



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.3.004>



Клеина Е.В.¹, Волошин С.В.^{1,2}, Семенова Н.Ю.¹, Линников С.Ю.¹, Немсцверидзе Н.Н.¹, Бакай М.П.¹, Смирнова А.П.¹, Лазарева Н.М.¹, Кувшинов А.Ю.¹, Карягина Е.В.², Успенская О.С.³, Зюзгин И.С.⁴, Сидоркевич С.В.¹, Мартынкевич И.С.¹

¹ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Результаты исследования цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с мантийноклеточной лимфомой

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин, Е.В. Клеина; сбор и обработка данных – Е.В. Клеина; анализ и интерпретация данных – Е.В. Клеина, Н.Ю. Семенова; предоставление материалов исследования – все авторы; подготовка рукописи – Е.В. Клеина; редактирование – И.С. Мартынкевич, С.В. Волошин; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 14.06.2023

Принята: 21.07.2023

Контакты: servolos@gmail.com

Резюме

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – агрессивная и тяжело поддающаяся терапии лимфома из зрелых В-лимфоцитов, характеризующаяся транслокацией t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессией циклина D1. У большинства пациентов заболевание отличается прогрессирующим клиническим течением, требующим незамедлительного начала противоопухолевой терапии, однако наряду с агрессивными вариантами выявляются индолентные МКЛ с длительной выживаемостью и возможностью применения тактики «наблюдай и жди». Такое различие обусловливается наличием вторичных цито- и молекулярно-цитогенетических aberrаций, выявляющихся в дополнение к высокоспецифической t(11;14)(q13;q32), которые усиливают онкогенный потенциал циклина D1, вовлекают в лимфогенез гены, регулирующие клеточный цикл, апоптоз, репарацию поврежденной ДНК, таким образом способствуя увеличению нестабильности генома и дальнейшей злокачественной трансформации опухолевого клона. В настоящее время особое внимание уделяется изучению прогностического влияния изменений кариотипа и aberrаций отдельных генов, таких как *MYC/8q24* и *TP53/17p13*, на выживаемость пациентов с МКЛ. В нашем исследовании мы оценили генетический профиль 117 пациентов с МКЛ для выявления прогностически значимых цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров и их взаимосвязи с продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Ключевые слова: мантийноклеточная лимфома, double-hit мантийноклеточная лимфома, кариотип, генетические aberrации, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

Kleina E.¹, Voloshin S.^{1,2}, Semenova N.¹, Linnikov S.¹, Nemscveridze N.¹, Bakai M.¹,
Smirnova A.¹, Lazareva N.¹, Kuvshinov A.¹, Kariagina E.³, Uspenskaia O.⁴, Ziuzgin I.⁵,
Sidorkevich S.¹, Martynkevich I.¹

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical
and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

² Kirov SM Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

³ City Hospital No.15, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁵ The N.N. Petrov National Medicine Research Institute of Oncology,
Saint-Petersburg, Russia

Results of the Study of Cytogenetic and Molecular Genetic Features in Patients with Mantle Cell Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – I. Martynkevich, S. Voloshin, E. Kleina; data collection and processing – E. Kleina; data analysis and interpretation – E. Kleina, N. Semenova; submission of study materials – all authors; manuscript preparation – E. Kleina; editing – I. Martynkevich, S. Voloshin; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 14.06.2023

Accepted: 21.07.2023

Contacts: servolos@gmail.com

Abstract

Mantle cell lymphoma (MCL) is an aggressive and difficult to treat lymphoma of mature B-lymphocytes characterized by t(11;14)(q13;q32) translocation and overexpression of cyclin D1. In most cases, the disease is manifested by progressive use of therapy, requiring the expense of starting anticancer therapy, however, in combination with aggressive variants, indolent MCL with long-term survival and the possibility of "watch and wait" tactics are detected. This difference is due to the presence of secondary cytogenetic and molecular cytogenetic aberrations, which are revealed in addition to the highly specific translocation t(11;14)(q13;q32), which enhance the oncogenic potential of cyclin D1, involve genes that regulate the cell cycle, apoptosis, and repair in lymphomagenesis. damaged DNA, thus contributing to an increase in genome instability and further malignant transformation of the tumor clone. Currently, special attention is paid to the study of the prognostic impact of changes in the karyotype and aberrations of individual genes, such as *MYC/8q24* and *TP53/17p13*, on the survival of patients with MCL. In our study, we assessed the genetic profile of 117 patients with MCL to identify prognostic cytogenetic and molecular genetic markers and their relationship with the duration of overall and disease-free survival of patients.

Keywords: mantle cell lymphoma, double-hit mantle cell lymphoma, karyotype, genetic aberrations, overall survival, disease-free survival



■ ВВЕДЕНИЕ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – В-клеточная неходжкинская лимфома, гетерогенная по морфологическим, иммунофенотипическим и генетическим характеристикам и преимущественно характеризующаяся прогностически неблагоприятным клиническим течением с частыми рецидивами и короткой выживаемостью. МКЛ составляет 5–10% от всех неходжкинских лимфом (НХЛ). Гораздо чаще заболевание обнаруживается у мужчин пожилого возраста (медиана возраста составляет 60 лет (диапазон от 29 до 85 лет)) [1–4].

