

КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБА И ВЕНЕТОКЛАКСА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ У ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ И МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *TP53*

Звонков Е.Е.^{1,2}, Королева Д.А.¹, Габеева Н.Г.¹, Щекина А.Е.¹, Теляшов М.А.¹, Алешина О.А.¹, Бидерман Б.В.¹, Сударииков А.Б.¹, Обухова Т.Н.¹, Гальцева И.В.¹, Двирник В.Н.¹, Троицкая В.В.¹, Галстян Г.М.¹, Масчан М.А.², Паровичникова Е.Н.¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Тактика терапии пожилых коморбидных больных лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) с факторами неблагоприятного прогноза (ФНП) (комплексный кариотип, делеция 17p13, мутации в гене *TP53*) не разработана. Использование интенсивных схем химиотерапии и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) часто невозможно из-за коморбидности пожилых больных. Рациональным подходом является применение комбинации ибрутиниба и венетоклакса. В качестве альтернативы алло-ТГСК новой опцией для пожилых больных с ФНП является терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cells, CAR-T-клетки).

Цель — представить опыт применения комбинации ибрутиниба и венетоклакса с последующей CAR-T-клеточной терапией в первой линии лечения у пожилого больного ЛКМ, у которого было множество ФНП.

Основные сведения. Больной М., 68 лет, был госпитализирован в октябре 2021 г. При обследовании были выявлены гиперлейкоцитоз ($978 \times 10^9/\text{л}$), анемия (55 г/л), тромбоцитопения ($30 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия (250×180 мм). По результатам лабораторных исследований была верифицирована ЛКМ с комплексным кариотипом, делецией 17p13, 13q14 и мутацией p.R248W в 7-м экзоне гена *TP53* (VAF = 26 %). С циторедуктивной целью проведено два сеанса лейкоцитафереза и предфаза циклофосфамидом ($200 \text{ мг}/\text{м}^2$) и дексаметазоном ($10 \text{ мг}/\text{м}^2$). С 3-го дня была начата терапия ибрутинибом в дозе $420 \text{ мг}/\text{сут.}$ и венетоклаксом в дозе $100 \text{ мг}/\text{сут.}$ Через 2 сут. количество лейкоцитов крови составило $0,7 \times 10^9/\text{л}$, уменьшились размеры селезенки, развился синдром лизиса опухоли. В результате интенсивной терапии, включавшей заместительную почечную терапию, состояние было стабилизировано, что позволило возобновить лечение. Через 7 сут. в анализе крови количество лейкоцитов стало $2,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — 70 %, тромбоцитов — $90 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 95 г/л. По данным иммунофенотипирования, популяция В-лимфоцитов составила 4 %. По данным секвенирования нового поколения аллельная нагрузка мутации в гене *TP53* — 0,8 %. Больному была проведена анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия, достигнута полная ремиссия. Через 3 мес. после терапии сохраняется МОБ (минимальная остаточная болезнь) — негативная ремиссия и определяется персистенция CAR-T-клеток.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, мутация в гене *TP53*, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором, ибрутиниб, венетоклакс

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Щекина А.Е., Теляшов М.А., Алешина О.А., Бидерман Б.В., Сударииков А.Б., Обухова Т.Н., Гальцева И.В., Двирник В.Н., Троицкая В.В., Галстян Г.М., Масчан М.А., Паровичникова Е.Н. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса с последующей терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором в первой линии лечения у пожилого больного лимфомой из клеток мантии с гиперлейкоцитозом и мутацией в гене *TP53*. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 441–452. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-441-452>

COMBINATION OF IBRUTINIB AND VENETOCLAX FOLLOWED BY CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL THERAPY IN THE FIRST LINE OF TREATMENT IN AN ELDERLY PATIENT WITH MANTLE CELL LYMPHOMA WITH HYPERLEUKOCYTOSIS AND MUTATION IN THE *TP53* GENE

Zvonkov E.E.¹, Koroleva D.A.¹, Gabeeva N.G.¹, Shchekina A.E.¹, Telyashov M.A.¹, Aleshina O.A.¹, Biderman B.V.¹, Sudarikov A.B.¹, Obukhova T.N.¹, Galtseva I.V.¹, Dvirnik V.N.¹, Troitskaya V.V.¹, Galstyan G.M.¹, Maschan M.A.², Parovichnikova E.N.¹

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

²National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The tactics of therapy for elderly comorbid patients with mantle cell lymphoma with unfavorable prognosis factors (complex karyotype, 17p13 deletion, mutations in the *TP53* gene) have not been developed. The use of intensive chemotherapy regimens and transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT) is impossible due to severe comorbidity in elderly patients. A rational approach is the use of a combination of ibrutinib and venetoclax. As an alternative to allo-HSCT, a new option for elderly patients with poor prognostic factors is Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy (CAR-T) cell therapy.

Aim — to present the experience of using ibrutinib and venetoclax with CAR-T-cell therapy in the first line of treatment in an elderly patient with MCL with a mutation in the *TP53* gene and hyperleukocytosis.

Main findings. Patient M., 68 years old. The examination revealed hyperleukocytosis $978 \times 10^9/L$, anemia (55 g/L), thrombocytopenia ($30 \times 10^9/L$), and splenomegaly 250×180 mm. According to the results of laboratory studies, the diagnosis of lymphoma from mantle cells with a complex karyotype, deletion 17p13, 13q14 and mutation p.R248W in exon 7 of the *TP53* gene (VAF = 26 %) was verified. For cytoreductive purposes, two sessions of leukocytapheresis and prephase with cyclophosphamide (200 mg/m^2) and dexamethasone (10 mg/m^2) were performed. From day 3, therapy with ibrutinib 420 mg/day and venetoclax 100 mg/day was started. After 2 days, the leukocytes were $0.7 \times 10^9/L$, and the size of the spleen decreased, as a result of which the development of tumor lysis syndrome was noted. As a result of intensive therapy, the patient's condition stabilized, which allowed him to resume treatment. After 7 days, the number of leukocytes was $2.5 \times 10^9/L$, neutrophils — 70 %, platelets — $90 \times 10^9/L$, hemoglobin — 95 g/L. According to immunophenotyping, the population of B-lymphocytes was 4 %. According to NGS data, the allelic load of the mutation in the *TP53* gene is 0.8 %. The patient underwent anti-CD19 CAR-T-cell therapy and achieved complete remission. Three months after therapy, MRD remains-negative remission and the persistence of CAR-T cells is determined.

