

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *TP53* И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Мангасарова Я.К.*, Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Абдурашидова Р.Р., Абрамова Т.В., Магомедова А.У., Чабеева Ю.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Мутации в гене *TP53* и цитогенетические нарушения (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13 и комплексный кариотип) играют важную роль в прогнозировании и выборе терапии при многих лимфопролиферативных заболеваниях, однако их значение в патогенезе и прогнозе первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) мало изучено.

Цель — оценить частоту мутаций в гене *TP53* и цитогенетических нарушений (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13 и комплексный кариотип) и влияние этих нарушений на результаты лечения ПМВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 51 больной, получивший терапию по ответ-адаптированному протоколу «DA-EPOCH-R» с 2012 по 2024 г. Выполнен анализ мутаций *TP53* (экзоны 4–10) методом высокопроизводительного секвенирования ($n = 31/51$ (61 %)), флуоресцентная *in situ* гибридизация для выявления хромосомных нарушений с вовлечением локусов генов *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27 и del17p13 ($n = 31/51$ (61 %)) и стандартное кариологическое исследование ($n = 31/51$ (61 %)). Из-за низкой митотической активности опухолевых клеток достаточное количество митозов было получено только в 16/31 (52 %) образцах ПМВКЛ.

Результаты. Мутация *TP53* выявлена у 4 (13 %) из 31 больного, у 3 из них найденные мутации классифицировали как патогенные. У 2 (6 %) из 31 больного были выявлены изолированные транслокации с участием локуса *MYC*/8q24 и *BCL6*/3q27. Структурные перестройки хромосомы 17 в локусе гена *TP53* и транслокации с участием локуса гена *BCL2*/18q21 не были выявлены ни в одном случае. Общая выживаемость в группах *TP53*-WT и *TP53*-MUT на сроке 36 мес. составила 85 % против 100 % соответственно ($p = 0,61$). Вероятность рецидивов/прогрессирования у больных с наличием *TP53*-MUT составила 33 %, а *TP53*-WT — 20 % ($p = 0,35$).

Заключение. Исследуемые маркеры встречаются редко и не имеют прогностической значимости у больных ПМВКЛ. Необходимы исследования, направленные на идентификацию драйверных событий биологически дискретных подтипов В-клеточных агрессивных лимфом, выделение факторов риска для каждого из них, что будет служить основанием для прецизионной терапии.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, *TP53*, *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: Мангасарова Я.К., Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Абдурашидова Р.Р., Абрамова Т.В., Магомедова А.У., Чабеева Ю.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Судариков А.Б. Мутации в гене *TP53* и цитогенетические нарушения в опухолевых клетках у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):27–39. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-27-39>

TP53 GENE MUTATIONS AND CYTOGENETIC ABERRATIONS IN TUMOR CELLS OF PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LARGE CELL LYMPHOMA

Mangasarova Y.K., Biderman B.V., Obukhova T.N., Abdurashidova R.R., Abramova T.V., Magomedova A.U., Chabaeva Yu.A., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Sudarikov A.B.

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

ABSTRACT

Introduction. *TP53* gene mutations and cytogenetic abnormalities (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13, and complex karyotype) play an important role in prognosis and therapy selection for various lymphoproliferative diseases. However, their significance in the pathogenesis and prognosis of primary mediastinal B-cell large cell lymphoma (PMBCL) remains poorly understood and warrants further investigation.

Aim: to assess the frequency of *TP53* gene mutations and cytogenetic aberrations (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13, and complex karyotype) and their impact on treatment outcomes in PMBCL.

Materials and methods. The study included 51 patients who underwent therapy using the response-adapted DA-EPOCH-R protocol from 2012 to 2024. Analysis of *TP53* mutations (exons 4–10) was performed using high-throughput sequencing ($n = 31/51$ (61 %)). FISH analysis was conducted to identify chromosomal abnormalities involving the loci of *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, and del17p13 ($n = 31/51$ (61 %)), and standard karyotyping was carried out ($n = 31/51$ (61 %)). Due to the low mitotic activity of tumor cells, sufficient mitoses were obtained in only 16/31 (52%) PMBCL samples.

Results. *TP53* mutations were identified in 4/31 (13%) patients, with three of these mutations classified as pathogenic. Isolated translocations involving *MYC*/8q24 and *BCL6*/3q27 loci were detected in 2/31 (6 %) patients. Structural rearrangements of chromosome 17 in the *TP53* locus and translocations involving the *BCL2*/18q21 locus were not identified in any case. At 36 months, overall survival in the *TP53*-WT and *TP53*-MUT groups was 85 % and 100 %, respectively ($p = 0.61$). The relapse/progression rate was 33 % in *TP53*-MUT patients and 20 % in *TP53*-WT patients ($p = 0.35$).

Conclusion. The findings demonstrate the rarity and lack of prognostic significance of the investigated markers in PMBCL patients. These results underscore the need for further research to identify driver events in biologically discrete subtypes of aggressive B-cell lymphomas, as well as risk factors specific to each subtype. Such research will provide a foundation for the development of precision therapy approaches.

Keywords: primary mediastinal B-cell large cell lymphoma, *TP53*, *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Mangasarova Y.K., Biderman B.V., Obukhova T.N., Abdurashidova R.R., Abramova T.V., Magomedova A.U., Chabaeva Yu.A., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Sudarikov A.B. *TP53* Gene mutations and cytogenetic aberrations in tumor cells of patients with primary mediastinal B-cell large cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):27–39 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-27-39>

Введение

Одним из самых распространенных генетических нарушений при злокачественных новообразованиях у человека являются инактивация (делеции или мутации) в гене опухолевого супрессора *TP53* [1, 2]. Среди лимфопролиферативных заболеваний значение этих нарушений хорошо изучено при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Делеции и мутации в гене *TP53* являются равнозначными факторами неблагоприятного прогноза и ассоциированы с резистентностью к иммунохимиотерапии [3]. Они могут быть как биаллельными аберрациями, так и изолированными *del (17p)* или мутациями в гене *TP53* с частой встречаемостью 60%, 10% и 30% случаев соответственно [4]. В эпоху таргетных препаратов значение выявления нарушений *TP53* становится не только прогностическим, но и предиктивным [5].