Мантийноклеточная лимфома отличается вариабельной клинической картиной от индолентного заболевания с длительным периодом наблюдения и выживаемостью более 10 лет до крайне агрессивной опухоли, при которой даже применение высокодозной химиотерапии и таргетных лекарственных препаратов не приводит к столь значимому увеличению продолжительности общей выживаемости (ОВ) [5–9].

Уже на момент постановки диагноза МКЛ часто проявляется как диссеминированное заболевание с поражением лимфатических узлов, периферической крови, костного мозга, селезенки, желудочно-кишечного тракта и других экстранодальных органов и тканей [3].

Транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ является первичным патогенетическим событием МКЛ, способствующим злокачественной трансформации В-лимфоцитов. Ее выявление, как основного генетического маркера, специфичного для данной НХЛ, играет ключевую роль в диагностике и дифференциальной диагностике МКЛ [4].

В настоящее время широкое использование в клинической практике количественной оценки пролиферативной активности опухоли с применением маркера Ki-67, шкалы Международного прогностического индекса (MIPI) и ее модификаций (sMIPI и MIPIb), стадирующей системы (Ann-Arbor, 1972, в модификации Cotswold, 1989) помогает оценить степень распространенности и биологическую активность опухолевого процесса и ориентировочно прогнозировать течение МКЛ.

Однако для более точной оценки прогноза необходимо учитывать наличие специфических хромосомных и дополнительных генетических aberrаций, что помогает в определении индивидуальных подходов к терапии. Также важно отметить, что как шкала Международного прогностического индекса (MIPI), так и ее модификации (sMIPI и MIPIb) не включают цитогенетические и молекулярно-генетические свойства опухолевого клона, существенно влияющие на течение и прогноз при МКЛ [4, 10, 11].

С учетом уникальной биологии опухоли, особой агрессивности клинических проявлений, сложности в выборе оптимальной терапевтической тактики для достижения продолжительных ремиссий, а также низкой выживаемости пациентов, определение прогностического влияния на течение опухолевого процесса патологических и молекулярно-генетических характеристик МКЛ является важным и необходимым. Понимание основных этапов лимфомогенеза и их влияния на поведение опухоли дает обоснование для выявления надежных предикторов клинической эволюции и разработки инновационных терапевтических стратегий, которые позволяют использовать новые возможности лечения пациентов с МКЛ [4, 7, 12].

■ ПАТОГЕНЕЗ МКЛ

Одним из важнейших событий лимфомогенеза МКЛ считается транслокация $t(11;14)(q13;q32)$. Ген *CCND1*, локализующийся на длинном плече 11-й хромосомы

в локусе 11q13, переносится в область энхансера конституционально гиперэкспрессированных генов переменных участков (IGHV) В-лимфоцитов, что приводит к aberrантной экспрессии *CCND1* и повышенной продукции белка – регулятора клеточного цикла циклина D1. Белок циклин D1 связывается с циклинзависимыми киназами 4-го и 6-го типов (CDK4 и CDK6), формирует комплекс, который фосфорилирует и инактивирует протеин ретинобластомы (RB), белка – супрессора роста и пролиферации клеток. Высвобождение транскрипционного фактора E2F из цитоплазмы в ядро клетки запускает переход клетки из G1- в S-фазу клеточного цикла. Потеря контроля над регуляцией нормального клеточного цикла способствует возникновению нестабильности генома, накоплению опухолевого клона с дополнительными хромосомными и молекулярными aberrациями, нарушению репарации ДНК и прогрессированию заболевания [3, 13–16].

Однако только повышения экспрессии циклина D1 недостаточно для возникновения злокачественной трансформации. Показано, что лимфомагенез МКЛ реализуется за счет возникновения дополнительных хромосомных aberrаций и нарушения сигнальных путей, осуществляющих генерацию сигналов в ответ на повреждение ДНК, клеточную пролиферацию и апоптоз. Недавние исследования биологии МКЛ выявили ключевую роль В-клеточного рецептора (BCR), ядерного фактора транскрипции NF-κB, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и регуляции апоптоза белками семейства BCL-2, осуществляющейся преимущественно на отрезке митохондриального сигнального пути для молекулярного патогенеза МКЛ. Кроме того, активация янус-киназы (JAK) / преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3), сигнальных путей NOTCH и WNT может наблюдаться при разных вариантах МКЛ (рис. 1) [13].

Одними из молекулярно-цитогенетических нарушений, реализующих патогенез МКЛ, являются изменения гена *MYC/8q24*, которые могут дополнительно инициировать опухолевую трансформацию клеток за счет нарушения регуляции генов,