Keywords: mantle cell lymphoma, mutation in the *TP53* gene, CAR-T-cell therapy, ibrutinib, venetoclax

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Shchekina A.E., Telyashov M.A., Aleshina O.A., Biderman B.V., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Galtseva I.V., Dvirnik V.N., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Maschan M.A., Parovichnikova E.N. Combination of ibrutinib and venetoclax followed by Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy in the first line of treatment in an elderly patient with mantle cell lymphoma with hyperleukocytosis and mutation in the *TP53* gene. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 441–452 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-441-452>

Введение

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) — это CD5-позитивная В-клеточная лимфатическая опухоль, в большинстве случаев с генетически обусловленной гиперэкспрессией белка Cyclin D1, гетерогенным клиническим течением и результатом ответа на противоопухолевую терапию [1]. ЛКМ чаще болеют мужчины, медиана возраста начала заболевания — 65 лет. Клинические проявления и прогноз ЛКМ определяются степенью биологической прогрессии опухоли [2]. Появление мутации в гене *TP53* в ходе неизбежной эволюции ЛКМ проявляется агрессивным клиническим течением, часто высоким лейкоцитозом, комплексным кариотипом и резистентностью к ДНК-токсичным цитостатическим препаратам [3, 4]. Тактика лечения ЛКМ с мутацией в гене *TP53* до сих пор не определена [4–6]. Для молодых больных ЛКМ с мутацией в гене *TP53* наиболее оправданной стратегией является проведение максимально интенсивной комбинированной (цитостатические и таргетные препараты) терапии [6]. В случае неэффективности терапии и рецидива заболевания рассматривается вопрос о проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) или терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T) [7–9].

Среди больных ЛКМ наиболее сложной терапевтической группой являются пожилые люди с мутацией в гене *TP53*, у которых при имеющейся нередко коморбидности невозможно проведение интенсивных курсов химиотерапии (ХТ) и алло-ТГСК [10, 11]. Применение «стандартных» режимов ХТ (R-CHOP, R-B и т. д.) для этой группы больных неэффективно и приводит к накоплению тяжелой токсичности и ранней прогрессии заболевания в 100 % случаях [12]. Данные об использовании монотаргетной терапии, а также би- и политаргетной терапии у пожилых больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* в первой линии терапии ограничены единичными описаниями, короткими сроками наблюдения и трудно интерпретируемы [13]. Ранее опубликованные успешные результаты применения комбинации ибрутиниба и венетоклакса в первой линии терапии больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с мутациями в гене *TP53* дают основания для применения этого сочетания и у больных ЛКМ из группы высокого риска [14, 15].

Имеющиеся данные об использовании комбинации ритуксимаба и ибрутиниба в первой линии терапии ЛКМ свидетельствуют о ее высокой эффективности, однако при длительном приеме у половины больных потребовалась редукция дозы или полное прекращение лечения, что было обусловлено высокой токсичностью [16]. Еще более сложная ситуация наблюдается в случаях, когда ЛКМ протекает с гиперлейкоцитозом, при котором введение ритуксимаба может приводить

к развитию синдрома лизиса опухоли [17, 18], а применение ибрутиниба — к дальнейшему нарастанию лейкоцитоза [19]. Единственной возможной опцией лечения пожилых больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* на сегодняшний день является CAR-T-клеточная терапия [20]. Доказана эффективность CAR-T-клеточной терапии у больных с рецидивирующим/рефрактерным (Р/Р) течением ЛКМ, даже при наличии мутаций в гене *TP53*, однако в качестве терапии «первой линии» она пока не применялась [8]. Может ли CAR-T-клеточная терапия служить равноценной альтернативой алло-ТГСК у больных ЛКМ с мутацией в гене *TP53*, также еще предстоит выяснить.

Цель настоящей работы — представить опыт применения комбинации ибрутиниба и венетоклакса с последующей CAR-T-клеточной терапией в первой линии лечения у пожилого больного ЛКМ, у которого было множество факторов неблагоприятного прогноза.

Клиническое наблюдение

Больной М., 68 лет, в октябре 2021 г. отметил увеличение в объеме живота, тяжесть в левом подреберье, нарастание общей слабости и появление признаков дыхательной недостаточности. Ранее у больного были диагностированы хроническая обструктивная болезнь легких на фоне длительного стажа курения и хроническая сердечная недостаточность. При обследовании были выявлены спленомегалия (размеры селезенки составляли 250 × 180 мм) (рис. 1), гиперлейкоцитоз до $980 \times 10^9/\text{л}$ (за счет лимфоцитоза 100 %) (рис. 2), тромбоцитопения — $32 \times 10^9/\text{л}$. С направительным диагнозом «острый лейкоз» в октябре 2021 г. больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. По данным стандартного цитогенетического исследования, были обнаружены множественные хромосомные аберрации. По данным флуоресцентной гибридизации *in situ* была выявлена транслокация (11;14)(q13;q32) и делеции 17p13 и 13q14. Был верифицирован диагноз «ЛКМ, бластоидный вариант». По критериям биологического международного прогностического индекса MIPiB [21] больной был отнесен к группе высокого риска (9,8). Анализ генов варибельных участков иммуноглобулинов (*IGH*) показал менее 98 % сходства с герминальным геном, что соответствует мутированному варианту заболевания. При выполнении секвенирования нового поколения 2–11-х экзонов гена *TP53* была обнаружена миссенс-мутация p.R248W в 7-м экзоне с аллельной нагрузкой (variable allele frequency, VAF) 26 %.

