

ХИМИОТЕРАПИЯ ПО ПРОГРАММЕ R-mNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ КАК ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ MUM1-ПОЗИТИВНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ И Фолликулярной ЛИМФОМОЙ ЗВ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА

Габеева Н.Г.^{1*}, Королева Д.А.¹, Смольянинова А.К.¹, Беляева А.В.¹, Татарникова С.А.¹, Гемджян Э.Г.¹, Цыганкова С.В.², Булыгина Е.С.², Расторгуев С.М.², Недолужко А.В.², Нарайкин О.С.², Бидерман Б.В.¹, Судариков А.Б.¹, Обухова Т.Н.¹, Ковригина А.М.¹, Звонков Е.Е.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома постгерминального происхождения (АВС-ДВККЛ) и фолликулярная лимфома ЗВ цитологического типа (ФЛЗВ) отличаются агрессивным течением и резистентностью к химиотерапии (ХТ). Оба заболевания характеризуются активацией генов постгерминальной стадии дифференцировки В-клеток и высокой экспрессией транскрипционного белка MUM1. Леналидомид в комбинации с R-СНОР позволил улучшить результаты лечения больных АВС-ДВККЛ, однако около 40 % остаются резистентными к проводимой терапии.

Цель: оценить эффективность и токсичность программы R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом (R2-mNHL-BFM-90), а также проанализировать возможные причины резистентности к ХТ больных АВС-ДВККЛ и ФЛЗВ.

Больные и методы. В период с октября 2016 по декабрь 2018 г. в исследование были включены 8 больных с MUM1-позитивной ДВККЛ и ФЛЗВ. У всех больных проводили цитогенетическое исследование опухолевых образцов, определялся мутационный статус гена *TP53* методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Больные получали комбинированную ХТ по программе R2-mNHL-BFM-90 с леналидомидом в дозе 25 мг/сут с 1 по 10 день каждого курса. Трём больным в качестве консолидации была проведена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. После окончания ХТ у всех больных была достигнута полная ремиссия заболевания. Рецидив развился у 1 больного с мутацией в гене *TP53*. При сроке наблюдения 11 месяцев (1–23) бессобытийная выживаемость составила 87 %.

Заключение. Программа R2-mNHL-BFM-90 продемонстрировала высокую эффективность и приемлемую токсичность у больных АВС-ДВККЛ и ФЛЗВ. Наличие мутации в гене *TP53* является фактором крайне неблагоприятного прогноза даже при применении интенсивных программ терапии и диктует необходимость разработки альтернативных подходов к лечению.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома ЗВ цитологического типа, MUM1-позитивные лимфомы, мутации в гене *TP53*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Габеева Н.Г., Королева Д.А., Смольянинова А.К., Беляева А.В., Татарникова С.А., Гемджян Э.Г., Цыганкова С.В., Булыгина Е.С., Расторгуев С.М., Недолужко А.В., Нарайкин О.С., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е. Химиотерапия по программе R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом как терапия первой линии у больных MUM1-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой ЗВ цитологического типа. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2):150–164. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164>

CHEMOTHERAPY ACCORDING TO THE R-mNHL-BFM-90 PROTOCOL IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE AS THE FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH MUM1-POSITIVE DIFFUSIVE LARGE B-CELL LYMPHOMA AND FOLLICULAR LYMPHOMA GRADE 3B

Gabeeva N. G.^{1,2}, Koroleva D. A.¹, Smolyaninova A. K.¹, Belyaeva A. V.¹, Tatarnikova C. A.¹, Gemdzhian E. G.¹, Tsygankova S. V.², Bulygina E. S.², Rastorguev S. M.², Nedoluzhko A. V.², Naraikin O. C.², Biderman B. V.¹, Sudarikov A. B.¹, Obukhova T. N.¹, Kovrigina A. M.¹, Zvonkov E. E.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²National Research Center «Kurchatov institute», 123182, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Diffuse large B-cell lymphoma of postgerminal origin (ABC-DLBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B) are characterised by an aggressive course and resistance to chemotherapy (CT). Both diseases are characterised by the activation of genes of the post-terminal stage of B-cell differentiation and high expression of the MUM1 transcriptional protein. Lenalidomide in combination with R-CHOP improved the results of treatment in patients with ABC-DLBCL; however, about 40 % of them remain resistant to the therapy.

Aim. The aim of the study was to evaluate the efficacy and toxicity of the R-mNHL-BFM-90 protocol with lenalidomide (R2-mNHL-BFM-90), as well as to analyse possible causes of CT resistance in patients with ABC-DLBCL and FL3B.

Patients and methods. Over the period from October 2016 to December 2018, 8 patients with MUM1-positive DLBCL and FL3B were included in the research. All patients underwent a cytogenetic study of tumour samples. A mutational status of the *TP53* gene was determined by Sanger sequencing.

Results. Patients received combination chemotherapy according to the R2-mNHL-BFM-90 protocol with lenalidomide at a dose of 25 mg/day, from the 1st to the 10th day of each course. Autologous hematopoietic stem cell transplantation was performed as a consolidation in three patients. After the end of the chemotherapy, a complete remission of the disease was achieved in all patients. Relapse developed in 1 patient with a mutation in the *TP53* gene. With a median follow-up period of 11 months (1–23), event-free survival was 87 %.

Conclusions. The R2-mNHL-BFM-90 protocol has demonstrated a high efficacy and acceptable toxicity in patients with ABC-DLBCL and FL3B. The presence of a mutation in the *TP53* gene is established to be an extremely unfavourable prognostic factor even provided intensive treatment protocols, thus requiring the development of alternative approaches to the management of such patients.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, cytological type 3B follicular lymphoma, MUM-positive lymphomas, *TP53* gene mutation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Smolyaninova A.K., Belyaeva A.V., Tatarnikova C.A., Gemdzhian E.G., Tsygankova S.V., Bulygina E.S., Rastorguev S.M., Nedoluzhko A.V., Naraikin O.C., Biderman B.V., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Kovrigina A.M., Zvonkov E.E. Chemotherapy according to the R-mNHL-BFM-90 protocol in combination with lenalidomide as the first line therapy in patients with MUM1-positive diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3B. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(2):150–164 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164>

Введение

В 2000 г. А.А. Alizadeh и соавт. [1] объяснили одну из главных причин гетерогенности ответа диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) на стандартную химиотерапию (ХТ) по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, доксорубин). Выделенные 2 молекулярных подтипа ДВККЛ герминального (GCB-ДВККЛ) и постгерминального происхождения (ABC-ДВККЛ) радикально отличались по показателям беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) [2]. В 2012 г. С. Visco и соавт. [3], проведя ретроспективный анализ результатов лечения 475 больных ДВККЛ, показали неэффективность ХТ по схемам СНОР/R-СНОР у 40 % больных ДВККЛ. Кроме того, в зависимости от группы риска по международному прогностическому индексу (IPI) [4] и выявленных молекулярных подтипов, у больных GCB-ДВККЛ низкой группы риска (0–1 балл) 5-летняя БПВ составила 86 % против 28 % у больных ABC-ДВККЛ из группы высокого риска (4–5 баллов). Авторы [3] заключили, что включение ритуксимаба в схему СНОР увеличивает БСВ и ОВ только на 10–15 % в общей группе больных ДВККЛ, при еще меньшем эффекте в группах высокого риска.