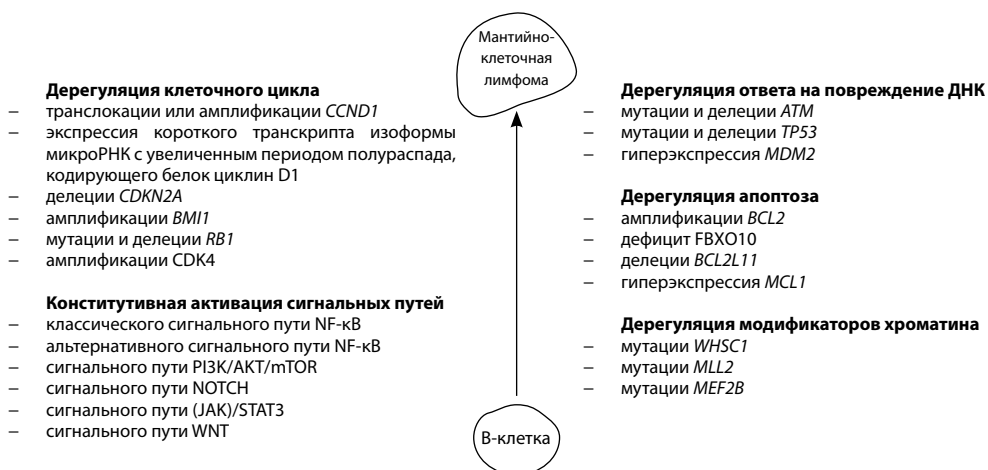


Рис. 1. Молекулярные события, инициирующие лимфомагенез МКЛ в модификации Vogt N. [13]
Fig. 1. Molecular events initiating lymphomagenesis of MCL in modification Vogt N. [13]



контролирующих клеточный цикл, профиля экспрессии микроРНК, что в конечном счете приводит к нестабильности генома и запуску лимфогенеза [17–19].

Примерно в 1% случаев партнерами для гена *CCND1* служат гены легких цепей иммуноглобулинов, каппа и лямбда, $t(2;11)(p11;q13)$ и $t(11;22)(q13;q11)$, что также способствует повышению экспрессии *CCND1* [3].

В редких случаях при МКЛ не выявляется экспрессия циклина D1. Характеристика циклин-D1-негативных вариантов МКЛ привела к обнаружению транслокаций с вовлечением циклинов D2 и D3, также ассоциированных с гиперэкспрессией этих генов, в качестве альтернативных механизмов патогенеза МКЛ. Примерно в 55% случаев циклин-D1-негативных МКЛ выявляется реаранжировка *CCND2*. При этом клинические и гистологические характеристики (в том числе бластоидный и плеоморфный морфологические варианты) у циклин-D1-положительных и циклин-D1-отрицательных пациентов оказались схожими [3, 13, 15].

У пациентов с МКЛ выявлена клиническая гетерогенность с различиями в поражении лимфатических узлов, селезенки и костного мозга, других органов и систем, основанная на особенностях лимфогенеза опухолевого клона. В 2016 г. в классификации злокачественных новообразований кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей Всемирная организация здравоохранения выделила 2 варианта МКЛ: классический (нодальный) и индолентный (ненодальный). Классическая МКЛ, встречающаяся примерно у 80–90% пациентов, развивается из наивных В-клеток прегерминального этапа дифференцировки, *IGHV*-отрицательная, с экспрессией *SOX11*, характеризуется генерализованной лимфаденопатией, экстранодальными поражениями и агрессивным клиническим течением. В 10–20% случаев у пациентов наблюдается индолентный (ненодальный) вариант МКЛ, субстратом которого являются наивные В-клетки герминального этапа дифференцировки с мутациями в генах *IGHV* и отсутствием экспрессии нейронального фактора транскрипции *SOX11*. Ненодальная МКЛ часто проявляется в виде умеренного лейкоцитоза и спленомегалии, отсутствием или минимальным вовлечением в патологический процесс лимфатических узлов; поражения экстранодальных органов, как правило, не выявляются.

Эти 2 подтипа опухоли также различаются по своим молекулярно-генетическим характеристикам: при нодальной МКЛ чаще выявляется нестабильность генома с большим количеством хромосомных aberrаций, которые дополнительно способствуют нарушению как контроля клеточного цикла, так и репарации ДНК [2, 3, 20, 21] (рис. 2) [3].

Более чем в 90% случаев МКЛ выявляются изменения генома, как числовые (амплификации, потери хромосом), так и структурные (делеции, транслокации, инсерции). Большинство aberrаций определяются у пациентов с *SOX11*-положительной ненодальной МКЛ. У пациентов часто обнаруживаются делеции 1p, 2q, 6q, 8p, 9p, 9q, 10p, 11q, 13q, 17p, 19p и увеличение копийности локусов 3q, 7p, 8q, 10p, 11q, 12q, 13q, 15q, 18q. Хромосомные aberrации затрагивают гены, определяющие патогенез ЛКМЗ: гены – регуляторы клеточного цикла (*RB1/13q14*, *CDKN2A/9p21*, *BMI1/10p12*, *CDK4/12q14*), гены сигнального пути ответа на повреждение ДНК (*ATM/11q22*, *MDM2/12q15*, *TP53/17p13*), регуляторы апоптоза и выживания клеток (*BCL2/18q21*, *TNFAIP3/6q23* и *BIRC3/11q22*), протоонкоген *MYC* [3, 22].