В связи с гиперлейкоцитозом с циторедуктивной целью больному были проведены две процедуры лейкоцитафереза, позволившие уменьшить количество лейкоцитов до $500 \times 10^9/\text{л}$. Учитывая наличие фак-

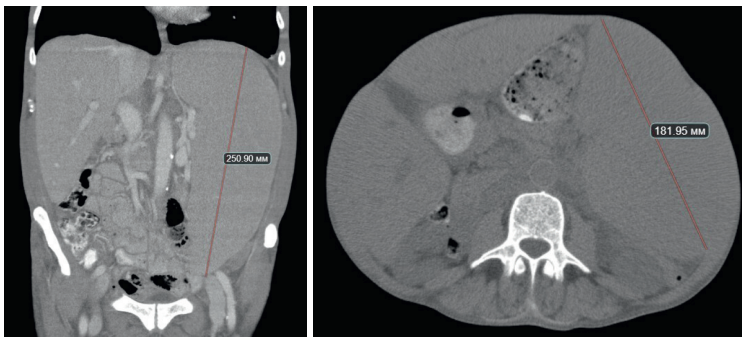


Рисунок 1. Компьютерная томография органов брюшной полости: спленоmegалия 250 × 180 мм

Figure 1. Computed tomography of the abdomen: splenomegaly 250 × 180 mm

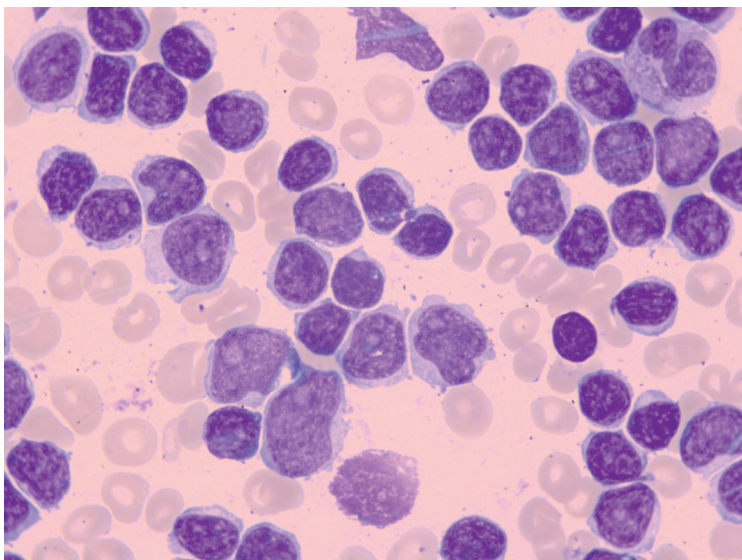


Рисунок 2. Цитологическое исследование мазка периферической крови в дебюте (лимфоциты — 97 %), ув. ×100, окраска азур-эозином

Figure 2. Cytological examination of a peripheral blood smear at the onset (lymphocytes — 97 %), magnification ×100, azure-eosin staining



Рисунок 3. Цитологическое исследование мазка периферической крови на фоне терапии ибрутинибом и венетоклаксом (нейтрофилы — 75 %), ув. ×50, окраска азур-эозином

Figure 3. Cytological examination of a peripheral blood smear during therapy with ibrutinib and venetoclax (neutrophils — 75 %), magnification ×50, azure-eosin staining

торов неблагоприятного прогноза (ФНП), а именно мутацию в гене *TP53*, комплексный кариотип, гиперлейкоцитоз и возраст больного, в качестве индукции ремиссии была начата битаргетная терапия ибрутинибом в дозе 420 мг/сут. и венетоклаксом в дозе 100 мг/сут. Через 2 сут. комбинированного применения ибрутиниба и венетоклакса количество лейкоцитов у больного составило $0,7 \times 10^9/\text{л}$, что осложнилось развитием синдрома лизиса опухоли, проявившимся метаболическим ацидозом, гиперкалиемией до 9,8 ммоль/л, нарушениями ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии и прогрессией острой дыхательной недостаточности. Больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где в течение 5 сут. ему проводили неинвазивную вентиляцию легких, продленную гемодиализацию, антиаритмическую терапию и коррекцию метаболических и электролитных нарушений. После восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов больному была продолжена терапия ибрутинибом и венетоклаксом в прежних дозах. Через 10 дней в клиническом анализе крови количество лейкоцитов составило $5,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 75 % (рис. 3). По данным инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) размеры селезенки составили 85 × 132 мм (рис. 4). При контрольном исследовании аллельная нагрузка мутации в гене *TP53* составила 0,8 %. Методом 6-цветной проточной цитофлуориметрии (ПЦ) определялась минимальная остаточная болезнь (МОБ) 4,5 %. Таким образом, была достигнута только частичная ремиссия (ЧР) заболевания.

