *MPI genetic* с учетом aberrаций *TP53* и мутации *KMT2D* также представляет интерес. Данная шкала активно не используется в клинической практике в настоящее время, однако может позволить провести более точную стратификацию риска больных с ЛКМ с учетом генетических aberrаций. В нашем анализе применение шкалы *MPI genetic* также позволило выделить 3 группы риска, при этом у больных с низким риском медиана ОВ не была достигнута, с промежуточным риском составила 36 мес., а в группе высокого риска составила 14,6 мес. Необходимо накопление данных и проведение анализа на более крупных когортах больных, который позволит внедрить данный прогностический индекс в клиническую практику.

Мутации в гене *FAT1*, обнаруженные у 27% исследуемых, могут приводить к неконтролируемой пролиферации клеток, а также к нарушению сигнального пути WNT [65]. Известно, что данная мутация оказывает негативное влияние на течение ХЛЛ и обуславливает резистентность к флударабину, однако ее значение при ЛКМ однозначно не ясно [105]. По данным исследования М. Khouja и соавт., aberrации *FAT1* являлись предиктором неблагоприятного прогноза в отношении ОВ и БСВ, однако в большинстве случаев они сочетались с мутациями *TP53*, поэтому их влияние требует дальнейшего изучения [81]. В исследуемой группе мутации *FAT1* не оказывали статистически значимого влияния на ОВ ($p = 0,15$).

Участие в патогенезе ЛКМ мутаций в генах *RYR1*, *MGA*, *CUX1*, обнаруженных в 27%, 18% и 14% случаев соответственно, в литературе не упоминается. Это может указывать на их потенциальную роль в нетипичных сигнальных путях или быть следствием вторичных клональных изменений.

Необходимы дополнительные исследования, направленные на оценку их значимости.

Совместное появление мутаций в генах *FAT1* и *BCR* ($p = 0.013$), *MGA* и *KMT2D* ($p = 0.024$), *DNMT3A* и *KMT2D* ($p = 0.043$), участвующих в регуляции транскрипции, апоптоза и эпигенетических механизмах, может указывать на синергетическое взаимодействие, способствующее опухолевой трансформации, что дополнительно подчёркивает сложность генетического профиля ЛКМ.

Полученные результаты позволили определить факторы, влияющие на прогноз при ЛКМ, а также провести комплексную оценку генетического ландшафта данного заболевания с выявлением потенциальных прогностических предикторов.

ВЫВОДЫ

1. Лимфома из клеток мантии характеризуется генетической гетерогенностью с высокой частотой встречаемости характерных aberrаций: транслокация $t(11;14)$ выявлялась у 83% исследуемых пациентов, комплексный кариотип – у 15,2%, aberrаций $MYC/8q24$ – 16,9%, делеции $TP53/17p13$ – 20,2%. По результатам NGS наиболее частой аномалией при лимфоме из клеток мантии является мутация в гене *ATM*, обнаруженная у 36% больных.

2. Делеция $TP53/17p13$ при лимфоме из клеток мантии ассоциирована с развитием клинической спленомегалии ($p = 0,017$) и высоким риском по прогностическому индексу MIP1c ($p < 0,001$), aberrации $MYC/8q24$ – с поражением костного мозга ($p = 0,019$), комплексный кариотип – с тромбоцитопенией ($p = 0,023$) и высоким риском по MIP1c ($p = 0,026$). Лейкоцитоз достоверно чаще выявлялся как у пациентов с делецией $TP53/17p13$ ($p = 0,016$), так и у больных с комплексным кариотипом ($p = 0,032$) и aberrациями $MYC/8q24$ ($p = 0,004$).

3. По результатам однофакторного анализа негативное влияние на общую выживаемость оказывали агрессивный гистологический подтип ($p = 0,046$), высокий риск по прогностической шкале MIP1c ($p = 0,031$), поражение центральной нервной системы ($p = 0,002$), делеция $TP53/17p13$ ($p = 0,004$), ранняя прогрессия заболевания ($p < 0,001$), aberrации $MYC/8q24$ ($p = 0,015$), комплексный кариотип ($p = 0,018$). В отношении беспрогрессивной выживаемости значимыми оказались агрессивный гистологический подтип ($p = 0,012$), делеция $TP53/17p13$ ($p = 0,004$), комплексный кариотип ($p = 0,011$), aberrации $MYC/8q24$ ($p = 0,024$). По результатам многофакторного анализа значимыми для общей и беспрогрессивной выживаемости оказались агрессивный гистологический подтип ($p = 0,029$, $p = 0,001$), делеция $TP53/17p13$ ($p = 0,013$, $p = 0,011$).