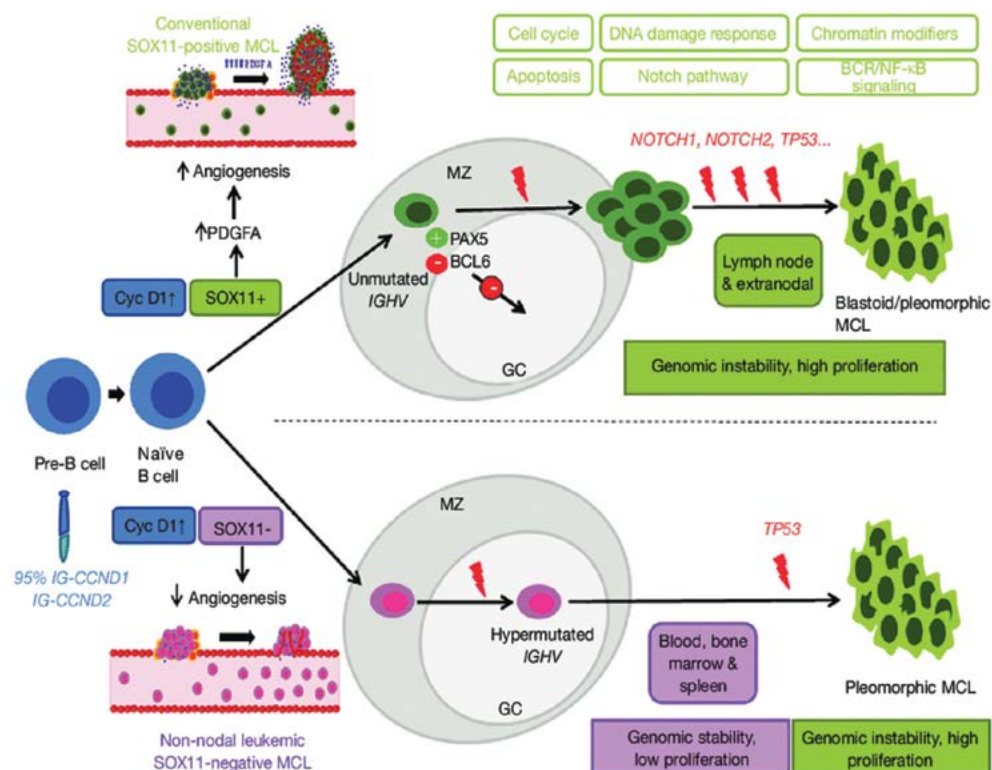


Рис. 2. Модель молекулярного патогенеза в развитии и прогрессировании основных подтипов МКЛ [3]

Fig. 2. Model of molecular pathogenesis in the development and progression of the main subtypes of MCL [3]

Conventional SOX11-positive MCL – классическая МКЛ с экспрессией SOX11

Angiogenesis – ангиогенез

PDGFA – фактор роста тромбоцитов

Cyc D1 – циклин D1

Pre-B cell – пре-B-клетка

Naïve B-cell – наивная В-клетка

Non-nodal leukemic SOX11-negative MCL – ненодальный лейкоэмический вариант МКЛ с отсутствием экспрессии SOX11

Unmutated IGHV – немутированный статус IGHV-генов

Hypermutated IGHV – мутированный статус IGHV-генов

MZ – мантийная зона

GC – герминативный центр

Cell cycle – клеточный цикл

Apoptosis – апоптоз

DNA damage response – ответ на повреждение ДНК

NOTCH pathway – сигнальный путь NOTCH

Chromatin modifiers – модификаторы хроматина

BCR/NF- κ B signaling – сигнальный путь NF- κ B, реализуемый за счет передачи сигнала через В-клеточный рецептор (BCR)

Lymph node & extranodal – лимфатический узел и экстранодальные органы

Blastoid/pleomorphic MCL – бластоидный/плеоморфный морфологические варианты МКЛ

Genomic instability – геномная нестабильность

High proliferation – высокая пролиферативная активность

Blood – периферическая кровь

Bone marrow – костный мозг

Spleen – селезенка

Genomic stability – стабильность генома

Low proliferation – низкая пролиферативная активность

Pleomorphic MCL – плеоморфный морфологический вариант МКЛ



В последние несколько лет ведется активное изучение aberrаций гена *MYC* при НХЛ из зрелых В-клеток в комбинации с другими транслокациями в повторяющихся точках разрывов, в особенности при МКЛ.

Ген *MYC*, локализующийся на длинном плече 8-й хромосомы (8q24), является одним из важнейших протоонкогенов, который поддерживает физиологическую жизнедеятельность клетки и контролирует ее пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Нарушение регуляции гена *MYC* происходит в результате его перемещения в область, кодирующую гены легких или тяжелых цепей *IG*. Такая реаранжировка в большинстве случаев является иницирующим событием для лимфомы Беркитта, но также может выявляться при других лимфопролиферативных новообразованиях *de novo* или в результате их трансформации в высокоагрессивную опухоль [17, 23].

Дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) и онкогенные события, вовлекающие гены, нарушение регуляции которых приводит к неконтролируемой пролиферации клеток, часто ассоциированы с развитием бластоидных вариантов опухолей, которые протекают очень агрессивно. Нарушение регуляции сигнальных путей, осуществляющих ответ клетки на повреждение ДНК, помогает объяснить нестабильность генома в опухолевых клетках, но механизмы, которые иницируют эти изменения, до конца не известны, и большинство генов-мишеней, затрагиваемых при перестройках в повторяющихся точках разрыва, еще предстоит определить.