У больных лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) так же, как при ХЛЛ, *del (17p)* и/или мутации в гене *TP53* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и влияют на терапевтический выбор. Наличие комплексного кариотипа (3 и более хромосомных аберрации), у этих больных усугубляет неблагоприятный прогноз, который невозможно нивелировать даже использованием ингибиторов сигнального В-клеточного пути и *BCL2* [6].

Влияние на прогноз нарушений в гене *TP53* и комплексного кариотипа при агрессивных В-клеточных лимфомах изучено недостаточно, это связано с их орфанностью и гетерогенностью. В ретроспективных и проспективных исследованиях установлено, что мутации в гене *TP53* (*TP53-MUT*) при ДВКЛ выявляются в 20–25% случаев и негативно влияют на общую выживаемость (ОВ) у больных, получивших терапию по схеме «R-СНОР» [7–9]. Их сочетание с транслокацией локуса гена *MYC* ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом и требует интенсификации лечения, а в некоторых случаях использования клеточной терапии [10–12].

Одним из редких вариантов агрессивных В-клеточных лимфом является первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная лимфома (ПМВКЛ), которая характеризуется благоприятным прогнозом и возможностью полного излечения, однако в случае констатации рецидива или рефрактерности прогноз неутешительный [13]. Полногеномные исследования выявили специфические, повторяющиеся структурные нарушения, являющиеся критическими соматическими событиями в развитии ПМВКЛ. К ним относятся перестройки, влияющие на изменения транскриптов и белков, а также количества копий лигандов запрограммированной смерти 1 (*CD274*) и 2 (*PDCDILG2*), *JAK2*, *REL*, *CHTA*, позволяющие опухолевым клеткам накапливать генетические повреждения, способствующие защите от распознавания Т-клетками, и тем самым «уходить» от иммунного надзора [14–16].

Несмотря на идентифицированные важные генетические события в патогенезе ПМВКЛ, в настоящее время надежные биомаркеры, позволяющие стратифицировать больных на группы риска, не определены. Учитывая роль мутаций в гене *TP53* в онкогенезе, которая проявляется нарушением регуляции клеточного цикла и апоптоза, возникновением дополнительных событий и, как следствие, экспансией опухолевых клеток, при ПМВКЛ их значение изучено мало и представляется актуальным. Несмотря на неблагоприятную прогностическую роль молекулярных нарушений, интенсивная терапия способна улучшить прогноз, поэтому важным является включение в анализ больных, получавших единый протокол лечения [17].

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты мутаций в гене *TP53* и цитогенетических нарушений (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, *del17p13* и комплексный кариотип) и влияния этих нарушений на результаты лечения ПМВКЛ.

Материалы и методы

Все случаи, проанализированные в настоящем исследовании, исходно были включены в одноцентровое проспективное клиническое исследование ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2012 по 2024 г. [13]. Ответ-адаптированный протокол включал в себя проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме «DA-EPOCH-R» [13]. В случае достижения полного метаболического ответа (1–3 балла по шкале Довиль, по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) лечение завершали. При достижении частичного ответа (4–5 баллов по шкале Довиль) проводили 2 дополнительных курса «R-DHAP» [13] и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Протокол был утвержден локальным этическим комитетом. Было получено информированное согласие больных на анализ клинических данных, результатов лечения и проведения дополнительной лабораторной диагностики биологического материала опухолевой ткани из архива. Диагноз ПМВКЛ устанавливали в соответствии с классификацией опухолей кроветворной системы ВОЗ 2017 г. [18].

Отбор в исследование осуществляли по принципу наличия доступного биологического материала больных, включенных в ответ-адаптированный протокол, достаточного по объему и надлежащего качества для проведения высокопроизводительного секвенирования (ВПС) гена *TP53* с 4-го по 10-й экзон, стандартного и кариологического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) на срезах парафиновых блоков или клеточной суспензии опухолевых биоптатов для выявления транслокаций с участием локуса генов *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, делеции 17p13.

Определение мутаций в гене TP53 (n = 31). ДНК для исследований выделяли из биоптатов опухоли или срезов парафиновых блоков, как описано ранее [19]. С 4-го по 10-й экзон гена TP53 амплифицировали в 5 полимеразных цепных реакциях. Для создания библиотек ВПС использовали наборы «Nextera XT DNA Library Preparation Kit» и «Nextera XT Index v2» (Illumina, США). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе «MiSeq» (Illumina, США), биоинформатический анализ осуществляли с помощью открытого программного обеспечения Trimmomatic [20], BWA [21], SAMtools [22], Vardict [23] и Annovar [24]. Вероятную патогенность полученных вариантов анализировали с помощью онлайн-баз данных Franklin by Genoox [25] и SESHAT [26].

FISH-исследование (n = 31). С целью выявления хромосомных нарушений с вовлечением локусов генов MYC/8q24, BCL2/18q21, BCL6/3q27 и del17p13 выполнено FISH-исследование в соответствии со стандартными протоколами. Наличие нарушений с вовлечением локуса гена del17p13 оценено у 16 больных, а MYC/8q24, BCL2/18q21, BCL6/3q27 — у 31 больного. Для анализа препаратов использовали флуоресцентный «Axio Imager.Z2» (Carl Zeiss, Германия) и документировали с использованием системы визуализации «ISIS» (MetaSystems, Германия). В каждом препарате анализировали по 200 интерфазных ядер с хорошим качеством сигналов.

