

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500>

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *TP53*

Королева Д. А.^{1,*}, Габеева Н. Г.¹, Дроков М. Ю.¹, Васильева В. А.¹, Бидерман Б. В.¹, Цыганкова С. В.², Булыгина Е. С.², Галстян Г. М.¹, Судариков А. Б.¹, Обухова Т. Н.¹, Кузьмина Л. А.¹, Звонков Е. Е.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Савченко В. Г.¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Наличие мутаций в гене *TP53* у больных ЛКМ (ЛКМ *TP53+*) ассоциировано с низкой чувствительностью к интенсивной химиотерапии, неблагоприятным исходом. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является методом, позволяющим добиться излечения больных ЛКМ *TP53+*.

Цель: оценить эффективность и переносимость алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+*.

Основные сведения. С 2016 по 2020 гг. алло-ТГСК была выполнена 3 больным ЛКМ *TP53+*. Двоим больным алло-ТГСК была выполнена от HLA-идентичных неродственных доноров, 1 больному — от гаплоидентичного донора. Предтрансплантационное кондиционирование 1 больному было проведено по программе «флударабин + треосульфамид + мелфалан», 2 больным по схеме «флударабин + бусульфамид». У 3 больных восстановление количества лейкоцитов и тромбоцитов было отмечено на +18 и +20 дни; +17 и +21 дни; +19 и +16 дни после алло-ТГСК соответственно. Развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) было отмечено у всех больных (I степени — у 2 больных, IV степени — у 1 больного). У одной больной развилась хроническая РТПХ, средней степени. У всех 3 больных сохраняются полная ремиссия и 100%-ный донорский химеризм при сроке наблюдения 6, 15 и 40 месяцев после алло-ТГСК соответственно.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, мутация гена *TP53*, алло-ТГСК, РТПХ, секвенирование нового поколения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Габеева Н.Г., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Бидерман Б.В., Цыганкова С.В., Булыгина Е.С., Галстян Г.М., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Кузьмина Л.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Первый опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомой из клеток мантии с мутациями в гене *TP53*. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(4): 483–500. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500>

FIRST EXPERIENCE OF ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA WITH A MUTATION IN THE *TP53* GENE

Koroleva D. A.^{1,*}, Gabeeva N. G.¹, Drovkov M. Yu.¹, Vasilyeva V. A.¹, Biderman B. V.¹, Tsygankova S. V.², Bulygina E. S.², Galstyan G. M.¹, Sudarikov A. B.¹, Obukhova T. N.¹, Kuzmina L. A.¹, Zvonkov E. E.¹, Parovichnikova E. N.¹, Savchenko V. G.¹

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

²National Research Center "Kurchatov institute", 123182, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Mutations in the *TP53* gene in patients with mantle cell lymphoma (MCL TP53+) are associated with a low response to intensive chemotherapy (CT) and adverse outcomes. Allogeneic haematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) is a curative approach in MCL-TP53+ patients.

Aim. Efficacy and safety assessment of allo-HSCT in MCL-TP53+ patients.

Main findings. During 2016–2020, allo-HSCT in MCL TP53+ was performed in three patients. Two of them were grafted from HLA-identical unrelated donors, and one — from a haploidentical donor. Pre-transplant conditioning was “fludarabine + treosulfan + melphalan” in one case, and “fludarabine + busulfan” — in the other two. In three patients, leukocyte and platelet counts were recovered at days +18 and +20, +17 and +21, +19 and +16 after allo-HSCT, respectively. Acute graft-versus-host disease (aGVHD) was observed in all patients (grade I — in 2 patients, grade IV — in 1 patient). One patient developed chronic GVHD (cGVHD) of moderate grade. All three patients exhibited complete remission and 100% donor chimerism in allo-HSCT follow-up of 6, 15 and 40 months, respectively.

Keywords: mantle cell lymphoma, mutation of *TP53* gene, allo-HCT, GVHD, next generation sequencing

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Drovkov M.Yu., Vasilyeva V.A., Biderman B.V., Tsygankova S.V., Bulygina E.S., Galstyan G.M., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Kuzmina L.A., Zvonkov E.E., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. First experience of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma with a mutation in the *TP53* gene. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(4): 483–500 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500>

Введение

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) — лимфатическая опухоль, которая характеризуется широким спектром клинических проявлений, разной скоростью прогрессии и ответом на терапию [1]. Рецидив развивается практически у всех больных ЛКМ при сроках наблюдения от 3 до 12 лет, в зависимости от интенсивности терапии [2]. Применение химиотерапии (ХТ) с включением «классических» цитостатических препаратов не приводит к полному излечению, а вероятность пережить 15 лет без рецидива возможна только у 5–15 % больных ЛКМ [3].

У 10–20 % больных ЛКМ характеризуется агрессивным течением и лейкемизацией, подобно острому лейкозу, наличием большой опухолевой массы и В-симптомов, часто бластоидным морфологическим вариантом и резистентностью к интенсивной ХТ [4]. При проведении терапии наблюдается «обратный рост опухоли» в межкурсовом периоде, отсутствие полной ремиссии (ПР) и сохранение минимальной остаточной болезни (МОБ) после завершения лечения, а также фульминантное течение рецидива в кратчайшие сроки после окончания терапии. При цитогенетическом и молекулярно-гене-

тическом исследовании в этой группе больных ЛКМ в 90 % случаев удается обнаружить мутацию в гене *TP53* (ЛКМ *TP53+*), обычно в сочетании с делецией короткого плеча 17-й хромосомы (del17p) [5]. В большинстве случаев именно функциональная неактивность белка p53 определяет резистентность к ДНК-токсичным цитостатическим препаратам и быструю опухолевую прогрессию, однако возможны и другие механизмы [6].

Эффективной терапии ЛКМ *TP53+* на сегодняшний день не существует. По данным К. Там и соавт. [7], сочетанное применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (БТК) и VCL-2 (V-cell lymphoma 2) позволило нивелировать негативное влияние мутаций в гене *TP53* на прогноз и выживаемость больных рецидивными и резистентными (Р/Р) формами ЛКМ. Однако даже после такой терапии отмечено появление устойчивых форм ЛКМ. Проведенные молекулярные исследования выявили механизмы рефрактерности к двум ингибиторам Р/Р форм ЛКМ [8]. Поэтому на сегодняшний день единственным эффективным методом, позволяющим добиться излечения ЛКМ *TP53+*, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [9].

Проведение алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+* сопряжено с рядом трудностей. Быстрая прогрессия заболевания значительно сокращает время на поиск совместного донора. В этих условиях перспективна разработка лечебно-диагностических протоколов, предусматривающих раннюю детекцию мутаций в гене *TP53*, особенно у больных ЛКМ с агрессивным клиническим течением заболевания. Рациональна интеграция алло-ТГСК в общий план лечения сразу после обнаружения ЛКМ *TP53+*. Применение алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров в условиях дефицита времени на поиск донора, учитывая быструю прогрессию заболевания и отсутствие совместимых родственных и неродственных доноров, представляется оптимальным, но требуется проанализировать соотношение эффективности и токсичности такого метода лечения [10]. Необходимо также оценить эффективность таргетной терапии ингибиторами БТК и VCL-2-ингибиторами, моноклональными антителами и иммуномодуляторами как до проведения алло-ТГСК («мостиковая терапия»), так и в посттрансплантационном периоде для сочетанного контроля опухоли и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также достижения МОБ-негативности у больных ЛКМ *TP53+*.

Цель настоящей работы — оценить эффективность и переносимость алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+*.