В качестве консолидации больному было выполнено две трансфузии ауто-анти-CD19 CAR-T-клеток 2-го поколения с интервалом в 7 дней, созданных на основе антиген-распознающей части FMC63 и ко-стимулирующего домена 4-1BB. С целью лимфоплеции больному была проведена ХТ по программе флударабин ($25 \text{ мг}/\text{м}^2$) и циклофосфамид ($300 \text{ мг}/\text{м}^2$) в течение 3 дней. Для профилактики синдрома выброса цитокинов (СВЦ) перед каждой трансфузией CAR-T-клеток вводили внутривенно тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг. Первая доза CAR-T-клеток составила $0,1 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела, последующая — $1,06 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела. После трансфузии CAR-T-клеток СВЦ и нейротоксичности отмечено не было. После первой трансфузии количество персистирующих CAR-T-клеток составило 0,08 % от всех Т-клеток, МОБ методом ПЦ составила 0,22 % (табл. 1). Однако уже после второй трансфузии CAR-T-клеток количество персистирующих CAR-T-клеток составило 42,6 %, и была достигнута МОБ-негативность в периферической крови и костном мозге. Через 3 мес. после CAR-T-клеточной терапии у больного сохраняется полная ремиссия (ПР) заболевания, признаки МОБ в периферической крови и костном мозге отсутствуют. Персистенция CAR-T-клеток составляет 0,27 % (табл. 1).

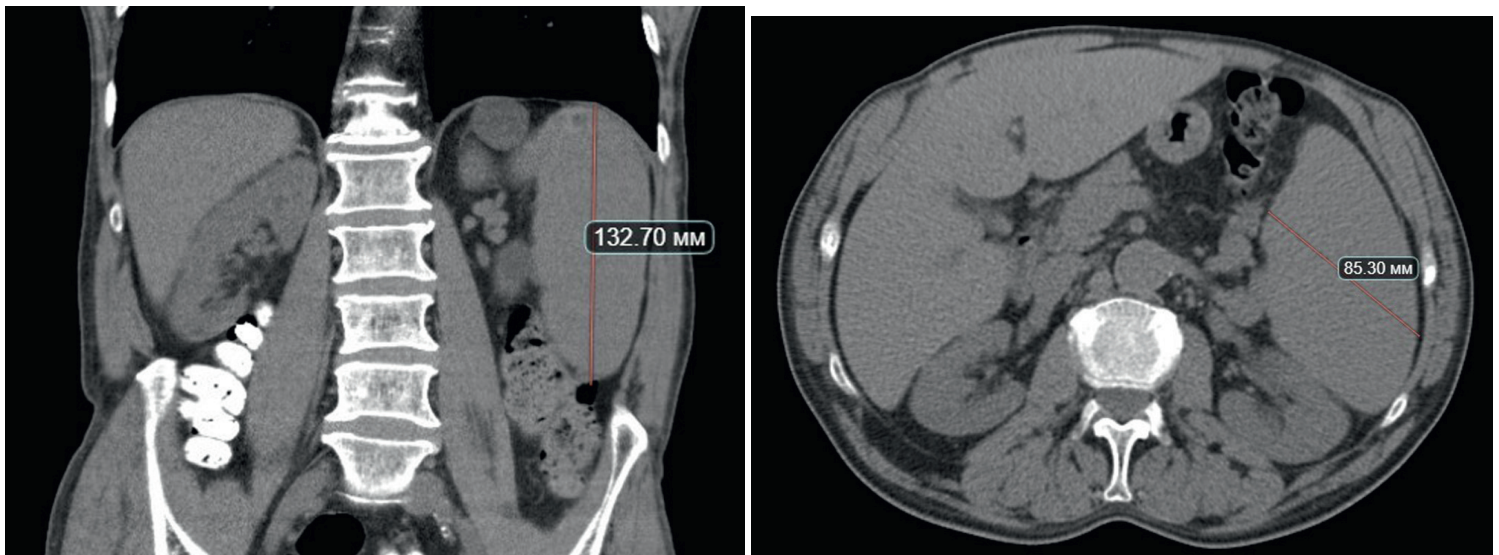


Рисунок 4. Компьютерная томография органов брюшной полости после лечения: размеры селезенки 85 × 132 мм

Figure 4. Computed tomography of the abdomen after treatment: the size of the spleen is 85 × 132 mm

Таблица 1. Мониторинг персистенции CAR-T-клеток

Table 1. Monitoring of CAR-T-cell persistences

Клеточный состав Cellular components	После первой трансфузии CAR-T-клеток After the first transfusion of CAR-T-cells		После второй трансфузии CAR-T-клеток After the second transfusion of CAR-T-cells		Через 1 мес. после трансфузии CAR-T-клеток One month after the transfusion of CAR-T-cells		Через 3 мес. после трансфузии CAR-T-клеток Three months after the transfusion of CAR-T-cells	
	%	10 ⁶ /мл 10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /мл 10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /мл 10 ⁶ /mL	%	10 ⁶ /мл 10 ⁶ /mL
Т-клетки T-cells	37,79	0,14	67,15	0,67	19,06	0,25	15,6	0,36
В-клетки B-cells	0,28	0,001019	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CAR-T-клетки CAR-T-cells	0,08	0,000115	42,61	0,290046	6,07	0,15253	0,27	0,00101

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении ответ на лечение и МОБ-негативная ремиссия были достигнуты у больного с крайне неблагоприятным вариантом течения заболевания, благодаря обследованию и выбранной тактике лечения. От проведения интенсивной циторедуктивной ХТ было решено воздержаться, учитывая возраст больного и коморбидность (длительный стаж курения, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность). Подобная ситуация не редкость у больных ЛКМ, среди которых пожилая когорта составляет примерно 50–60 % от общей популяции, а доля мужчин достигает 75 %, что также негативно сказывается на прогнозе заболевания [22, 23]. Согласно существующим рекомендациям [11, 12, 24], основным методом лечения пожилых больных ЛКМ является применение неинтенсивных программ ХТ (R-CHOP, R-B, R-BAC). Однако обнаружение мутации в гене *TP53* полностью исключило такую возможность. По данным литературы [3, 4, 25, 26], нали-

чие мутаций в гене *TP53* определяется примерно у 20 % больных ЛКМ в дебюте заболевания и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В работе С.W. Eskelund и соавт. [4] в 2017 г. было показано, что у больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* даже интенсивная ХТ и ауто-ТГСК позволяют достичь медианы беспрогрессивной выживаемости (БПВ) только от 8 до 12 мес. Сопутствующая коморбидность у данного больного не предоставляла и этой возможности.

