

## НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *TP53* НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОКОЛА «ЛКМ-2016»

Королева Д. А.<sup>1,\*</sup>, Габеева Н. Г.<sup>1</sup>, Кузьмина Л. А.<sup>1</sup>, Цыганкова С. В.<sup>2</sup>, Булыгина Е. С.<sup>2</sup>, Расторгуев С. М.<sup>2</sup>, Недолужко А. В.<sup>2</sup>, Саенко С. С.<sup>2</sup>, Нарайкин О. С.<sup>2</sup>, Гаврилина О. А.<sup>1</sup>, Бидерман Б. В.<sup>1</sup>, Гальцева И. В.<sup>1</sup>, Ковригина А. М.<sup>1</sup>, Обухова Т. Н.<sup>1</sup>, Звонков Е. Е.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Прогноз лимфомы из клеток мантии (ЛКМ) определяется не только интенсификацией первой линии терапии, но и биологическими характеристиками опухоли.

**Цель:** оценить частоту встречаемости и выживаемость больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53*.

**Материалы и методы.** В рамках проспективного исследования «ЛКМ-2016» с января 2016 г. по декабрь 2018 г. проведено исследование по определению мутации гена *TP53* у 24 больных с ЛКМ. Скрининг мутаций гена *TP53* проводили с помощью секвенирования ДНК по Сэнгеру (экзоны 1(2)–11). Идентифицировали 20 больных без мутаций в гене *TP53* (20 mut p53–) и 4 — с мутацией *TP53* (4 mut p53+).

**Результаты.** 17 больным ЛКМ (mut p53–) было проведено два цикла R-BAC (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин) и два цикла R-NA (ритуксимаб, цитарабин 12 г/м<sup>2</sup>) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). После окончания терапии у всех 17 больных минимальная остаточная болезнь (МОБ) не определялась, у 3 больных продолжается терапия. Все больные, которые полностью завершили терапию, остаются в полной ремиссии с медианой наблюдения пять месяцев после ауто-ТГСК (от 1 до 17 месяцев). У больных ЛКМ с мутациями *TP53* прогноз был хуже. Несмотря на использование интенсивной терапии, 2 больных с мутациями *TP53* в данном исследовании умерли от прогрессии ЛКМ. Двум больным с мутацией *TP53* была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственных полностью идентичных доноров. При сроках наблюдения 3 и 27 месяцев после алло-ТГСК больные живы, сохраняется полная ремиссия.

**Заключение.** Программа R-BAC/R-NA позволила достичь полной клинической и МОБ-негативной ремиссии у всех больных в группе mut p53–, с приемлемым профилем токсичности. Для больных ЛКМ с мутациями гена *TP53* алло-ТГСК является единственным вариантом излечения.

**Ключевые слова:** мутации гена *TP53*, лимфома из клеток мантии, секвенирование по Сэнгеру

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Королева Д.А., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А., Цыганкова С.В., Булыгина Е.С., Расторгуев С.М., Недолужко А.В., Саенко С.С., Нарайкин О.С., Гаврилина О.А., Бидерман Б.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е. Негативное влияние мутаций в гене *TP53* на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». Гематология и трансфузиология. 2019; 64(3):265–273. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273>

## NEGATIVE IMPACT OF THE *TP53* GENE MUTATIONS ON THE EFFICACY OF THE THERAPY OF MANTLE CELL LYMPHOMA. INTERIM RESULTS OF THE MCL-2016 PROTOCOL

Koroleva D. A.<sup>1\*</sup>, Gabeeva N. G.<sup>1</sup>, Kuzmina L. A.<sup>1</sup>, Tsygankova S. V.<sup>2</sup>, Bulygina E. S.<sup>2</sup>, Rastorguev S. M.<sup>2</sup>, Nedoluzhko A. V.<sup>2</sup>, Saenko S. S.<sup>2</sup>, Naraikin O. S.<sup>2</sup>, Gavrulina O. A.<sup>1</sup>, Biderman B. V.<sup>1</sup>, Galtseva I. V.<sup>1</sup>, Kovrigina A. M.<sup>1</sup>, Obukhova T. N.<sup>1</sup>, Zvonkov E. E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Research Center "Kurchatov institute", 123182, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** The prognosis of mantle cell lymphoma (MCL) is determined by both the intensification of the first-line therapy and the biological characteristics of the tumour.

**Aim.** To assess the MCL incidence rate, as well as the survival rate of MCL patients with *TP53* gene mutations.

**Materials and methods.** The prospective study MCL-2016 aimed at identifying *TP53* gene mutations was carried out among 24 MCL patients from January 2016 to December 2018. *TP53* gene mutations were screened using Sanger sequencing (exons 1(2)–11). No *TP53* gene mutations were identified in 20 patients (20 mutp53-), with *TP53* gene mutations (4 mutp53+) being observed in 4 patients.

**Results.** 17 MCL patients (mut p53-) underwent two cycles of R-BAC (rituximab, bendamustine, cytarabine) and two cycles of R-HA (rituximab, cytarabine 12 g/m<sup>2</sup>) with the subsequent transplantation of autologous hematopoietic stem cells. Following therapy, minimum residual disease (MRD) was undetected in all 17 patients, with 3 patients still undergoing therapy. All patients, who completed the therapy, remain in complete remission with a median follow-up of 5 months following the transplantation of autologous hematopoietic stem cells (from 1 to 17 the months). The prognosis in MCL patients with *TP53* gene mutations was worse. In the course of this study, two patients with *TP53* gene mutations died of progressing MCL in spite of intensive therapy. In two patients with *TP53* gene mutation, allogeneic hematopoietic stem cells were transplanted from unrelated completely identical donors. After undergoing the transplantation, the patients are alive and remain in complete remission (observation periods of 3 and 27 months).

**Conclusion.** Following R-BAC/R-HA therapy, all patients from the mutp53- group reached complete clinical and MRD-negative remission, with an acceptable toxicity profile. For MCL patients with *TP53* gene mutations, the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells constitutes the only effective treatment.

**Keywords:** *TP53* gene mutations, mantle cell lymphoma, Sanger sequencing

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

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Koroleva D.A., Gabeeva N.G., Kuzmina L.A., Tsygankova S.V., Bulygina E.S., Rastorguev S.M., Nedoluzhko A.V., Saenko S.S., Naraikin O.S., Gavrulina O.A., Biderman B.V., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E. Negative impact of *TP53* gene mutations on the efficacy of the therapy of mantle cell lymphoma. Interim results of the MCL-2016 protocol.

Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(3):265–273 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273>

## Введение

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет около 7–9 % от всех неходжкинских лимфом (НХЛ), что соответствует примерно 8–10 новым случаям на 1 млн населения в год. Клинические характеристики ЛКМ подробно описаны в литературе, но остается много неясного в правильном выборе терапии и оценке прогноза [1–6]. По данным проведенных исследований [7–10], определяющими в прогнозе ЛКМ являются не только интенсификация первой линии терапии, но и биологические характеристики опухоли. Применяемые в повседневной практике международные прогностические индексы для ЛКМ (MIP1, MIP1<sub>b</sub>, MIP1<sub>c</sub>), основанные на клинических и пролиферативных особенностях опухоли, позволяют только приблизительно оценить прогноз [11, 12]. Такие важные молекулярно-генетические характеристики, как комплексный кариотип, делеция локусов генов *CDKN2A/p16* и *TP53/17q32*, перестройки гена *c-Myc*, мутации в генах *Notch1/2* и *TP53*, в настоящее время не учитываются в большинстве работ, посвященных терапии ЛКМ [2, 3, 13–17].

Если обнаружение мутаций в гене *TP53* как фактора крайне неблагоприятного прогноза подробно описано при В-клеточном хроническом лимфолейкозе и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), то сведения о мутациях в гене *TP53* при ЛКМ крайне ограничены [7, 8, 10, 18–20]. По данным ретроспективного исследования, опубликованного в 2017 г. Скандинавской группой по изучению ЛКМ (Nordic MCL group) [7], у 19 из 183 больных выявлена мутация в гене *TP53* (mut p53+). Проведение интенсивной химиотерапии (ХТ) не повлияло на их крайне неблагоприятный прогноз. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) в этой когорте больных не превышала 0,9 и 1,8 года соответственно. Для сравнения, в группе больных ЛКМ без мутации в гене *TP53* (mut p53–) БПВ и ОВ составили 8,2 и 12,5 года, соответственно [7]. При проведении многофакторного анализа достоверное прогностическое значение имело только наличие мутаций в гене *TP53* по отношению к другим традиционно применяемым факторам (MIP1, del17p, бластоидный вариант и т. д.). После дополнительного анализа других работ, связанных с исследованием мутаций в гене *TP53* при ЛКМ, также прослеживается аналогичная тенденция. От 10 до 20 % больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* при крайне агрессивном клиническом течении заболевания проявляли резистентность к проводимой ХТ [7].

**Целью** настоящей работы явилось проведение проспективной оценки влияния мутаций в гене *TP53* на результаты лечения ЛКМ, а также поиск эффективной терапии данной прогностически неблагоприятной группы больных.

## Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. в рамках проспективного исследования «ЛКМ-2016» 24 больным ЛКМ было выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *TP53* (секвенирование ДНК по Сэнгеру в 1(2)–11 экзонах).

Анализ мутаций гена *TP53* проводили по протоколам IARC (International Agency for Research on Cancer) [21]. ПЦР-продукты секвенировали с использованием набора Big Dye Terminator v1.1 (ThermoFisher Scientific, USA) на автоматическом анализаторе нуклеиновых кислот Нанофор 05 (ФГБУН ИАП РАН, Россия). Полученные последовательности анализировали на наличие мутаций в онлайн-программе GLASS [22]. Вероятную патогенность проверяли в онлайн-базах данных мутаций гена IARC, SESHAT [23] и COSMIC [24].

В НИЦ «Курчатовский институт» ДНК из периферической крови и костного мозга выделяли с использованием наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, США) согласно рекомендациям производителя. ДНК из тканей выделяли с помощью обработки протеиназой К при 50 °С в течение 16–20 часов с последующей очисткой смесью фенолхлороформа. ДНК из парафиновых блоков выделяли с использованием набора Extract DNA FFPE (Евроген, РФ) согласно рекомендациям производителя. Амплификацию 1(2)–11 экзонов гена *TP53* проводили с использованием ранее опубликованных праймеров [8]. Выравнивание и анализ полученных последовательностей проводили с использованием программы BioEdit v.3. Вероятную патогенность проверяли в онлайн-базах данных мутаций гена IARC [21].

Были проанализированы результаты обследования больных, включенные в стандартный протокол [1]: клиничко-лабораторные (активность сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ); концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина; иммуногистохимическое исследование биоптатов опухоли с антителами к CD5, CD20, CD23, cyclin D1, SOX11, Ki67, p53; 6-цветная проточная цитофлуориметрия с использованием антител к CD45/CD19/CD5/CD20/к/λ; иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи); инструментальные (ультразвуковые исследования, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия); цитогенетические (стандартное цитогенетическое исследование, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) для детекции транслокации t(11;14)(q13;q32), делеции 17p, перестройки гена *c-Myc*) и другие молекулярно-генетические характеристики опухоли (В-клеточная клональность, мутационный статус генов

вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgHV*)).

Нуклеотидные последовательности генов *IgHV* определяли согласно методике, описанной ранее в статье [25]. ПЦР-продукты секвенировали с использованием набора Big Dye Terminator v1.1 (ThermoFisher Scientific, USA) на автоматическом анализаторе нуклеиновых кислот «Нанофор 05» (ФГБУН ИАП РАН, Россия). Полученные последовательности сравнивали с имеющимися в базе данных IMGT [26]. Если последовательность клонального *IgHV*-гена совпадала с последовательностью одного из герминальных *IgHV* генов на 98 % и более, считали, что данный *IgHV*-ген соматической гипермутации не подвергался. При условии сходства последовательности клонального *IgHV*-гена менее 97,9 % считали, что опухолевая клетка — предшественница клона у данного больного подвергалась соматической гипермутации.

Больным ЛКМ (mut p53–) проведено лечение по протоколу «ЛКМ-2016» [1], который включал в себя 4 ротирующих курса R-ВАС/R-НА, с последующей высокодозной консолидацией по схеме СЕАМ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом 1 раз в 3 месяца в стандартных дозах (375 мг/м<sup>2</sup>) в течение двух лет. Всем больным было показано проведение ХТ в соответствии с установленными критериями [27]. Все больные перед госпитализацией и началом ХТ подписывали информированное согласие. Спленэктомия выполнена только 3 больным. В остальных случаях с целью нормализации размеров селезенки и показателей крови больным проводилась терапия ибрутинибом в дозе 560 мг/сутки в среднем от 10 до 25 дней, с последующей ХТ по программе «ЛКМ-2016» [1].

В группе ЛКМ (mut p53+) проводили различные схемы ХТ (R-ЕРОСН, R-ДНАР, R-ВАС, R-ВАС с оксалиплатином, R-НМА, R-GIDIOX [1], непрограммная ХТ с включением леналидомида, бортезомиба, обинутузумаба, ибрутиниба). Двум больным ЛКМ (mut p53+) выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственных полностью идентичных доноров (одной больной после протокола «ЛКМ-2016» с ауто-ТГСК).

Оценку клинического ответа проводили с помощью стандартных лабораторных и инструментальных методов, а также ПЭТ/КТ-исследования.

Оценку минимальной остаточной болезни (МОБ) проводили с помощью морфологического и кариологического исследований костного мозга, полимеразной цепной реакции (ПЦР), исследования В-клеточной клональности и б-цветной проточной цитометрии. Сбор CD34<sup>+</sup>-аутологичных стволовых клеток крови проводился после достижения МОБ-негативности в костном мозге по стандартному протоколу [1].

Контрольное обследование с оценкой МОБ проводили каждые 3 месяца в течение первых 2 лет наблюдения, далее — 1 раз в полгода.

*Статистический анализ* данных проводили с использованием анализа выживаемости. Для расчетов использованы статистические программы StatView и 4 SAS 9.4. Для бессобытийной выживаемости событием являлись прогрессия заболевания, рецидив или смерть от любой причины, время отсчитывалось от начала ХТ. Для общей выживаемости событием являлась смерть от любой причины, время отсчитывалось от начала ХТ.

## Результаты

### *Характеристика больных*

В исследование включено 24 больных (15 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 33 лет до 71 года (средний возраст 53 года). Клиническая характеристика и результаты проведенных исследований отдельно представлены в группе 1 (20 больных mut p53–) и в группе 2 (4 больных mut p53+) (табл. 1).

В группу 1 было включено 20 больных в возрасте от 33 до 68 лет (медиана 51 год): 13 (65 %) мужчин и 7 (35 %) женщин. В этой группе распределение больных, согласно критериям МIPИ [11], было следующим: 35 % больных были отнесены к группе низкого риска, 50 % — промежуточного риска и 15 % — высокого риска. Оценка соматического статуса для всех больных не превышала 0–1 балла по шкале ECOG [28]. 19 больным перед началом терапии было выполнено ПЭТ/КТ-исследование с 18F-фтордезоксиглюкозой: среднее значение максимального стандартизированного уровня захвата ( $SUV_{max}$  — standart uptake value) составило 5,0 (от 1,7 до 15,42). Наибольшее значение  $SUV_{max}$  было выявлено у больного с бластоидной морфологией опухоли, наличием лейкоцитоза и комплексными нарушениями кариотипа.

Вовлечение костного мозга было выявлено в 100 % случаев, количество лейкоцитов свыше  $20 \times 10^9/л$  было отмечено у 25 % больных. Из 20 больных у 9 (45 %) выявлено вовлечение экстранодальных органов: 4 — желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 2 — ЖКТ и печени, 1 — поражение ЖКТ, миндалин, почек и кожи, 1 — ЖКТ и миндалин, 1 — ЖКТ и орбиты.

У 85 % больных обнаружено повышение в сыворотке крови концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ), в среднем до 650 (328–1953) ед/л.

Увеличение размеров селезенки наблюдалось у 10 больных, у 5 больных со спленомегалией более 25 см отмечалась тромбоцитопения. Одному больному была выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия (размеры селезенки 290 × 170 × 60 мм).

Гистологическая картина в 16 (80 %) случаях была представлена классическим вариантом, и лишь

**Таблица 1.** Исходные характеристики больных в группе 1 и группе 2  
**Table 1.** Baseline patient characteristics in group 1 and group 2