4. Включение секвенирования следующего поколения в первичный алгоритм диагностики лимфомы из клеток мантии позволило выявить новый

потенциальный неблагоприятный прогностический маркер – мутацию в гене *ATM* ($p = 0,031$) – которое оказывало неблагоприятное влияние на ОВ. Также полученные данные о мутационном ландшафте лимфомы из клеток мантии позволили выполнить стратификацию риска с использованием нового прогностического индекса *MIP1 genetic*, согласно которому пациенты с высокой группой риска имели худшие показатели общей выживаемости ($p = 0,04$).

5. В результате комплексного анализа клинических и биологических характеристик лимфомы из клеток мантии независимыми прогностическими маркерами, влияющими на эффективность терапии, являются абберации *TP53* и бластоидный/плеоморфный вариант, что делает их определяющими факторами при выборе лечебной тактики. Применение высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток и последующей поддерживающей терапией улучшает общую ($p = 0,021$) и беспрогрессивную ($p = 0,013$) выживаемость у больных без аббераций *TP53* с классическим подтипом, в то время как пациенты с *TP53* и бластоидным/плеоморфным подтипом требуют других подходов с внедрением новейших вариантов лечения уже в 1 линии терапии лимфомы из клеток мантии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лимфоме из клеток мантии рекомендовано проведение комплексной диагностики, включающей стандартное цитогенетическое и FISH-исследование, с целью подтверждения диагноза определением высокоспецифичной транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, а также выявления aberrаций, обуславливающих неблагоприятный прогноз (aberrаций генов *TP53*, *MYC*, комплексный кариотип).
2. Применение секвенирования следующего поколения позволит определить более точную характеристику опухолевого клона, а также выявить новые неблагоприятные прогностические маркеры, характерные для лимфомы из клеток мантии.
3. Внедрение прогностического индекса *MIP1 genetic* рекомендовано наряду с применением *MIP1c* для стратификации больных на группы риска с учетом наиболее неблагоприятного прогностического предиктора – aberrаций гена *TP53*, а также мутации *KMT2D*.
4. При лимфоме из клеток мантии III–IV стадии с классическим гистологическим вариантом без aberrаций *TP53* применение в 1 линии высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток позволит улучшить показатели выживаемости в сравнении с менее интенсивными химиотерапевтическими режимами.
5. Использование таргетной терапии у пациентов с лимфомой из клеток мантии во 2 линии может позволить достичь сопоставимых с высокодозной терапией результатов и избежать развития значимой токсичности.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения маркеров прогноза лимфомы из клеток мантии. Актуальными для дальнейшего изучения остаются следующие задачи:

1. Новые данные о влиянии мутаций в гене *ATM*, а также мутаций в генах *KMT2D*, *KMT2C*, *BCR*, *FAT1* на клиническое течение и прогноз лимфомы из клеток мантии.
2. Сравнительный анализ встречаемости мутаций в дебюте и при прогрессии лимфомы из клеток мантии с целью выявления дополнительных факторов рефрактерного течения.
3. Накопление и анализ данных, полученных методом секвенирования следующего поколения, с целью поиска причин устойчивости опухолевого клона к таргетной терапии.
4. Разработка персонафицированного подхода к терапии больных с лимфомой из клеток мантии на основании молекулярно-цитогенетических характеристик.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АутоТГСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЦ – герминальный центр

ДИ – доверительный интервал

ДС – дыхательная система

ЖКТ – желудочно–кишечный тракт

ИБТК – ингибитор тирозинкиназы Брутона

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИХТ – иммунохимиотерапия

КМ – костный мозг

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛКМ – Лимфома из клеток мантии

МКН IS – мантийноклеточная неоплазия «in situ»

НХЛ – неходжкинская лимфома

НЯ – нежелательное явление

ОВ – общая выживаемость

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПЗ – прогрессирование заболевания

ПО – полный ответ

ПЭТ – позитронно–эмиссионная томография

РПЗ – ранняя прогрессия заболевания

СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз

ЦНС – центральная нервная система

ЧО – частичный ответ

ЧОО – частота общего ответа

AUC – area under curve (площадь под кривой)

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная Кооперативная Онкологическая

FISH – fluorescence in situ hybridization (флюоресцентная in situ гибридизация)

IGHV – immunoglobulin heavy chain variable (вариабельность тяжелой цепи иммуноглобулина)

IQR – interquartile range (интерквартильный размах)

MIPi – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (международный прогностический индекс из клеток мантии)

MIPic – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index combined (комбинированный международный прогностический индекс из клеток мантии)

MIPi genetic – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index genetic (генетический международный прогностический индекс из клеток мантии)

NGS – next generation sequencing (секвенирование следующего поколения)

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

SD – стандартное отклонение

SPD – sum of the product of perpendicular diameters (сумма произведений перпендикулярных диаметров)

TMB – tumor mutation burden (опухолевая мутационная нагрузка)