Повышение эффективности терапии больных ABC-ДВККЛ в группе высокого риска — основная цель большинства исследований, посвященных терапии ДВККЛ. Интенсификация ХТ (R-СНОР, R-СНОР-14, R-DA-EPOCH, NHL-BFM-90, mega-R-СНОР+/-трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)), а также интеграция новых таргетных препаратов в схему R-СНОР (эверолимус, бортезомиб, обинутузумаб, ибрутиниб) не повысили эффективность лечения больных ABC-ДВККЛ из группы высокого риска [5–8]. Поэтому поиск эффективной терапии был продолжен.

В ряде работ показана высокая эффективность применения монотерапии леналидомидом у больных с рецидивом и прогрессией ABC-ДВККЛ [9, 10], а также в качестве первой линии в сочетании с ХТ по схеме R-СНОР [11–15].

Проведенные в дальнейшем молекулярно-генетические исследования [16, 17] позволили объяснить такое «селективное» действие леналидомидом на опухолевые клетки ABC-ДВККЛ, в отличие от GCB-ДВККЛ. Было установлено, что активация сигнального пути В-клеточного рецептора и в последующем транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) приводит к стойкой экспрессии белка MUM1 (multiple myeloma 1), который является ведущим медиатором передачи активационных сигналов на поздних этапах постгерминальной дифференцировки В-лимфоцитов ABC-ДВККЛ. Леналидомид является не только иммуномодулирующим

препаратом. Он оказывает ингибирующее действие на экспрессию транскрипционного фактора MUM1, реализуя свое цитостатическое действие в В-клетках ABC-ДВККЛ [18]. Непосредственный механизм противоопухолевого воздействия леналидомидом основан на его способности связываться с цереблосомным белком E3 убиквитин лигазного комплекса. В результате запускается механизм активной убиквитинации и протеосомной деградации транскрипционных факторов IKZF1/3 (непосредственных активаторов экспрессии MUM1) [19].

Подобно ДВККЛ, фолликулярная лимфома 3В цитологического типа (ФЛ3В) характеризуется значительной гетерогенностью клинических и морфологических проявлений при схожем с ABC-ДВККЛ иммунофенотипе и профиле экспрессии генов. При отсутствии транслокации t(14;18) и негативности по CD10 для ФЛ3В характерна высокая экспрессия MUM1 [20, 21]. По сравнению с другими цитологическими типами ФЛ прогноз при ФЛ3В хуже, а 5-летняя ОВ не превышает 45 % даже при применении антрациклинсодержащих курсов ХТ [22, 23]. С целью повышения эффективности терапии ФЛ3В, а также учитывая схожесть с ABC-ДВККЛ в экспрессии белка MUM1, обоснованно включение в схемы ХТ леналидомидом.

Опубликованное описание успешного излечения больного ABC-ДВККЛ из группы высокого риска с применением комбинированной ХТ по программе R2-mNHL-BFM-90, что дает основания для интенсификации «базовой» ХТ [24]. Это подтверждается исследованием J. Godfrey и соавт. [25], в котором была показана высокая эффективность интенсифицированной ХТ по схеме R-DA-EPOCH с леналидомидом (R2-DA-EPOCH) у больных double-expressor lymphoma, которая была представлена преимущественно ABC-ДВККЛ. Все 10 больных, получивших терапию, достигли полной ремиссии при медиане наблюдения 24 месяца [25].

В течение длительного времени в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для лечения агрессивных лимфом была адаптирована педиатрическая программа R-mNHL-BFM-90. Это позволило улучшить результаты лечения в общей группе, однако большинство неудач в терапии были связаны с ABC-подтипом ДВККЛ в группе высокого риска и ФЛ3В [26–28]. В настоящей статье представлены первые результаты применения интенсивной программы R2-mNHL-BFM-90 в лечении больных с ABC-ДВККЛ и ФЛ3В из группы высокого риска.

Цель работы — оценить эффективность и токсичность программы R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом (R2-mNHL-BFM-90), а также проанализировать возможные причины резистентности к химиотерапии больных ABC-ДВККЛ и ФЛ3В.

Больные и методы

В протокол были включены все больные в возрасте от 18 до 70 лет с впервые установленным, по данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов опухоли, диагнозом ABC-ДВККЛ (non-GCB-ДВККЛ — в иммуногистохимическом определении) и ФЛЗВ цитологического типа, согласно критериям классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [29], из группы промежуточно-высокого и высокого риска по IPI [4]. Не включались больные с лимфатической опухолью в анамнезе, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, а также с тяжелой сопутствующей патологией, препятствующей проведению интенсивной ХТ. Помимо протокола обследования, принятого в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ [30], определяли стадию по Ann Arbor и группы риска по IPI [30], перед началом ХТ проводили позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с компьютерной томографией (КТ) (ПЭТ/КТ), выполняли диагностическую люмбальную пункцию, трепанобиопсию с определением В-клеточной клональности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в костном мозге [30]. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием антител к CD5, CD20, CD23, CD10, BCL2, BCL6, MUM1, Ki-67. Принадлежность к иммуногистохимическому варианту non-GCB-ДВККЛ определялась по алгоритму С. Hans [31].

Всем больным выполнялось стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence in situ hybridization — FISH) на интерфазных ядрах для выявления транслокаций с вовлечением локусов генов *c-Myc/8q24*, *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27* и делеции локуса гена *TP53/17p13*. Анализ мутаций в 1(2)-11 экзонах гена *TP53* проводили в НИЦ «Курчатовский институт» (ДНК из периферической крови и костного мозга выделяли с использованием наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit; ДНК из тканей выделяли с помощью обработки протеиназой К при 50° в течение 16–20 часов с последующей очисткой смесью фенолхлороформа; ДНК из парафиновых блоков выделяли с использованием набора Extract DNA FFPE; выравнивание и анализ полученных последовательностей проводили с использованием программы BioEdit v.3) и в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ по протоколам IARC (International Agency for Research on Cancer); ПЦР-продукты секвенировали с использованием набора Big Dye Terminator v1.1 (ThermoFisher Scientific, США) на автоматическом анализаторе нуклеиновых кислот «Нанофор 05»; полученные последовательности анализировали на наличие мутаций в онлайн-программе GLASS; вероятную патогенность проверяли в онлайн базах данных мутаций гена IARC, SESHAT и COSMIC) [32–35]. В НИЦ «Курчатовский институт» одному больному было выполнено полно-

экзомное секвенирование на приборе NovaSeq 6000 по 150 нуклеотидов с каждого конца фрагмента. Далее полученные нуклеотидные чтения были картированы на геном человека GRCh38 из базы данных Ensembl с помощью программного пакета bowtie2, функциональный анализ значимости выявленных однонуклеотидных полиморфизмов был проведен с помощью программ SIFT и PolyPhen-2.