Стандартное кариологическое исследование (n = 31). Проводили краткосрочное культивирование (18–24 ч) гомогенизированной клеточной взвеси биопсийного материала. Анализ хромосомных препаратов осуществляли с помощью микроскопа «Zeiss Axioscope» (Zeiss, Германия), используя систему визуализации «IKAROS» (Metasystems, Германия). В каждом препарате анализировали не менее 20 метафаз.

Статистический анализ. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц

сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера и критерий 2 в том случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации было более 5. Для проверки гипотез о различиях распределений количественных признаков в группах сравнения использовали критерий Манна — Уитни. ОВ оценивали по времени от даты начала терапии до смерти от любой причины (событие) или даты последнего контакта (цензурирование). Вероятность прогрессии оценивали по времени от начала терапии до даты развития прогрессии или рецидива (событие) или даты последнего контакта/смерти (цензурирование). Анализ ОВ, вероятности прогрессии проводили с использованием оценок Каплана — Майера и критерия Log-Rank для сравнения групп. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием процедур пакета R 4.1 (США).

Результаты

ВПС с 4-го по 10-й экзон гена TP53 выполнено 31 больному, у 4 (13%) из них выявлены TP53-MUT (табл. 1). У 3 больных найденные мутации классифицировали как патогенные согласно онлайн-базам данных, при этом в одном образце опухолевых клеток было выявлено редкое сочетание двух патогенных мутаций в цис-положении в непосредственной близости. В опухолевых клетках четвертого больного выявленная мутация классифицировалась в базах данных как вариант неясного значения, поэтому ее влияние на течение заболевания оценить невозможно, в дальнейшем его не учитывали в анализе выживаемости и вероятности рецидивов/прогрессирования заболевания. В настоящее время этот больной находится в ремиссии в течение 38 мес. без признаков прогрессии заболевания после проведения 6 курсов химиотерапии по программе «DA-EPOCH-R».

Учитывая, что генетические мутации могут быть драйверным событием или присутствовать на субкло-

Таблица 1. Мутации в гене TP53, выявленные у больных ПМБКЛ
Table 1. TP53 mutations detected in patients with PMBCL

Больной Patient	Экзон Exon	кДНК cDNA	Белок Protein	Аллельная нагрузка VAF	Клиническое значение Clinical significance	Жив Alive	Эффективность «DA-EPOCH-R» Efficiency of DA-EPOCH-R
1	9	c.C941T	p.S314F	23 %	Неизвестно Unknown	Да/Yes	ПР/CR
2	7	c.T712C	p.C238R	50 %	Патогенная Pathogenic	Да/Yes	Прогрессия Progression
3	8	c.C844T	p.R282W	64 %	Патогенная Pathogenic	Да/Yes	ПР/CR
4	7	c.G747T	p.R249S	33 %	Патогенная Pathogenic	Да/Yes	ПР/CR
	7	c.C748T	p.P250S	33 %	Патогенная Pathogenic		

Примечание: ПР — полная ремиссия.
Note: CR — complete remission.

нальном уровне и появляться в процессе эволюции опухолевого клона, представляло интерес наличие aberrации *TP53* в дебюте и при прогрессии заболевания. С учетом доступности биологического материала и небольшой доли больных с прогрессией заболевания запланированный анализ выполнен 2 больным. Мутации в гене *TP53* при повторном исследовании не были выявлены ни в одном из образцов опухоли.

Группы больных без и с *TP53-MUT* в опухолевых клетках были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 2).

У 2 из 31 больного, которым выполнили FISH-исследование, обнаружены изолированные транслокации с участием локуса *MYC/8q24* и *BCL6/3q27*. Структурные перестройки хромосомы 17 в локусе гена *TP53* и транслокации с участием локуса гена *BCL2/18q21* не были выявлены ни в одном случае (табл. 3).

Из-за низкой митотической активности опухолевых клеток при всех типах лимфом стандартное цитогенетическое исследование было затруднено. Получено достаточное количество митозов только в 16 из 31 биоптата опухоли больных ПМВКЛ, из них комплексный кариотип был в 8 (50%) (табл. 4). У одного больного повторное кариотипирование выполнено при прогрессии заболевания. Комплексный кариотип в дебюте (А) и прогрессии (Б) заболевания представлен ниже:

А) 47~50, XX, ?+4,+9, der (9), ?+12, der (16) x2, ?+18,+1~2mar, inc [cp5]/46, XX [3].

Б) 49~50, XX, der (1), ?del (2) (p11), -5, ?der (6), ? 7, +9, add (9) (q3?4), +12, add (14) (q?32), der (16)x2,+18,+3~4mar, inc [cp15].

Исследование кариотипа было выполнено у всех больных с наличием патогенных мутаций в гене *TP53*. У 1 из них был нормальный кариотип, у 2 — комплексный кариотип (больные № 4 и 7 в табл. 4). Ни у одного из больных не выявили биаллельных нарушений, т. е. сочетания с *del17p13*. Транслокации с участием локусов генов *MYC/8q24* и *BCL6/3q27* при выполнении FISH-исследования также у этих больных не выявлены.

Учитывая, что все больные в дебюте заболевания получали лечение по единому протоколу, что свидетельствует об отсутствии селекции опухолевого клона интенсивностью химиотерапевтического воздействия, было оценено влияние *TP53-MUT* на течение основного заболевания. Из анализа был исключен 1 больной с *TP53-MU* неизвестного клинического значения. Медиана наблюдения за больными составила 36 мес. (диапазон 5–107 мес.). Ауто-ТГСК на разных этапах терапии была выполнена 5 больным: 1 (33,3%) из 3 в группе с *TP53-MUT* и 4 (14,8%) из 27 — с *TP53-WT*. Прогрессия заболевания в группе *TP53-WT* и *TP53-MUT* наблюдалась у 4/27 (14,8%) и 1/3 (33,3%) соответственно. Летальные исходы, связанные с течением основного заболевания, в группах *TP53-WT* и *TP53-MUT* были у 2 (7,4%) из 27 больных против 0, соответственно.