VAf – variant allele frequency (частота встречаемости аллеля)

1. Бессмельцев, С.С. Федеральное руководство по гематологии. Т. 3 / С.С. Бессмельцев, С.В. Сидоркевич. – М.: СИМК, 2025. – 664 С.
2. Воробьев, В.И. Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет / В.И. Воробьев и др. // Клиническая онкогематология. – 2013. – №3. С. 274 – 281.
3. Воробьев, В.И. Промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования: 2–летний опыт применения ибрутиниба при рецидивах и рефрактерном течении мантийноклеточной лимфомы в реальной клинической практике / В.И. Воробьев и др. // Клиническая онкогематология. – 2019. – № 2. – С. 165–172.
4. Клеина, Е.В. Прогностическая роль генетических aberrаций при лимфоме из клеток мантии: обзор литературы и собственные данные /Е.В. Клеина и др. // Клиническая онкогематология. – 2023. – № 2. – С. 213–226.
5. Клеина, Е.В. Генетическая стратификация и особенности клинического течения мантийноклеточной лимфомы: дис. канд. мед. наук 3.1.28 / Клеина Елизавета Вячеславовна. – СПб., 2023. – 174 С.
6. Королева, Д.А. Негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ–2016» / Д.А. Королева и др. // Гематология и трансфузиология. – 2019. – № 3. – С. 256–273.
7. Королева, Д.А. Результаты проспективного исследования "ЛКМ–2016" у больных лимфомой из клеток мантии моложе 70 лет / Королева Д.А. и др.// / Гематология и трансфузиология. – 2022. – №S2. – С. 45
8. Криволапов, Ю.А. Морфологическая диагностика лимфом. / Ю.А. Криволапов, Е. Е. Леенман.//— СПб: «КОСТА», 2006. — 208 С.
9. Тумян, Г.Р. Мантийноклеточная лимфома: история, современные принципы диагностики, лечение (обзор литературы) / Г.Р. Тумян // Клиническая онкогематология. – 2020. – №4. – С. 366–381.
10. Advani, R.H. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B–cell malignancies / R.H. Advani et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – № 1 (31). – P. 88–94.
11. Agarwal, R. Dynamic molecular monitoring reveals that SWI–SNF mutations mediate resistance to ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma / R. Agarwal et al. // Nature Medicine. – 2019. – Vol. 25, №1 – P. 119–129.

12. Alaggio, R. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio et al. // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 1720–1748.
13. Alderuccio J.P. How I treat secondary CNS involvement by aggressive lymphomas / J.P. Alderuccio et al // *Blood*. – 2023. – Vol. 142, № 21. – P. 1720–1748.
14. Alsuhebany, N. Zanubrutinib in Mantle Cell Lymphoma Management: A Comprehensive Review / N. Alsuhebany et al. // *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. – 2023. – №. 13. – P. 67–76.
15. Arruga, F. The NOTCH pathway and its mutations in mature B cell malignancies / F. Arruga, et al. // *Frontiers in Oncology*. – 2018. – Vol. 8, № 26. – P. 1-18.
16. Aukema, S. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network / S.M. Aukema et al. // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, № 4. – P. 417–420.
17. Baermann, B.N. Mantle Cell Lymphoma / B.N. Baermann et al. // Baermann B.N. Mantle Cell Lymphoma / B.N. Baermann et al. // *The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 8th Edition. – 2024. – P. 787-790
18. Beà, S. Uniparental disomies, homozygous deletions, amplifications, and target genes in mantle cell lymphoma revealed by integrative high-resolution whole-genome profiling / S. Beà et al. // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 13. – P. 3059–3069.
19. Beà, S. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma / S. Beà et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2013. – Vol. 110, № 45. – P. 18250–18255.
20. Beekman, R. SOX11, a key oncogenic factor in mantle cell lymphoma / R. Beekman et al. // *Current Opinion in Hematology*. – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 299–306.
21. Bega, G. Rituximab and Bendamustine (BR) Compared with Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine (R–BAC) in Previously Untreated Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma / G. Bega et al. // *Cancers*. – 2021. – Vol. 23, №13. – P. 1–9.
22. Caballero, D. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group / D. Caballero et al. // *Annals of Hematology*. – 2013. – Vol. 92, № 9. – P. 1151–1179.
23. Carvajal–Cuenca, A. In situ mantle cell lymphoma: Clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior / A. Carvajal–Cuenca et al. // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, № 2. – P. 270–278.