МКЛ считается одной из самых агрессивных лимфом. Однако среди пациентов с МКЛ определяется подгруппа с индолентным течением заболевания, в ряде случаев с длительным периодом наблюдения, несмотря на выявление в дебюте транслокации $t(11;14)(q13;q32)$. Подробное изучение механизмов, лежащих в основе опухолевой прогрессии, за счет сравнения групп пациентов с индолентным и агрессивным течением МКЛ помогает расширить представление о спектре молекулярно-генетических характеристик опухолевого клона и дифференцировать применяющиеся на сегодняшний день терапевтические стратегии и протоколы лечения пациентов. Необходима разработка точных и надежных критериев прогнозирования клинического течения опухолевого процесса для выбора и корректировки наилучшего терапевтического подхода для каждого отдельного пациента [4].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 117 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом МКЛ: 79/117 (67,5%) мужчин и 38/117 (32,5%) женщин (соотношение по полу составило 2:1) в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 60 лет). Медиана срока наблюдения после установления диагноза составила 30 месяцев (0–102 месяца). Из 117 пациентов на момент проведения стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) и FISH-анализа у 87/117 (74,4%) определялся дебют заболевания, у 10/117 (8,5%) – рецидив, 8/117 (6,8%) – прогрессия, 12/117 (10,3%) – ремиссия МКЛ.

Характеристика пациентов в зависимости от их общего состояния по шкале ECOG, стадии заболевания, прогностической группы риска по шкале MIPI и пола приведена в табл. 1.

Стандартное цитогенетическое исследование клеток периферической крови или костного мозга проведено у 88/117 (75,2%) пациентов. Кариотип определен у 80/88 (90,9%) пациентов, у 8/88 (9,1 %) метафазные пластинки не получены.

Таблица 1
Характеристика исследуемой группы пациентов
Table 1
Characteristics of the study group of patients

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
ECOG, баллы	0	25	21,4	14,3–29,9
	1	67	57,3	47,8–66,4
	2	19	16,2	10,1–24,2
	3	6	5,1	1,9–10,8
Стадия заболевания (Ann-Arbor)	Стадии 1–3	7	7,4	3,0–14,7
	Стадия 4	87	92,6	85,3–97,0
МИР	Низкий риск	13	15,1	8,3–24,5
	Промежуточный риск	24	27,9	18,8–38,6
	Высокий риск	49	57,0	45,8–67,6
Пол пациента	Женский пол	38	32,5	24,1–41,8
	Мужской пол	79	67,5	58,2–75,9

Нормальный кариотип выявлен у 44/80 (55,0%) человек, кариотип с 1–2 хромосомными aberrациями определялся у 15/80 (18,75%) пациентов, комплексные изменения кариотипа (КК) (3 и более хромосомных aberrации) выявлялись у 21/80 (26,25%) пациентов.

Всем пациентам выполнена флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с использованием ДНК-зондов для обнаружения транслокации t(11;14)(q13;q32), изменений локуса гена MYC/8q24, делеции гена TP53/17p13, моносомии хромосомы 17. Оценка препаратов проводилась на микроскопе Carl Zeiss Axio Imager 2 с системой видеоанализа ISIS (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия, и MetaSystems Hard & Software GmbH, Германия).

При СЦИ анализировались 20 метафазных пластинок; FISH-методом исследовались не менее 200 интерфазных ядер с каждой ДНК-пробой. Интерпретация результатов кариотипирования производилась в соответствии с Международной цитогеномной номенклатурой ISCN, 2020 [24].

У пациентов проанализированы клинико-гематологические показатели и медианы общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от выявленных генетических aberrаций.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы StatTech v.3.0.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. В качестве точки отсчета для вычисления общей выживаемости выбирали дату постановки диагноза МКЛ. Расчет безрецидивной выживаемости (БРВ) проводился от момента наступления ремиссии до даты возникновения рецидива. Для анализа выживаемости использовался метод регрессии Кокса. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с МКЛ при СЦИ выявлялся патологический кариотип, представленный интерстициальными или терминальными делециями, инсерциями, моносомиями, изохромосомами, парными фрагментами, дицентриками, дупликациями, добавочным хромосомным материалом неизвестного происхождения на р- или q-плечах, дополнительными хромосомами и сбалансированными, а также несбалансированными транслокациями.

Из 80 пациентов хромосомные aberrации выявлялись у 36/80 (45,0%), при этом транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ определялась в 88,9% (32/36) случаев. Анализ ОВ пациентов с хромосомными аномалиями по сравнению с пациентами без изменений кариотипа показал, что в группе с хромосомными aberrациями медиана ОВ была достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным кариотипом, и составила 62 месяца по сравнению со 144 ($p=0,001$) (рис. 3).