Все больные подписали информированное согласие перед проведением ХТ.

Протокол лечения включал проведение терапии блоками по программе R2-mNHL-BFM-90 (4–6 курсов, блоки А, В) [24]. Больные получали леналидомид в дозе 25 мг ежедневно с 1 по 10 день каждого цикла. Сопроводительная терапия проводилась согласно протоколам, принятым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при проведении интенсивной и высокодозной ХТ лимфатических опухолей [30].

Оценку эффективности терапии проводили с применением лабораторных и инструментальных исследований, ПЭТ/КТ, трепанобиопсии и определением В-клеточной клональности методом ПЦР в костном мозге.

Статистический анализ данных проведен с использованием методов описательной статистики и анализа выживаемости (по методу Каплана — Мейера). Для бессобытийной выживаемости событием являлось развитие рецидива, прогрессии или смерти от любой причины, время отсчитывалось от начала ХТ. Для расчетов использовались статистические программы StatView 4 и SAS 9.4.

Результаты

Терапия по протоколу R2-mNHL-BFM-90 была проведена у 8 больных. Диагноз non-GCB-ДВККЛ был установлен у 3 больных, ФЛЗВ цитологического типа — у 5 больных. Средний возраст больных составил 52 года (от 36 до 69 лет). У всех больных определялась 3–4-я стадии заболевания по Ann Arbor (массивные конгломераты внутри- и забрюшинных лимфатических узлов, спленомегалия — 4 больных), экстранодальные очаги поражения (кости, мягкие ткани, миндалины, надпочечники, поджелудочная железа — 4 больных). Поражение костного мозга было выявлено у 1 больного. Повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более чем в 2 раза от нормы (от 700 до 3700 ед/л при нормальных значениях 208–378 ед/л) отмечалось у всех 8 больных. Ни у одного больного по результатам исследования ликвора до начала лечения не выявлены патологические изменения клеточного состава. В соответствии с International Prognostic Index (IPI) [36] все больные относились к промежуточно-высокой и высокой группе риска (табл. 1).

В соответствии с алгоритмом С. Hans и соавт. [31], у всех больных ДВККЛ определялся иммунофенотип

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

№	Пол/ возраст Sex/ age	Диагноз Diagnosis	Объем поражения Lesion volume	ЛДГ ме/л LDH me/L	Костный мозг Bone marrow	Стадия Stage	IPI	Ki-67
1	М. 47	ДВККЛ, non-GCB DLBCL, non-GCB	Гепатоспленомегалия, bulky забрюшинных и внутрибрюшных лимфоузлов Hepatosplenomegaly, bulky retroperitoneal and intraperitoneal lymph nodes	3700	+	IV	4	95 %
2	М. 55	ДВККЛ, non-GCB DLBCL, non-GCB	Конгломераты всех групп лимфоузлов, мягкие ткани и миндалина слева Conglomerates of all groups of lymph nodes, soft tissues and tonsil on the left	700	-	IV	3	90 %
3	Ж. 69 F. 69	ФЛ ЗВ / ДВККЛ FL3V / DLBCL	bulky забрюшинных лимфоузлов, спленомегалия bulky retroperitoneal lymph nodes, splenomegaly	1400	-	IV	3	70 %
4	М. 65	ФЛ ЗВ / ДВККЛ FL 3V / DLBCL	Конгломераты лимфоузлов, спленомегалия Conglomerates of lymph nodes, splenomegaly	1500	-	IV	4	80 %
5	Ж. 38 F. 38	ФЛ ЗВ / ДВККЛ FL 3V / DLBCL	Конгломераты лимфоузлов, миндалины, мягкие ткани Conglomerates of lymph nodes, tonsils, soft tissues	850	-	IV	3	70 %
6	М. 52	ФЛ ЗВ FL 3V	Конгломераты лимфоузлов, спленомегалия, кости Conglomerates of lymph nodes, splenomegaly	1407	-	IV	3	60 %
7	М. 36	ДВККЛ, non-GCB DLBCL, non-GCB	Конгломерат забрюшинных лимфоузлов, надпочечники, поджелудочная железа Conglomerate of retroperitoneal lymph nodes, adrenal glands, pancreas	900	-	III	3	80 %
8	Ж. 53 F. 53	ФЛ ЗВ FL 3V	Конгломераты всех групп лимфоузлов Conglomerates of all groups of lymph nodes	1000	-	III	3	80 %

Примечание: ДБККЛ, non-GCB — диффузная В-крупноклеточная лимфома, негерминальный вариант, ФЛ — фолликулярная лимфома, IPI — международный прогностический индекс, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. DLBCL, non-GCB diffuse large B-cell lymphoma, non-germinal variant, FL-follicular lymphoma, IPI — international prognostic index, LDH — lactate dehydrogenase.

В-клеток постгерминального этапа дифференцировки (non-GCB-ДВККЛ). У 3 из 5 больных ФЛЗВ имелись признаки трансформации в ДВККЛ. У всех больных определялась мономорфная ядерная экспрессия белка MUM1 при отсутствии CD10. В 7 из 8 случаев опухолевые клетки были позитивны к BCL6. Экспрессия белка с-Мус определялась у 3 больных, у всех не выше 30 %. Маркер пролиферативной активности Ki67 составлял от 60 до 95 % опухолевых клеток.

СЦИ и/или FISH были проведены всем больным на клеточном субстрате и отпечатках опухолевых образцов. СЦИ исходно было выполнено 5 больным, из них комплексный кариотип с множественными хромосомными поломками был обнаружен у одного. При FISH исследовании у 5 больных выявлялись поломки в локусе гена *BCL6/3q27* (делеции, трисомии, дупликации), гена *BCL2/18q21* (трисомии, дупликации), у 1 были выявлены дополнительные сигналы от гена *c-Myc/8q24*. Делеция 17p13 была обнаружена у 2 больных.

Патогенная мутация в гене *TP53* в 7 экзоне, приводящая к замене аргинина в 249 позиции на серин (C.747G>T, p.Arg249Ser), была обнаружена только у одного больного (табл. 2).