В настоящее время как оптимальный и эффективный метод лечения может быть рассмотрена таргетная терапия, применение которой обладает наименьшей токсичностью и позволяет обойти сигнальный путь р53. По аналогии с ХЛЛ, было предположено, что наибольшей эффективностью в терапии ЛКМ с мутациями в гене *TP53* обладают ингибиторы тирозинкиназы Брутона (БТК) и белка bcl2 (B-cell lymphoma 2) [13]. Применение такой терапии уже описано у больных с рецидивом ЛКМ с мутациями гена *TP53*, однако ме-

диана ответа на монотерапию ибрутинибом не превышала 4 мес., в сравнении с 12 мес. в группе больных ЛКМ без мутаций [27–29]. Данные по эффективности монотерапии венетоклаком у больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* не предоставлены. Гораздо более длительной продолжительности ответа удавалось достичь у больных с рецидивом ЛКМ с мутациями в гене *TP53* при комбинации таргетной терапии (ибрутиниб + леналидомид, ибрутиниб + венетоклак, ибрутиниб + палбоциклиб и т. д.) [30–32]. М. Jerkeman и соавт. [30] при комбинированном применении ритуксимаба, ибрутиниба и леналидомида получили увеличение однолетней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) до 56,9 % у больных с рецидивом ЛКМ, даже с мутациями в гене *TP53*. Применение ибрутиниба в сочетании с венетоклаком у больных Р/Р ЛКМ с мутациями в гене *TP53* позволило достичь медианы БПВ до 35 мес. [31, 33].

Имеются только единичные нерандомизированные клинические исследования о применении битаргетной терапии (акалабрутиниб + венетоклак) [34] и тройной терапии (акалабрутиниб + венетоклак + ритуксимаб [35]; обинутузумаб + венетоклак + ибрутиниб [36]) без применения ХТ в первой линии лечения ЛКМ. Только в одном случае была применена тройная таргетная комбинация (занубрутиниб + венетоклак + обинутузумаб [37]) в первой линии терапии ЛКМ с мутациями в гене *TP53*. Предварительные результаты обнадеживают, но требуются более длительные сроки наблюдения. Кроме того, лечение во всех этих исследованиях не подразумевало проведения консолидирующей терапии.

Более длительное наблюдение применения ибрутиниба и венетоклакса [15] в первой линии терапии проанализировано у больных ХЛЛ как возможно наиболее близкой с ЛКМ группы лимфатических опухолей. В 2019 г. N. Jain и соавт. опубликовали результаты применения комбинации ибрутиниба и венетоклакса в первой линии терапии у больных ХЛЛ, в том числе с мутациями в гене *TP53* [14]. В исследование были включены 80 больных ХЛЛ с медианой возраста 65 (26–83) лет, причем 30 % из них были в возрасте 70 лет и старше. Кроме того, у 92 % больных определялись ФНП — немутированный вариант генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (83 %), делеция 11q (25 %), абберации гена *TP53* (делеции 17p — 18 %, мутации *TP53* — 14 %). После 12 циклов комбинированного лечения у 88 % больных была достигнута ПР, из них у 61 % — МОБ-негативная ремиссия с минимальным влиянием перечисленных ФНП [14].

Учитывая крайне неблагоприятные факторы прогноза и предполагаемую неэффективность ХТ, у данного больного уже в первой линии лечения была применена комбинированная таргетная терапия ибрутинибом и венетоклаком. С осложнениями, связанными с синдромом лизиса опухоли, удалось справиться в условиях реанимационного отделения. Безусловно, в клиниче-

ских исследованиях рекомендовано последовательное добавление венетоклакса к ибрутинибу с постепенным еженедельным увеличением дозы с целью профилактики развития синдрома лизиса опухоли [31]. Однако было принято осознанное решение об одновременном назначении ибрутиниба и венетоклакса в дозах ниже, по сравнению с рекомендуемыми. Предполагаемое развитие выраженной гиперкалиемии у больного с гиперлейкоцитозом при использовании венетоклакса свидетельствует о том, что такое лечение должно проводиться в условиях реанимационного отделения и сопровождаться тщательным мониторингом концентрации электролитов в сыворотке крови и своевременным проведением сеансов заместительной почечной терапии [38].

После проведения битаргетной терапии удалось нормализовать показатели периферической крови, размеры селезенки, однако МОБ-негативности на 21-й день терапии достичь не удалось. Несмотря на наличие одной из самых неблагоприятных мутаций гена *TP53* p.R248W в 7-м экзоне, у данного больного уже на 10-е сутки терапии аллельная нагрузка снизилась с 26 до 0,8 %, что свидетельствовало о высокой эффективности данной комбинации. Кроме того, комбинированная таргетная терапия в ряде случаев может быть оправдана у больных с гиперлейкоцитозом, у которых применение только ибрутиниба в монотерапии может приводить к дальнейшему нарастанию количества лейкоцитов [19].

С учетом доступности и стоимости двойной таргетной терапии ее проведение длительное время было невозможно. Возник вопрос о том, как проводить консолидацию у этого больного. По данным собственного исследования «ЛКМ-2016» [6, 26], у молодых больных ЛКМ при наличии мутаций в гене *TP53* выполнение алло-ТГСК в первой линии лечения являлось единственным эффективным методом, позволяющим достичь длительных стойких ремиссий. Аналогичные результаты алло-ТГСК у больных ЛКМ в первой линии терапии, в том числе у больных с мутациями в гене *TP53*, были представлены в других исследованиях. R.J. Lin и соавт. [39] показали, что медианы выживаемости больных ЛКМ с мутациями и без мутаций в гене *TP53* были сопоставимы, а 2-летняя БПВ в общей группе составила 61 %. У данного больного, несмотря на эффективность данной стратегии, выполнение алло-ТГСК не предоставлялось возможным.