Характеристики Characteristics	Группа 1 (mut p53-), n = 20 Group 1 (mut p53-), n = 20	Группа 2 (mut p53+), n = 4 Group 2 (mut p53+), n = 4
<b>Возраст, диапазон (годы)</b> Age, range (years)	33–68	44–71
<b>Медиана (годы)</b> Median (years)	51	61
<b>&lt;60</b>	9	1
<b>≥60</b>	4	3
<b>Пол (мужчины/женщины)</b> Gender (males/females)	13/7	2/2
<b>Активность сывороточной ЛДГ, ед/л</b> Serum LDH activity, IU/ml	650 (328–1953)	1752 (571–4329)
<b>Активность сывороточной ЛДГ выше нормы, n (%)</b> Serum LDH activity higher normal ranges, n (%)	17 (85 %)	4 (100 %)
<b>Стадия по Ann Arbor:</b> Ann Arbor stage:		
<b>I–III, n</b>	–	–
<b>IV, n</b>	20	4
<b>Общее состояние по шкале ECOG</b> ECOG Performance status		
<b>0–1, n</b>	20	2
<b>≥2, n</b>	–	2
<b>Экстранодальные локализации, n (%)</b> Extranodal involvement, n (%)	9 (45 %)	4 (100 %)
<b>Спленомегалия &gt;130 мм, n (%)</b> Splenomegaly >130 mm, n (%)	10 (50 %)	3 (75 %)
<b>Вовлечение костного мозга, n (%)</b> Bone marrow involvement, n (%)	20 (100 %)	4 (100 %)
<b>Морфология:</b> Morphology:		
<b>Классический вариант, n (%)</b> Classic variant, n (%)	16 (80 %)	1 (25 %)
<b>Бластоидный вариант, n (%)</b> Blastoid variant, n (%)	4 (20 %)	3 (75 %)
<b>CD5, n (%)</b>	20 (100 %)	4 (100 %)
<b>Cyclin D1, n (%)</b>	20 (100 %)	4 (100 %)
<b>Ki-67:</b>	13/20	3/4
<b>≤10, n</b>	1	–
<b>11–29, n</b>	10	1
<b>≥30, n</b>	2	2
<b>Концентрация β<sub>2</sub>-микроглобулина, мг/л</b> β <sub>2</sub> -microglobulin concentrations, mg/L	2.8 (2.27–4.78)	9 (3.66–18.8)
<b>Количество лейкоцитов:</b> WBC:		
<b>&lt;10 × 10<sup>9</sup>/л/л, n (%)</b>	13 (65 %)	1 (25 %)
<b>10–20 × 10<sup>9</sup>/л/л, n (%)</b>	2 (10 %)	1 (25 %)
<b>&gt;20 × 10<sup>9</sup>/л/л, n (%)</b>	5 (25 %)	2 (50 %)
<b>Риск по шкале MIPI:</b>		
<b>Низкий, n (%)</b> Low, n (%)	7 (35 %)	–
<b>Промежуточный, n (%)</b> Intermediate, n (%)	10 (50 %)	–
<b>Высокий, n (%)</b> High, n (%)	3 (15 %)	4 (100 %)
<b>Комплексный кариотип, n (%)</b> Complex karyotype, n (%)	5 (25 %)	3 (75 %)
<b>Результаты цитогенетического исследования:</b>		
<b>t(11;14), n (%)</b>	20 (100 %)	4 (100 %)
<b>del17p, n (%)</b>	1 (5 %)	3 (75 %)
<b>перестройка c-Мус, n (%)</b> c-Myc rearrangement, n (%)	<b>1 (5 %) дупликация</b> 1 (5 %) duplication	<b>1 (25 %) дупликация</b> 1 (25 %) duplication

Продолжение таблицы 1 на с. 270

Продолжение таблицы 1

Характеристики Characteristics	Группа 1 (mut p53-), n = 20 Group 1 (mut p53-), n = 20	Группа 2 (mut p53+), n = 4 Group 2 (mut p53+), n = 4
Мутационный статус, n (%) Mutational status, n (%)	17 (85 %)	4 (100 %)
Мутированный вариант, n (%) Mutated variant, n (%)	5 (30 %)	-
Немутированный вариант, n (%) Unmutated variant, n (%)	12 (70 %)	4 (100 %)
Моноклональная секреция, n (%) Monoclonal secretion, n (%)	4 (20 %)	2 (50 %)

Примечание. ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. LDH — lactate dehydrogenase.

у 4 (20 %) больных был выявлен бластоидный вариант опухоли. Иммуногистохимическое исследование выполнено всем больным, в 100 % случаев определялась экспрессия CD20<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CyclinD1<sup>+</sup> и отсутствие экспрессии CD23<sup>-</sup>. Оценка индекса пролиферативной активности Ki-67 была возможна только у 13 из 20 больных. Индекс пролиферативной активности Ki-67 <30 % был отмечен у 11 больных и в 2 случаях — при бластоидном варианте — ЛКМ Ki-67 составлял >40 %.

В 100 % случаев диагноз ЛКМ был подтвержден обнаружением транслокации t(11;14)(q13;q32) при стандартном цитогенетическом исследовании или методом FISH.

Комплексные нарушения кариотипа, выявленные у 5 (25 %) больных, наблюдались как при бластоидной (2), так и при классической (3) морфологии ЛКМ.

17 больным было выполнено определение мутационного статуса генов вариабельных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgHV*). У 5 больных доля гомологии герминальным *VH* генам составила менее 98 % и была определена как мутированный вариант, у 12 больных составила более 98 % (от 98,3 до 100 %) и определена как немутированный вариант. У всех 5 больных ЛКМ с мутированным вариантом отмечена низкая метаболическая активность ( $SUV_{max}$  от 1,9 до 4,3), отсутствие комплексных нарушений кариотипа, а бластоидная морфология — только в одном случае.

Моноклональная секреция была выявлена у 4 (20 %) больных. В одном случае в сыворотке была выявлена секреция парапротеина Мк 3,2 г/л и следовая секреция белка Бенс-Джонса К в моче. В трех случаях в моче определялась только следовая секреция белка Бенс-Джонса К. Средняя концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина составила 2,8 (2,27–4,78) мг/л.

Во вторую группу было включено 4 больных (2 мужчин и 2 женщины), в возрасте от 44 лет до 71 года (медиана — 61 год). Все больные были отнесены в группу высокого риска. У 2 больных соматический статус соответствовал 3–4 баллам по шкале ECOG [28]. У всех больных при обследовании было выявлено вовлечение костного мозга, в 3 случаях — с лейкоемизацией (среднее количество лейкоцитов крови составляло  $66 \times 10^9$ /л (12,24–124,8  $\times 10^9$ /л). У всех 4 больных было выявлено

вовлечение экстранодальных органов: 1 — ЖКТ, 1 — инфильтрация склер и вовлечение печени, 1 — печени и почек, 1 — поражение ЖКТ, кожи, печени и плевры. Спленомегалия наблюдалась у 3 больных, двоим из которых была выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия (размеры селезенки составляли 328  $\times$  117  $\times$  90 и 208  $\times$  100  $\times$  89 мм). Повышение концентрации ЛДГ в сыворотке было выявлено у всех 4 больных, в среднем до 1752 (от 571 до 4329) ед./л.

Морфологическая картина у 3 больных была представлена бластоидным вариантом, с высоким уровнем пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 (до 90 %), наличием комплексных нарушений кариотипа и del17p. У одной больной морфологически определялся классический вариант ЛКМ, с индексом пролиферативной активности Ki-67 25 %, комплексным кариотипом и делецией 13q и 17p хромосом.

У 2 больных в моче была обнаружена следовая секреция белка Бенс-Джонса К и  $\lambda$ . У всех больных была отмечена высокая концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина, в среднем 9 (3,66–18,8) мг/л.

При анализе мутационного статуса у всех 4 больных доля гомологии *VH* генам составил более 98 %, что соответствует немутированному варианту.

При секвенировании гена *TP53* (1(2)–11 экзоны) у 4 больных были выявлены миссенс-мутации, расположенные в ДНК-связывающем домене (экзон 5 и сайт сплайсинга 6 интрона по одному случаю и экзон 7 в 2 случаях). В 2 из 4 случаев мутации были выявлены не только в одном 7-м экзоне, но и в одной 248-й позиции, где наблюдалась замена аргинина на триптофан и на глутамин соответственно. Проанализирована ассоциация мутаций в гене *TP53* с другими клинико-лабораторными данными. Выявление мутаций в гене *TP53* в 3 случаях соответствовало бластоидной морфологии и в 1 — классическому варианту ЛКМ. Комплексный кариотип и делеция 17p были выявлены у 3 из 4 больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53*. У 1 больного наличие мутации в сайте сплайсинга 6-го интрона сочеталось с выявлением дубликации гена *c-Myc*, бластоидным вариантом морфологии опухоли, комплексным кариотипом и отсутствием del17p.

### Результаты лечения и оценка токсичности

Результаты лечения и характеристика гематологической и негематологической токсичности в группе 1 приведены в таблицах 2 и 3. Оценку токсичности проводили по шкале токсичности NCIC–CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) [29]. Полностью лечение по протоколу R-BAC/R-НА с последующей ауто-ТГСК проведено у 17 из 20 больных. Трое больных продолжают лечение. Всем больным из группы высокого риска были выполнены диагностические люмбальные пункции, признаков нейтролейкемии выявлено не было. С профилактической целью интратекально вводились 3 препарата (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг) [1].

После проведения курсов R-BAC развитие миелотоксического агранулоцитоза наблюдалось в 95 % случаев, тромбоцитопении и анемии III–IV степени — в 100 и 40 % соответственно. Медиана длительности агранулоцитоза составила 5 дней (от 0 до 19 дней), тромбоци-

топении — 8 дней (5–17 дней). Тяжелых геморрагических осложнений отмечено не было.

Гематологическая токсичность после проведения курсов по программе R-НА развивалась у всех больных. Миелотоксический агранулоцитоз был зарегистрирован в 100 % случаев, медиана длительности — 8 дней (от 0 до 12 дней). Тромбоцитопения наблюдалась также у всех больных, длительность составила в среднем 8 дней (4–15 дней). Анемия III–IV степени отмечалась в 40 % случаев. Дозы цитарабина уменьшали на 25–50 % на 4-м индукционном курсе у 4 больных в связи с развитием инфекционных осложнений (катетер-ассоциированный сепсис, пневмония) либо длительной лейкопении после предшествующего курса ХТ.