Таблица 2. Характеристика больных с *TP53-MUT* и *TP53-WT*

Table 2. Characteristics of patients with *TP53-MUT* and *TP53-WT*

Характеристика/Characteristics	<i>TP53-MUT</i> , n = 3	<i>TP53-WT</i> , n = 27	p
Мужчины: женщины/Males: females	1:2	9:18	1
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, Median (range), years	35 (25–41)	33 (20–49)	0,556
aalPI, n (%)			
0–1	0	3	0,502
2	2	21	
3	1	3	
ПЭТ-КТ SUV max, медиана (диапазон) PET-CT SUV max, median (range)	17 (13–20)	21 (9–35)	0,185
Ki67, медиана (диапазон) Ki67, median (range)	70 (70–80)	70 (50–90)	0,783
ЛДГ > нормы LDH > normal range, n (%)	3 (100)	27 (100)	0,998
Экстрамедиастинальное поражение, n (%) Extramediaastinal lesion, n (%)	2 (66,7)	5 (18,5)	0,128
Массивное опухолевое поражение, n (%) Bulky disease, n (%)	3 (100)	27 (100)	0,998

Примечания: *TP53-MUT* — мутантный тип *TP53*; *TP53-WT* — дикий тип *TP53*; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; SUV (standardized uptake value) — стандартизированный уровень накопления; aalPI (age-adjusted International Prognostic Index) — международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Notes: *TP53-MUT* — mutated *TP53* gene; *TP53-WT* — wild type *TP53* gene; PET-CT — Positron emission tomography combined with computed tomography; SUV — standardized uptake value; aalPI — age-adjusted International Prognostic Index; LDH — lactate dehydrogenase.

Таблица 3. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование
Table 3. Cytogenetic and molecular genetic study

Параметр/Parameter	Значение, n (%) / Value n (%)
Стандартное цитогенетическое исследование, n = 31 Standard cytogenetic study, n = 31	
Комплексный кариотип/Complex karyotype	8 (26%)
Нормальный кариотип/Normal karyotype	8 (26%)
Нет митозов/No mitoses	15 (48%)
Флуоресцентная гибридизация in situ BCL2/18q21, n = 31 Fluorescence in situ hybridization of BCL2/18q21, n = 31	
Транслокация с участием локуса ген BCL2 Translocation involving BCL2 gene locus	0
Трисомия/дупликация/амплификация BCL2 BCL2 Trisomy/duplication/amplification BCL2	5 (16,1%)
Флуоресцентная гибридизация in situ BCL6/3q27, n = 31 Fluorescence in situ hybridization of BCL6/3q27, n = 31	
Транслокация с участием локуса ген BCL6 Translocation involving BCL6 gene locus	1 (3,2%)
Трисомия/дупликация/амплификация BCL6 Trisomy/duplication/amplification BCL6	6 (19,3%)
Флуоресцентная гибридизация in situ MYC/8q24, n = 31 Fluorescence in situ hybridization of MYC/8q24, n = 31	
Транслокация с участием локуса гена MYC Translocation involving MYC gene locus	1 (3,2%)
Трисомия/дупликация/амплификация MYC Trisomy/duplication/amplification MYC	6 (19,3%)
Флуоресцентная гибридизация in situ делеция/TP53, n = 16 Fluorescence in situ hybridization of deletion/TP53, n = 16	
Делеция 17p13/Deletion 17p13	0
ВПС TP53 с 4 по 10 экзон, n = 31 NGS of TP53 gene, exons 4 to 10, n = 31	
Патогенная мутация в гене TP53 Pathogenic mutation of TP53 gene	3 (9,7%)
Мутация в гене TP53 неизвестного значения Mutation of TP53 gene of unknow significance	1 (3,2%)

Примечание: ВПС — высокопроизводительное секвенирование гена.
Note: NGS — next generation sequencing

Таблица 4. Комплексный кариотип
Table 4. Complex karyotype

Больные Patients	Комплексный кариотип Complex karyotype
1	52, XX,+X,+X,+der (X)t (X;?) (p22;?), dup (1) (q?31q34), del (2) (p?13), add (6) (q27), der (7),+8,+9,+12 [6]/46, XX [14]
2	45, XX,—8,—13, add (21) (p13),+mar [22]/46, XX [6]
3	46, XY, del (1) (p36), del (9) (p12), add (9) (p24) [18]/46, XY [6]
4	56, XX,+Xx3,+3, del (3) (q21),+5,+9x2,+12,+18,+mar1 [13]/56~57, idem,+X [1],+4 [1],+17 [1],+mar2 [2] [cp5]/46, XX [2]
5	49~50, XX, der (3),—6,+4mar, inc [4]
6	47~50, XX,?+4,+9, der (9),?+12, der (16)x2,?+18,+1~2mar, inc [cp5]/46, XX [3]
7	43~48, XX,?add (6) (p?) or t (6;11) (p1?; q?13),+9, add (9) (p2?),—11, del (16) (p11~12), add (19) (p?q?),+21,+1~2mar [15]/46, XX [1]
8	50, XY,+X,+8,+11, der (11),+mar [5]/46, XY [15]

Обсуждение

Мутации в гене *TP53* занимают лидирующие позиции в общей структуре генетических событий онкогенеза, а белок p53 назван «хранитель генома» [27, 28]. Однако отсутствие четкого понимания, что является драйверным событием опухолевой прогрессии при каждом виде рака, не позволяет *TP53-MUT* рассматривать как универсальный фактор неблагоприятного прогноза для всех неоплазий [1, 2, 29, 30].