Оценку токсичности терапии проводили по шкале токсичности National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) [37]. При проведении лечения гематологическая токсичность III/IV степени наблюдалась у всех 8 больных. Однако время восстановления количества лейкоцитов крови после блока В составило не более 2 дней, после блока А максимальная продолжительность нейтропении составила 15 дней. Продолжительность тромбоцитопении составила от 0 до 6 дней после блока А и от 5 до 12 дней — после блока В.

Тяжелые инфекционные осложнения развились у 2 больных. У одного больного (№ 2) развилась тяжелая плевропневмония. У больной 69 лет (№ 3) после 4 курса (блок А) в период миелотоксического агранулоцитоза развился сепсис смешанной этиологии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*) и двусторонняя мультифокальная пневмония.

Всем больным для оценки эффективности терапии проводилось ПЭТ/КТ исследование. До начала терапии средний показатель SUVmax (стандартизированный уровень захвата) составил 16 (от 12 до 30). Промежуточная ПЭТ/КТ выполнена 5 больным после 2 блоков: средний SUVmax составил 2,5 (от 1,48 до 3,1).

Таблица 2. Данные СЦИ и FISH исследований биоптатов опухолевой ткани
Table 2. Data from SCA and FISH studies of tumour tissue biopsy

№	СЦИ SCA	FISH				mut TP53
		BCL6/3q27	BCL2/18q21	cMYC/8q24	TP53/17p13	
1	Нормальный кариотип <i>Normal karyotype</i>	-	трисомия? дупликация? <i>trisomy? duplication?</i>	-	Делеция Deletion	-
2	Нормальный кариотип <i>Normal karyotype</i>	Транслокация <i>translocation</i>	трисомия? дупликация? <i>trisomy? duplication?</i>	-	-	+
3	Клон с дериватом хр 1 и маркерными хромосомами <i>Clone with chr 1 derivative and marker chromosomes</i>	Транслокация <i>Translocation</i>	трисомия? дупликация? <i>trisomy? duplication?</i>	трисомия? дупликация? <i>trisomy? duplication?</i>	-	-
4	н/д <i>n/d</i>	Транслокация <i>Translocation</i>	-	-	Делеция <i>Deletion</i>	-
5	н/д <i>n/d</i>	-	-	-	-	-
6	н/д <i>n/d</i>	Делеция / транслокация теломерной части? <i>Deletion / translocation of the telomeric part?</i>	-	-	-	-
7	Нормальный кариотип <i>Normal karyotype</i>	-	-	-	н/д <i>n/d</i>	-
8	48,XX,del(2)(q21),+3,-6, add(7)(p21),-10, der(14), der(18), der(18), +3mar[6]/ 46, XX[14] Комплексный кариотип: делеция длинного плеча хр 2 и трисомия хр 3, моносомия хр 6 и 10, дериваты хр 7, 14, 18 и маркерные хромосомы <i>Complex karyotype: deletion of the chr 2 long arm and chr 3 trisomy, chr 6 and 10 monosomy, chr 7,14,18 derivatives and marker chromosomes</i>	трисомия? дупликация? <i>trisomy? duplication?</i>	полисомия? дупликация? <i>polysomy? duplication?</i>	-	-	-

Примечание: СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование, FISH — флуоресцентная гибридизация in situ, н/д — нет данных.
 Note. SCA — Standard Assay, FISH — fluorescent in situ hybridization, n/d — no data.

По окончании лечения средний SUV_{max} составил 1,78 (от 1,0 до 2,6).

Все больные завершили терапию по протоколу R2-mNHL-BFM-90. Шесть больных получили 4 блока, один больной — 6 блоков. У 1 больного в связи с наличием биохимических признаков почечной недостаточности (повышение сывороточных концентраций креатинина до 0,247 ммоль/л и мочевины до 14 ммоль/л) из программы ХТ был исключен метотрексат. Одной больной в связи с тяжелой переносимостью ХТ (энтеропатия, динамическая кишечная непроходимость) и достижением полной ремиссии после 2 блоков было проведено 2 курса R-ЕРОСН с леналидомидом.

Троим из 8 больных (все в возрасте до 55 лет) с консолидирующей целью была проведена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В результате проведенной терапии у всех 8 больных была достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания, подтвержденная ПЭТ/КТ (табл. 3).

У одного больного (№ 2) через 2 месяца после завершения лечения развился рецидив. Несмотря на проведение противорецидивной ХТ, больной умер в результате прогрессии заболевания.

Учитывая единственную неудачу в лечении, был проведен кариологический и молекулярно-генетический анализ образцов опухоли до лечения и в момент развития рецидива. При СЦИ клеток биоптата лимфоузла, взятого до лечения, не было выявлено хромосомных aberrаций. Только методом FISH в 30 % ядер определялась транслокация с вовлечением локуса гена *BCL6/3q27* и дополнительный сигнал от локуса гена *BCL2/18q21*. Делеция *TP53/17p13* и моносомия 17 не выявлялись. Во время рецидива при СЦИ был выявлен клон с множеством субклонов, комплексными нарушениями кариотипа (>20), включая дериваты хромосом 3, 14, 17, дицентрическими и маркерными хромосомами. Методом FISH выявлены транслокации с вовлечением локусов генов *BCL6/3q27*, *IGH/14q32*, два

Таблица 3. Результаты лечения 8 больных
Table 3. Results of treatment of 8 patients

№	TP53	Индукция R2-mNHL-BFM-90 <i>R2-mNHL-BFM-90 induction</i>	Консолидация ауто-ТГСК <i>Auto-HSCT consolidation</i>	Результат, мес. <i>Result, months</i>
1	WT	ВАВАВА	+	ПР +23 <i>CR +23</i>
2	mut TP53	АВАВ	+	Рецидив 2 (умер) <i>Relapse 2 (died)</i>
3	WT	ВАВА		ПР +19 <i>CR +19</i>
4	WT	ВАВА		ПР +16 <i>CR +16</i>
5	WT	ВАВА	+	ПР +13 <i>CR +13</i>
6	WT	ВАВА		ПР +9 <i>CR +9</i>
7	WT	ВАВА		ПР +2 <i>CR +2</i>
8	WT	ВА+2ЕРОСН		ПР +1 <i>CR +1</i>

Примечание: ПР — полная ремиссия.

Note. CR — Complete remission.

дополнительных сигнала от локусов гена *IGH/14q32*, дополнительный сигнал от локуса гена *BCL2/18q21* и делеция *TP53/17p13*.

Методом секвенирования по Сэнгеру была выявлена патогенная мутация в 7-м экзоне гена *TP53*. При ретроспективной оценке материала, взятого до лечения, также была выявлена мутация в 7-м экзоне гена *TP53*. В ходе дальнейшего исследования опухолевого образца данного больного методом полноэкзомного секвенирования дополнительно были выявлены множественные мутации в генах *MLL/KMT2A*, *ATM* и *CXCR5*. У остальных 7 больных, у которых сохраняется ремиссия заболевания, мутации в гене *TP53* выявлены не были. При среднем сроке наблюдения 11 месяцев (1–23) БСВ составила 87 % (рис. 1).