Альтернативой алло-ТГСК является CAR-T-клеточная терапия. В настоящее время проводится более 900 клинических исследований по изучению эффективности и безопасности использования CAR-T-клеточной терапии у больных лимфомами и лейкозами. По результатам исследования ZUMA-2, применение анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии было одобрено для лечения больных Р/Р ЛКМ в 2020 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых про-

дуктов и медикаментов США и Европейским агентством лекарственных средств [8]. В исследование было включено 74 больных Р/Р ЛКМ. У 60 больных наблюдалось резистентное к ингибиторам БТК течение заболевания: в 42 случаях — первичная рефрактерность и у 18 больных после первоначального ответа. Однолетняя БПВ и общая выживаемость (ОВ) составили 61 и 83 % соответственно. По данным анализа больных с мутациями и без мутаций в гене *TP53* были установлены аналогичные результаты эффективности — медиана БПВ была не достигнута в обеих группах [8]. Кроме того, в общей группе больных ЛКМ, резистентных к ингибиторам БТК, при применении стандартных схем ХТ медиана БПВ и ОВ составила только 10,1 и 12,5 месяцев соответственно [40], в сравнении с достижением плато на кривых БПВ и ОВ при использовании CAR-T-клеточной терапии [8].

В настоящее время официальных показаний для выполнения алло-ТГСК или CAR-T-клеточной терапии в первой линии для больных ЛКМ нет [41]. Однако в 2021 г. были опубликованы результаты объединенных американских и европейских рекомендаций, в которых экспертами впервые было принято единогласное решение о возможности интеграции алло-ТГСК и CAR-T-клеточной терапии в первой линии консолидации для больных с мутациями в гене *TP53* или биаллельной делеции *17p13*. Такой подход казался оптимальным у данного больного [42]. Были использованы CAR-T-клетки второго поколения, которые отличаются наличием ко-стимулирующего (4-1BB) домена, что позволяет достичь длительной пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов, что приводит к значительно большей эффективности в уничтожении клеток-мишеней *in vivo* [43]. Выполнение CAR-T-клеточной терапии позволило достичь МОБ-негативной ремиссии. Кроме того, использование данной стратегии консолидации у больного с мутацией в гене *TP53* избавило от необходимости длительного применения таргетных препаратов.

Если при выборе тактики индукционной терапии перед алло-ТГСК основным принципом являлось достижение максимальной редукции опухолевой массы в результате применения различных программ ХТ, то для CAR-T-клеточной терапии, кроме объема опухоли, одним из обязательных условий являлось сохранение функциональной активности Т-лимфоцитов для дальнейшего производства CAR-T-клеток. В ряде работ было показано негативное влияние на функции

Т-лимфоцитов таких цитостатических препаратов, как бендамустин и антрациклины. Сроки восстановления функции Т-лимфоцитов после применения бендамустина составляют до 3 лет [44]. С другой стороны, на модели ХЛЛ было показано сохранение и даже восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов после терапии ибрутинибом, перед проведением CAR-T-клеточной терапии [45]. Этот фактор также учитывался в стратегии терапии данного больного. При оценке активности Т-лимфоцитов у наблюдаемого больного перед проведением цитафереза была показана их высокая «годность» для дальнейших генетических манипуляций и терапевтическая перспективность. По аналогии, минимизация линий терапии и максимальное приближение CAR-T-клеточной терапии к первой линии показали преимущества в эффективности и сохранения пула «жизнеспособных Т-клеток» в исследовании ZUMA-12 для агрессивных лимфом [46].

Таким образом, рациональное таргетное воздействие и CAR-T-клеточная терапия, выполненная в первой линии, оказались эффективными. Данных о применении такого подхода в литературе нет. Однако в 2020 г. американскими исследователями было высказано предположение о рациональном сочетании таргетной (4–6 циклов ингибиторов БТК) и CAR-T-клеточной терапии в качестве первой линии у больных ЛКМ из группы высокого риска, но результаты этих исследований до сих пор не опубликованы [47].

Таким образом, несмотря на исходно крайне неблагоприятную ситуацию, применение оригинального терапевтического подхода в условиях мультидисциплинарного взаимодействия гематологов, генетиков, биоинженеров, врачей интенсивной терапии и других специалистов позволило достичь ПР у больного ЛКМ, ранее считавшегося неизлечимым. Несмотря на достигнутый успех, для окончательных выводов требуется увеличение числа больных и более длительные сроки наблюдения. Кроме того, при использовании клеточной терапии следует помнить о риске высокой летальности в случае инфицирования новой коронавирусной инфекцией и целесообразности проведения профилактических мероприятий (вакцинации или применения комбинированных моноклональных антител длительного действия). Тем не менее полученные данные открывают новые перспективы в лечении этой крайне сложной группы больных ЛКМ.

Литература

1. Jain P., Wang M.L. Mantle cell lymphoma in 2022 — A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol.* 2022; 97(5): 638–56. DOI: 10.1002/ajh.26523.
2. Sethi S., Epstein-Peterson Z., Kumar A., et al. Current knowledge in genetics, molecular diagnostic tools, and treatments for mantle cell lymphomas. *Front Oncol.* 2021; 11: 739441. DOI: 10.3389/fonc.2021.739441.