24. Castellino, A. Clinical characteristics and outcomes of primary versus secondary gastrointestinal mantle cell lymphoma / A. Castellino et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 1. P 1–8.
25. Chandran, R. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992–2007 / R. Chandran et al. // *Leukemia and Lymphoma*. – 2012. – Vol. 53, № 8. – P. 1488–1493.
26. Cheah, C.Y. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: Clinical features, prognostic factors and outcomes from the European mantle cell lymphoma network / C.Y. Cheah et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol.24, № 8. – P. 2119–2123.
27. Chihara, D. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL) / D. Chihara et al. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26, № 5. – P. 966–973.
28. Chihara, D. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center / D. Chihara et al. // *British Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 172, № 1. – P. 80–88.
29. Cohen, J.B. Complex karyotype is associated with aggressive disease and shortened progression-free survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma / J.B. Cohen et al. // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 278–285.
30. Dabaja, B.S. early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) / B.S. Dabaja et al. // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 9, №28. P. 2185-2109.
31. Delfau-Larue, M.H. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma / M.H. Delfau-Larue et al. // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, № 5. – P. 604–611.
32. Deshotels, L. NOTCH Signaling in Mantle Cell Lymphoma: Biological and Clinical Implications / L. Deshotels, F.M. Safa, N.S. Saba // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 12. – P. 1–12.
33. Dhanasekaran, R. The MYC oncogene — the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion / R. Dhanasekaran et al. // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 23–36.
34. Dreyling, M. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Dreyling et al. // *Annals of Oncology*. – 2014. – № 25. – P. 11183–11192.

35. Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Dreyling et al. // *Annals of Oncology*. – 2017. – № 28. – P. 62–71.
36. Dreyling, M. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network / M. Dreyling et al. // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 430, № 10441. – P. 2293–2306.
37. Dreyling M. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! / M. Dreyling, W. Klapper, S. Rule // *Blood*. – 2018. Vol. 26, № 132. P. 2722–2729.
38. Dwyer, M. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. – 2025. Access mode: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
39. Eskelund, C.W. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau / C.W. Eskelund et al. // *British Journal of Haematology*. – 2016. – vol. 175, № 3. – P. 410–418.
40. Eskelund, C.W. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy / C.W. Eskelund et al. // *Blood*. – 2017. – Vol. 204, № 17. – P. 1903–1910.
41. Eyre, T.A. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline / T.A. Eyre et al. // *British Journal of Haematology*. – 2024. – Vol. 204, № 1. – P. 108–126.
42. Eyre, T.A. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / T.A. Eyre et al. // *Annals of Oncology*. – 2025. – Vol. 11, № 36. – P. 1263–1284.
43. Ferrero S. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: A FIL study / S. Ferrero et al. // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105, № 6. – P. 1604–1612.
44. Flinn, I.W. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study / I.W. Flinn et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 12, № 37. P. 984-991.
45. Fu, S. Trends and variations in mantle cell lymphoma incidence from 1995 to 2013: A comparative study between Texas and National SEER areas / S. Fu et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 68, № 8. P. 112516–112529.

46. Furtado, M. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma / M. Furtado et al. // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 168, № 1. – P. 55–62.
47. Geisler, C.H. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group / C.H. Geisler et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, № 7. – P. 2687–2693.
48. Geisler, C.H. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) / C.H. Geisler et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 115. – P. 1530–1533.
49. Gerson, J.N. Survival Outcomes of Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era / J.N. Gerson et al. // *J Clin Oncol*. – 2019. – № 37. – P. 471–480.
50. Gerson, J.N. Outcomes of patients with blastoid and pleomorphic variant mantle cell lymphoma / J.N. Gerson et al. // *Blood Advances*. – 2023. – Vol. 7, № 24. – P. 7393–7401.
51. Gouill, S. L. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma / S.L. Gouill et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 337, № 13. P. 1250–1260.
52. Graf, S.A. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma / S.A. Graf et al. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 24, № 11. – P. 2323–2328.
53. Greenwell, I.B. Complex karyotype in patients with mantle cell lymphoma predicts inferior survival and poor response to intensive induction therapy / I.B. Greenwell et al. // *Cancer*. – 2018. – Vol. 124, № 11. – P. 2306–2315.
54. Greiner T.C. Mutation and genomic deletion status of ataxia telangiectasia mutated (ATM) and p53 confer specific gene expression profiles in mantle cell lymphoma / T.C. Greiner et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103, № 103. – P. 2352–2357.
55. Halldórsdóttir, A.M. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma / A.M. Halldórsdóttir et al. // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25, № 12. – P. 1904–1908.
56. He, J.X. Association of SOX11 gene expression with clinical features and prognosis of mantle cell lymphoma / J.X. He et al. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2018. – Vol. 22, № 9. – P. 2556–2563.
57. He, Y. RCHOP-14 therapy versus RCHOP-21 therapy for people with aggressive or advanced-stage indolent B-cell non-Hodgkins lymphoma: A systematic review and meta-analysis / Y. He et al. // *Translational Cancer Research*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 2044–2054.