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1

Больная К., 44 лет, в декабре 2015 г. отметила увеличение живота в объеме, тяжесть в левом подреберье, уменьшение массы тела на 10 кг в течение 6 месяцев, появление общей слабости и ночной потливости

(табл. 1). При обследовании были выявлены спленомегалия (размеры селезенки 328 × 117 × 90 мм) по данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, лейкоцитоз до $60 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоциты 73 %), тромбоцитопения ($80 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1208 Ед/л и концентрации β_2 -микроглобулина до 3,66 мг/л. Кроме того, было обнаружено увеличение размеров периферических, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, печени, инфильтрация склер. При гистологическом исследовании трепанобиоптата было выявлено поражение костного мозга, характерное для ЛКМ. Больной был установлен предварительный диагноз «хронический лимфолейкоз». С лечебно-диагностической целью, учитывая наличие тромбоцитопении $60 \times 10^9/\text{л}$, в январе 2016 г. больной была выполнена спленэктомия с краевой биопсией печени и лимфатического узла. При гистологическом исследовании удаленных селезенки, лимфатического узла и биоптата печени выявлена инфильтрация тканей небольшими лимфоидными клетками с округло-овальной и неправильной формы ядрами, равномерной структурой хроматина. По данным иммуногистохимического исследования (ИГХ), опухолевые клетки экспрессировали CD20⁺, CD79⁺, CD5⁺, CyclinD1⁺, реакция на CD23, SOX11 была негативной. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составил 25 %, экспрессия белка p53 > 50 %. Диагноз был пересмотрен в пользу классического варианта ЛКМ. Согласно критериям MIPiB [11], больная была отнесена к группе высокого риска (7,3 балла). При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) выявлялся комплексный кариотип, t(11;14)(q13;q32), делеции 13q и 17p хромосом. Анализ генов *IGH* показал 100%-ное сходство с герминальным геном, что соответствовало немутированному варианту заболевания. Выполнено секвенирование по Сэнгеру с целью детекции мутаций в 4–9-х экзонах гена *TP53*. В 5-м экзоне была выявлена миссенс-мутация, приводящая к замене тирозина на цистеин в 126-й позиции. Методом таргетного секвенирования обнаружены мутации в генах *TP53*, *NOTCH2*, *CDKN2C*, *NCOR2*, *FAF1*, *AR*, *NUP95*, *CSF3R*, *IDH2*, *PCL0*, *PIK3CA*.

В феврале 2016 г. больной была проведена ХТ по программе R-EPOCH (ритуксимаб 375 мг/м², этопозид 200 мг/м², винкристин 2 мг/м², доксорубин 40 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², преднизолон 300 мг/м²), согласно протоколу ЛКМ-2013 года для больных моложе 65 лет [12]. Однако уже через неделю после окончания ХТ была констатирована прогрессия заболевания в виде увеличения лимфатических узлов до исходных размеров и нарастание лимфоидной инфильтрации склер. Проведено три курса ХТ по схеме R-VAC [13] (ритуксимаб 375 мг/м², бендамустин 140 мг/м², цитарабин 2400 мг/м²) с незначительной кратковременной положительной динамикой и обратным ростом размеров

лимфатических узлов опухоли к завершению межкурсового интервала. Установлено первично-резистентное течение заболевания. Попытки интенсифицировать терапию проведением платиносодержащих курсов, применение леналидомида и бортезомиба оказались безуспешными. Наиболее эффективной оказалась комбинация ибрутиниба с обинутузумабом, благодаря которой удалось достичь стабилизации ЛКМ в виде уменьшения размеров лимфатических узлов, селезенки. К этому времени, принимая во внимание рефрактерность заболевания ко всем линиям терапии, был инициирован поиск неродственного донора для выполнения алло-ТГСК.

В октябре 2016 г. была выполнена алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора. Выполнена трансфузия аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) периферической крови, содержащих $4,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток на кг массы тела реципиента. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности по программе «флударабин + треосульфат + мелфалан» (флударабин 180 мг/кг, треосульфат 36000 мг/м², мелфалан 140 мг/м²). Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме анти тимотицитарный глобулин (АТГ) 40 мг/кг, циклофосфамид 100 мг/кг, циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил 3 г/сут, метотрексат 15 мг/м² в +1 день и по 10 мг/м² на +3, +6, +11 дни после алло-ТГСК. Восстановление количества лейкоцитов отмечено на +18 день, а тромбоцитов — на +20 день после алло-ТГСК. При обследовании через месяц после алло-ТГСК удалось достичь полного донорского химеризма и МОБ-негативной ремиссии. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ также была достигнута ПР заболевания. Через 2 месяца у больной отмечено развитие острой РТПХ с поражением кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 4-й степени [14]. Проводилась терапия глюкокортикостероидными гормонами в дозе 2 мг/кг и циклоспорином, однако было констатировано резистентное течение острой РТПХ. Полный ответ удалось достичь после второй линии терапии метотрексатом. Через 6 месяцев после алло-ТГСК у больной был диагностирован пневмококковый сепсис и септический шок, сопровождавшиеся полиорганной недостаточностью и пневмококк-индуцированным гемолитико-уремическим синдромом. В течение месяца больная наблюдалась в отделении реанимации и интенсивной терапии, где в результате применения противомикробных препаратов, сеансов плазмообмена, гемодиализации, искусственной вентиляции легких и вазопрессорной терапии удалось вылечить инфекционные осложнения. При сроке наблюдения +40 месяцев после алло-ТГСК у больной сохраняется ПР заболевания. Соматический статус по шкале ECOG 0 [15], больная полностью активна, работает, нет признаков РТПХ, иммуносупрессивная терапия не проводится.

Клиническое наблюдение 2

Больная Б., 64 лет, в январе 2018 г. у нее была диагностирована ЛКМ, бластоидный вариант (табл. 1). В дебюте заболевания отмечались боли в эпигастральной области, симптомы интоксикации (субфебрильная температура, ночная потливость, похудание). По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлено инфильтративно-язвенное поражение средней и нижней трети тела и антрального отдела желудка. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), выявлена картина специфического очагового гиперметаболизма в шейно-надключичных, подмышечных, внутригрудных, забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлах, селезенке, с максимальным стандартизированным уровнем захвата (SUVmax) = 6,8 [16]. Помимо вовлечения желудка, из экстранодальных локализаций по данным фиброколоноскопии также было выявлено поражение толстой кишки. По результатам гистологического исследования трепанобиоптата было выявлено поражение костного мозга, характерное для ЛКМ. При гистологическом исследовании гастробиоптата обнаружена лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки желудка крупными клетками с иммунофенотипом CD20⁺, CD19⁺, CD5⁺, CyclinD1⁺, BCL2⁺, реакция на CD23, SOX11 была отрицательной. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составлял 90 %, экспрессия белка p53 > 80–90 %. В лабораторных данных отмечались лейкоцитоз до $12,2 \times 10^9/\text{л}$, повышение активности сывороточной ЛДГ до 900 Ед/л, концентрации β_2 -микроглобулина — до 4,01 мг/л, а также выявлена следовая секреция белка Бенс-Джонса κ -цепь в моче. По критериям международного прогностического индекса MIPb [11], больная была отнесена к группе высокого риска (8,5 балла). По данным СЦИ и флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) выявлены комплексный кариотип, t(11;14)(q13;q32), делеция 17p. Гомология генов *IGVH* с герминальным геном составила 99 %, что соответствовало немутированному варианту ЛКМ. При секвенировании по Сэнгеру гена *TP53* у больной была обнаружена миссенс-мутация в 7-м экзоне, приводящая к замене аргинина на глутамин в 248-й позиции. Методом таргетного секвенирования обнаружены мутации в генах *TP53*, *NOTCH1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CCND1*, *PTEN*, *MLL2*, *CCT6B*, *BLM*, *IKZF3*, *ARHGAP26*, *WDR90*, *AURKA*, *PCL0*, *PIK3CG*, *EPHBI*, *TCF3*.

Больной проводилась терапия по протоколу «ЛКМ-2016» [13], включавшая 4 курса ХТ по ротирующей программе R-BAC/R-NA (ритуксимаб 375 мг/м², бендамустин 140 мг/м², цитарабин 2400 мг/м², ритуксимаб 375 мг/м², цитарабин 12000 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в режиме кондиционирования СЕАМ (ломустин 360 мг/м²,