References

1. Jain P., Wang M.L. Mantle cell lymphoma in 2022 — A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *Am J Hematol.* 2022; 97(5): 638–56. DOI: 10.1002/ajh.26523.
2. Sethi S., Epstein-Peterson Z., Kumar A., et al. Current knowledge in genetics, molecular diagnostic tools, and treatments for mantle cell lymphomas. *Front Oncol.* 2021; 11: 739441. DOI: 10.3389/fonc.2021.739441.

3. 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.
4. 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.
5. Obr A., Klener P., Furst T., et al. A high TP53 mutation burden is a strong predictor of primary refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020; 191(5): e103–6. DOI: 10.1111/bjh.17063.
6. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А. и др. Негативное влияние мутаций в гене *TP53* на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(3): 256–73. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273.
7. 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/fon-2016-0146.
8. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR-T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020; 382(14): 1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
9. Gauthier J., Maloney D.G. Allogeneic transplantation and chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(5): 957–70. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.06.010.
10. Kluin-Nelemans H.C., Hoster E., Hermine O., et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(6): 520–31. DOI: 10.1056/nejmoa1200920.
11. Doorduijn J.K., Kluin-Nelemans H.C. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1229–36. DOI: 10.2147/CIA.S35082.
12. Rummel M.J., Maschmeyer G., Ganzer A., et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 7501. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.7501.
13. Zhang J., Lu X., Li J., Miao Y. Combining BTK inhibitors with BCL2 inhibitors for treating chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Biomark Res*. 2022; 10(1): 17. DOI: 10.1186/s40364-022-00357-5.
14. Jain N., Keating M., Thompson P., et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019; 380(322): 2095–103. DOI: 10.1056/NEJMoa1900574.
15. Tam C.S., Allan J.N., Siddiqi T., et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: Primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022; 139(22): 3278–89. DOI: 10.1182/blood.2021014488.
16. Jain P., Zhao S., Lee H.J., et al. Ibrutinib with rituximab in first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2): 202–12. DOI: 10.1200/jco.21.01797.
17. Yang H., Rosove M.H., Figlin R.A. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: High-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 1999; 62(4): 247–50. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199912)62:4<247::aid-ajh9>3.0.co;2-t.
18. Jensen M., Winkler U., Manzke O., et al. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol*. 1998; 77(1-2): 89–91. DOI: 10.1007/s002770050419.
3. 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.
4. 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.
5. Obr A., Klener P., Furst T., et al. A high TP53 mutation burden is a strong predictor of primary refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020; 191(5): e103–6. DOI: 10.1111/bjh.17063.
6. Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Kuzmina L.A., et al. Negative impact of the *TP53* gene mutations on the efficacy of the therapy of mantle cell lymphoma. Interim results of the MCL-2016 protocol. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2019; 64(3): 256–73. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273. (In Russian).
7. 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/fon-2016-0146.
8. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR-T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020; 382(14): 1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
9. Gauthier J., Maloney D.G. Allogeneic transplantation and chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(5): 957–70. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.06.010.
10. Kluin-Nelemans H.C., Hoster E., Hermine O., et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(6): 520–31. DOI: 10.1056/nejmoa1200920.
11. Doorduijn J.K., Kluin-Nelemans H.C. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1229–36. DOI: 10.2147/CIA.S35082.
12. Rummel M.J., Maschmeyer G., Ganzer A., et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 7501. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.7501.
13. Zhang J., Lu X., Li J., Miao Y. Combining BTK inhibitors with BCL2 inhibitors for treating chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. *Biomark Res*. 2022; 10(1): 17. DOI: 10.1186/s40364-022-00357-5.
14. Jain N., Keating M., Thompson P., et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019; 380(322): 2095–103. DOI: 10.1056/NEJMoa1900574.
15. Tam C.S., Allan J.N., Siddiqi T., et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: Primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022; 139(22): 3278–89. DOI: 10.1182/blood.2021014488.
16. Jain P., Zhao S., Lee H.J., et al. Ibrutinib with rituximab in first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2): 202–12. DOI: 10.1200/jco.21.01797.
17. Yang H., Rosove M.H., Figlin R.A. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: High-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 1999; 62(4): 247–50. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199912)62:4<247::aid-ajh9>3.0.co;2-t.
18. Jensen M., Winkler U., Manzke O., et al. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol*. 1998; 77(1-2): 89–91. DOI: 10.1007/s002770050419.

19. Herman S.E.M., Niemann C.U., Farooqui M., et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015; 28(11): 2188–96. DOI: 10.1038/leu.2014.122.
20. Wang M. CAR-T-cell therapies in mantle cell lymphoma, hints of cure. *CLML*. 2002; 21: S189–91. DOI: 10.1016/S2152-2650(21)01262-3.
21. 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.
22. Kluin-Nelemans H.C., Hoster E., Hermine O., et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma (MCL): Long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(3): 248–56. DOI: 10.1200/JCO.19.01294.
23. Romancik J.T., Cohen J.B. Management of older adults with mantle cell lymphoma. *Drugs Aging*. 2020; 37(7): 469–81. DOI: 10.1007/s40266-020-00765-y.
24. Visco C., Chiappella A., Nassi L., et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017; 4(1): e15–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
25. 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*. 2019; 105(6): 1604–12. DOI: 10.3324/haematol.2018.214056.
26. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Дроков М.Ю. и др. 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. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-483-500. (In Russian).
27. 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.
28. 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.
29. Wang M.L., Lee H., Chuang H., et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: A single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1): 48–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00438-6.
30. Jerkeman M., Eskelund C.W., Hutchings M., et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2018; 5(3): e109–16. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
31. 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.
32. Lee C., Huang X., Liberto M. Di, et al. Targeting CDK4/6 in mantle cell lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2020; 4: 1. DOI: 10.21037/aol.2019.12.01.
33. Wang M., Ramchandren R., Chen R., et al. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed / refractory mantle cell lymphoma: The safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 179. DOI: 10.1186/s13045-021-01188-x.
34. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03946878>.
35. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02717624>.
36. Gouill S. Le, Morschhauser F., Chiron D., et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2020; 4: 1. DOI: 10.21037/aol.2019.12.01.
37. Wang M., Ramchandren R., Chen R., et al. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed / refractory mantle cell lymphoma: The safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 179. DOI: 10.1186/s13045-021-01188-x.
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03946878>.
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02717624>.
40. Gouill S. Le, Morschhauser F., Chiron D., et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2020; 4: 1. DOI: 10.21037/aol.2019.12.01.