Обсуждение

В литературе нет информации относительно комбинации интенсивной ХТ и леналидомидом у больных АВС-ДВККЛ и ФЛЗВ. В настоящей работе впервые была оценена эффективность подобной комбинации. Смертность, связанная с лечением, равна нулю, при максимальном возрасте больных 69 лет. У 7 из 8 больных достигнута ПР заболевания. Пока небольшие сроки наблюдения и число больных недостаточны для окончательных выводов, но, учитывая прогностически неблагоприятную группу включенных в исследование больных, получение 87 % ПР дает основание для продолжения этого исследования.

Высокая экспрессия белка MUM1 при АВС-ДВККЛ и ФЛЗВ, вероятнее всего, является «ахиллесовой пятой» для реализации таргетного воздействия леналидомидом. При анализе данных литературы из многочисленных

таргетных препаратов именно леналидомид оказался наиболее успешно интегрирован в схему R-СНОР у больных АВС-ДВККЛ. По данным G.S. Nowakowski и соавт. [13], применение леналидомидом в комбинации с R-СНОР (R2-СНОР) в первой линии терапии поп-ГСВ-ДВККЛ позволило улучшить показатели 2-летней БПВ и ОВ по сравнению с больными, получившими лечение по программе R-СНОР (60 против 28 %, 83 против 46 % соответственно) и даже нивелировать разницу в ОВ в группах ГСВ-ДВККЛ и поп-ГСВ-ДВККЛ. А. Castellino и соавт. [15] опубликовали отдаленные результаты, доказывающие преимущества программы R2-СНОР, где в группе больных поп-ГСВ-ДВККЛ 5-летняя БПВ и ОВ составили 64,5 и 74,1 %. В анализируемой группе у 88 % была диагностирована III–IV стадии заболевания, у 56 % ИРП составил 4–5 баллов. Несмотря на пожилой возраст большинства больных (49 % больных были старше 70 лет), профиль гематологической и негематологической токсичности не отличался от таковых на программе R-СНОР. Таким образом, интеграция леналидомидом в схему R-СНОР позволила нивелировать негативное влияние поп-ГСВ подтипа ДВККЛ на прогноз. Однако, несмотря на полученное преимущество, от 20 до 30 % больных АВС-ДВККЛ остались резистентны к ХТ по схеме R2-СНОР [13].

Поэтому представляется рациональным не только применить леналидомид в первой линии терапии больных АВС-ДВККЛ, но и интенсифицировать ХТ. Была применена модифицированная программа R-mNHL-BFM-90, ввиду длительного и успешного опыта ее применения в терапии агрессивных лимфом [26, 27]. В отличие от схемы R-СНОР в данной про-

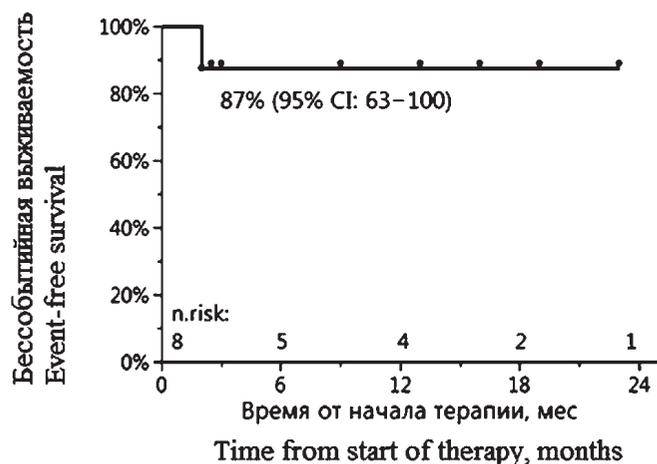


Рисунок 1. Бессобытийная выживаемость больных ДВККЛ, получивших лечение по программе R2-m-NHL-BFM-90: одностольная бессобытийная выживаемость составила 87 % (95 % ДИ: 63–100) при медиане наблюдения 11 мес. (1–23)

Figure 1. Event-free survival rates in DLBCL patients having received treatment according to R2-m-NHL-BFM-90 protocol: the one-year event-free survival was 87 % (95 % CI: 63–100) with a follow-up median of 11 months (1–23).

грамме применяется принцип многокомпонентной блоковой терапии с применением сразу нескольких препаратов, различающихся по механизму действия (этопозид, цитарабин, метотрексат) (табл. 4). Влияние на разные фазы клеточного цикла и фракционированный режим введения позволяют достичь максимально быстрой эрадикации опухолевого клона при лимфомах с высокой митотической активностью. В исследование были также включены больные ФЛЗВ цитологического типа в связи со схожестью иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик с АВС-ДВККЛ [38]. По профилю экспрессии генов, подобно АВС-ДВККЛ, для ФЛЗВ также характерна активация генов сигнального пути NF- κ B [39]. ФЛЗВ, хотя и занимает «промежуточное» положение между ФЛ и ДВККЛ, клинически обычно имеет агрессивное течение. Даже несмотря на применение более агрессивных курсов ХТ, 5-летняя ОВ больных ФЛЗВ неудовлетворительна и не превышает 45 % [40]. Поэтому для лечения ФЛЗВ было бы рационально руководствоваться принципами лечения АВС-ДВККЛ.

В исследовании все больные относились к группе промежуточно-высокого или высокого риска по IPI: III–IV стадии, повышение активности сывороточной ЛДГ, ECOG > 2 [41], наличие экстранодальных очагов поражения. У всех выявлялась экспрессия MUM1 и отсутствие CD10, высокий индекс пролиферативной активности Ki67 (до 95 %). В отличие от ФЛ 1–2 цитологического типа, при которой частота поражения костного мозга составляет почти 90 %, ни у одного из больных ФЛЗВ, включенных в исследование, поражение костного мозга выявлено не было (клиническая особенность, также характерная для ДВККЛ) [42].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные о миелотоксическом воздействии леналидомида, гематологическая токсичность у больных при выполнении данного протокола была приемлемой: максимальное время вос-

становления нейтрофилов после блока В составило всего 2 дня, после блока А — 5 дней. Только у 69-летней больной после 4 курса развился миелотоксический агранулоцитоз продолжительностью 15 дней.

В результате проведенной терапии у всех больных удалось достичь ремиссии заболевания. Только у одного больного развился ранний рецидив, несмотря на то что в качестве консолидации ему была проведена ауто-ТГСК. В поисках возможных факторов прогноза такого резистентного течения заболевания были проанализированы клинико-лабораторные данные, полученные при первичном обследовании. Однако ни по одному из учитываемых параметров (распространенность, локализация, симптомы опухолевой интоксикации, хромосомные поломки) различий по сравнению с другими больными выявлено не было. Единственным фактором неблагоприятного прогноза, выявленным только у данного больного, была мутация в гене *TP53*. Вероятнее всего, клональная эволюция опухоли, с появлением нескольких субклонов, на фоне интенсивного цитостатического воздействия произошла именно при «выключенной» функции белка p53.