Среди лимфопролиферативных заболеваний ХЛЛ и ЛКМ — яркие примеры того, что мутации в гене *TP53*, приобретенные в ходе опухолевой эволюции, являются поздним генетическим событием и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и рефрактерностью к иммунохимиотерапии. В настоящее время исследования на наличие aberrации *TP53* являются обязательными в дебюте и при рецидиве ХЛЛ и ЛКМ, а их выявление служит показанием к использованию таргетной и клеточной терапии [6, 31].

При агрессивных В-клеточных лимфомах ситуация более сложная и неоднозначная, что связано с их гетерогенностью [12, 32]. Тримя крупными исследовательскими группами с помощью секвенирования следующего поколения был исследован геном ДВКЛ, определен спектр соматических мутаций и продемонстрировано отсутствие универсального драйверного события [33–37]. Предложена молекулярная классификация, которая внесла некоторую систематичность и ясность в понимание патогенеза. Однако отсутствие консенсуса привело к прогностической гетерогенности выявляемых генетических событий, в частности мутаций в гене *TP53*. Это связано с тем, что согласно LymphGen и Harvard группе случаи с aberrациями *TP53* выделены в отдельный кластер с неблагоприятным прогнозом (A53/C2), а в других отнесены в другие подтипы [33–37]. Все это затрудняет использование мутаций в гене *TP53* как единственного и основного фактора неблагоприятного прогноза при агрессивных В-клеточных лимфомах, в отличие от ХЛЛ и ЛКМ.

Мутации в гене *TP53* при ПМБКЛ встречаются в 2 раза реже, чем при ДВКЛ, что, вероятно, связано с разными молекулярными характеристиками этих лимфом [17, 38]. Предполагается, что ПМБКЛ, как и классическая лимфома Ходжкина (кЛХ), происходит из тимической В-клетки и имеет с ней общие молекулярные особенности, включая амплификацию локуса *REL/BCL11A* (2p16.1), *JAK2/PDL2* (9p24.1) и перестройки *СНТА* (16p13.13), которые также встречаются при медиастинальной лимфоме «серой зоны» (МЛСЗ) [39–43]. ПМБКЛ и кЛХ, находятся в одном патобиологическом континууме, а МЛСЗ описывается как «недостающее звено» между этими заболеваниями [42, 44, 45]. Исследования свидетельствуют, что при ПМБКЛ, в отличие от ДВКЛ, часто наблюда-

ются мутации в генах *CD58* и *B2M* (36,4 и 36,4 % против 16,7 и 5,1 % соответственно) [46–48].

D. Noerenberg и соавт. [17] исследовали 340 биоптатов опухоли больных ПМБКЛ и оценили профиль соматических мутаций, проанализировали число копий и структурных вариантов на основании полногеномного ($n = 20$), полноэкзомного ($n = 78$) и таргетного ($n = 308$) секвенирований. Была показана прогностическая ценность только мутаций в генах *CD58* и *DUSP2*, которые выявлялись в 31 и 24 % случаев соответственно. Больные ПМБКЛ и *CD58-MUT*, получившие химиотерапию по программе «R-CHOP», имели низкую 5-летнюю ОВ — 58 %. Улучшить неблагоприятный прогноз заболевания позволило использование интенсивной химиотерапии. Больные с *DUSP2-MUT*, напротив, имели благоприятное течение заболевания, даже при использовании химиотерапии по программе «R-CHOP» 5-летняя ОВ у них составила 98 % [17]. В 2024 г. были представлены данные о частоте встречаемости мутаций в гене *CD58* у 49 больных ПМБКЛ, которые исходно получили интенсивные схемы лечения («DA-EPOCH-R» и «mNHL-BFM-90» в 85,4 и 14,6 % случаев соответственно). Соматические мутации в гене *CD58* были выявлены у 18 (36,7 %) больных, однако на выживаемость и риск рецидивов/прогрессию заболевания это влияния не оказало [49].

Метод ВПС у больных ПМБКЛ позволил выявить частые нарушения в сигнальном пути p53 с незначительными соматическими структурными вариациями в генах, связанных с *TP53* (*TP63*, *TP73* и *WWOX*), и показал новые, способствующие «уклонению» от иммунного надзора (*DOCK8* и *CD83*) [17]. Накопление p53 в ядре, связанное с мутациями в гене *TP53*, приводит к увеличению плотности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и, как следствие, может регулировать иммунный ландшафт [1, 50]. Мутации в гене *TP53* могут привести к усилению неоангиогенеза и ремоделированию внеклеточного матрикса, нарушению врожденного противоопухолевого иммунитета, генотоксической стрессовой реакции по пути Toll-подобного рецептора, способствовать противоопухолевой активности макрофагов и изменять противоопухолевый клеточно-опосредованный иммунитет [28]. Все вышеописанные изменения микроокружения, связанные с aberrациями *TP53*, в сочетании с основными биологическими характеристиками опухолевых клеток ПМБКЛ, демонстрирующие иммунологическую «толерантность», вероятно, могут расширить их предиктивную ценность в назначении не только «малых молекул», но и ингибиторов иммунных контрольных точек [30, 51–53].

Согласно полученным в настоящей работе результатам частота мутаций в гене *TP53* при ПМБКЛ составила 13 %, не выявлено статистически значимого

влияния этих мутаций на прогноз, что, возможно, связано с редкой встречаемостью этого события и относительно небольшой выборкой больных. Недостаток исследования, обусловленный малой численностью больных, включенных в исследование, можно объяснить эпидемиологической редкостью ПМВКЛ, малым объемом исходного материала, учитывая труднодоступную локализацию опухоли, и, в некоторых случаях, плохим качеством ДНК, полученной из парафиновых блоков.