Из других осложнений было отмечено транзиторное повышение сывороточной концентрации аминотрансфераз у 35 % больных при проведении ХТ по схеме R-BAC и в 30 % случаев — по схеме R-НА, без клинических проявлений гепатотоксичности.

**Таблица 2.** Гематологическая токсичность в группе 1 (согласно критериям токсичности по шкале NCIC–CTC) [29]

**Table 2.** Hematological toxicity in group 1 (NCIC–CTC) [29]

Параметры <i>Parameters</i>	Степень токсичности <i>Toxicity grading</i>	R-BAC, %	R-НА, %	Ауто-ТГСК/СЕАМ, % <i>Auto-HSCT/CEAM, %</i>
Лейкопения <i>Leukopenia</i>	III–IV	95	100	100
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	III–IV	100	100	100
Анемия <i>Anemia</i>	III–IV	40	40	50

**Таблица 3.** Негематологическая токсичность в группе 1 (согласно критериям токсичности по шкале NCIC–CTC) [29]

**Table 3.** Non-hematological toxicity in group 1 (NCIC–CTC) [29]

Нежелательные эффекты <i>Adverse events</i>	R-BAC, %	R-НА, %	Ауто-ТГСК/СЕАМ, % <i>Auto-HSCT/CEAM, %</i>
Тошнота/рвота <i>Nausea/vomiting</i>	90	30	100
«Цитарабиновый синдром» <i>“Cytarabine syndrome”</i>	–	35	6
Мукозит <i>Mucositis</i>	–	47	100
Энтеропатия <i>Enteropathy</i>	–	6	60
Анальные трещины <i>Anal fissure</i>	6	12	12
Пневмония <i>Pneumonia</i>	6	12	–
Лихорадка <i>Fever</i>	18	30	70
Сепсис <i>Sepsis</i>	–	12	6
Вирусные инфекции <i>Viral infections</i>	–	–	23
Увеличение сывороточной концентрации трансаминаз <i>Increased levels of transaminases</i>	35	30	12

Негематологическая токсичность при проведении ХТ по схеме R-ВАС/R-НА была в основном представлена появлением тошноты при введении бендамустина, несмотря на проводимую терапию антиэметиками, и развитием «цитарабинового синдрома» — повышение температуры тела до фебрильных значений, купированных введением небольших доз глюкокортикостероидов. Инфузионные реакции, связанные с введением ритуксимаба, в виде болей за грудиной, повышения температуры тела наблюдались у 1 больного.

Развитие хотя бы одного эпизода инфекционных осложнений во время миелотоксического агранулоцитоза определялось у всех больных. Фебрильная лихорадка отмечена у 18 и 30 % больных после ХТ по схеме R-ВАС и высоких доз цитарабина соответственно. Пневмония была выявлена у одного больного на первом курсе индукции, и у 2 больных — после курсов R-НА. У 2 больных развились септические осложнения грамотрицательной этиологии в период между курсами ХТ R-НА.

После каждого индукционного курса ХТ всем больным проводили промежуточное стадирование с обязательным исследованием МОБ (гистологическое и цитологическое исследования костного мозга, проточная цитометрия, цитогенетический анализ и определение В-клеточной клональности).

МОБ-негативность в костном мозге в 1-й группе больных ЛКМ была достигнута после 1-го курса индукции у 7 больных, после 2-го курса — у 9 больных и только в одном случае — после 3-го курса ХТ. Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток выполнены всем больным. Среднее количество CD34<sup>+</sup>-клеток составило  $8,6 \times 10^6/\text{кг}$  ( $2,6\text{--}17,5 \times 10^6/\text{л}$ ). Для мобилизации аутологичных стволовых кроветворных клеток использовали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), и лишь в одном случае возникла необходимость применения плериксафора.

После 4 индукционных курсов для оценки клинической ремиссии всем больным 1-й группы было выполнено контрольное ПЭТ/КТ-исследование. Во всех случаях удалось достичь полного метаболического ответа (1–2 балла по шкале Deaville) [30].

При анализе случаев с бластоидной морфологией, наличием комплексных нарушений кариотипа, делецией 17p и высокой пролиферативной активностью значимых отличий в эффективности терапии по программе R-ВАС/R-НА/СЕАМ не выявлено.

При достижении полной клинической и МОБ-негативной ремиссии больным выполнялась ауто-ТГСК с кондиционированием в режиме СЕАМ. Гематологическая токсичность III–IV степени развивалась у всех больных после ауто-ТГСК. Лейкопения III–IV степени была зарегистрирована в 100 % случаев. Медиана длительности лейкопении составила 9 (от 7 до 15) дней. Всем больным, начиная с + 1-го дня после ауто-ТГСК, проводили стимуляцию лейкопоза Г-КСФ

в стандартных дозах (5 мг/кг) [1]. Тромбоцитопения III–IV степени выявлялась у 100 % больных. Медиана длительности тромбоцитопении составила 14 дней (от 8 до 28). Тяжелых геморрагических осложнений на фоне тромбоцитопении зарегистрировано не было. Анемия III–IV степени наблюдалась у половины больных. Несмотря на проводимую профилактическую терапию антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами, инфекционные осложнения на фоне нейтропении после ауто-ТГСК развились в 100 % случаев. Из наиболее частых осложнений были стоматит (100 %), энтеропатия (60 %), фебрильная лихорадка наблюдалась в 70 % случаев. В 23 % в образцах крови, слюны и мочи методом полимеразной цепной реакции были обнаружены ДНК герпесвирусов (вирусов простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловируса). Ни в одном случае осложнения не требовали перевода больных в отделение реанимации. При среднем сроке наблюдения 8 (1–20) месяцев после ауто-ТГСК, у всех больных сохранялась МОБ-негативная ремиссия. Всем больным проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом начиная с 3-го месяца после ауто-ТГСК. Кривые общей выживаемости представлены на рисунке 1.

Результаты лечения в группе 2 приведены в таблице 4. Двум больным выполнена алло-ТГСК от неродственных полностью идентичных доноров.

Первой больной было проведено несколько различных схем ХТ (R-ЕРОСН, R-ВАС, платиносодержащие курсы) с кратковременным эффектом, были использованы различные варианты таргетной терапии: ибрутиниб, обинутузумаб в комбинации с бортезомибом и леналидомидом, что позволило достичь лишь стабилизации заболевания. За время лечения произведен поиск неродственного полностью идентичного донора. В октябре 2016 г. больной была выполнена алло-ТГСК в режиме кондиционирования пониженной интенсивности: флударабин 50 мг — с –9 по –4 дни, треосульфат 2500 мг — с –6 по –4 дни, мелфалан 150 мг — в –3 и –2 дни, антитимоцитарный глобулин 2500 мг — с –4 по –1 дни, циклофосфамид 3260 мг — в +3 и +4 дни. Суммарно было перелито  $4,0 \times 10^6/\text{кг}$  CD34<sup>+</sup>-клеток. Восстановление показателей крови отмечено на +18-й день после алло-ТГСК. На +1,2 месяца после алло-ТГСК отмечалось развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) 2–3-й степени с поражением кожи и ЖКТ, проводилась терапия глюкокортикостероидами и, учитывая резистентное течение oРТПХ ЖКТ, терапия второй линии — метотрексатом. На +180-й день после алло-ТГСК больная была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием пневмококкового сепсиса и септического шока, сопровождавшихся полиорганной недостаточностью и пневмококк-индуцированным гемолитико-уремическим синдромом. Проводилась антибиотическая терапия, сеансы плазмообмена, заме-