58. Hermine, O. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network / O. Hermine et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10044. – P. 565–575.
59. Hernández L. CDK4 and MDM2 Gene Alterations Mainly Occur in Highly Proliferative and Aggressive Mantle Cell Lymphomas with Wild-type INK4a/ARF Locus / L. Hernández et al. // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 6, № 65. – P. 2199–2206.
60. Hill, H.A. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis / H.A. Hill et al. // *Blood Advances*. – 2020. – Vol. 4, № 13. – P. 2927–2938.
61. Hoang, N.M. Targeting DNMT3A-mediated oxidative phosphorylation to overcome ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma / N.M. Hoang et al. // *Cell Reports Medicine*. – 2024. – № 4 (5). – P. 1–18.
62. Hoster, E. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma / E. Hoster et al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, № 2. – P. 558–565.
63. Hoster, E. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: Results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network / E. Hoster et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 12, № 34. – P. 1386–1394.
64. Iaccarino, I. T(11;14)-positive mantle cell lymphomas lacking cyclin D1 (CCND1) immunostaining because of a CCND1 mutation or exclusive expression of the CCND1b isoform / I. Iaccarino et al. // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103, № 9. – P. 432–435.
65. Inamdar, A.A. An Aggressive Presentation of Mantle Cell Lymphoma With Unique Molecular Features / A.A. Inamdar et al. // *Cureus*. – 2021. – Vol. 8, № 13. – P. 1–10.
66. Inamdar A.A. Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine—diagnosis, biomarkers and therapeutic agents / A.A. Inamdar et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 48692–48731.
67. Ip A. Updates on the Biological Heterogeneity of Mantle Cell Lymphoma / A. Ip et al. // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 1–27.
68. Ip A. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Treatment Evolution of Mantle Cell Lymphoma: Navigating the Different Entities and Biological Heterogeneity of Mantle Cell Lymphoma in 2024 / A. Ip et al. // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2024. – Vol. 24, № 8. – P. 491–505.
69. Jain, A.G. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment / A.G. Jain et al. // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2018. – T. 20, № 12. – P. 85–99.

70. Jain, P. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib / P. Jain et al. // *British Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 183, № 4. – P. 578–587.
71. Jain P. High-Risk Mantle Cell Lymphoma: Definition, Current Challenges, and Management / P. Jain et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020.– Vol. 36, № 38. – P. 4302–4326.
72. Jain, P. Genomic profiles and clinical outcomes of de novo blastoid/pleomorphic MCL are distinct from those of transformed MCL / P. Jain et al. // *Blood Advances*. – 2020. – Vol.4, № 6. – P. 1038–1050.
73. Jain, P. Acalabrutinib with Rituximab As First-Line Therapy for Older Patients with Mantle Cell Lymphoma – a Phase II Clinical Trial / P. Jain et al. // *Blood*. – 2023. – № 1. – P. 3036–3036.
74. Jain, P. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management / P. Jain et al. // *American Journal of Hematology*. – 2019. – Vol. 94, № 6. – P. 710–725.
75. Jain, P. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments / P. Jain et al. // *American Journal of Hematology*. – 2022. – Vol. 97, № 5. – P. 638–656.
76. Jares, P. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma / P. Jares, et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, № 10. – P. 3416–3423.
77. Jerkeman, M. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial / M. Jerkeman et al. // *The Lancet Haematology*. – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 109–116.
78. Jiang, P. Progress in molecular feature of smoldering mantle cell lymphoma / P. Jiang et al. // *Experimental Hematology and Oncology*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 1–14.
79. Kamdar M. Five-year outcomes of the S1106 study of R-hyper-CVAD vs R-bendamustine in transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma / M. Kamdar et al. // *Blood Advances*. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 3132–3135.
80. Karube K. Monoclonal B cell lymphocytosis and «in situ» lymphoma / K. Karube et al. // *Seminars in Cancer Biology*. – 2014. – № 24. – P. 3–14.
81. Khouja, M. Comprehensive genetic analysis by targeted sequencing identifies risk factors and predicts patient outcome in Mantle Cell Lymphoma: results from the EU-MCL network trials / M. Khouja et al. // *Leukemia*. – 2024. – Vol. 38, № 12. – P. 2675–2684.