Преимуществом настоящего исследования является то, что впервые удалось оценить частоту встречаемости и значимость мутаций в гене *TP53* в рамках одного протокола терапии. У 2 из 3 больных с патогенной *TP53-MUT* был выявлен комплексный кариотип, однако это не повлияло на ОВ больных. Напротив, первично-рефрактерное течение ПМВКЛ с летальным исходом было в группе *TP53-WT* в 7,4 % случаев. Аберрации гена *TP53* не были биаллельными и не сочетались с реаранжировкой генов *MYC/8q24*, *BCL2/18q21* и *BCL6/3q2*. Изолированное выявление *MYC/8q24* и *BCL6/3q27* также не оказало влияния на прогноз.

Определение генетических маркеров, обладающих прогностическим и предиктивным значением, дает

возможность принимать верные решения при выборе тактики терапии. Молекулярно-генетические тесты должны проводиться не только до начала первой линии терапии, но и при прогрессии и рецидиве заболевания. Поэтому в настоящей работе у 2 больных было оценено наличие *TP53-MUT* в дебюте и прогрессии заболевания. Ни на одном из этапов опухолевой эволюции аберрации гена *TP53* не выявлены.

В настоящем исследовании мутации в гене *TP53*, вероятно, не оказали своего неблагоприятного влияния на прогноз не только из-за использования интенсивной химиотерапии, но и наличия других генетических событий, которые не были идентифицированы. Негативное влияние *MYC* и *TP53-MUT* у больных ДВКЛ может быть «уравновешено» транслокацией с участием локусов гена *BCL2/18q21* [8, 54]. Подобный феномен описан у больных ХЛЛ; при сочетании аберрации *TP53* и мутации *IGHV*-генов заболевание может протекать длительно и благоприятно [55]. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на идентификацию драйверных событий биологически дискретных подтипов В-клеточных агрессивных лимфом, выделение факторов риска для каждого из них, что будет служить основанием прецизионной терапии.

Литература

1. Blagih J., Buck M. D., Vousden K. H. p53, cancer and the immune response. *Journal of Cell Science*. 2020; 133(5): jcs237453. DOI: 10.1242/jcs.237453.
2. Chasov V., Mirgayazova R., Zmievskaya E., et al. Key Players in the Mutant p53 Team: Small Molecules, Gene Editing, Immunotherapy. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1460. DOI: 10.3389/fonc.2020.01460.
3. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
4. Campo E., Cymbalista F., Ghia P., et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103(12): 1956–68. DOI: 10.3324/haematol.2018.187583.
5. Pospisilova S., Sutton L.A., Malcikova J., et al. Innovation in the prognostication of chronic lymphocytic leukemia: how far beyond TP53 gene analysis can we go? *Haematologica*. 2016. 101(3): 263–5. DOI: 10.3324/haematol.2015.139246.
6. 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.
7. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012; 120(19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334.
8. Schiefer A.-I., Kornauth C., Simonitsch-Klupp I., et al. Impact of Single or Combined Genomic Alterations of TP53, MYC, and BCL2 on Survival of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(52): e2388. DOI: 10.1097/MD.0000000000002388.

References

1. Blagih J., Buck M. D., Vousden K. H. p53, cancer and the immune response. *Journal of Cell Science*. 2020; 133(5): jcs237453. DOI: 10.1242/jcs.237453.
2. Chasov V., Mirgayazova R., Zmievskaya E., et al. Key Players in the Mutant p53 Team: Small Molecules, Gene Editing, Immunotherapy. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1460. DOI: 10.3389/fonc.2020.01460.
3. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
4. Campo E., Cymbalista F., Ghia P., et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103(12): 1956–68. DOI: 10.3324/haematol.2018.187583.
5. Pospisilova S., Sutton L.A., Malcikova J., et al. Innovation in the prognostication of chronic lymphocytic leukemia: how far beyond TP53 gene analysis can we go? *Haematologica*. 2016. 101(3): 263–5. DOI: 10.3324/haematol.2015.139246.
6. 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.
7. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012; 120(19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334.
8. Schiefer A.-I., Kornauth C., Simonitsch-Klupp I., et al. Impact of Single or Combined Genomic Alterations of TP53, MYC, and BCL2 on Survival of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(52): e2388. DOI: 10.1097/MD.0000000000002388.