**Таблица 4.** Результаты лечения в группе 2**Table 4.** Treatment results in group 2

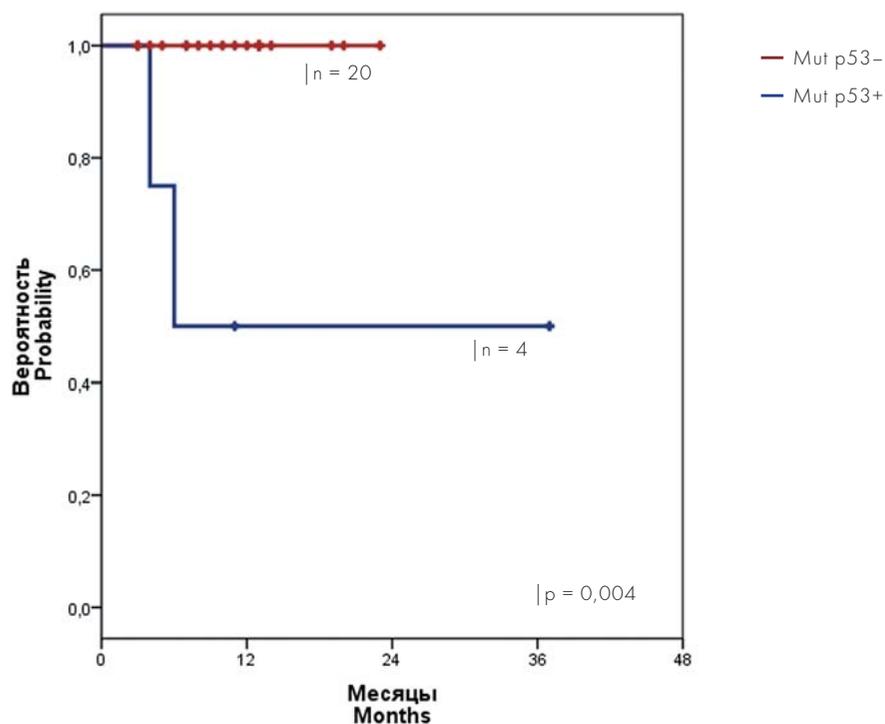
№	Мутации в гене TP53 TP53 gene mutations	Индукционная терапия Induction regimes	Результат Result	Терапия «спасения» Salvage therapy	Результат Result	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Исход Outcomes
1	c.377A>C p.Tyr126Cys	R-EPOCH, R-BAC, платиносодержащие курсы R-EPOCH, R-BAC, platinum- based regimes	П PD	Обинутузумаб, леналидомид, бортезомиб, ибрутиниб Obinutuzumab lenalido- mide bortezomib ibrutinib	С SD	+	Ремиссия 27 мес. CR 27 months
2	c.743G>A p.Arg248Glu	R-BAC/R-HA, ауто-ТГСК R-BAC/ R-HA, auto-HSCT	П PD	Ибрутиниб Ibrutinib	С SD	+	Ремиссия 3 мес. CR 3 months
3	c.742C>T p.Arg248Try	R-BAC, R-HA R-BAC, R-HA	П PD	Ибрутиниб Ibrutinib	П PD	-	Умер Died
4	C560-2A>G	R-BAC, R-HA R-BAC, R-HA	П PD	R-GIDIOX, PEP-C R-GIDIOX, PEP-C	П PD	-	Умер Died

Примечание. П-прогрессия; С — стабилизация, R-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин); R-BAC (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин).

R-HA (ритуксимаб, цитарабин); R-GIDIOX (ритуксимаб, гемцитабин, иринотекан, дексаметазон, ифосфамид, оксалиплатин); PEP-C (преднизолон, прокарбазин, этопозид, циклофосфамид).

Note. PD — progression of the disease, SD — stabilization of the disease, R-EPOCH (rituximab, etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin);

R-BAC (rituximab, bendamustine, cytarabine); R-HA (rituximab, cytarabine); R-GIDIOX (rituximab, gemcitabine, irinotecan, dexamethasone, ifosfamide, oxaliplatin); PEP-C (prednisone, procarbazine, etoposide, cyclophosphamide).

**Рисунок 1.** Общая выживаемость в группе 1 (mut53-) и группе 2 (mut53+). Различие в группах 1 и 2 статистически значимо ( $p = 0,004$ , логранговый критерий)**Figure 1.** Overall survival in group 1 (mut53-) and group 2 (mut53+). The difference in groups 1 and 2 is statistically significant ( $p = 0.004$ , log-rank test)

стительной почечной терапии, в результате которых отмечался полный регресс инфекционных осложнений. В настоящее время больная остается в полной ремиссии заболевания, срок наблюдения составляет 27 мес.

Второй больной алло-ТГСК была выполнена в период частичной ремиссии заболевания, после полностью завершено протокола «ЛКМ-2016». По данным ПЭТ/КТ-исследования, сохранялась лимфаденопатия в брюшной полости, по результатам исследования костного мозга у больной определялась МОБ, транслокация  $t(11;14)(q31;q32)$  и  $del 17p$ . В качестве «мостика» к алло-ТГСК в течение двух недель был применен ибрутиниб в дозе 280 мг/сутки, в результате чего удалось достичь незначительной положительной динамики. В октябре 2018 г. больной была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью идентичного донора. Режим кондиционирования пониженной интенсивности включал флударабин 180 мг/м<sup>2</sup> + бусульфид 8 мг/кг + антитимоцитарный глобулин 40 мг/кг. Суммарно было перелито  $4 \times 10^8$ /кг миелокариоцитов. Восстановление показателей крови произошло на +18-й день. С целью профилактики оРТПХ была выполнена трансфузия мезенхимальных стромальных клеток донора в количестве  $1,4 \times 10^6$ /кг. На сроке +2 месяца после алло-ТГСК на фоне 100 % донорского кроветворения достигнута МОБ-негативность. В настоящее время больной продолжается иммуносупрессивная терапия циклоспорином А и преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела, лечение осложнений оРТПХ печени II степени.

Двое больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* умерли в результате прогрессии заболевания, несмотря на несколько линий ХТ и применение таргетных препаратов. У одного больного после завершения протокола «ЛКМ-2016» была выявлена прогрессия заболевания, подтвержденная данными ПЭТ/КТ и исследованием костного мозга. Несмотря на попытку использования ибрутиниба, у больного не удалось достичь даже стабилизации болезни, и он умер от резистентного течения основного заболевания. Второму больному в связи с быстрой прогрессией заболевания не удалось выполнить программу лечения по протоколу «ЛКМ-2016». После завершения всего лишь двух курсов ХТ у больного была выявлена резистентная нейтропения. Среди пяти имеющихся сиблингов при выполнении генотипирования не оказалось ни одного полностью идентичного донора. Выполнение люмбальных пункций, использование платиносодержащих курсов, введений бортезомиба не позволило достичь даже незначительного эффекта, и больной умер от прогрессии болезни.

## Обсуждение

Благодаря работам D. Weissenburger и соавт. [4, 5], которые описали характерный изолированный рост опухолевых клеток в мантийной зоне вторичных фолликулов, ЛКМ в дальнейшем и получила свое название, а в 1994 г. была выделена в отдельную нозологи-

ческую форму. В основе опухолевого патогенеза лежит гиперпродукция В-клеткой белка cyclin D1, обычно в результате транслокации  $t(11;14)(q13;q32)$ . Однако это не только не первое, но и не единственное событие в развитии ЛКМ. Клиническим проявлениям обычно предшествует многолетний период бессимптомного течения ЛКМ [31,32]. У больных ЛКМ, даже с клиническими проявлениями, могут выявляться разные этапы эволюции опухоли. Точная оценка биологии опухоли в момент диагностики будет определять выбор тактики лечения и возможность проведения прогноза ЛКМ. Любая индолентно текущая ЛКМ (даже при использовании практики наблюдения) неизбежно прогрессирует, приобретая негативные для прогноза «генетические изменения» [31, 32]. Это заложено в патогенезе ЛКМ. Возможно, приобретение таких «генетических аномалий», как мутации в генах *TP53*, *Notch1/2*, перестройка гена *c-Myc* в конечном счете не только разделит ЛКМ на две радикально разные по клиническому течению и ответу на терапию группы опухолей, но и сделает проведение ХТ абсолютно неэффективным [7–9]. Соответственно, потребуются поиск дифференцированных подходов и в терапии этих двух групп ЛКМ.

В первой группе ЛКМ без мутаций в гене *TP53* был применен протокол лечения, который включает основные принципы ХТ этих опухолей, разработанные в последние годы. Ранняя интенсификация ХТ с целью достижения клинической ПЭТ-негативной ремиссии и МОБ-негативности в костном мозге, высокодозная консолидация и проведение 2–3-летней поддерживающей терапии ритуксимабом доказали свое преимущество [33–37]. С целью повышения эффективности терапии, а, возможно, в дальнейшем и излечения ЛКМ необходимо включать в терапию все новые и новые компоненты.

В ряде исследований была доказана рациональность включения бендамустина в первую линию терапии ЛКМ [15, 38–39]. В 2005 г. M.J. Rummel и соавт. [15] показали увеличение медианы БРВ с 22 до 35 месяцев при применении схемы ритуксимаб + бендамустин (R-B), в сравнении с программой R-CHOP, длительное время считавшейся стандартом лечения ЛКМ.

Северно-западной онкологической группой (SWOG) в исследовании S1106 [38] при сравнении схемы R-B и R-hyperCVAD, не было выявлено отличий в эффективности, оцененной по МОБ, при снижении токсичности при применении бендамустина. Кроме того, возможности заготовки аутологических стволовых гемопоэтических клеток оказались существенно выше при использовании схемы RB [38].

Существенным вкладом в повышение эффективности результатов терапии ЛКМ можно считать работу P. Armand и соавт. [17], которые в схеме лечения последовательно применили режимы R-B и R-NA (цитарабин в высоких дозах, максимально до 12 г/м<sup>2</sup>). По данным многочисленных проспективных и ран-

домизированных исследований [13, 14, 16, 17, 33, 35, 39], при оценке МОБ терапия цитарабином в высоких дозах имела явные преимущества по сравнению с другими интенсивными режимами ХТ в лечении ЛКМ. Сочетание режимов R-B и R-NA (ритуксимаб + высокие дозы цитарабина) с последующей высокодозной ХТ у 23 больных в возрасте от 42 до 69 лет позволило добиться трехлетней БРВ 85 %, причем МОБ-негативность по костному мозгу была достигнута у 93 % больных при чувствительности метода  $10^{-6}$  (секвенирование высокого разрешения с детекцией свободно циркулирующей опухолевой ДНК плазмы) [39]. Терапия была применена в основном у больных группы низкого риска без бластоидной морфологии ЛКМ. Недостатком работ, связанным с применением этого режима, являлось отсутствие информации о результатах терапии больных ЛКМ с мутацией в гене *TP53*. Несмотря на это, в настоящее время режим R-B/R-NA является наиболее распространенной схемой индукционной терапии ЛКМ в США [39].