Таблица 1. Характеристики больных
Table 1. Patient characteristics

Характеристики Parameter	Клинические наблюдения Case reports		
	№ 1	№ 2	№ 3
Возраст, годы Age, years	44	64	42
Пол Gender	Жен Female	Жен Female	Муж Male
Морфология Morphology	Классический Classic	Бластоидный Blastoid	Бластоидный Blastoid
Cyclin D1	+	+	+
CD5	+	+	+
SOX11	–	–	+
Ki-67	25 %	90 %	35–40 %
p53	> 50 %	80–90 %	> 60 %
Кариотип Karyotype	Комплексный Complex	Комплексный Complex	Комплексный Complex
t (11;14)	+	+	+
del17p	+	+	+
t c-Мус	–	–	+
Мутационный статус Mutation status	Немутированный Non-mutated	Немутированный Non-mutated	Немутированный Non-mutated
mut TP53	5-й экзон exon 5 c.377A>C p.Tyr126Cys	7-й экзон exon 7 c.743G>A p.Arg248Glu	7-й экзон exon 7 c.742C>T p.Arg248Trp
mut Notch1/2	S2388	P2514fs*4	–
mut MLL2	–	S2910fs*32	P460T
mut WHCS1	–	–	E1099K
Индукционная ХТ Induction chemotherapy	R-EPOCH, R-BAC, платиносодержащие курсы, леналидомид, бортезомиб R-EPOCH, R-BAC, platinum-based scheme, lenalidomide, bortezomib	R-BAC/R-HA + ауто-ТГСК R-BAC/R-HA + auto-HSCT	R-BAC/R-HA
Терапия «спасения» Salvage therapy	Ибрутиниб, обинутузумаб ibrutinib, obinutuzumab	Ибрутиниб ibrutinib	– –
Дата алло-ТГСК Allo-HSCT date	27.10.2016	18.10.2018	08.07.2019
Время от установления диагноза до алло-ТГСК Time between diagnosis and allo-HSCT	10 месяцев 10 months	6 месяцев 6 months	4 месяца 4 months
Источник трансплантата Graft source	Стволовые клетки периферической крови Peripheral blood stem cells	Костный мозг Bone marrow	Стволовые клетки периферической крови Peripheral blood stem cells
Тип донора Donor type	Неродственный Unrelated	Неродственный Unrelated	Родственный Related
Совместимость Compatibility	HLA-идентичный HLA-identical	HLA-идентичный HLA-identical	гаплоидентичный haploidentical
Режимы кондиционирования Conditioning regimen	Режим пониженной интенсивности: флударабин + треосульфат + мелфалан Reduced intensity conditioning: fludara- bine + treosulfan + melphalan	Режим пониженной интенсивности: флударабин + бусульфат Reduced intensity conditioning: fludarabine + busulfan	Режим пониженной интенсивности: флударабин + бусульфат Reduced intensity conditioning: fluda- rabin + busulfan
Иммуносупрессивная терапия Immunosuppressive therapy	АТГ, ЦФ, ЦСА, ММФ, МТХ ATG, CY, CSA, MMF, MTX	АТГ, ЦСА, ММФ, МТХ ATG, CSA, MMF, MTX	АТГ, ЦФ, ЦСА, ММФ ATG, CY, CSA, MMF, MTX

Характеристики Parameter	Клинические наблюдения Case reports		
	№ 1	№ 2	№ 3
Сроки восстановления количества лейкоцитов <i>Leukocyte recovery time</i>	+18 +18	+17 +17	+19 +19
Сроки восстановления количества тромбоцитов <i>Platelet recovery time</i>	+20 +20	+21 +21	+16 +16
100%-ный донорский химеризм <i>100% donor chimerism</i>	+1 месяц <i>Month +1</i>	+3 месяц <i>Month +3</i>	+1 месяц <i>Month +1</i>
Острая РТПХ <i>Acute GVHD</i>	Кожа, ЖКТ, IV степени +2 месяц <i>Skin, gastrointestinal tract, grade IV month +2</i>	– –	кожа, I степени +1 месяц <i>skin, grade I month +1</i>
Хроническая РТПХ <i>Chronic GVHD</i>	– –	Слизистые оболочки, средней степени, +8 месяц <i>Mucosa, moderate degree month +8</i>	– –
Инфекционные осложнения <i>Infectious complications</i>	Пневмококковый сепсис, септический шок + 6 месяцев <i>Pneumococcal sepsis, septic shock month + 6</i>	Менингит +3 месяц <i>Meningitis month +3</i>	Двусторонняя плевропневмония +5 месяцев <i>Bilateral pleuropneumonia month +5</i>
Сроки наблюдения <i>Observation time</i>	+40 месяцев <i>+40 months</i>	+15 месяцев <i>+15 months</i>	+6 месяцев <i>+6 months</i>

этопозид 800 мг/м², цитарабин 800 мг/м², мелфалан 140 мг/м²). Был инициирован поиск неродственного донора для выполнения алло-ТГСК. Через месяц после окончания терапии по данным контрольной ПЭТ-КТ выявлена прогрессия заболевания: вовлечение периферических и внутрибрюшных групп лимфатических узлов; по данным трепанобиопсии выявлено поражение костного мозга, характерное для ЛКМ. Больной проведена терапия ибрутинибом в дозе 280 мг/сут в течение 14 суток, позволившая добиться стойкого уменьшения размеров лимфатических узлов.

В октябре 2018 г. больной была выполнена трансфузия костного мозга, содержащего 4 × 10⁸/кг миелокариотитов от НЛА-идентичного неродственного донора. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности по программе «флударабин + бусульфан» (флударабин 180 мг/м², бусульфан 8 мг/кг), иммуносупрессивная терапия по схеме АТГ 40 мг/кг, циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил 3 г/сут, метотрексат 15 мг/м² в +1 день и по 10 мг/м² на +3, +6, +11 дни. Восстановление количества лейкоцитов отмечено на +17 день, и тромбоцитов — на +21 день после алло-ТГСК. При обследовании через месяц после алло-ТГСК в костном мозге выявлялась примесь собственного кроветворения (25 %), по данным цитогенетического исследования — в 74 % ядер опреде-

лялся донорский мужской кариотип XY и в 50 % — опухолевый клон. Произведена постепенная отмена иммуносупрессивной терапии, возобновлен прием ибрутиниба в дозе 280 мг/сут. Через 3 месяца после алло-ТГСК выявлен 100%-ный донорский химеризм и констатирована ПР заболевания. С декабря 2018 г. ибрутиниб был отменен. Через 3 месяца у больной развился менингит, сопровождавшийся выраженной неврологической симптоматикой, эпизодами ажитации и полной дезориентации, угнетением сознания до оглушения. В пунктате спинномозговой жидкости был выявлен цитоз до 1182/3 (за счет Т-лимфоцитов). Заподозрена инфекционная этиология менингита. Однако по результатам микробиологических и вирусологических исследований бактериальных клеток и ДНК герпесвирусов обнаружено не было. В результате терапии ганцикловиром, меропенемом и глюкокортикостероидными гормонами клиническая картина менингита полностью регрессировала. Через 10 месяцев у больной была констатирована хроническая РТПХ средней степени, с поражением слизистой ротовой полости и пищевода [17]. Проводилась терапия метилпреднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут, без ответа к контрольным срокам. Проводится иммуносупрессивная терапия второй линии руксолинибом. При сроке наблюдения +15 месяцев после алло-ТГСК сохраняется ПР, признаки хронической РТПХ.

Клиническое наблюдение 3

Больному А., 43 лет, в марте 2019 г. был установлен диагноз ЛКМ, бластоидный вариант (табл. 1). Заболевание дебютировало клинической картиной острой динамической кишечной непроходимости. По данным ПЭТ-КТ у больного обнаружены множественные лимфатические узлы с патологическим накоплением радиофармпрепарата (РФП) по обе стороны диафрагмы с формированием конгломерата в брюшной полости, поражение левой небной и глоточной миндалин, селезенки; SUV_{max} = 12,19 [16]. Кроме того, по данным эзофагогастродуоденоскопии и фиброколоноскопии было выявлено инфильтративно-язвенное поражение желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки. По результатам исследования трепанобиоптата было выявлено вовлечение костного мозга, характерное для ЛКМ. Больному была выполнена биопсия шейного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата лимфатического узла определялся лимфоидный инфильтрат, представленный клетками среднего размера с округло-овальными ядрами и бластной структурой хроматина. Опухолевые клетки экспрессировали CD20⁺, CD5⁺, CyclinD1⁺, SOX11⁺ и были негативны при реакции с антителами CD23. Индекс пролиферативной активности по Ki-67 составлял 35–40 %, экспрессия белка p53 > 60 %. В лабораторных данных отмечалась высокая активность сывороточной ЛДГ (1063 Ед/л), повышение концентрации β₂-микроглобулина до 5,33 мг/л и следовая секреция белка Бенс-Джонса κ-цепи в моче. По критериям международного прогностического индекса MIPiB [11], больной был отнесен к группе высокого риска (8,5 балла). При СЦИ обнаружены множественные хромосомные aberrации. По данным FISH-исследования выявлены t(11;14)(q13;q32), del17p и транслокация гена *c-Myc*. Анализ генов *IGVH* показал более 98 % сходства с герминальным геном, что соответствует немутированному варианту заболевания. При выполнении секвенирования 1(2)-11 экзонов гена *TP53* методом Сэнгера была обнаружена миссенс-мутация в 7-м экзоне, приводящая к замене аргинина на триптофан в 248-й позиции. Методом таргетного секвенирования обнаружены мутации в генах *TP53*, *WHSC1*, *ATM*, *CHEK1*, *CCND3*, *MLL2*, *FANCL*, *IKZF3*, *SPEN*.