9. Zenz T., Kreuz M., Fuge et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Intl Journal of Cancer*. 2017; 141(7): 1381–8. DOI: 10.1002/ijc.30838.
10. Porpacz E., Wohlfarth P., Königsbrügge O., et al. Influence of TP53 Mutation on Survival of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CAR T-Cell Era. *Cancers*. 2021; 13(22): 5592. DOI: 10.3390/cancers13225592.
11. Мисюрин А.Е., Кравченко С.К., Мисюрин В.А. и др. Мутации гена TP53 в опухолевых клетках у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(3): 263–70. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-263-270.
12. Clipson A., Barrans S., Zeng N., et al. The prognosis of MYC translocation positive diffuse large B-cell lymphoma depends on the second hit. *J Pathol Clin Res*. 2015; 1(3): 125–33. DOI: 10.1002/cjp2.10.
13. Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Магомедова А.У. и др.. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология*. 2024; 17(4): 335–46. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.
14. Twa D.D.W., Steidl C. Structural genomic alterations in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk Lymph*. 2015; 56(8): 2239–50. DOI: 10.3109/10428194.2014.985673.
15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
16. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology*. 2017; 2017(1): 298–303. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.298.
17. Noerenberg D., Briest F., Hennrich C., et al. Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42(4): 452–66. DOI: 10.1200/JCO.23.01053.
18. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
19. Sidorova J.V., Biderman B. V., Nikulina E.E., et al. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol*. 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
20. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
21. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26(5): 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.
22. Li H., Handsaker B., Wysoker A., et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25(16): 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
23. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(11): e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.
24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(16): e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
25. Expanding Genomic Clinical Knowledge — Together! Franklin. <https://franklin.genoox.com/variant/snp/chr1-237821276-T-C>
26. SESHAT: <http://vps338341.ovh.net/>
9. Zenz T., Kreuz M., Fuge et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Intl Journal of Cancer*. 2017; 141(7): 1381–8. DOI: 10.1002/ijc.30838.
10. Porpacz E., Wohlfarth P., Königsbrügge O., et al. Influence of TP53 Mutation on Survival of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CAR T-Cell Era. *Cancers*. 2021; 13(22): 5592. DOI: 10.3390/cancers13225592.
11. Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Misyurin V.A., et al. TP53 Gene Mutations in Tumor Cells of Patients with Aggressive B-Cell Lymphomas. *Klinicheskaya Onkogematologiya* 2019; 12(3): 263–70 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-263-270.
12. Clipson A., Barrans S., Zeng N., et al. The prognosis of MYC translocation positive diffuse large B-cell lymphoma depends on the second hit. *J Pathol Clin Res*. 2015; 1(3): 125–33. DOI: 10.1002/cjp2.10.
13. Mangasarova Ya.K., Abdurashidova R.R., Magomedova A.U., et al. Response-Adapted Strategy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Single-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya Onkogematologiya*. 2024; 17(4): 335–46 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.
14. Twa D.D.W., Steidl C. Structural genomic alterations in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk Lymph*. 2015; 56(8): 2239–50. DOI: 10.3109/10428194.2014.985673.
15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
16. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology*. 2017; 2017(1): 298–303. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.298.
17. Noerenberg D., Briest F., Hennrich C., et al. Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42(4): 452–6. DOI: 10.1200/JCO.23.01053.
18. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
19. Sidorova J.V., Biderman B. V., Nikulina E.E., et al. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol*. 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
20. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
21. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26(5): 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.
22. Li H., Handsaker B., Wysoker A., et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25(16): 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
23. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(11): e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.
24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(16): e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
25. Expanding Genomic Clinical Knowledge — Together! Franklin. <https://franklin.genoox.com/variant/snp/chr1-237821276-T-C>
26. SESHAT: <http://vps338341.ovh.net/>

27. Kandoth C., McLellan M. D., Vandin F., et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502(7471): 333–9. DOI: 10.1038/nature12634.
28. Agupitan A.D., Neeson P., Williams S., et al. P53: A Guardian of Immunity Becomes Its Saboteur through Mutation. *IJMS*. 2020; 21(10): 3452. DOI: 10.3390/ijms21103452.
29. Haapaniemi E., Botla S., Persson J., et al. CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med*. 2018; 24(7): 927–30. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
30. Liu J., Gao J. Efficacy of immunotherapy as second-line or later-line therapy and prognostic significance of KRAS or TP53 mutations in advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2023; 32(6): 590–9. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000799.
31. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
32. Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612.
33. Wright G.W., Huang D. W., Phelan J. D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
34. Schmitz R. Wright G. W., Huang D. W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A. J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
36. Lacy S.E., Barrans S. L., Beer P. A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/BLOOD.2019003535.
37. Hartmann S., Schuhmacher B., Rausch T., et al. Highly recurrent mutations of SGK1, DUSP2 and JUNB in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2016; 30(4): 844–53. DOI: 10.1038/leu.2015.328
38. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3): 328–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
39. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C., et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol*. 2011; 24(12): 1586–97. DOI: 10.1038/modpathol.2011.116.
40. Eberle F.C., Rodriguez-Canales J., Wei L., et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96(4): 558–66. DOI: 10.3324/HAE-MATOL.2010.033167.
41. Pittaluga S., Nicolae A., Wright G.W., et al. Gene Expression Profiling of Mediastinal Gray Zone Lymphoma and Its Relationship to Primary Mediastinal B-cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood Cancer Discov*. 2020; 1(2): 155–61. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0009.
42. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851–62. DOI: 10.1084/JEM.20031074.
27. Kandoth C., McLellan M. D., Vandin F., et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502(7471): 333–9. DOI: 10.1038/nature12634.
28. Agupitan A.D., Neeson P., Williams S., et al. P53: A Guardian of Immunity Becomes Its Saboteur through Mutation. *IJMS*. 2020; 21(10): 3452. DOI: 10.3390/ijms21103452.
29. Haapaniemi E., Botla S., Persson J., et al. CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med*. 2018; 24(7): 927–30. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
30. Liu J., Gao J. Efficacy of immunotherapy as second-line or later-line therapy and prognostic significance of KRAS or TP53 mutations in advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2023; 32(6): 590–9. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000799.
31. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
32. Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612.
33. Wright G.W., Huang D. W., Phelan J. D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
34. Schmitz R. Wright G. W., Huang D. W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A. J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
36. Lacy S.E., Barrans S. L., Beer P. A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/BLOOD.2019003535.
37. Hartmann S., Schuhmacher B., Rausch T., et al. Highly recurrent mutations of SGK1, DUSP2 and JUNB in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2016; 30(4): 844–53. DOI: 10.1038/leu.2015.328
38. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 328–50 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
39. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C., et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol*. 2011; 24(12): 1586–97. DOI: 10.1038/modpathol.2011.116.
40. Eberle F.C., Rodriguez-Canales J., Wei L., et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96(4): 558–66. DOI: 10.3324/HAE-MATOL.2010.033167.
41. Pittaluga S., Nicolae A., Wright G.W., et al. Gene Expression Profiling of Mediastinal Gray Zone Lymphoma and Its Relationship to Primary Mediastinal B-cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood Cancer Discov*. 2020; 1(2): 155–61. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0009.
42. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851–62. DOI: 10.1084/JEM.20031074.