Метод СЦИ позволяет оценивать весь геном, его структурные, числовые изменения и выявлять группу крайне неблагоприятного прогноза, к которой относятся пациенты с КК. Так, из 80 исследованных пациентов 1–2 перестройки выявлены у 15/80 (18,75%). КК определялся у 21/80 (26,25%) пациентов. Помимо диагностической транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ у пациентов наиболее часто выявлялись численные

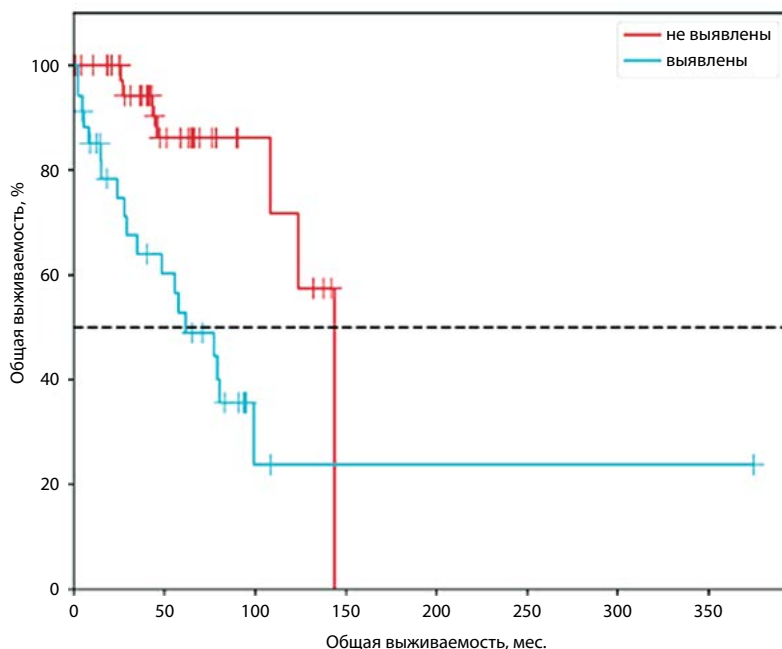


Рис. 3. Кривая ОВ у пациентов с МКЛ в зависимости от выявления хромосомных aberrаций в кариотипе

Fig. 3. OS curve in patients with MCL depending on the detection of chromosomal aberrations in the karyotype

Таблица 2
Результаты СЦИ пациентов с комплексными изменениями кариотипа
Table 2
Results of a standard cytogenetic study of patients with complex karyotype changes

ФИО	Пол	Воз- раст	Исследуемый материал	Кариотип
Н.М.А.	Муж.	57	Периферическая кровь	46,XY,t(11;14)(q13;q22),i(17)(q10),add(22)(p13) [23]/46,XY,idem,10,+mar[7]
П.В.Д.	Муж.	72	Периферическая кровь	43-44,add(X)(q28)Y,+3,der(3),add(7)(p22),-8,-8,-11,+14,der(14) t(11;14)(q13;q32),del(16)(p12),add(19)(p13),+mar[2]/46,XY[15]
И.В.П.	Жен.	61	Периферическая кровь	46,XX,del(7)(q22),t(11;14)(q13;q32)[3]/46,XX,t(1;2)(p10;p10) [4]/46,XX[13]
С.Т.А.	Жен.	73	Периферическая кровь	45,XX,-4,t(11;14)(q13;q32),del(17)(p13)[4]/45,XX,add(1)(p36.3),- 4,add(6)(q27),t(11;14)(q13;q32),del(17)(p13)[3]/46,XX,add(4) (q35),t(11;14)(q13;q32),del(17)(p13)[3]/45,XX,-4,t(11;14) (q13;q32),-17[2]/с вариациями/46,XX[3]
Е.Е.И.	Жен.	64	Периферическая кровь	46-47,X,-X,t(11;14)(q13;q32),+(1-2)mar с вариациями[9]/46,XX[11]
А.С.Б.	Муж.	64	Периферическая кровь	46,XY,der(3),+der(3),-8,-10,t(11;14)(q13;q32),der(13) t(11;13) (q13;q34) с вариациями [6]/46,XY[14]
			Костный мозг	43-46,XY,-4,-8,der(11)t(11;?)(q13;?),-17,-18,+4 mar[5]/46,XY[5]
Г.Т.С.	Жен.	68	Периферическая кровь	45,XX,t(11;14)(q13;q32),-13,del(17)(p11),-18,-19,-22,+3 mar[13]/46,XX[7]
Щ.А.Ф.	Муж.	55	Периферическая кровь	46,XY,add(7)(q36),add(9)(q34),t(11;14)(q13;q32)[12]/46,XY[8]
К.О.Н.	Жен.	45	Периферическая кровь	43-44,XX,t(1;5)(p12p33;q35),t(9;13)(p24;q12q21)+der(9),t(11;14) (q13;q32),-15,-17,add(19)(p13),-20,-22 с вариациями[12]/46,XX[8]
С.С.Б.	Муж.	61	Периферическая кровь	46,XY,del(1)(q32),t(11;14)(q13;q32),add(15)(q26)[4]/46,XY[16]
Я.А.Г.	Муж.	51	Периферическая кровь	37-41,X,-Y,add(3)(p26),-7,-8,add(9)(p24),-11,-12,-13,-14,der(14) t(11;14)(q13;q32),add(19)(p13),+der(19),-21,+5-8mar,ПФ,dic с вариациями[20]
Б.Н.С.	Муж.	56	Костный мозг	46-48,XY,t(1;6)((q22;q24),t(11;14)(q12;q32),+1- 4mar,ПФ[cp16]/47,XY[4]
К.В.В.	Муж.	48	Костный мозг	46,XY,del(1)(p34),i(9)(q10),t(11;14)(q12;q32),add(14)(p13) [9]/46,XY[11]
С.В.К.	Муж.	76	Костный мозг	45,XY,der(4)add(p15) or t(1;4)(q31;p16),t(8;9)(p22;q10),t(11;14) (q13;q32)[18]/46,XY[2]
Ю.А.Ш.	Муж.	55	Костный мозг	45,XY,inv(9)(p13q21),t(11;14)(q13;q32),del(17)(p11),- 20[12]/45,XY,dup(3)(q26q28),inv(9)(p13q21),t(11;14) (q13;q32),del(17)(p11),-20[3]
М.В.С.	Муж.	83	Костный мозг	46,XY,del(1)(p32),del(11)(q23),t(11;14)(q13;q32)[8]/46,XY[12]
Б.Г.И.	Муж.	65	Периферическая кровь	44-46,XY,-6,t(7;17)(p22;q11.2),add(8)(p23),t(9;11) (p24;q11),dic(11;19)(p15;p13.3),+der(11)del(11)(q23),-14,+18,- 21,+mar1-3,с вариациями[18]/46,XY[2]
К.Г.А.	Муж.	69	Периферическая кровь	44-45,XY,-10,del(11)(q23),t(11;14)(q13;q32),ins(13)(q14),add(17) (p13),add(21)(p13), с вариациями[8]/46,XY[12]
Ш.Н.А.	Жен.	72	Периферическая кровь	46-47,XX,+3,t(11;14)(q13;q32),-17,+ПФ с вариациями[17]/46,XX[3]
К.Г.М.	Жен.	59	Периферическая кровь	47,XX,+3,t(11;14)(q13;q32),del(9)(q22)[11]/46,XX[9]
А.Т.А.	Муж.	42	Периферическая кровь	47,XY,add(2)(p25),+3,t(11;14)(q13;q32),i(17)(10) [3]/42-44,XY,idem,(1-2)dic[3]/46,XY[14]