С целью индукции ремиссии больному проводилась терапия по протоколу «ЛКМ-2016» [13]. После завершения индукционной ХТ удалось достичь костно-мозговой ремиссии, однако, по данным контрольной ПЭТ-КТ, сохранялось повышенное накопление РФП в лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы, оцененные по шкале Deaville [16] на 4 балла. Ввиду отсутствия сиблингов, в июле 2019 г. была выполнена трансфузия алло-ГСК периферической крови, содержащих $5,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток на килограмм массы

тела реципиента от родственного гаплоидентичного донора (родной сын, 19 лет). Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности по программе: флударабин (180 мг/кг), бусульфан (8 мг/кг). Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме: АТГ 40 мг/кг, циклофосфамид 100 мг/кг, циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолата мофетил 3 г/сут. Восстановление количества лейкоцитов отмечено на +19 день, тромбоцитов — на +16 день после алло-ТГСК. Тяжелых инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде не было. При обследовании через месяц был констатирован 100%-ный донорский химеризм. Через 1,5 месяца у больного развился геморрагический цистит. При дополнительном обследовании в моче обнаружены ДНК JC- и BK-вирусов. Цистит был вылечен в результате проведения инфузионной терапии и форсированного диуреза. Несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, отмечено развитие острой РТПХ с поражением кожи I степени [14], подтвержденной гистологическим исследованием. Кожные проявления РТПХ регрессировали на фоне увеличения дозы циклоспорина и местной терапии глюкокортикостероидами. Через 5 месяцев после алло-ТГСК, по данным КТ органов грудной клетки, были выявлены очаги в верхней доле правого легкого и в нижней доле левого легкого. По данным микробиологических и вирусологических исследований жидкости бронхоальвеолярного лаважа этиологию пневмонии установить не удалось. Была выполнена торакоскопия с биопсией нижней доли левого легкого. По данным гистологического исследования биоптата легкого данных за поражение при ЛКМ выявлено не было. При сроке наблюдения +6 месяцев после алло-ТГСК сохраняется полный донорский химеризм и по данным ПЭТ-КТ констатирована ПР заболевания. Больному проводится эмпирическая противомикробная терапия плевропневмонии с положительной динамикой по данным КТ органов грудной клетки.

Обсуждение

Выделение ЛКМ как самостоятельной нозологической формы в конце 1980-х — начале 1990-х годов показало, что это заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом [18]. При проведении ХТ по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) почти у всех больных возникали рецидивы в первые 3 года после окончания лечения [19]. Рецидивы заболевания преимущественно были резистентны к ХТ второй линии и даже к высокодозной ХТ с ауто-ТГСК [20]. В 1991 г. в университетской клинике Гамбурга была успешно выполнена алло-ТГСК женщине 30 лет с рефрактерной ЛКМ от HLA-идентичного донора [21]. После миелоаблативного кондиционирования (МАК) (бусульфан, этопозид, циклофосфамид) восстановление

донорского кроветворения отмечалось на 15-й день. В результате профилактического применения циклоспорина А и метотрексата была отмечена РТПХ легкой степени, купированная назначением преднизолона. Была достигнута ПР заболевания, длившаяся на момент описания в 2000 г. более 8 лет [21].

С 1996 по 1999 гг. в М. D. Andersen Cancer Center (США) было выполнено 16 алло-ТГСК больным ЛКМ [22]. Средний возраст больных был 52 года (30–60 лет). Алло-ТГСК в первой ремиссии была выполнена 5 больным. МАК (циклофосфамид и тотальное облучение тела в дозе 12 Гр) проведено у 14 больных. В 15 случаях источником гемопоэтических клеток служили НЛА-совместимые доноры (11 периферические стволовые клетки крови). У 8 больных достигнута ПР, при средних сроках наблюдения 24 месяца (3–40 месяцев), рецидивов в этой группе больных не отмечено. Была доказана потенциальная эффективность реакции «трансплантат против опухоли» при проведении алло-ТГСК у больных ЛКМ, а с учетом среднего возраста и «предлеченности» больных было предложено использовать режимы кондиционирования пониженной интенсивности [22]. Результаты применения режима пониженной интенсивности у Р/Р больных ЛКМ, опубликованные теми же авторами в 2003 г. [23], подтвердили высказанное предположение. После проведения флударабин-содержащих программ кондиционирования 18 больным ЛКМ выполнена алло-ТГСК от совместимых (13 больных) и несовместимых (1 больной) родственных и совместимых неродственных (4 больных) доноров. Средний возраст больных составил 56,5 года. Приживление трансплантата и полный донорский химеризм были установлены у 17 больных. У одного больного алло-ТГСК была выполнена на фоне стабилизации заболевания после нескольких линий ХТ и на сроке +3 месяца у больного была констатирована прогрессия ЛКМ. При среднем сроке наблюдения 26 месяцев (11–47 месяцев) 15 больных находились в ремиссии заболевания. Один больной умер от прогрессии заболевания, 1 — от РТПХ и еще 1 больной умер от других причин. В то время достичь 82 % трехлетнюю беспрогрессивную выживаемость (БПВ) было невозможно ни на одной схеме ХТ у Р/Р больных ЛКМ. На прогноз не повлиял выбор донора, число предшествующих курсов ХТ (среднее — 3, от 1 до 10), состояние болезни на момент трансплантации (8 — ПР, 8 — частичная ремиссия (ЧР), 2 — стабилизация) и предшествующая ауто-ТГСК (30 % больных) [23].

Противоположные результаты применения режима пониженной интенсивности у 22 больных ЛКМ опубликованы Европейской группой по трансплантации костного мозга в 2000 г. [24]. При сходных клинических характеристиках 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 0 %. Применение *in vivo* Т-клеточной деплеции (алемтузумаб, АТГ) рассматривалось как основная причина такой низкой БРВ [24].

В 2009 г. были опубликованы отдаленные результаты алло-ТГСК у 26 больных с химиочувствительными рецидивами и у 9 больных с рефрактерным течением ЛКМ, выполненные в М. D. Andersen Cancer Center с 1990 по 2007 г. [25]. После флударабин-содержащих программ (PFA, FCR) 33 больных получили алло-ТГСК от родственных совместимых (22 наблюдения) и от неродственных совместимых (11 наблюдений) доноров. В качестве источника в 27 случаях были использованы периферические ГСК. При медиане наблюдения 56 (19–110) месяцев, 6-летняя БПВ и общая выживаемость (ОВ) составили 46 и 53 % соответственно. Впервые удалось достичь плато в выживаемости и отсутствия рецидивов в сроки от 62 до 110 месяцев, в отличие от группы сравнения, которую составили 86 больных ЛКМ после ауто-ТГСК. У 24 больных, которые получили ГСК и достигли 95%-ного донорского химеризма, не было выявлено ни одного рецидива при сроках наблюдения от 19 до 110 месяцев. На выживаемость не повлияло наличие полной или частичной ремиссии, рефрактерность к ХТ до проведения алло-ТГСК. По результатам многофакторного анализа только число линий терапии более 4 и хроническая РТПХ негативно влияли на отдаленную ОВ. Частота возникновения острой РТПХ 1–2-й степени не отличалась в двух группах больных, которым алло-ТГСК была выполнена от родственных или неродственных доноров (31 и 41 % соответственно), хотя во второй группе применялся алемтузумаб. Острая РТПХ 3–4-й степени не отмечена ни у одного больного. Хроническая РТПХ была у 67 % больных и послужила причиной смерти 8 больных, но по частоте возникновения в двух группах больных также разницы не было. Полученные данные изменили концепцию лечения ЛКМ и в дальнейшем послужили основой для проведения аналогичных исследований, а также для выработки рекомендаций по проведению алло-ТГСК больным ЛКМ [25].