В. Шарцу и соавт. [43] в результате полногеномного секвенирования опухолевых образцов 304 больных ДВККЛ выделили в отдельный молекулярный кластер (С2) случаи с биаллельной мутацией в гене *TP53*. Вне зависимости от молекулярного подтипа эти случаи часто сочетались с делецией 17p, генетической нестабильностью и крайне неблагоприятным прогнозом.

При ДВККЛ мутации в гене *TP53* выявляются примерно в четверти случаев, являясь мощным негативным фактором прогноза у больных как GCB-, так и АВС-ДВККЛ [44–49]. Однако при АВС-ДВККЛ они встречаются чаще [50]. Анализ, проведенный среди 506 больных ДВККЛ в MD Anderson Cancer Center [46], показал статистически достоверное снижение ОВ и БРВ ($p = 0,0005$ и $p = 0,0004$) при наличии мутаций

Таблица 4. Схема протокола R2-mNHL-BFM-90
Table 4. Scheme of the R2-mNHL-BFM-90 protocol

Препараты Preparations	Дозы Doses	Дни Days
Предфаза Prephase		
Циклофосфамид Cyclophosphamide	200 мг/м² в/в капельно 200 mg/m ² IV infusion	1–4
Дексаметазон Dexamethasone	10 мг/м² в/в капельно 10 mg/m ² IV infusion	1–5
Блок R2-A Block R2-A		
Леналидомид Lenalidomide	25 мг ежедневно энтерально 25 mg daily enteral	1–10
Ифосфамид Ifosfamide	800 мг/м² в/в капельно 800 mg/m ² IV infusion	1–5
Метотрексат Methotrexate	1000 мг/м² в/в капельно в течение 12 часов 1000 mg/m ² IV infusion for 12 hours	1
Винкристин Vincristine	2 мг в/в струйно 2 mg IV bolus	1
Доксорубицин Doxorubicin	50 мг/м² в/в капельно 50 mg/m ² IV infusion	3
Цитарабин Cytarabine	150 мг/м² в/в капельно 2 раза в сутки 150 mg/m ² IV infusion 2 times a day	4–5
Этопозид Etoposide	120 мг/м² в/в капельно 120 mg/m ² IV infusion	4–5
Дексаметазон Dexamethasone	10 мг/м² в/в капельно 10 mg/m ² IV infusion	1–5
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м² в/в капельно за 6 часов 375 mg/m ² IV infusion in 6 hours	0
Блок R2-B Block R2-B		
Леналидомид Lenalidomide	25 мг ежедневно энтерально 25 mg daily enteral	1–10
Циклофосфамид Cyclophosphamide	200 мг/м² в/в капельно 200 mg/m ² IV infusion	1–5
Метотрексат Methotrexate	1000 мг/м² в/в капельно в течение 12 часов 1000 mg/m ² IV infusion for 12 hours	1
Винкристин Vincristine	2 мг в/в струйно 2 mg IV bolus	1
Доксорубицин Doxorubicin	25 мг/м² в/в капельно 25 mg/m ² IV infusion	4–5
Дексаметазон Dexamethasone	10 мг/м² в/в капельно 10 mg/m ² IV infusion	1–5
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м² в/в капельно за 6 часов 375 mg/m ² IV infusion in 6 hours	0

в гене *TP53*. Однако важно отметить, что все исследования касались больных, которые получали терапию по программе R-СНОР. Данные о прогностическом влиянии мутаций в гене *TP53* на результаты интенсивной ХТ в комбинации с леналидомидом в мировой литературе отсутствуют.

Таким образом, полученные положительные результаты дают основания для продолжения работы, увеличения числа больных, сроков наблюдения, а также лабораторных

данных по детекции мутаций в гене *TP53*. В перспективе рационально проведение рандомизированного исследования в группах больных с леналидомидом и без. Для больных ДВККЛ и ФЛЗВ с ранней идентификацией мутаций в гене *TP53*, а также в случае резистентности к ХТ по программе R2-mNHL-BFM-90, необходимо рассмотреть возможность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток или продолжить поиск других альтернативных схем ХТ.

Литература

1. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403: 503–11. PMID: 10676951
2. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C., et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1937–47. PMID: 12075054
3. Visco C., Yan Li, Xu-Monette Z.Y., et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia*. 2012; 26(9): 2103–13. DOI: 10.1038/leu.2012.83
4. Shipp M.A., Harrington D.P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's Lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
5. Leonard J.P., Kolibaba K.S., Reeves J.A., et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3538–46. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.2784
6. Vitolo U., Trněný M., Belada D., et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Results from an Open-Label, Randomized Phase 3 Study (GOYA). *Blood*. 2016; 128: 470.
7. Vitolo U., Trněný M., Belada D., et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402
8. Younes A., Sehn L.H., Johnson P., et al. A Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (RCHOP) in Patients with Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *ASH*. 2018; 784.
9. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W., et al. Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is It a Valid Treatment Option? *Oncologist*. 2016; 21(9): 1107–12. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0103
10. Hernandez-Ilizaliturri F.J., Deeb G., Zinzani P.L., et al. Higher Response to Lenalidomide in Relapsed/ Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Nongerminal Center B-Cell-Like Than in Germinal Center B-Cell-Like Phenotype. *Cancer*. 2011; 117(22): 5058–66. DOI: 10.1002/cncr.26135
11. Thieblemont C., Tilly H., Gomes de Silva M., et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2017; 35(22): 2473–81. DOI: 10.1200/JCO.2017.76984
12. Vitolo U., Chiappella A., Franceschetti S., et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7): 730–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70191-3
13. Nowakowski G.S., LaPlant B., Macon W.R., et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 251–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5714
14. Nowakowski G.S., Chiappella A., Witzig T.E., et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol*. 2016; 12(13): 1553–63. DOI: 10.2217/fo-2016-0130