82. Kluin-Nelemans, H.C. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma /H.C. Kluin-Nelemans et al // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, № 6. – P. 520–531.
83. Koff, J.L. Mutations of ATM Confer a Risk of Inferior Survival in Patients with TP53–wild Type Mantle Cell Lymphoma / J.L. Koff et al. // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, № 1. – P. 3500–3503.
84. Kridel, R. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma / R. Kridel et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, № 9. – P. 1963–1971.
85. Kuè, R. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas / R. Kuè, R. Dalla-Favera // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 40, № 20. – P. 5580–5594.
86. Kumar, A. New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022 / A. Kumar et al. // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2022. – № 42. – P. 614–628.
87. Kumar, A. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first–line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation / A. Kumar et al. // *Blood*. – 2025. – Vol. 145, № 5. – P. 497–507.
88. LaCasce, A.S. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: An analysis from the NCCN NHL Database / A.S. LaCasce et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, № 9. – P. 2093–2099.
89. Lazarian, G. TP53 Mutations Detected by NGS Are a Major Clinical Risk Factor for Stratifying Mantle Cell Lymphoma / G. Lazarian et al. // *American Journal of Hematology*. – 2025. – Vol. 100, № 5. – P. 933–936.
90. Le, K. Mantle cell lymphoma polarizes tumor–associated macrophages into M2–like macrophages, which in turn promote tumorigenesis / K. Le et al. // *Blood Advances*. – 2021. – Vol. 5, № 14. – P. 2863–2878.
91. Lecluse, Y. T(11;14)–positive clones can persist over a long period of time in the peripheral blood of healthy individuals / Y. Lecluse et al. // *Leukemia*. – 2009. – № 6. – P. 1190–1193.
92. Leitch, H.A. Limited–stage mantle–cell lymphoma / H.A. Leitch et al. // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol. 23, № 10. – P. 1555–1561.
93. Lenz, G. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long–term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) / G. Lenz et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 9. – P. 1984–1992.
94. Lenz, G. The role of fludarabine in the treatment of follicular and mantle cell lymphoma / G. Lenz, W. Hiddemann, M. Dreyling // *Cancer*. – 2004. – Vol. 101, № 5. – P. 883–893.

95. . Lew, T.E. Review Treatment approaches for patients with TP53-mutated mantle cell lymphoma / T.E. Lew et al. // *Lancet Haematology*. – 2023. – Vol. 10. P
96. Li, J.Y. Detection of translocation t(11;14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization / J.Y. Li et al. // *American Journal of Pathology*. – 1999. – Vol. 154, № 5. – P. 1449–1452.
97. Li, M.M. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists / M.M. Li et al. // *Journal of Molecular Diagnostics*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 4–23.
98. Linton, K. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma / K. Linton, M. Dreyling // *HemaSphere*. – 2020. – Vol. 4, № 5. – P. 464.
99. Maeder, M.T. Comorbidities in patients with acute coronary syndrome: Rare and negligible in trials but common and crucial in the real world / M.T. Maeder // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, № 4. – P. 268–270.
100. Marrero W.D. Mantle Cell Lymphoma with t(11;22) (q13;q11.2) an indolent clinical variant? / W.D. Marrero et al. // *Leukemia and Lymphoma*. – 2018. – Vol. 59, № 10. – P. 2509–2511.
101. Mathur, R. Targeting Wnt pathway in mantle cell lymphoma–initiating cells / R. Mathur et al. // *Journal of Hematology and Oncology*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P 1 – 12.
102. McLaughlin, N. Central nervous system involvement by mantle cell lymphoma / N. McLaughlin et al. // *Leukemia and Lymphoma*. – 2023. – Vol. 64, № 2. – P. 371–377.
103. Mei, M.G. Long-Term Results of High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma: Effectiveness of Maintenance Rituximab / M.G. Mei et al. // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 23, № 11. – P. 1861–1869.
104. Menendez, P. Quantitative analysis of BCL-2 expression in normal and leukemic human B-cell differentiation / P. Menendez et al. // *Leukemia*. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 491–498.
105. Messina, M. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia chemo-refractoriness / M. Messina et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 15, № 123. – P. 2378–2388.
106. Morabito, F. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma / F. Morabito et al. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 487–494.
107. Nadeu, F. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes / F. Nadeu et al. // *Blood*. – 2020. – Vol. 12, № 136. – P. 1419–1432.