В 2015 г. был опубликован многоцентровой анализ лечения группы из 710 больных ЛКМ, которым была проведена алло-ТГСК в 16 проспективных и ретроспективных исследованиях [26]. Сопоставлены преимущества и недостатки МАК и режима пониженной интенсивности при проведении алло-ТГСК у больных ЛКМ. Преимущества в ОВ были получены в группе с режимом кондиционирования пониженной интенсивности в сравнении с МАК (53 и 40 % соответственно). Уменьшение смертности, не связанной с рецидивом (non-relapse mortality, NRM), до 24 % при выполнении режима пониженной интенсивности, в отличие от 37 % при выполнении МАК, «компенсировалось» высокой частотой рецидивов (29 % против 18 % соответственно). Достоверной разницы в частоте острой РТПХ и хронической РТПХ в сравниваемых группах не выявлено. Авторы [26] указали на недостатки такого анализа (в основном, ретроспективные нерандомизированные

исследования с селекцией больных, без учета биологической гетерогенности ЛКМ; разные доноры и источники ГСК и процедуры профилактики РТПХ; вариабельность коморбидности и «предлеченности» больных

и т. д.) и рекомендовали проведение проспективных, сравнительных исследований в сопоставимых группах больных (табл. 2) [26]. Поэтому, несмотря на почти 30-летний опыт применения алло-ТГСК при ЛКМ,

Таблица 2. Результаты исследований, в которых изучалась эффективность лечения ЛКМ
Table 2. Results of studies that examined the efficacy of MCL treatment

Авторы, год Authors, year	N	ОВ OS	БПВ, БСВ PFS, EFS	Смертность, связанная с лечением Treatment-related mortality	Рецидивы Relapses	oРТПХ aGVHD	xРТПХ cGVHD
Khoury, 1999	16	3-летняя 55 % 3-year 55 %	3-летняя 55 % 3-year 55 %	н/д n/d	н/д n/d	н/д n/d	н/д n/d
Khoury, 2003	18	3-летняя 85,5 % 3-year 85.5 %	3-летняя 82 % 3-year 82 %	н/д n/d	0 % (100 дней) 0 % (100 days)	17 %	36 %
Ganti, 2004	17	5-летняя 49 % 5-year 49 %	5-летняя 44 % 5-year 44 %	19 % (100 дней) 19 % (100 days)	5-летняя 21 % 5-year 21 %	н/д n/d	н/д n/d
Maris, 2004	33	2-летняя 64 % 2-year 64 %	2-летняя 60 % 2-year 60 %	2-летняя 24 % 2-year 24 %	2-летняя 9 % 2-year 9 %	57 %	64 %
Tam, 2009	35	6-летняя 53 % 6-year 53 %	6-летняя 46 % 6-year 46 %	1-летняя 9 % 1-year 9 %	н/д n/d	37 %	67 % (родственные доноры) 45 % (неродственные доноры) 67 % (related donors) 45 % (unrelated donors)
Cook, 2010	70	5-летняя 37 % 5-year 37 %	5-летняя 14 % 5-year 14 %	5-летняя 21 % 5-year 21 %	5-летняя 65 % 5-year 65 %	10 %	61 %
Fenske, 2013	519	5-летняя (ранняя) 62 %, 5-летняя (поздняя) 31 % 5-year (early) 62 %, 5-year (late) 31 %	5-летняя (ранняя) 55 %, 5-летняя (поздняя) 24 % 5-year (early) 55 %, 5-year (late) 24 %	1-летняя (ранняя) 25 %, 1-летняя (поздняя) 17 % 1-year (early) 25 %, 1-year (late) 17 %	5-летняя (ранняя) 15 %, 5-летняя (поздняя) 38 % 5-year (early) 15 %, 5-year (late) 38 %	н/д n/d	н/д n/d
Hamadani, 2013	202	3-летняя 25 % (МАК), 3-летняя 30 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 25 % (MAC), 3-year 30 % (RIC)	3-летняя 20 % (МАК), 3-летняя 25 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 20 % (MAC), 3-year 25 % (RIC)	3-летняя 47 % (МАК), 3-летняя 43 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 47 % (MAC), 3-year 43 % (RIC)	3-летняя 33 % (МАК), 3-летняя 32 % (режим пониженной интенсивности) 3-year 33 % (MAC), 3-year 32 % (RIC)	36 % (МАК), 37 % (режим пониженной интенсивности) 36 % (MAC), 37 % (RIC)	35 % (МАК), 43 % (режим пониженной интенсивности) 35 % (MAC), 43 % (RIC)
Dietrich, 2014	80	5-летняя 34 % 5-year 34 %	н/д n/d	2-летняя 30 % 2-year 30 %	2-летняя 33 % 2-year 33 %	н/д n/d	н/д n/d
Krüger, 2014	39	5-летняя 73 % 5-year 73 %	5-летняя 67 % 5-year 67 %	24 %	15 %	57 %	15 %
Sandoval-Sus, 2018	36	5-летняя 54 % 5-year 54 %	5-летняя 49 % 5-year 49 %	2-летняя 20,1 % 2-year 20.1 %	2-летняя 22,9 % 2-year 22.9 %	37,1 %	31,7 %
Lin, 2018	42	2-летняя 78 % 2-year 78 %	2-летняя 61 % 2-year 61 %	2-летняя 20 % 2-year 20 %	2-летняя 19 % 2-year 19 %	43 %	33 %
Rule, 2018	25	2-летняя 75 % 2-year 75 %	2-летняя 56 % 2-year 56 %	2-летняя 13 % 2-year 13 %	2-летняя 21 % 2-year 21 %	н/д n/d	50 %
Robinson, 2018	324	4-летняя 40 % 4-year 40 %	4-летняя 31 % 4-year 31 %	1-летняя 24 % 1-year 24 %	5-летняя 40 % 5-year 40 %	52 %	41 %
Philipps, 2018	20	3-летняя 71 % 3-year 71 %	3-летняя 73 % 3-year 73 %	3-летняя 16 % 3-year 16 %	3-летняя 11 % 3-year 11 %	30 %	11 %

Примечание. н/д — нет данных; МАК — миелоаблативное кондиционирование.

Note. n/d — no data; MAC — myeloablative conditioning regimen.

не определены показания и сроки проведения алло-ТГСК при ЛКМ [27].

Традиционно алло-ТГСК применяется в ситуациях, когда возможности ХТ, даже с применением высокодозной ХТ и ауто-ТГСК, в лечении ЛКМ исчерпаны [28, 29]. С помощью многофакторного анализа показано негативное влияние на прогноз количества предшествующих алло-ТГСК линий терапии [25]. «Накопленная токсичность» и приобретенная после многочисленных курсов ХТ «биологическая резистентность» опухоли в дальнейшем отрицательно отражалась как на NRM, так и на смертности, связанной с лечением (treatment-related mortality, TRM) [25]. Проведение алло-ТГСК в первой линии терапии сопряжено с высокой БПВ, однако пока сохраняются риски, связанные с РТПХ и инфекционными осложнениями при проведении иммуносупрессивной терапии. Имеются единичные работы, оценивающие эффективность и токсичность алло-ТГСК, выполненной в первой ремиссии заболевания [29–31]. S. Rule и соавт. [30] опубликовали данные мультицентрового проспективного исследования по оценке алло-ТГСК (режим пониженной интенсивности) как консолидации после первой линии терапии у 25 больных ЛКМ. На момент проведения алло-ТГСК 11 больных находились в ПР и 14 — в ЧР заболевания. Только 2 больным было проведено более 1 линии терапии перед алло-ТГСК в связи с прогрессией заболевания на индукционном этапе. Через 100 дней после алло-ТГСК смертность составила 0 %. NRM была 13 %, однако у 9 (38 %) больных развилась острая РТПХ, у 14 (58 %) — хроническая РТПХ. Показатели выживаемости не зависели от статуса болезни перед алло-ТГСК и типа донора (совместимый родственник — 11 или неродственный — 14). При медиане наблюдения 60,5 месяца рецидивы заболевания отмечены у 9 больных. От прогрессии ЛКМ умерли 3 больных. Показатели БПВ и ОВ составили 68 и 80 % в течение 2 лет и 56 и 75 % в течение 5 лет соответственно [30]. По данным W. Krüger и соавт. [29], у 24 из 39 больных ЛКМ алло-ТГСК выполнена в первой линии терапии. Средний возраст больных составил 59 лет. Группу высокого риска по МIP1 [11] составили 6 больных. У 16 больных алло-ТГСК была выполнена от неродственных HLA-идентичных доноров, у 6 больных — после МАК. При медиане наблюдения 2,8 года 5-летняя БПВ и ОВ составили 67 и 73 %. Лучшие показатели выживаемости получены у больных в возрасте до 56 лет, при использовании МАК (5-летняя БПВ и ОВ — у 100 %). Острая РТПХ выявлена у 51 % больных, хроническая РТПХ — у 15 %. При анализе результатов алло-ТГСК, проведенном J. D. Sandoval-Sus и соавт. [31], у 7 больных ЛКМ, которым алло-ТГСК была выполнена в первой ремиссии, показатели выживаемости были лучше в сравнении с группой из 29 Р/Р больных. Медиана ОВ у больных, которым алло-ТГСК

была выполнена в первой линии, не была достигнута, в то время как в группе больных с рецидивом ЛКМ она составила 54 месяца.

С другой стороны, интенсификация индукционной терапии с последующей высокодозной консолидацией, а также интеграция таргетных препаратов в инициальные программы лечения увеличили сроки БПВ и ОВ до 8–12 лет у больных ЛКМ моложе 65 лет. Поэтому в настоящее время основными показаниями для алло-ТГСК являются Р/Р формы ЛКМ после проведения интенсивной терапии и ауто-ТГСК [27].