References

1. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403: 503–11. PMID: 10676951
2. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C., et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1937–47. PMID: 12075054
3. Visco C., Yan Li, Xu-Monette Z.Y., et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia*. 2012; 26(9): 2103–13. DOI: 10.1038/leu.2012.83
4. Shipp M.A., Harrington D.P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's Lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
5. Leonard J.P., Kolibaba K.S., Reeves J.A., et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3538–46. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.2784
6. Vitolo U., Trněný M., Belada D., et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Results from an Open-Label, Randomized Phase 3 Study (GOYA). *Blood*. 2016; 128: 470.
7. Vitolo U., Trněný M., Belada D., et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402
8. Younes A., Sehn L.H., Johnson P., et al. A Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (RCHOP) in Patients with Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (GCB) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *ASH*. 2018; 784.
9. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W., et al. Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is It a Valid Treatment Option? *Oncologist*. 2016; 21(9): 1107–12. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0103
10. Hernandez-Ilizaliturri F.J., Deeb G., Zinzani P.L., et al. Higher Response to Lenalidomide in Relapsed/ Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Nongerminal Center B-Cell-Like Than in Germinal Center B-Cell-Like Phenotype. *Cancer*. 2011; 117(22): 5058–66. DOI: 10.1002/cncr.26135
11. Thieblemont C., Tilly H., Gomes de Silva M., et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2017; 35(22): 2473–81. DOI: 10.1200/JCO.2017.76984
12. Vitolo U., Chiappella A., Franceschetti S., et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7): 730–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70191-3
13. Nowakowski G.S., LaPlant B., Macon W.R., et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 251–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5714
14. Nowakowski G.S., Chiappella A., Witzig T.E., et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol*. 2016; 12(13): 1553–63. DOI: 10.2217/fo-2016-0130

15. Castellino A., Chiappella A., LaPlant B.R., Pederson L.D., et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): long-term follow-up results from a combined analysis from two phase 2 trials. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8: 108. DOI: 10.1038/s41408-018-0145-9
16. Davis R.E., Ngo V.N., Lenz G., et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010; 463: 88–92.
17. Davis R.E., Brown K.D., Siebenlist U., Staudt L.M. Constitutive nuclear factor kappa B activity is required for survival of activated B Cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*. 2001; 194: 1861–74. DOI: 10.1038/nature08638
18. Zhang L.H., Kosek J., Wang M., et al. Lenalidomide efficacy in activated b-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression. *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 487–502. DOI: 10.1111/bjh.12172
19. Yang Y., Shaffer A.L., Emre N.C., et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2012; 21(6): 723–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.024
20. Bosga-Bouwer A.G., van den Berg A., Haralambieva E., et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006; 37: 528–33. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.12.005
21. Karube K., Guo Y., Suzumiya J., et al. CD10-MUM1 follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood*. 2007; 109(7): 3076–9. DOI: 10.1182/blood-2006-09-045989
22. Wahlin B.E., Yri O.E., Kimby E., et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. 2012; 156(2): 225–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08942
23. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2018; 93(2): 296–305. DOI: 10.1002/ajh.24937
24. Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Королева Д.А. и др. Успешный опыт терапии больного генерализованной non-GCB-ДВККЛ по протоколу R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом: собственное наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2018; 90(7):96-101; DOI: 10.26442/terarkh201890796-101.
25. Godfrey J.K., Nabhan C., Karrison T., et al. Phase 1 Study of Lenalidomide Plus Dose-Adjusted EPOCH-R in Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas With Deregulated MYC and BCL2. *Cancer*. 2019; 125(11): 1830–6. DOI: 10.1002/cncr.31877
26. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011; 83(7): 5–10. PMID: 21894745
27. Звонков Е.Е., Морозова А.К., Кравченко С.К. Лечение взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка по модифицированной программе NHL-BFM-90. Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. М.: Практика; 2012.
28. Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н. и др. Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа: de novo и трансформированный варианты заболевания(собственные данные). *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(4): 453–63. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-453-463
29. Swerdlow S.H., Campo E, Harris N.L., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edn. IARC. Lyon; 2016.
30. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018.
31. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B cell lymphoma by immunohistochem-
15. Castellino A., Chiappella A., LaPlant B.R., Pederson L.D., et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): long-term follow-up results from a combined analysis from two phase 2 trials. *Blood Cancer Journal*. 2018; 8: 108. DOI: 10.1038/s41408-018-0145-9
16. Davis R.E., Ngo V.N., Lenz G., et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010; 463: 88–92.
17. Davis R.E., Brown K.D., Siebenlist U., Staudt L.M. Constitutive nuclear factor kappa B activity is required for survival of activated B Cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*. 2001; 194: 1861–74. DOI: 10.1038/nature08638
18. Zhang L.H., Kosek J., Wang M., et al. Lenalidomide efficacy in activated b-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression. *Br J Haematol*. 2013; 160(4): 487–502. DOI: 10.1111/bjh.12172
19. Yang Y., Shaffer A.L., Emre N.C., et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2012; 21(6): 723–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.024
20. Bosga-Bouwer A.G., van den Berg A., Haralambieva E., et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006; 37: 528–33. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.12.005
21. Karube K., Guo Y., Suzumiya J., et al. CD10-MUM1 follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood*. 2007; 109(7): 3076–9. DOI: 10.1182/blood-2006-09-045989
22. Wahlin B.E., Yri O.E., Kimby E., et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. 2012; 156(2): 225–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08942
23. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2018; 93(2): 296–305. DOI: 10.1002/ajh.24937
24. Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Koroleva D.A., et al. Successful experience of treatment of a patient with generalized non-GCB- DLBCL using the R-mNHL-BFM-90 protocol with lenalidomide: case report and review of literature. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(7): 96–101 (In Russian). DOI: 10.26442/terarkh201890796-101
25. Godfrey J.K., Nabhan C., Karrison T., et al. Phase 1 Study of Lenalidomide Plus Dose-Adjusted EPOCH-R in Patients With Aggressive B-Cell Lymphomas With Deregulated MYC and BCL2. *Cancer*. 2019; 125(11): 1830–6. DOI: 10.1002/cncr.31877
26. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., et al. Nine-year experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011; 83(7): 5–10 (In Russian). PMID: 21894745
27. Zvonkov E.A., Morozova A.K., Kravchenko S.K. Treatment of adult patients with primary diffuse large B-cell lymphosarcoma of the stomach according to the modified program NHL-BFM-90. Treatment of diseases of the blood system. Savchenko V.G., ed. Moscow: Practice; 2012 (In Russian).
28. Plastinina L.V., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., et al. The Comparison of De Novo Grade 3 Follicular Lymphoma and Transformed Grade 3 Follicular Lymphoma: Own Data. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 10(4): 453–63 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-453-463
29. Swerdlow S.H., Campo E, Harris N.L., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edn. IARC. Lyon; 2016.
30. Program treatment of diseases of the blood system: a collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Savchenko V.G., ed. Moscow: Praktika; 2018 (In Russian).
31. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B cell lymphoma by immunohistochem-