Синергический эффект бендамустина и цитарабина был сначала доказан в доклинических экспериментах на опухолевых линиях клеток ЛКМ, а потом успешно внедрен в клиническую практику [16, 17, 39]. С. Visco и соавт. [16] отметили высокую эффективность сочетанного применения ритуксимаба, бендамустина и цитарабина в средних дозах в режиме R-BAC (2-летняя БПВ в первой линии терапии достигала 95 %). Режим R-BAC сохранял свою эффективность даже у больных ЛКМ с рецидивом после терапии R-hyperCVAD (2-летняя БПВ достигала 70 %), но оказался недостаточно эффективным у больных в группе высокого риска (2-летняя БПВ составила только 50 %) [16].

Проанализировав полученные данные, был разработан исследовательский протокол терапии, включающий в себя ротирующую терапию R-BAC/R-NA. С учетом интенсификации лечения (замены R-B на R-BAC) в данном протоколе было уменьшено количество курсов до 4, что имеет преимущество для повседневной клинической практики, поскольку позволяет уменьшить отсроченную токсичность. По данным ПЭТ-контроля клинического ответа и оценки МОБ-негативности в костном мозге удалось доказать отсутствие потери эффективности терапии при сравнении с историческими 6–8-курсowymi контролями ХТ. Аналогичные работы по сокращению индукционной терапии ЛКМ до 4 курсов уже проводились французской группой по изучению лимфом LYSA без заметного снижения эффективности [40].

Программа, использованная в данной работе (ротирование режимов R-BAC и в высоких дозах цитарабина с последующей высокодозной и поддерживающей терапией), возможно, нивелирует недостатки описанных выше режимов и схем ХТ ЛКМ. По результатам лечения 17 больных (3 продолжают терапию), МОБ-негативность по костному мозгу достигнута после 1-го

курса у 7 больных, после 2-го у 9 больных, и только у 1 после 3-го курса ХТ. Полные ПЭТ-негативные ремиссии заболевания получены у всех 17 больных уже после окончания терапии R-BAC/R-NA. В дальнейшем им всем была успешно проведена ауто-ТГСК. По результатам ПЦР-исследования, В-клеточная клональность не выявлена ни в одном из 17 исследованных лейкоконцентратов после сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.

Подробно дана оценка гематологической и негематологической токсичности режимов R-BAC, R-NA и SEAM. Смертность, связанная с лечением, равна 0. Кроме того, как «суррогатный» маркер костномозговой токсичности можно использовать показатель эффективности сбора аутологичных стволовых клеток крови при проведении терапии R-BAC/R-NA. Эффективность адекватных сборов аутологичных стволовых клеток крови была 100 %, только в 1 случае был использован плериксафор. Проведенный анализ токсичности показал возможность проведения индукционного режима R-BAC/R-NA в большинстве гематологических клиник России. Снижение доз цитарабина было у 4 больных, выполняемость режима — 100 %.

Недостатками проведенного протокола являются небольшие сроки наблюдения и число больных. Если ориентироваться на данные P. Armand и соавт. [17] и R.W. Merryman и соавт. [39] и воспользоваться критериями МОБ-негативности по костному мозгу, используемыми в данной работе, с чувствительностью  $10^{-4}$  степени, можно предположить 3-летнюю БРВ около 90 % в группе больных ЛКМ без мутаций в гене *TP53*.

Необходимо учитывать «топическую гетерогенность» ЛКМ. Например, отсутствие мутаций в гене *TP53*, детектируемых с помощью молекулярных исследований низкого разрешения в образцах крови или костного мозга, не исключает их наличие в селезенке или лимфатических узлах у одного и того же больного [8]. Перспективна разработка и внедрение в практику детекции мутаций в гене *TP53* с помощью методов высокого разрешения (секвенирование нового поколения) на «универсально доступном материале» — свободной опухолевой ДНК плазмы [41, 42].

Во второй группе ЛКМ с мутациями в гене *TP53* результаты лечения хуже, но полученный опыт позволяет построить новую тактику лечения этих опухолей, резистентных к обычной ХТ. Несмотря на интенсивную ХТ, ни у одного из 4 больных ЛКМ (mut p53+) не было получено не только МОБ-негативности, но даже клинической ремиссии заболевания. Низкий процент полных ремиссий и МОБ-негативности был отмечен и в исследовании Nordic MCL group даже после интенсивной индукции и высокодозной консолидации [34, 36]. Поэтому отсутствие клинической ремиссии и МОБ-негативности у больных ЛКМ (mut p53+), является предвестником быстрого прогрессирования опухоли и маркером крайне неблагоприятного про-

гноза [43]. В работе С. Eskelund и соавт. [7] несколько больных ЛКМ с мутацией в гене *TP53* пережили 3 года без рецидива заболевания. Этот факт подробно не обсуждается в этом исследовании, но, по данным других работ, вероятно, на прогноз заболевания влияет не только обнаружение мутаций в гене *TP53*, но и их расположение в определенных экзонах, отвечающих за контакт белка p53 с ДНК, а также приобретение мутированным белком p53 онкогенных функций (gain of function) [20]. Преимущественное значение (77 % всех случаев) при ЛКМ имеют миссенс-мутации, обычно возникающие в области 5-го и 8-го экзона, в 176, 248 и 273-й позициях [10, 18, 19]. Обнаружение 2 из 4 мутаций в одном 7-м экзоне и в одной 248-й позиции подтверждает важность не столько наличия мутации в гене *TP53*, сколько ее «качества».

Если при хроническом лимфолейкозе ассоциация между del17p и мутацией в гене *TP53* встречается примерно в 85 % случаев [44], то при ЛКМ эти данные ограничены и противоречивы [10, 45]. По данным Т.С. Greiner и соавт. [45], у 82 больных ЛКМ мутации в гене *TP53* обнаружены в 19,5 % случаев (16/82), а делеция локуса 17p была выявлена только в 9,8 % (8/82) случаев. Только в 3,7 % случаев определялось сочетание мутации в гене *TP53* и делеции 17p [45]. По данным А.М. Halldorsdottir и соавт. [10], только в 8 % случаев были выявлены одновременно делеция 17p и мутация в гене *TP53*. Кроме того, ассоциации между вариантом морфологии и наличием мутации в гене *TP53* получено не было. Делеция 17p также была в равном проценте случаев как при бластоидной, так и при классической морфологии заболевания, но существенно не влияла на прогноз ЛКМ [11].

В настоящей работе только у троих из 4 больных с делецией 17p выявлена мутация в гене *TP53*. Еще у 1 больного ЛКМ с мутацией в гене *TP53* делеции 17p не выявлено. Бластоидная морфология выявлена у 3 из 4 больных ЛКМ с мутацией в гене *TP53* и у 4 из 20 больных без мутаций. Таким образом, у больных с бластоидной морфологией ЛКМ и del17p необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование для детекции мутаций в гене *TP53*, хотя последняя может быть обнаружена и при классической морфологии опухоли, и без del17p.

Двое больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* в исследовании умерли в ранние сроки после завершения ХТ, несмотря на применение интенсивной ХТ и «таргетной» терапии. Двум больным ЛКМ (mut p53+) удалось выполнить алло-ТГСК в первой линии терапии. По данным литературы [46–48], в большинстве случаев алло-ТГСК используется уже при рецидиве заболевания, при рефрактерном течении или неэффективности нескольких линий терапии, однако при явных преимуществах ее проведения в первой линии [49, 50]. Проведение алло-ТГСК ЛКМ сопряжено с большим количеством трудностей: не решена проблема ранней летальности, осложнений РТПХ, а также остается

высоким риск рецидива. Однако алло-ТГСК на сегодняшний день — единственная возможность полного излечения ЛКМ, даже с мутацией в гене *TP53* [47, 48]. По данным R. Lin и соавт. [48], у 19 больных с рефрактерными/рецидивными формами ЛКМ (3 с del17p, 7 с мутациями в гене *TP53*, 9 с гиперэкспрессией белка p53) после выполнения алло-ТГСК 2-летняя ОВ и БПВ выживаемость составила 78 и 61 % соответственно. Смертность, не связанная с рецидивом, составила 20 % в течение двух лет. Острая РТПХ II–IV степени была у 43 % больных на 180-й день, хроническая РТПХ — в 33 % на сроке 2 года [48].