108. Nakhoda S. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma / S. Nakhoda et al. // *British Journal of Haematology*. – 2023. – Vol. 200, № 2. – P. 137–149.
109. Navarro, A. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: New Perspectives and Challenges with Clinical Implications / A. Navarro et al. // *Seminars in Hematology*. – 2011. – Vol. 48, № 3. – P. 155–165.
110. Navarro, A. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features / A. Navarro et al. // *Cancer Research*. – 2012. – Vol. 72, № 20. – P. 5307–5316.
111. Navarro, A. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma / A. Navarro et al. // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 795–807.
112. Obr, A. TP53 Mutation and Complex Karyotype Portends a Dismal Prognosis in Patients With Mantle Cell Lymphoma / A. Obr et al. // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2018. – Vol. 18, № 11. – P. 762–768.
113. Obr, A. A high TP53 mutation burden is a strong predictor of primary refractory mantle cell lymphoma / A. Obr et al. // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 191, № 5. – P. 103–106.
114. Oishi, N. In situ neoplasia in lymph node pathology / N. Oishi, S. Montes–Moreno, A.L. Feldman // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 76–83.
115. O’Leary A.M. Mantle cell lymphoma: from pathogenesis to treatment for 2024 and beyond / A.M. O’Leary et al. // *Panminerva Medica*. – 2025. – Vol. 67, № 2 (67). – P. 59–71.
116. Orchard, J. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease / J. Orchard et al. // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, № 12. – P. 4975–4981.
117. Palomero, J. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma / J. Palomero et al. // *Blood*. – 2014. Vol. 124, № 12. – P. 2235–2247.
118. Palomero, J. SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6 / J. Palomero et al. // *Leukemia*. – 2016. – Vol. 30, № 7. – P. 1580–1599.
119. Peterson, J.F. Characterization of a cryptic IGH/CCND1 rearrangement in a case of mantle cell lymphoma with negative CCND1 FISH studies / J.F. Peterson et al. // *Blood Advances*. – 2019. – Vol. 3, № 8. – P. 1298–1302.

120. Pinyol, M. Deletions and Loss of Expression of P16 INK4a and P21 Waf1 Genes Are Associated With Aggressive Variants of Mantle Cell Lymphomas / M. Pinyol et al. // *Blood*. – 1997. – Vol. 1, № 89. – P. 272–280.
121. Queirós, A.C. Decoding the DNA Methylome of Mantle Cell Lymphoma in the Light of the Entire B Cell Lineage / A.C. Queirós et al. // *Cancer Cell*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 806–821.
122. Quintanilla–Martinez, L. Sequestration of p27Kip1 protein by cyclin D1 in typical and blastic variants of mantle cell lymphoma (MCL): Implications for pathogenesis / L. Quintanilla–Martinez et al. // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, № 8. – P. 3181–3187.
123. Rahal, R. Pharmacological and genomic profiling identifies NF– κ B–targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma / R. Rahal et al. // *Nature Medicine*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 87–92.
124. Richards, S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards et al. // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 405–424.
125. Riedell, P.A. Effect of time to relapse on overall survival in patients with mantle cell lymphoma following autologous haematopoietic cell transplantation / P.A. Riedell et al. // *British Journal of Haematology*. – 2021. – Vol. 195, № 5. – P. 757–763.
126. Robak, T. Bortezomib–Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle–Cell Lymphoma / T. Robak et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 10. – P. 944–953.
127. Robak, T. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR–CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R–CHOP) in transplantation–ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open–label, phase 3 study / T. Robak et al. // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 1449–1458.
128. Robak, T. Mantle cell lymphoma: therapeutic options in transplant–ineligible patients / T. Robak et al. // *Leukemia and Lymphoma*. – 2019. – Vol. 60, № 11. – P. 2622–2634.
129. Rodrigues, J.M. MYC protein is a high–risk factor in mantle cell lymphoma and identifies cases beyond morphology, proliferation and TP53/p53 – a Nordic Lymphoma Group study / J.M. Rodrigues et al. // *Haematologica*. – 2024. – Vol. 109, № 4. – P. 1171–1183.
130. Roerden, M. Impact of mantle cell lymphoma contamination of autologous stem cell grafts on outcome after high–dose chemotherapy / M. Roerden et al. // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 1–10.

131. Romaguera, J.E. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine / J.E. Romaguera et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 28. – P. 7013–7023.
132. Romancik, J.T. Is Limited-Stage Mantle Cell Lymphoma Curable and How Is It Best Managed? / J.T. Romancik, J.B. Cohen // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 849–859.
133. Roufarshbaf, M. Efficacy and safety of ibrutinib in mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis / M. Roufarshbaf et al. // *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – Vol. 30, № 2. – P. 367–378.
134. Ruan, J. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma / J. Ruan et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373, № 19. – P. 1835–1844.
135. Rudelius, M. Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis and survival of mantle cell lymphoma / M. Rudelius et al. // *Blood*. – 2006. – Vol. 108, № 5. – P. 1668–1676.
136. Rummel, M.J. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial / M.J. Rummel et al. // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9873. – P. 1203–1210.
137. Ryan, R.J.H. A B Cell Regulome Links Notch to Downstream Oncogenic Pathways in Small B Cell Lymphomas / R.J.H. Ryan et al. // *Cell Reports*. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 784–797.
138. Saba, N.S. Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF- κ B activation in mantle cell lymphoma Key Points / N.S. Saba et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 128, № 1. – P. 82–92.
139. Sakhdari, A. TP53 mutations are common in mantle cell lymphoma, including the indolent leukemic non-nodal variant / A. Sakhdari et al. // *Annals of Diagnostic Pathology*. – 2019. – № 41. – P. 38–42.
140. Salaverria I. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1 mantle cell lymphoma / I. Salaverria et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 8. – P. 1394–1402.
141. Sarkozy, C. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index / C. Sarkozy et al. // *Genes Chromosomes and Cancer*. – 2014. – Vol. 53, № 1. – P. 106–116.
142. Sarkozy, C. Long-Term Follow-Up of Rituximab Maintenance in Young Patients with Mantle-Cell Lymphoma Included in the LYMA Trial: A LYSA Study / C. Sarkozy et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42, № 7. – P. 769–773.