и структурные изменения хромосом 17 (del(17p), -17, i(17q), t(7;17)(p22;q11.2)), 3 (der(3), add(3p), dup(3q), +3), 7 (del(7q), add(7p), add(7q), -7, t(7;17)(p22;q11.2)), маркерные хромосомы (от 1 до 8). Данные аберрации обнаруживались преимущественно в составе КК (табл. 2).

Анализ ОВ у пациентов с МКЛ в зависимости от наличия КК показал, что КК достоверно ассоциирован со снижением медианы ОВ, которая составила 49 месяцев по сравнению со 144 месяцами ($p < 0,001$) (рис. 4).

Достоверных различий в продолжительности ОВ у пациентов с 1–2 перестройками и группы без хромосомных аберраций в нашем исследовании не выявлено ($p = 0,497$).

У всех пациентов с КК заболевание диагностировано на IV стадии. По прогностической шкале MIPI 26,3% пациентов – группа промежуточного риска, 73,7% – группа высокого риска. Общее состояние пациентов по шкале ECOG было следующим: 0 баллов – 4,8%, 1 балл – 57,1%, 2 балла – 23,8%, 3 балла – 14,3%. Вовлечение костного мозга выявлялось у 94,7% пациентов. Гепатомегалия обнаруживалась в 77,8% случаев, спленомегалия выявлялась у всех пациентов с КК. Повышение ЛДГ в сыворотке крови определялось у 88,2% пациентов (3,9–20,5 мккат/л), анемия – у 63,2% (гемоглобин: мужчины – 43–127 г/л, женщины – 86–104 г/л), лейкоцитоз в периферической крови – у 68,4% ($9,1\text{--}550,3 \times 10^9/\text{л}$), в 63,2% случаев – тромбоцитопения ($42\text{--}165 \times 10^9/\text{л}$). У 31,6% пациентов выявлена бластемия (2,0–63,0%), у 64,7% –