Выявление неблагоприятных форм ЛКМ с мутацией в гене *TP53* в дебюте заболевания позволяет обеспечить своевременный поиск донора и провести алло-ТГСК в момент максимальной редукции опухоли, после проведения индукционной ХТ. Проведение таргетной (в виде «мостиков») или сочетанной с ней ХТ является достойной альтернативой интенсивной высокодозной ХТ с возможностями сохранения «биологического резерва» для последующей алло-ТГСК.

Представляется перспективным применение таргетной терапии в первой линии терапии ЛКМ, позволяющей достичь уничтожения опухолевой В-клетки в обход сигнальных путей, ассоциированных с белком p53. Такие препараты, как ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и циклин-зависимых киназ, индукторы апоптоза, иммуномодуляторы, ингибиторы контрольных точек иммунологического синапса, а также моноклональные антитела нового поколения, доказали свою эффективность в группе больных с рецидивными и резистентными формами ЛКМ, даже с мутациями в гене *TP53* [51–55]. Длительность ответа при применении различных таргетных препаратов при рецидиве опухоли пока кратковременная, но это дает основание для использования этой терапии в первой линии у больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53*. Перспективно сочетанное применение ибрутиниба и венетоклакса — препаратов, показавших свою эффективность в лечении В-клеточных лимфом с мутациями в гене *TP53*, и ХТ в первой линии терапии ЛКМ с мутациями в гене *TP53* [53]. Возможно, это станет альтернативой проведению алло-ТГСК либо позволит более эффективно выполнить последнюю.

Высокая эффективность применения ибрутиниба в первой линии терапии была показана у 5 больных, у которых была спленомегалия, позволив достигнуть максимального уменьшения размеров селезенки, восстановить количество тромбоцитов крови, провести биологический прайминг и в дальнейшем успешно выполнить программу «ЛКМ-2016». Аналогичные работы по применению таргетной терапии в первой линии больных ЛКМ уже проводятся в ряде клинических исследований, однако без указаний на анализ мутаций в гене *TP53* [52].

Таким образом, по результатам проведенной работы можно сформулировать несколько выводов.

1. У больных из группы высокого риска, при наличии бластоидной морфологии ЛКМ, комплексного кариотипа, гиперлейкоцитоза, del 17p необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на детекцию мутаций в гене *TP53*.

2. Перспективна разработка методов молекулярной диагностики высокого разрешения с использованием свободной опухолевой ДНК плазмы с целью более точной детекции мутаций в гене *TP53* при ЛКМ.

3. При обнаружении мутации в гене *TP53* необходимо проведение поиска совместимого донора костного мозга/гемопоэтических стволовых кроветворных клеток.

4. При наличии совместимого донора, отсутствии клинической ремиссии и позитивности МОБ после проведенной ХТ показано выполнение алло-ТГСК.

5. У больных без мутации в гене *TP53* применение протокола «ЛКМ-2016» показало высокую эффективность в достижении ремиссии, МОБ-негативности при приемлемой токсичности и возможности заготовки аутологичных стволовых клеток, что диктует необходимость увеличения числа больных, включаемых в исследование, и сроков наблюдения для формирования окончательных выводов.

6. Необходима разработка альтернативных вариантов лечения больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* с применением сочетанной таргетной терапии и ХТ.

## Литература

1. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, под ред. академика РАН В.Г. Савченко. М., 2018; 2: 531.
2. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет. Клиническая онкогематология. 2013; 6 (3): 274–81.
3. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К. и др. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. Гематология и трансфузиология. 2011; 56 (1): 34–7.
4. Weisenburger D.D., Vose J.M., Greiner T.C. et al. Mantle Cell Lymphoma. A Clinicopathologic study of 68 Cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. Am. J. Hematol. 2000; 64:190–6.
5. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: A clinicopathologic study of 42 cases. Cancer. 1981; 48: 1415–25.
6. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN. 2016; 1–140.
7. Eskelund C.W., Dah C, Hansen J. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017; 130: 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
8. Bea S., Valdés-Mas R., Navarro A. et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. PNAS USA. 2013; 110 (45): 18250–5. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.
9. Hu Z, Medeiros L.J, Chen Z et al. Mantle Cell Lymphoma with MYC Rearrangement: A Report of 17 Patients. Am J Surg Pathol. 2017; 41(2): 216–24. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000860.
10. Halldorsdottir A.M., Lundin A., Murray F. et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma. Leukemia. 2011; 25: 1904–8. DOI:10.1038/leu.2011.162.
11. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Blood. 2010; 8: 1530–3. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236570.
12. 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.

## Referenses

1. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Gabeeva N.G. et al. The research protocol for the treatment of mantle cell lymphoma from in patients under 65 years. Diagnostic algorithms and protocols for treatment of diseases of the blood system. Praktika. Moscow. 2018. 2: 531–55 (In Russian).
2. Vorobyev V.I., Kravchenko S.K., Gemdzhyan E.G. et al. Mantle cell lymphoma: program therapy for untreated patients under 65 years. Klinicheskaya onkohematologiya. 2013; 6 (3): 274–81 (In Russian).
3. Vorobyev V.I., Loriye Yu.Yu., Mangasarova Y.K. et al. Opportunities of treatment of relapses and resistant mantle cell lymphoma. Gematologiya i Transfusiologiya. 2011. 56 (1): 34–7 (In Russian).
4. Weisenburger D.D., Vose J.M., Greiner T.C. et al. Mantle Cell Lymphoma. A Clinicopathologic study of 68 Cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. Am. J. Hematol. 2000; 64: 190–6.
5. Weisenburger D.D., Nathwani B.N., Diamond L.W. et al. Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: A clinicopathologic study of 42 cases. Cancer. 1981; 48: 1415–25.
6. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN. 2016; 1–140.
7. Eskelund C.W., Dah C, Hansen J. et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017; 130: 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
8. Bea S., Valdés-Mas R., Navarro A. et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. PNAS USA. 2013; 110 (45): 18250–5. DOI: 10.1073/pnas.1314608110.
9. Hu Z, Medeiros L.J, Chen Z et al. Mantle Cell Lymphoma with MYC Rearrangement: A Report of 17 Patients. Am J Surg Pathol. 2017; 41(2): 216–24. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000860.
10. Halldorsdottir A.M., Lundin A., Murray F. et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma. Leukemia. 2011; 25: 1904–8. DOI: 10.1038/leu.2011.162.
11. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Blood. 2010; 8: 1530–3. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236570.
12. 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.

13. Khouri I.F., Romaguera J., Kantarjian H. et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3803–9. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.12.3803.
14. Romaguera J.E., Fayad L.E., Feng L. et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 150: 200–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08228.
15. Rummel M.J., Al-Batran S.E., Kim S.Z. et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15): 3383–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.100.
16. Visco C., Finotto S., Zambello R. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013; 31(11): 1442–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
17. Armand P., Redd R., Bsat J. et al. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016; 173(1): 89–95. DOI: 10.1111/bjh.13929.
18. Halldorsdottir A.M., Sander B., Goransson H. et al. High-resolution genomic screening in mantle cell lymphoma—specific changes correlate with genomic complexity, the proliferation signature and survival. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010; 50(2): 113–21. DOI: 10.1002/gcc.20836.
19. Hernandez L., Fest T., Cazorla M. et al. p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood.* 1996; 87(8): 3351–9.
20. Young K.H., Leroy K., Møller M.B. et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood.* 2008; 112(8): 3088–98. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129783.
21. [http://p53.iarc.fr/Download/TP53\\_DirectSequencing\\_IARC.pdf](http://p53.iarc.fr/Download/TP53_DirectSequencing_IARC.pdf)
22. <http://station2.arrest.tools/glass/>
23. <http://vps338341.ovh.net/>
24. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.
25. Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Сергиенко Т.Ф. и др. Репертуар генов тяжелой цепи иммуноглобулинов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе в России и Беларуси. *Онкогематология.* 2012 (3): 38–43.
26. [http://www.imgt.org/IMGT\\_vquest/vquest](http://www.imgt.org/IMGT_vquest/vquest).
27. Cheah C.Y., Seymour J.F., Wang M.L. Mantle Cell Lymphoma. *Clin. Oncol.* 2016; 34:1256–69. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5904.
28. Oken M., Creech R., Tormey D. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 649–55.
29. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
30. Barrington S.F., Mikhaeel N. G., Kostakoglu L. et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
31. Carvajal-Cuenca A., Sua L.F., Silva N.M. et al. *In situ* mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica.* 2012; 97(2): 270–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.052621
32. Devine S.M., Racke F., Blum K.A. Mantle Cell Lymphoma 12 Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation Occurring Simultaneously in Recipient and Donor. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (31): 629–32. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.8992.
13. Khouri I.F., Romaguera J., Kantarjian H. et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3803–9. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.12.3803.
14. Romaguera J.E., Fayad L.E., Feng L. et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 150: 200–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08228.
15. Rummel M.J., Al-Batran S.E., Kim S.Z. et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(15): 3383–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.100.
16. Visco C., Finotto S., Zambello R. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013; 31(11): 1442–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
17. Armand P., Redd R., Bsat J. et al. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016; 173(1): 89–95. DOI: 10.1111/bjh.13929.
18. Halldorsdottir A.M., Sander B., Goransson H. et al. High-resolution genomic screening in mantle cell lymphoma—specific changes correlate with genomic complexity, the proliferation signature and survival. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010; 50(2): 113–21. DOI: 10.1002/gcc.20836.
19. Hernandez L., Fest T., Cazorla M. et al. p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood.* 1996; 87(8): 3351–9.
20. Young K.H., Leroy K., Møller M.B. et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood.* 2008; 112(8): 3088–98. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129783.
21. [http://p53.iarc.fr/Download/TP53\\_DirectSequencing\\_IARC.pdf](http://p53.iarc.fr/Download/TP53_DirectSequencing_IARC.pdf)
22. <http://station2.arrest.tools/glass/>
23. <http://vps338341.ovh.net/>
24. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>.
25. Biderman B.V., Nikitin E.A., Sergienko T.F. et al. The repertoire of heavy chain immunoglobulin genes in B-cell chronic lymphocytic leukemia in Russia and Belarus. *Oncohematologiya.* 2012. 3: 38–43 (In Russian).
26. [http://www.imgt.org/IMGT\\_vquest/vquest](http://www.imgt.org/IMGT_vquest/vquest).
27. Cheah C.Y., Seymour J.F., Wang M.L. Mantle Cell Lymphoma. *Clin. Oncol.* 2016; 34: 1256–69. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5904.
28. Oken M., Creech R., Tormey D. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 649–55.
29. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
30. Barrington S.F., Mikhaeel N. G., Kostakoglu L. et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3048–58. DOI:10.1200/JCO.2013.53.5229.
31. Carvajal-Cuenca A., Sua L.F., Silva N.M. et al. *In situ* mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica.* 2012; 97(2): 270–278. DOI: 10.3324/haematol.2011.052621
32. Devine S.M., Racke F., Blum K.A. Mantle Cell Lymphoma 12 Years after Allogeneic Bone Marrow Transplantation Occurring Simultaneously in Recipient and Donor. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (31): 629–32. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.8992.