Рациональным подходом к терапии является выделение исходно неблагоприятных вариантов ЛКМ и разработка показаний для алло-ТГСК в качестве первой линии терапии. Скандинавская группа по изучению лимфом [5] проанализировала отдаленную выживаемость 176 больных ЛКМ после проведения интенсивной и высокодозной ХТ и факторы неблагоприятного прогноза. Была выделена группа численностью 16 % всех больных ЛКМ, в которой БПВ и ОВ не превышали 1,5 года, несмотря на интенсивную ХТ и ауто-ТГСК [5]. Достижение ПР и МОБ-негативности было возможно только у 45 и 50 % этих больных соответственно. По результатам многофакторного анализа, на прогноз в этой группе влияло только обнаружение мутаций в гене *TP53*, в отличие от стандартно применявшихся ранее факторов прогноза (MIP1, MIP1c, делеции 17p13 и *CDKN2A*, мутации генов *WHSC1*, *NOTCH1*, бластоидный вариант морфологии, индекс пролиферативной активности по Ki-67 > 30 %). Несмотря на ретроспективный дизайн исследования, авторами было высказано предложение о целесообразности проведения алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+* в качестве первой линии терапии [5]. Хотя до сих пор в рекомендациях не определены показания для проведения алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+* в первой линии терапии, многие ведущие эксперты указывают на необходимость такого подхода [9, 30, 32].

В основе резистентности ЛКМ *TP53+* к ХТ лежит функциональная неспособность мутированного белка p53 передавать сигнал с поврежденной ДНК в систему внутреннего пути апоптоза [6]. Поэтому любое действие, повреждающее ДНК, не только не приводит к гибели опухолевых В-лимфоцитов, но и зачастую способствует прогрессии опухоли [33]. Гиперэкспрессия циклина D1, лежащая в основе патогенеза ЛКМ, в это время постоянно «включает» клеточный цикл, несмотря на «запрещенные поломки» в генетическом аппарате клетки [34]. Рациональность применения стандартной ДНК-токсичной цитостатической терапии у больных ЛКМ *TP53+* обсуждается. Предполагается, что преодолеть резистентность возможно только с включением p53-независимых путей апоптоза опухолевых В-лимфоцитов [33]. Такими возможностями обладают ингибиторы БТК [35–37], BCL-2 [38, 39],

PI3K и циклинзависимых киназ [40], а также иммуномодуляторы, которые уже показали свою эффективность у Р/Р больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* [41–43]. По данным ряда исследований [7, 44], оптимальным является применение препаратов ингибиторов БТК и BCL2, иммуномодуляторов [43] в качестве «мостика» перед алло-ТГСК у больных ЛКМ *TP53+*. С целью достижения длительного полного ответа показана одновременная, сочетанная терапия двумя и более таргетными препаратами [7]. По данным S. Rule и соавт. [35], медиана БПВ при монотерапии ибрутинибом Р/Р больных ЛКМ *TP53+* составила 4 месяца. Увеличить длительность ответа удалось в результате сочетания терапии ибрутинибом с леналидомидом [45], а также ибрутиниба с венетоклаксом [7]. С. S. Tam и соавт. [7] исследовали результаты терапии Р/Р-форм ЛКМ после применения ибрутиниба с венетоклаксом. В группу было включено 24 больных, из которых у 12 имелась мутация в гене *TP53*. При медиане длительности ответа 9 месяцев у больных ЛКМ *TP53+* ПР была достигнута в 25 % случаев. Несмотря на применение двух эффективных при ЛКМ таргетных препаратов, были обнаружены случаи с «двойной резистентностью», связанные с мутациями в гене *SMARCA4* [8]. Поэтому единственным методом, позволяющим добиться излечения ЛКМ *TP53+*, является алло-ТГСК, а сочетанную таргетную терапию следует рассматривать только как подготовительный этап перед ее проведением [9].

R. J. Lin и соавт. [9] ретроспективно оценили эффективность алло-ТГСК в первой линии терапии (8 больных) и у Р/Р (34 больных) ЛКМ, с мутациями в гене *TP53* и без них. Из 42 больных отдельно была выделена группа из 19 больных ЛКМ с «аномалиями» в гене *TP53* (у 3 — делеция 17p, у 7 были выявлены мутации в гене *TP53* и у 9 больных определялась высокая экспрессия белка p53 (≥ 50 %) при ИГХ-исследовании). Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 24 месяца (4–119 месяцев). Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности, доноры аллогенных ГСК были неродственные полностью идентичные — 31, частично совместимые — 5, гаплоидентичные — 3. В 3 случаях в качестве источника трансплантата были использованы клетки пуповинной крови. Двухлетняя БПВ и ОВ составила 61 и 78 % соответственно. Значимой разницы в частоте развития рецидива и ОВ между группами больных ЛКМ, с наличием мутацией в гене *TP53* и без них, получено не было, а алло-ТГСК позволила нивелировать негативное влияние мутаций в гене *TP53* на прогноз больных ЛКМ. Отдельного анализа выживаемости больных ЛКМ только с мутациями в гене *TP53* после алло-ТГСК не проводилось [9]. Нет исследований по применению алло-ТГСК только у больных ЛКМ *TP53+* в первой линии терапии.

В данной работе 2 больным была выполнена алло-ТГСК после циторедуктивной ХТ первой линии, согласно протоколу «ЛКМ-2016» [13], и 1 больной — после нескольких линий терапии. Детекция мутаций в генах *TP53*, *Notch2*, а также перестроек гена *c-Myc* проводилась в момент проведения первого этапа лечения. В случае выявления описанных мутаций проводился поиск доноров, а алло-ТГСК выполнялась как интегрированный в общую схему этап лечения. Если у первых двух больных в течение 3–4 месяцев получилось найти совместимых доноров алло-ГСК, то у третьего больного этого сделать не удалось. Был проведен анализ результатов алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров у больных ЛКМ, проанализированы сравнительные результаты эффективности и токсичности алло-ТГСК от родственных и неродственных совместимых и родственных гаплоидентичных доноров при различных лимфатических опухолях, включая ЛКМ [46, 47].

A. Kanate и соавт. [47] проанализировали результаты лечения 917 больных лимфомами в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст — 63 года), которым была проведена алло-ТГСК после режимов кондиционирования пониженной интенсивности (732 — от НЛА-совместимых неродственных доноров, 185 — от гаплоидентичных родственных доноров с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде). В группах сравнения было 119 и 21 больной ЛКМ соответственно). Значимых различий в ОВ, БРВ, NRM, частоте рецидивов и острой РТПХ в анализируемых группах при 3-летней медиане наблюдения отмечено не было. Кроме того, частота хронической РТПХ в группе больных, которым алло-ТГСК была выполнена от НЛА-идентичных доноров, оказалась выше, по сравнению с использованием гаплоидентичных доноров (13 и 42 % случаев соответственно) [47].

N. Ghosh и соавт. [46] проанализировали результаты 987 алло-ТГСК (режимы пониженной интенсивности) от родственных совместимых (807 больных) и гаплоидентичных доноров с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде (180 больных) при различных лимфатических опухолях (больных с ЛКМ в группах сравнения — 113 и 21 соответственно). Возраст больных был от 18 до 77 лет (средний — 55 лет). При медиане наблюдения 3 года достоверной разницы в NRM (13 и 15 %), частоте рецидивов (40 и 37 %), БРВ (48 и 48 %) и ОВ (62 и 61 %) в группах больных, которым алло-ТГСК была выполнена от родственных НЛА-идентичных и гаплоидентичных доноров, соответственно, выявлено не было. Отмечено увеличение частоты развития хронической РТПХ у больных, которым алло-ТГСК была выполнена от родственных НЛА-идентичных доноров (45 %), в отличие от использования гаплоидентичных доноров (12 %), при одинаковом соотношении частоты возникновения острой РТПХ (25 и 27 %) [46].