- istry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103(1): 275–82. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545
32. http://p53.iarc.fr/Download/TP53_DirectSequencing_IARC.pdf
33. <http://station2.arrest.tools/glass/>
34. <http://vps338341.ovh.net/>
35. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
36. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
37. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCAE). 2009. URL: http://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
38. Horn H., Schmelter C., Leich E., et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011; 96(9): 1327–34. DOI: 10.3324/haematol.2011.042531
39. Leich E., Salaverria I., Bea S., et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood*. 2009; 114(4): 826–34. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580
40. Mustafa A.M., Rybicki L., Nomani L., et al. Grade 3 Follicular Lymphoma: Outcomes in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 797–803. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.002
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55. PMID: 7165009
42. Park Y., Park B.B., Jeong J.Y., et al. Assessment of bone marrow involvement in patients with lymphoma: report on a consensus meeting of the Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(6): 1030–1041. DOI: 10.3904/kjim.2015.006
43. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. et al., Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8
44. Zenz T., Kreuz M., Fuge M., et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Int. J. Cancer*. 2017; 141: 1381–88. DOI: 10.1002/ijc.30838
45. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012; 120(19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334
46. Xu-Monette Z.Y., Medeiros L.J., Li Y., et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood*. 2012; 119(16): 3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062
47. Levine A.J., Vosburgh E. P53 mutations in lymphomas: position matters. *Blood*. 2008; 112(8): 2997–8. DOI: 10.1182/blood-2008-07-167718
48. Young K.H., Leroy K., Moller M.B., et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood*. 2008; 112(8): 3088–98. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129783
49. Joerger A.C., Fersht A.R. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annu Rev Biochem*. 2008; 77: 557–82. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238
50. Sun P., Chen C., Xia Y., et al. Mutation Profiling of Malignant Lymphoma by Next-Generation Sequencing of Circulating Cell-Free DNA. *J Cancer*. 2019; 10(2): 323–31. DOI: 10.7150/jca.27615
- istry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103(1): 275–82. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545
32. http://p53.iarc.fr/Download/TP53_DirectSequencing_IARC.pdf
33. <http://station2.arrest.tools/glass/>
34. <http://vps338341.ovh.net/>
35. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
36. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
37. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCAE). 2009. URL: http://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
38. Horn H., Schmelter C., Leich E., et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011; 96(9): 1327–34. DOI: 10.3324/haematol.2011.042531
39. Leich E., Salaverria I., Bea S., et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood*. 2009; 114(4): 826–34. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580
40. Mustafa A.M., Rybicki L., Nomani L., et al. Grade 3 Follicular Lymphoma: Outcomes in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 797–803. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.002
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55. PMID: 7165009
42. Park Y., Park B.B., Jeong J.Y., et al. Assessment of bone marrow involvement in patients with lymphoma: report on a consensus meeting of the Korean Society of Hematology Lymphoma Working Party. *Korean J Intern Med*. 2016; 31(6): 1030–1041. DOI: 10.3904/kjim.2015.006
43. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. et al., Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8
44. Zenz T., Kreuz M., Fuge M., et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Int. J. Cancer*. 2017; 141: 1381–88. DOI: 10.1002/ijc.30838
45. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012; 120(19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334
46. Xu-Monette Z.Y., Medeiros L.J., Li Y., et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood*. 2012; 119(16): 3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062
47. Levine A.J., Vosburgh E. P53 mutations in lymphomas: position matters. *Blood*. 2008; 112(8): 2997–8. DOI: 10.1182/blood-2008-07-167718
48. Young K.H., Leroy K., Moller M.B., et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood*. 2008; 112(8): 3088–98. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129783
49. Joerger A.C., Fersht A.R. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annu Rev Biochem*. 2008; 77: 557–82. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238
50. Sun P., Chen C., Xia Y., et al. Mutation Profiling of Malignant Lymphoma by Next-Generation Sequencing of Circulating Cell-Free DNA. *J Cancer*. 2019; 10(2): 323–31. DOI: 10.7150/jca.27615

Информация об авторах

Габеева Нэлли Георгиевна*, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com, тел.: +7(495) 612-4382, доб. 16-97; 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Королева Дарья Александровна, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Смольянинова Анна Константиновна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail anmo8@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Беляева Анастасия Валерьевна, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.belyaeva.a@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4913-2245>

Татарникова Светлана Андреевна, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lana.tatarnikova.89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-1079>

Гемдзян Эдуард Георгиевич, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: edstai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Цыганкова Светлана Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории палео- и этногенетики Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт», e-mail: svetlana.tsygankova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-3702>

Information about the authors

Nelli G. Gabeeva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com, tel.: +7(495) 612-4382, ext. 16-97; 125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Daria A. Koroleva, Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Anna K. Smolyaninova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail anmo8@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Anastasia V. Belyaeva, Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.belyaeva.a@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4913-2245>

Svetlana A. Tatarnikova, Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: lana.tatarnikova.89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-1079>

Eduard G. Gemdzhyan, Senior Researcher, Information and Analytical Department, National Research Centre for Hematology, e-mail: edstat@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Svetlana V. Tsygankova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Paleo- and Ethnogenetics, Nature-Like Technologies Kurchatov Complex, National Research Centre "Kurchatov Institute", e-mail: svetlana.tsygankova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1065-3702>

Булыгина Евгения Станиславовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ресурсного центра молекулярно-клеточной биологии Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт»,
e-mail: eugenia.bulygina@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3795-0571>

Расторгуев Сергей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории палео- и этногенетики Курчатовского комплекса НБИКС — природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт»,
e-mail: rastorgueff@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0095-0255>

Недолужко Артем Валерьевич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории палео- и этногенетики Курчатовского комплекса НБИКС — природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт»,
e-mail: nedoluzhko@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-0892>

Нарайкин Олег Степанович, доктор технических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе и связям с органами государственной власти НИЦ «Курчатовский институт».

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bella_biderman@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Судариков Андрей Борисович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: a.sудариков@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

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

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

Evgeniya S. Bulygina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Resource Centre of Molecular Cell Biology, Nature-Like Technologies Kurchatov Complex, National Research Centre “Kurchatov Institute”,
e-mail: eugenia.bulygina@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3795-0571>

Sergey M. Rastorguev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Paleo- and Ethnogenetics, Nature-Like Technologies Kurchatov Complex, National Research Centre “Kurchatov Institute”,
e-mail: rastorgueff@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0095-0255>

Artyom V. Nedoluzhko, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Paleo-and Ethnogenetics, Nature-Like Technologies Kurchatov Complex, National Research Centre “Kurchatov Institute”,
e-mail: nedoluzhko@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-0892>

Oleg S. Naraikin, Dr. Sci. (Tech.), Prof., RAS Corresponding Member, Deputy Director for Research and Relations with Government Agencies, National Research Centre “Kurchatov Institute”.

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Centre for Hematology,
e-mail: bella_biderman@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics, National Research Centre for Hematology,
e-mail: a.sудариков@blood.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

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

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

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

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.02.2019

Принята к печати: 14.05.2019

*** Corresponding author**

Received 20 Feb 2019

Accepted 14 May 2019