43. Sarkozy C., Copie-Bergman C., Damotte D., et al. Gray-zone Lymphoma Between cHL and Large B-Cell Lymphoma: A Histopathologic Series From the LYSA. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(3): 341–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001198.
44. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., et al. Mediastinal Gray Zone Lymphoma: The Missing Link Between Classic Hodgkin's Lymphoma and Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(11): 1411–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73.
45. Sarkozy C., Hung S. S., Chavez E. A., et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood.* 2021; 137(13): 1765–76. DOI: 10.1182/blood.2020007507.
46. Cao Y., Zhu T., Zhang P., et al. Mutations or copy number losses of CD58 and TP53 genes in diffuse large B cell lymphoma are independent unfavorable prognostic factors. *Oncotarget.* 2016; 7(50): 83294–307. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.13065.
47. Qin Y., He X., Chen X., et al. Efficacy and safety of PD-1 monoclonal antibody plus rituximab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma patients. *Eur J Haematol.* 2023; 111(3): 356–64. DOI: 10.1111/EJH.14013.
48. Donzel M., Pesce F., Trecourt A., et al. Molecular Characterization of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphomas. *Cancers.* 2023; 15(19): 4866. DOI: 10.3390/CANCERS15194866/S1.
49. Абрамова Т.В., Мангасарова Я.К., Селиванова Д.С. и др. Исследование мутационного статуса генов B2M и CD58 у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2024; 69(Приложение): 22.
50. Kaur H.B., Lu J., Guedes L. B., et al. TP53 missense mutation is associated with increased tumor-infiltrating T cells in primary prostate cancer. *Human Pathol.* 2019; 87: 95–102. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.02.006.
51. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 33(5): 843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018.
52. Lin X., Wang L., Xie X., et al. Prognostic Biomarker TP53 Mutations for Immune Checkpoint Blockade Therapy and Its Association With Tumor Microenvironment of Lung Adenocarcinoma. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 602328. DOI: 10.3389/fmolb.2020.602328.
53. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of KEYNOTE-170. *Blood J.* 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
54. Schuster C., Berger A., Hoelzl M.A., et al. The cooperating mutation or “second hit” determines the immunologic visibility toward MYC-induced murine lymphomas. *Blood.* 2011; 118(17): 4635–45. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313098.
55. Best O.G., Gardiner A. C., Davis Z. A., et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia.* 2009; 23(1): 212–4. DOI: 10.1038/lev.2008.260.
43. Sarkozy C., Copie-Bergman C., Damotte D., et al. Gray-zone Lymphoma Between cHL and Large B-Cell Lymphoma: A Histopathologic Series From the LYSA. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(3): 341–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001198.
44. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., et al. Mediastinal Gray Zone Lymphoma: The Missing Link Between Classic Hodgkin's Lymphoma and Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(11): 1411–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73.
45. Sarkozy C., Hung S. S., Chavez E. A., et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood.* 2021; 137(13): 1765–76. DOI: 10.1182/blood.2020007507.
46. Cao Y., Zhu T., Zhang P., et al. Mutations or copy number losses of CD58 and TP53 genes in diffuse large B cell lymphoma are independent unfavorable prognostic factors. *Oncotarget.* 2016; 7(50): 83294–307. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.13065.
47. Qin Y., He X., Chen X., et al. Efficacy and safety of PD-1 monoclonal antibody plus rituximab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma patients. *Eur J Haematol.* 2023; 111(3): 356–64. DOI: 10.1111/EJH.14013.
48. Donzel M., Pesce F., Trecourt A., et al. Molecular Characterization of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphomas. *Cancers.* 2023; 15(19): 4866. DOI: 10.3390/CANCERS15194866/S1.
49. Abramova T. V., Mangasarova Ya. K., Selivanova D. S., et al. Study of the mutational status of B2M and CD58 genes in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2024; 69(2 Suppl): 22 (In Russian).
50. Kaur H.B., Lu J., Guedes L. B., et al. TP53 missense mutation is associated with increased tumor-infiltrating T cells in primary prostate cancer. *Human Pathol.* 2019; 87: 95–102. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.02.006.
51. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 33(5): 843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018.
52. Lin X., Wang L., Xie X., et al. Prognostic Biomarker TP53 Mutations for Immune Checkpoint Blockade Therapy and Its Association With Tumor Microenvironment of Lung Adenocarcinoma. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 602328. DOI: 10.3389/fmolb.2020.602328.
53. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of KEYNOTE-170. *Blood J.* 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
54. Schuster C., Berger A., Hoelzl M. A. et al. The cooperating mutation or “second hit” determines the immunologic visibility toward MYC-induced murine lymphomas. *Blood.* 2011; 118(17): 4635–45. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313098.
55. Best O.G., Gardiner A. C., Davis Z. A., et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia.* 2009; 23(1): 212–4. DOI: 10.1038/lev.2008.260.

Информация об авторах

Мангасарова Яна Константиновна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mangasarova.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

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>

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>

Абдурашидова Руниза Равильевна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Абрамова Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Магомедова Аминат Умарасхабовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Information about the authors

Yiana K. Mangasarova*, Cand. Sci. (Med.), head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: mangasarova.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

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

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

Runiza R. Abdurashidova, hematologist of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit and day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

Tatyana V. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Research associate Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit and a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Yuliya A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), deputy Head of the information and analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Габеева Нэлли Георгиевна, 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: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

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>

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.12.2024

Принята к печати: 14.02.2025

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), hematologist 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.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Evgeny 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>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Molecular Genetic Lab, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

*** Corresponding author**

Received 02 Dec 2024

Accepted 14 Feb 2025