- phoma: A phase 1/2 trial. *Blood*. 2021; 137(7): 877–87. DOI: 10.1182/blood.2020008727.
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03824483>.
38. Verma A., Mbughuni M., Mariash E., et al. Hyperleukocytosis increases risk of fatal hyperkalemia with new ibrutinib/venetoclax regimen for refractory mantle cell lymphoma. *J Chemother*. 2019; 31(7–8): 428–31. DOI: 10.1080/1120009X.2019.1687995.
39. 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.
40. Burkart M., Karmali R. Relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Beyond BTK inhibitors. *J Pers Med*. 2022; 12(3): 376. DOI: 10.3390/jpm12030376.
41. 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.
42. Munshi P.N., Hamadani M., Kumar A., et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy, Center of International Blood and Marrow Transplant Research, and European Society for Blood and Marrow Transplantation clinical practice recommendations for transplantation and cellular therapies in mantle cell lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(9): 720–8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.03.001.
43. Johnson P.C., Abramson J.S. Engineered T cells: CAR-T cell therapy and beyond. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24(1): 23–31. DOI: 10.1007/s11912-021-01161-4.
44. Yutaka T., Ito S., Ohigashi H., et al. Sustained CD4 and CD8 lymphopenia after rituximab maintenance therapy following bendamustine and rituximab combination therapy for lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(11): 3216–8. DOI: 10.3109/10428194.2015.1026818.
45. Davis J.E., Handunnetti S.M., Ludford-Menting M., et al. Immune recovery in patients with mantle cell lymphoma receiving long-term ibrutinib and venetoclax combination therapy. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4849–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002810.
46. Neelapu S.S., Dickinson M., Munoz J., et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: The phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. 2021; 28(4): 735–42. DOI: 10.1038/s41591-022-01731-4.
47. Jain P., Dreyling M., Seymour J.F., Wang M. High-risk mantle cell lymphoma: Definition, current challenges, and management. *J Clin Oncol*. 2020; 38(36): 4302–16. DOI: 10.1200/JCO.20.02287.

Информация об авторах

Евгений Евгеньевич Звонков*, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Дарья Александровна Королева, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, 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>

- phoma: A phase 1/2 trial. *Blood*. 2021; 137(7): 877–87. DOI: 10.1182/blood.2020008727.
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03824483>.
38. Verma A., Mbughuni M., Mariash E., et al. Hyperleukocytosis increases risk of fatal hyperkalemia with new ibrutinib/venetoclax regimen for refractory mantle cell lymphoma. *J Chemother*. 2019; 31(7–8): 428–31. DOI: 10.1080/1120009X.2019.1687995.
39. 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.
40. Burkart M., Karmali R. Relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Beyond BTK inhibitors. *J Pers Med*. 2022; 12(3): 376. DOI: 10.3390/jpm12030376.
41. 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.
42. Munshi P.N., Hamadani M., Kumar A., et al. American Society of Transplantation and Cellular Therapy, Center of International Blood and Marrow Transplant Research, and European Society for Blood and Marrow Transplantation clinical practice recommendations for transplantation and cellular therapies in mantle cell lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(9): 720–8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.03.001.
43. Johnson P.C., Abramson J.S. Engineered T cells: CAR-T cell therapy and beyond. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24(1): 23–31. DOI: 10.1007/s11912-021-01161-4.
44. Yutaka T., Ito S., Ohigashi H., et al. Sustained CD4 and CD8 lymphopenia after rituximab maintenance therapy following bendamustine and rituximab combination therapy for lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(11): 3216–8. DOI: 10.3109/10428194.2015.1026818.
45. Davis J.E., Handunnetti S.M., Ludford-Menting M., et al. Immune recovery in patients with mantle cell lymphoma receiving long-term ibrutinib and venetoclax combination therapy. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4849–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002810.
46. Neelapu S.S., Dickinson M., Munoz J., et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: The phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. 2021; 28(4): 735–42. DOI: 10.1038/s41591-022-01731-4.
47. Jain P., Dreyling M., Seymour J.F., Wang M. High-risk mantle cell lymphoma: Definition, current challenges, and management. *J Clin Oncol*. 2020; 38(36): 4302–16. DOI: 10.1200/JCO.20.02287.

Information about the authors

Evgene E. Zvonkov*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Daria A. Koroleva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Габеева Нелли Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Щекина Антонина Евгеньевна, реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Теляшов Максим Александрович, трансфузиолог отделения забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ticktackkk@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-7039>

Алешина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая обсервационным отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

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

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>

Гальцева Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: galtseva.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Antonina E. Shchekina, Postgraduate Researcher, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Maksim A. Telyashov, Transfusiologist, Department for the Collection of Hematopoietic Stem Cells, Processing and Storage of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cells, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: ticktackkk@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-7039>

Olga A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Observational Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

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

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

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

Irina V. Galtseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, Hematologist, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Двирник Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vdvirnyk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, первый заместитель генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора института молекулярной и экспериментальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 1.06.2022

Принята в печать: 29.08.2022

Valentina N. Dvirnik, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: vdvirnyk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), First Deputy CEO, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Michail M. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO, National Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 1.06.2022

Accepted 29.08.2022