143. Scheubeck, G. Clinical outcome of Mantle Cell Lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression) / G. Scheubeck et al. // *Leukemia*. – 2023. – Vol. 37, № 9. – P. 1887–1894.
144. Silkenstedt, E. Mantle cell lymphoma – advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches / E. Silkenstedt et al. // *British Journal of Haematology*. – 2021. – Vol. 195, № 2. – P. 162–173.
145. Srinivasan, L. PI3 Kinase Signals BCR-Dependent Mature B Cell Survival / L. Srinivasan et al. // *Cell*. – 2009. – Vol. 139, № 3. – P. 573–586.
146. Stefancikova, L. Loss of the p53 tumor suppressor activity is associated with negative prognosis of mantle cell lymphoma / L. Stefancikova et al. // *International Journal of Oncology*. – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 699–706.
147. Swerdlow, S.H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, № 20. – P. 2375–2390.
148. Tessoulin, B. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial / B. Tessoulin et al. // *Bone Marrow Transplantation*. – 2021. – Vol. 56, № 7. – P. 1700–1709.
149. Tiemann, M. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): A clinicopathological study from the European MCL Network / M. Tiemann et al. // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 131, № 1. – P. 29–38.
150. Todorovic, M. Outcome prediction of advanced mantle cell lymphoma by international prognostic index versus different mantle cell lymphoma indexes: One institution study / M. Todorovic et al. // *Medical Oncology*. – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 2212–2219.
151. Usmani, S.Z. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS study / S.Z. Usmani et al. // *Nature Medicine*. – 2025. – Vol. 4, № 31. – P. 1195–1202.
152. Vegliante, M.C. Plenary Paper SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma / M.C. Vegliante et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 12, № 121. – P. 2175–2185.
153. Villa, D. Time to progression of disease and outcomes with second-line BTK inhibitors in relapsed/refractory mantle cell lymphoma / D. Villa et al. // *Blood Advances*. – 2023. – Vol. 7, № 16. – P. 4576–4585.
154. Visco, C. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous

- transplantation / C. Visco et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 11. – P. 1442–1449.
155. Visco, C. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi / C. Visco et al. // *The Lancet Haematology*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 15–23.
156. Visco, C. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death / C. Visco et al. // *British Journal of Haematology*. – 2019. – Vol. 185, № 5. – P. 940–944.
157. Wang, M.L. MYC rearrangement but not extra MYC copies is an independent prognostic factor in patients with mantle cell lymphoma / M.L. Wang et al. // *Haematologica*. – 2021. – Vol. 106, № 5. – P. 1381–1389.
158. Wang, M.L. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial / M.L. Wang et al. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10121. – P. 659–667.
- 159.
160. Wang, M.L. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. / M.L. Wang et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 3, №41. – P. 555–567.
161. Wang, M.L. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort from TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study / M.L. Wang et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42, № 10. – P. 1146–1157.
162. Wang, M.L. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma / M.L. Wang et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369, № 6. – P. 507–516.
163. Wang, M.L. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma / M.L. Wang et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, № 26. – P. 2482–2494.
164. Wang, M.L. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma / M.L. Wang et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 24. – P. 3988–3997.
165. Wiestner, A. Point mutations and genomic deletions in CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with increased proliferation rate and shorter survival / A. Wiestner et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 11, № 109. – P. 4599–4606.

166. Witzig, T.E. Acalabrutinib for mantle cell lymphoma / T.E. Witzig et al. // *Blood*. – 2019. – Vol. 24, № 133. – P. 2570–2574.
167. Yi, S. Genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets associated with outcomes in mantle cell lymphoma / S. Yi et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 132, № 3. – P. 1–18.
168. Yi, S. High incidence of MYC and BCL2 abnormalities in mantle cell lymphoma, although only MYC abnormality predicts poor survival / S. Yi et al. // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 39, № 6. – P. 42362–42371.
169. Zhang, N. Treatment outcomes for patients with newly diagnosed or relapsed/refractory TP53–mutated mantle cell lymphoma: a systematic review and meta–analysis / N. Zhang et al. // *Clinical Medicine*. – 2025. – № 85. – P. 1–16.