По данным С. Philippis и соавт. [48], 20 больным ЛКМ в возрасте от 35 до 71 года была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичных родственных доноров с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде. У 9 из 20 больных было первично-резистентное течение ЛКМ на терапии ибрутинибом, леналидомидом и бортезомибом, у 10 больных развился рецидив после ауто-ТГСК и у 1 больного — после алло-ТГСК, выполненной от родственного HLA-идентичного донора. В качестве источника трансплантата в 15 случаях были использованы стволовые клетки из периферической крови и в 5 — костномозговая взвесь. Режимы кондиционирования пониженной интенсивности перед алло-ТГСК проводили у 4 больных, немиелоаблативный режим кондиционирования был применен у 16 больных. При медиане наблюдения 22 месяца рецидив заболевания выявлен у 2 (11 %) больных, NRM составила 16 % (1 — смерть от инфекций, по 1 случаю — от острой РТПХ и хронической РТПХ), трехлетняя БПВ и ОВ составили 71 и 73 % соответственно. Через год у 68 % больных не было выявлено признаков рецидива заболевания и проявлений РТПХ [48].

Эти данные, а также отсутствие полностью совместимого донора в условиях только частичного ответа после интенсивной ХТ, дали основания для проведения алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (сына) у третьего больного, с профилактикой РТПХ циклофосфамидом в посттрансплантационном периоде. Быстрое восстановление показателей периферической крови без инфекционных осложнений, 100%-ный донорский химеризм при минимальных кожных проявлениях острой РТПХ позволяют предполагать эффективность алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров у больных ЛКМ, при отсутствии HLA-идентичных доноров.

Все трое больных в наших наблюдениях, которым была проведена алло-ТГСК, имели крайне неблагоприятный прогноз не только по клиническим шкалам (MIP1, MIP1b, MIP1c), но и по данным молекулярно-генетического анализа. Всем больным, помимо СЦИ и FISH-исследований, а также молекулярно-генетического исследования (детекция мутаций в гене *TP53* по методу Сэнгера), удалось провести расширенное таргетное секвенирование 406 онкогенов и детек-

цию 31 химерного гена. Во всех 3 наблюдениях была подтверждена транслокация t(11;14), а также мутации в гене *TP53*, с полным совпадением локализаций нуклеотидных замен, определенных ранее методом Сэнгера (у 2 из 3 больных в 7-м экзоне, в положении 248). Однако у первой больной была выявлена мутация в гене *Notch2*, что, по данным литературы [49], в сочетании с мутацией в гене *TP53* имеет предельно неблагоприятный прогноз (ОВ не превышает 1 года), несмотря на любые программы ХТ. У второй пациентки и третьего больного, помимо мутации в гене *TP53*, были выявлены мутации в гене *MLL2 (KMT2D)*, что, согласно генетической шкале G-MIP1 [50], также определяет крайне неблагоприятный прогноз (4-летняя БПВ не превышает 10 %) и резистентность к ХТ [50]. Таким образом, несмотря на развитие тяжелых инфекционных осложнений, во всех трех случаях проведение алло-ТГСК в первой линии было необходимо. Сроки наблюдения у 3 больных в ПР составили +6, +15, +40 месяцев, что значительно превышает описанные в литературе при использовании стандартной и высокодозной ХТ в прогностически неблагоприятных группах ЛКМ. Обнаружение 100%-ного донорского химеризма у всех больных, а также наличие признаков хронической РТПХ только у одной больной дает основание для продолжения работы, увеличения сроков наблюдения и числа больных ЛКМ *TP53+* после алло-ТГСК. У 2 больных ЛКМ *TP53+*, которым алло-ТГСК не была выполнена (отсутствие донора, возраст и коморбидность), была выявлена быстрая прогрессия на всех режимах ХТ и таргетной терапии со смертельным исходом в сроки от 2 до 6 месяцев.

Таким образом, проведение алло-ТГСК в первой линии у больных ЛКМ *TP53+* является сегодня единственным методом излечения этих больных и должно сразу интегрироваться в общий план лечения. При отсутствии совместимого донора возможно проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного родственного донора, при равных показателях выживаемости и спектре осложнений. В перспективе после проведения алло-ТГСК оценка МОБ возможна с помощью методов таргетного секвенирования по свободной опухолевой ДНК, с целью детекции исходно выявленных мутаций, как для оценки глубины ответа, так и при необходимости для подбора таргетной терапии.

Литература

1. Sandoval-Sus J., Sotomayor E.M., Shah B.D. Mantle cell lymphoma: Contemporary diagnostic and treatment perspectives in the age of personalized medicine. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017; 10(3): 99–115. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.02.003.
2. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 355–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
3. Eskelund C.W., Kolstad A., Jerkeman M. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol.* 2016; 175(3): 410–8. DOI: 10.1111/bjh.14241.
4. Dreyling M., Klapper W., Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: Still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood.* 2018; 132(26): 2722–9. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737502.
5. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
6. Young K.H., Leroy K., Møller 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.
7. Tam C.S., Anderson M.A., Pott C. et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(13): 1211–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
8. Agarwal R., Dawson M.A., Dreyling M. et al. Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(12): 2769–81. DOI: 10.1080/10428194.2018.1457148.
9. Lin R.J., Ho C., Hilden P.D. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol.* 2019; 184(6): 1006–10. DOI: 10.1111/bjh.15721.
10. Dietrich S., Dreger P., Hermine O. et al. Haploidentical stem cell transplantation for patients with lymphoma: a position statement from the Lymphoma Working Party-European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 55(2): 317–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0583-4.
11. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111(2): 558–65. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331.
12. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Кравченко С.К. Протокол терапии лимфомы из клеток мантийной зоны у пациентов моложе 65 лет. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012; 619–40.
13. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. 2018; 2: 531–56.
14. Goyal R.K., Goyal M., Sankaranarayan K. Grading acute graft-versus-host disease: Time to reconsider. *Pediatr Transplant.* 2015; 19(3): 252–4. DOI: 10.1111/ptr.12433.
15. Oken M.M., Creech R.H., Davis T.E. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649–55. DOI: 10.1097/00000421-198212000-00014.
16. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.

References

1. Sandoval-Sus J., Sotomayor E.M., Shah B.D. Mantle cell lymphoma: Contemporary diagnostic and treatment perspectives in the age of personalized medicine. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017; 10(3): 99–115. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.02.003.
2. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 355–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
3. Eskelund C.W., Kolstad A., Jerkeman M. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol.* 2016; 175(3): 410–8. DOI: 10.1111/bjh.14241.
4. Dreyling M., Klapper W., Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: Still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood.* 2018; 132(26): 2722–9. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737502.
5. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J.W. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
6. Young K.H., Leroy K., Møller 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.
7. Tam C.S., Anderson M.A., Pott C. et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(13): 1211–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
8. Agarwal R., Dawson M.A., Dreyling M. et al. Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials. *Leuk Lymphoma.* 2018; 59(12): 2769–81. DOI: 10.1080/10428194.2018.1457148.
9. Lin R.J., Ho C., Hilden P.D. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol.* 2019; 184(6): 1006–10. DOI: 10.1111/bjh.15721.
10. Dietrich S., Dreger P., Hermine O. et al. Haploidentical stem cell transplantation for patients with lymphoma: a position statement from the Lymphoma Working Party-European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 55(2): 317–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0583-4.
11. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111(2): 558–65. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331.
12. Vorobyev V.I., Lorie Y.Y., Kravchenko S.K. Treatment protocol for mantle lymphoma in patients under 65 years. Programmatic treatment of blood diseases. Moscow: Praktika, 2012; 619–40 (In Russian).
13. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Gabeeva N.G., et al. Research treatment protocol for mantle lymphoma in patients under 65 years. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Moscow: Praktika, 2018, 2: 531–55 (In Russian).
14. Goyal R.K., Goyal M., Sankaranarayan K. Grading acute graft-versus-host disease: Time to reconsider. *Pediatr Transplant.* 2015; 19(3): 252–4. DOI: 10.1111/ptr.12433.
15. Oken M.M., Creech R.H., Davis T.E. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649–55. DOI: 10.1097/00000421-198212000-00014.
16. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.