33. Hermine O., Hoster E., Walewski J. et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016; 388 (10044): 565–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
34. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012; 158(3): 355–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
35. Hermine O., Hoster E., Walewski J. et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCLnet). *Blood*. 2012; 120(21): 151.
36. Kolstad A., Laurell A., Jerkeman M. et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014; 123(19): 2953–9. DOI: 10.1182/blood-2013-12-541953.
37. Dietrich S., Weidle J., Meissner J. et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Progression Free Survival In Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Leukemia*. 2013; 28: 708–9. DOI: 10.1038/leu.2013.332.
38. Chen R., Li H., Bernstein S.H., Kahwash S. et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol*. 2017; 176(5): 759–69. DOI: 10.1111/bjh.14480
39. Merryman R.W., Kahl B.S., Redd R.A. et al. Rituximab/Bendamustine and Rituximab/Cytarabine (RB/RC) Induction Chemotherapy for Transplant-Eligible Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of Two Phase 2 Clinical Trials and Off-Trial Experience. *ASH*. 2018.
40. Augustin A., Gouill S.L., Gressin R. et al. Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2018; 144(4): 629–35. DOI: 10.1007/s00432-017-2529-9.
41. Long X., Gu J., Lou Y et al. Droplet Digital PCR Monitoring of TP53 Mutated Circulating Tumor DNA Levels in Lymphoma Patients. 60th ASH. 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113825.
42. Lakhota R., Melani C., Pittaluga S. et al. Circulating Tumor DNA Dynamics during Therapy Predict Outcomes in Mantle Cell Lymphoma. 60th ASH. 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112573.
43. Ferrero S. and Dreyling M. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: are we ready for a personalized treatment approach? *Haematologica*. 2017; 102(7): 1133–6. DOI: 10.3324/haematol.2017
44. Stilgenbauer S., Schnaiter A., Paschka P. et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014; 123(21): 3247–54. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546150.
45. Greiner T.C., Moynihan M.J., Chan W.C. et al. p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood*. 1996; 87 (10): 4302–10.
46. Fenske T.S., Zhang M.J., Carreras J. et al. Autologous or Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4): 273–81. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
33. Hermine O., Hoster E., Walewski J. et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016; 388 (10044): 565–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
34. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012; 158(3): 355–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
35. Hermine O., Hoster E., Walewski J. et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCLnet). *Blood*. 2012; 120(21): 151.
36. Kolstad A., Laurell A., Jerkeman M. et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014; 123(19): 2953–9. DOI: 10.1182/blood-2013-12-541953.
37. Dietrich S., Weidle J., Meissner J. et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Progression Free Survival In Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Leukemia*. 2013; 28: 708–9. DOI: 10.1038/leu.2013.332.
38. Chen R., Li H., Bernstein S.H., Kahwash S. et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol*. 2017; 176(5): 759–69. DOI: 10.1111/bjh.14480
39. Merryman R.W., Kahl B.S., Redd R.A. et al. Rituximab/Bendamustine and Rituximab/Cytarabine (RB/RC) Induction Chemotherapy for Transplant-Eligible Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of Two Phase 2 Clinical Trials and Off-Trial Experience. *ASH*. 2018.
40. Augustin A., Gouill S.L., Gressin R. et al. Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2018; 144(4): 629–35. DOI: 10.1007/s00432-017-2529-9.
41. Long X., Gu J., Lou Y et al. Droplet Digital PCR Monitoring of TP53 Mutated Circulating Tumor DNA Levels in Lymphoma Patients. 60th ASH. 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113825.
42. Lakhota R., Melani C., Pittaluga S. et al. Circulating Tumor DNA Dynamics during Therapy Predict Outcomes in Mantle Cell Lymphoma. 60th ASH. 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112573.
43. Ferrero S. and Dreyling M. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: are we ready for a personalized treatment approach? *Haematologica*. 2017; 102(7): 1133–6. DOI: 10.3324/haematol.2017
44. Stilgenbauer S., Schnaiter A., Paschka P. et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014; 123(21): 324–54. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546150
45. Greiner T.C., Moynihan M.J., Chan W.C. et al. p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood*. 1996; 87 (10): 4302–10.
46. Fenske T.S., Zhang M.J., Carreras J. et al. Autologous or Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol*. 2014; 32(4): 273–81. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.

47. Lin R.J, Ho C., Hilden P. et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Overcomes the Negative Prognostic Impact of TP53 Alterations in Mantle Cell Lymphoma. 60th ASH. 2018.
48. 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.* 2018; 184(6): 1006–10. DOI: 10.1111/bjh.15721.
49. Sandoval-Sus J.D., Faramand R., Chavez J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk lymphoma.* 2018; 60(2): 309–16. DOI:10.1080/10428194.2018.1468894.
50. Rule S., Cook G., Russell N.H. et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018; 184(6): 999–1005. DOI: 10.1111/bjh.15723.
51. Dreger P., Michallet M., Bosman P. et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(1): 44–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0207-4.
52. Wang M.L., Lee H., Thirumurthi S. et al. Ibrutinib – Rituximab followed by reduced chemoimmunotherapy consolidation in young, newly diagnosed mantle cell lymphoma patients a window of opportunity to reduce chemo. *Hematol Oncol.* 2017; 35(2): 142–3. DOI: org/10.1002/hon.2437\_132.
53. 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: 1211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa171551.
54. Eyre T.A., Walter H. S., Iyengar S. et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after BTK inhibitor therapy. *Haematologica.* 2018; 104: 68–71. DOI: 10.3324/haematol.2018.198812
55. Mori S., Patel R.D., Ahmad S. et al. Aggressive Leukemic Non-Nodal Mantle Cell Lymphoma with P53 Gene Rearrangement/Mutation is Highly Responsive to Rituximab/Ibrutinib Combination Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 19(2): 93–7. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.007.

### Информация об авторах

**Королева Дарья Александровна\***, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным стационаром, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: koroleva\_12-12@mail.ru, тел.: +7 (495) 612-44-72; 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

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

### Information about the authors

**Daria A. Koroleva\***, Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: koroleva\_12-12@mail.ru, tel.: +7 (495) 612-44-72; 125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

**Nelli G. Gabeeva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas Department with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gabeeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

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

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

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

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

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

**Саенко Степан Сергеевич**, лаборант-исследователь в лаборатории палео- и этногенетики Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт»,  
e-mail: saenko@phystech.edu

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

**Гаврилина Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-8482>

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

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

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

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

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

**Stepan S. Saenko**, Research Assistant, Laboratory for Paleo- and Ethnogenetics, Kurchatov Complex of NBICS Nature-Like Technologies, National Research Centre "Kurchatov Institute",  
e-mail: saenko@phystech.edu

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

**Olga A. Gavrilina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,  
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-8482>

**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>

**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>

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

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

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

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 25.01.2019

Принята к печати: 14.05.2019

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

**Irina M. Galtseva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Immunophenotyping Blood and Bone Marrow Cells, National Research Center for Hematology,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

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

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

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

**\* Corresponding author**

Received 25 Jan 2019

Accepted 14 May 2019