17. Lee S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017; 129(1): 30–7. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642.
18. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1415–25.
19. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberger D.S. et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: Molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1288–94. DOI: 10.1200/JCO.20.5.1288.
20. Kumar A., Sha F., Toure A. et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019; DOI: 10.1038/s41408-019-0209-5.
21. Kröger N., Hoffknecht M., Krüger W. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 1–13. DOI: 10.1054/ble.1999.0125.
22. Khouri I.F., Lee M.S., Romaguera J. et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: Molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol*. 1999; 10(11): 1293–9. DOI: 10.1023/A:1008380527502.
23. Khouri I.F., Lee M.S., Saliba R.M. et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4407–12. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.501.
24. Robinson S.P., Goldstone A.H., Mackinnon S. et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2000; 110(1): 12–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02075.x.
25. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009; 113(18): 4144–52. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184200.
26. Kharfan-Dabaja M.A., Reljic T., El-Asmar J. et al. Reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: A systematic review. *Futur Oncol*. 2016; 12(22): 2631–42. DOI: 10.2217/fo-2016-0146.
27. Duarte R.F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(10): 1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
28. Fenske T.S., Zhang M.J., Carreras J. et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: Analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4): 273–81. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
29. Krüger W.H., Hirt C., Basara N. et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—Final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol*. 2014; 93(9): 1587–97. DOI: 10.1007/s00277-014-2087-z.
30. Rule S., Cook G., Russell N.H. et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184(6): 999–1005. DOI: 10.1111/bjh.15723.
31. Sandoval-Sus J.D., Faramand R., Chavez J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(2): 309–16. DOI: 10.1080/10428194.2018.1468894.
32. Lachance S., Molucon-Chabrot C., Busque L. et al. First line allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2009; 114: 3366. DOI: 10.1182/blood.v114.22.3366.3366.
17. Lee S.J. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017; 129(1): 30–7. DOI: 10.1182/blood-2016-07-686642.
18. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1415–25.
19. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberger D.S. et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: Molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1288–94. DOI: 10.1200/JCO.20.5.1288.
20. Kumar A., Sha F., Toure A. et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019; DOI: 10.1038/s41408-019-0209-5.
21. Kröger N., Hoffknecht M., Krüger W. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Blood Rev*. 2000; 14(1): 1–13. DOI: 10.1054/ble.1999.0125.
22. Khouri I.F., Lee M.S., Romaguera J. et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: Molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol*. 1999; 10(11): 1293–9. DOI: 10.1023/A:1008380527502.
23. Khouri I.F., Lee M.S., Saliba R.M. et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4407–12. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.501.
24. Robinson S.P., Goldstone A.H., Mackinnon S. et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2000; 110(1): 12–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02075.x.
25. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009; 113(18): 4144–52. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184200.
26. Kharfan-Dabaja M.A., Reljic T., El-Asmar J. et al. Reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: A systematic review. *Futur Oncol*. 2016; 12(22): 2631–42. DOI: 10.2217/fo-2016-0146.
27. Duarte R.F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(10): 1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
28. Fenske T.S., Zhang M.J., Carreras J. et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: Analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4): 273–81. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
29. Krüger W.H., Hirt C., Basara N. et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—Final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol*. 2014; 93(9): 1587–97. DOI: 10.1007/s00277-014-2087-z.
30. Rule S., Cook G., Russell N.H. et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019; 184(6): 999–1005. DOI: 10.1111/bjh.15723.
31. Sandoval-Sus J.D., Faramand R., Chavez J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(2): 309–16. DOI: 10.1080/10428194.2018.1468894.
32. Lachance S., Molucon-Chabrot C., Busque L. et al. First line allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2009; 114: 3366. DOI: 10.1182/blood.v114.22.3366.3366.

33. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., 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.
34. Cortelazzo S., Ponzoni M. Mantle cell lymphoma. *Oncol Hamatol*. 2020; DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
35. Rule S., Dreyling M., Goy A. et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019; 104(5): e211–4. DOI: 10.3324/haematol.2018.205229.
36. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M. et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10020): 770–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
37. Wang M., Jain P., Lee H.L. et al. Frontline treatment with ibrutinib plus rituximab (IR) followed by short course R-Hypercvad/MTX is extremely potent and safe in patients (age \leq 65 years) with mantle cell lymphoma (MCL)—results of phase-II window-1 clinical trial. *Blood*. 2019, 134(Suppl. 1): 3987. DOI: 10.1182/blood-2019-126044.
38. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F. et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 826–33. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
39. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Am J Hematol*. 2019; 94(1): E35–7. DOI: 10.1002/ajh.25331.
40. Sun M., Zhang H. Therapeutic antibodies for mantle cell lymphoma: A brand-new era ahead. *Heliyon*. 2019; 5(3): e01297. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01297.
41. Wang M., Schuster S.J., Phillips T. et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 1–8. DOI: 10.1186/s13045-017-0537-5.
42. Goy A., Sinha R., Williams M.E. et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3688–95. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
43. Morabito F., Skafi M., Recchia A.G. et al. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(5): 487–94. DOI: 10.1080/14656566.2018.1561865.
44. Dreger P., Michallet M., Bosman P. et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(1): 44–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0207-4.
45. Jerkeman M., Eskelund C.W., Hutchings M. et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multi-centre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5(3): e109–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
46. Ghosh N., Karmali R., Rocha V. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26): 3141–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3476.
47. Kanate A.S., Mussetti A., Kharfan-Dabaja M.A. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016; 127(7): 938–47. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671834.
48. De Philippis C., Mariotti J., Bouabdallah R. et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma using post-transplan-
33. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., 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.
34. Cortelazzo S., Ponzoni M. Mantle cell lymphoma. *Oncol Hamatol*. 2020; DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
35. Rule S., Dreyling M., Goy A. et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019; 104(5): e211–4. DOI: 10.3324/haematol.2018.205229.
36. Dreyling M., Jurczak W., Jerkeman M. et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10020): 770–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
37. Wang M., Jain P., Lee H.L. et al. Frontline treatment with ibrutinib plus rituximab (IR) followed by short course R-Hypercvad/MTX is extremely potent and safe in patients (age \leq 65 years) with mantle cell lymphoma (MCL)—results of phase-II window-1 clinical trial. *Blood*. 2019, 134(Suppl. 1): 3987. DOI: 10.1182/blood-2019-126044.
38. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F. et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 826–33. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
39. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M. et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *Am J Hematol*. 2019; 94(1): E35–7. DOI: 10.1002/ajh.25331.
40. Sun M., Zhang H. Therapeutic antibodies for mantle cell lymphoma: A brand-new era ahead. *Heliyon*. 2019; 5(3): e01297. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01297.
41. Wang M., Schuster S.J., Phillips T. et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 1–8. DOI: 10.1186/s13045-017-0537-5.
42. Goy A., Sinha R., Williams M.E. et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3688–95. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
43. Morabito F., Skafi M., Recchia A.G. et al. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(5): 487–94. DOI: 10.1080/14656566.2018.1561865.
44. Dreger P., Michallet M., Bosman P. et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(1): 44–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0207-4.
45. Jerkeman M., Eskelund C.W., Hutchings M. et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multi-centre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5(3): e109–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
46. Ghosh N., Karmali R., Rocha V. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26): 3141–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3476.
47. Kanate A.S., Mussetti A., Kharfan-Dabaja M.A. et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016; 127(7): 938–47. DOI: 10.1182/blood-2015-09-671834.
48. De Philippis C., Mariotti J., Bouabdallah R. et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma using post-transplan-

tation cyclophosphamide graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2018; 132: 5748. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117005.

49. Beà S., Valdés-Mas R., Navarro A. et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(45): 18250–5. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.

50. Ferrero S., Rossi D., Rinaldi A. et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1604–12. DOI: 10.3324/haematol.2018.214056.

Информация об авторах

Дарья Александровна Королева*, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru, тел.: +7 (495) 612-44-72
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Нелли Георгиевна Габеева, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационаром, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Вера Алексеевна Васильева, кандидат медицинских наук, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Белла Вениаминовна Бидерман, 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>

tation cyclophosphamide graft-versus-host disease prophylaxis. *Blood*. 2018; 132: 5748. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117005.

49. Beà S., Valdés-Mas R., Navarro A. et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(45): 18250–5. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.

50. Ferrero S., Rossi D., Rinaldi A. et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1604–12. DOI: 10.3324/haematol.2018.214056.

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Lymphoma, National Research Centre for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru, tel.: +7 (495) 612-44-72
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>.

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Lymphoma, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Mikhail Yu. Drovov, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation; Head of the Department of Immunotherapy and Post-BMT Complications, National Research Center for Hematology, e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Vera A. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunotherapy with Day BMT Hospital Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

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>

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

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

Геннадий Мартинович Галстян, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Андрей Борисович Судариков, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: andrey@sudarikov.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Татьяна Никифоровна Обухова, 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>

Лариса Анатольевна Кузьмина, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

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

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

Evgeniya S. Bulygina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Resource Center for Molecular Cell Biology, NBICS Nature-like Technologies Complex, National Research Center "Kurchatov Institute",
e-mail: eugenia.bulygina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3795-0571>

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

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

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

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Eugene E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Lymphoma, National Research Centre for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Елена Николаевна Паровичникова, доктор медицинских наук, заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenap@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Валерий Григорьевич Савченко, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 07.03.2020

Принята в печать: 27.10.2020

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis, Hematopoiesis Depression and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Corresponding author**

Received 07 Mar 2020

Accepted 27 Oct 2020