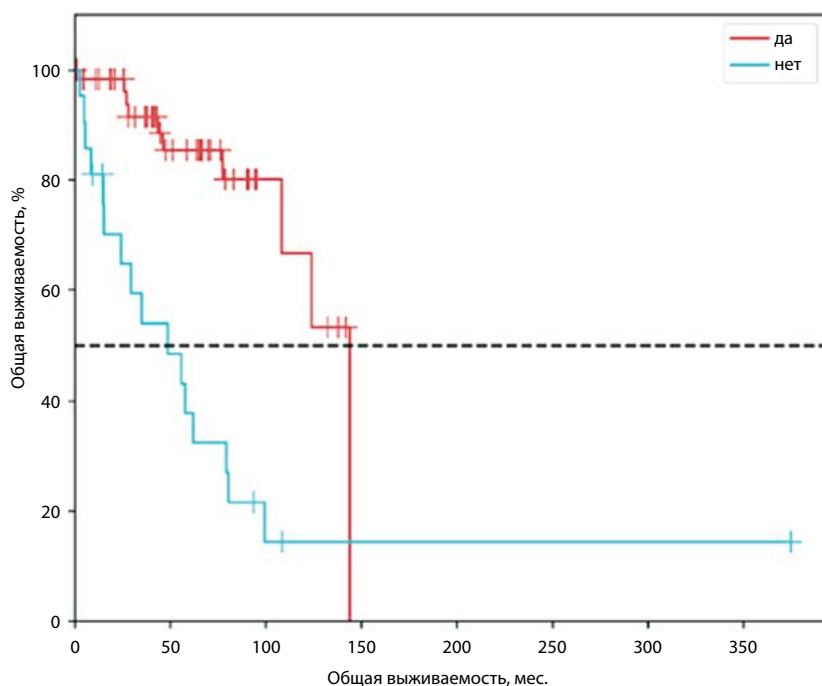


Рис. 4. Кривая общей выживаемости пациентов с МКЛ в зависимости от наличия КК
Fig. 4. Curve of overall survival in patients with MCL depending on the presence of complex karyotype

повышенное содержание лимфобластов в костном мозге (0,8–47,6%). У 68,4% пациентов обнаруживались В-симптомы опухолевой интоксикации. По результатам трепанобиопсии костного мозга у пациентов определялись очаговый (16,7%), очагово-интерстициальный и интерстициальный (50,0%), диффузный (25,0%), нодулярно-диффузный (8,3%) типы поражения. По данным биопсии опухолевой ткани, у пациентов выявлялись классический (37,5%), мелкоклеточный (25,0%) и полиморфноклеточный (37,5%) морфологические варианты опухоли.

Аберрации 17-й хромосомы при СЦИ выявлялись у 10/80 (12,5%) пациентов с МКЛ (во всех случаях определялись в составе КК). Из 10 пациентов делеция р-плеча хромосомы 17 обнаруживалась у 3/10 (30,0%) пациентов, изохромосома 17 – у 2/10 (20,0%), моносомия хромосомы 17 – у 3/10 (30,0%), транслокация $t(7;17)(p22;q11.2)$, вовлекающая q-плечо хромосомы 17, – у 1/10 (10,0%) пациентов, также у 1/10 (10,0%) пациентов обнаружен дополнительный материал в области р-плеча хромосомы 17.

Статистический анализ ОВ, выполненный для наиболее часто обнаруживаемых аберраций хромосомы 17 при СЦИ и сопоставления с ОВ пациентов без нарушений хромосомы 17, показал, что медиана ОВ пациентов без изменений 17-й хромосомы составила 144 месяца, у пациентов с делецией 17p – 28 месяцев, изохромосомой 17 – 5 месяцев, моносомией хромосомы 17 – 79 месяцев от начала наблюдения.

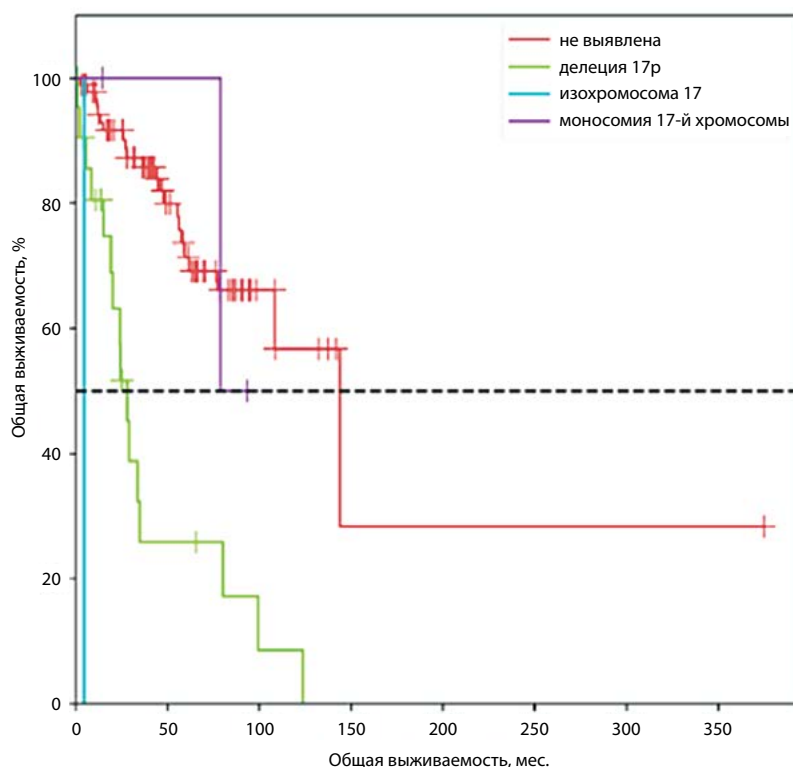


Рис. 5. Кривая ОВ пациентов с МКЛ в зависимости от вида аберрации хромосомы 17
Fig. 5. OS curve of patients with MCL depending on the type of chromosome 17 aberration



Подробное рассмотрение группы с абберациями хромосомы 17 показало, что только делеция 17p и изохромосома 17 достоверно снижали ОВ пациентов ($p=0,001$ и $p=0,008$ соответственно). Различия ОВ, определяемые в разных группах пациентов в зависимости от вида абберации хромосомы 17, были статистически значимы ($p=0,001$) (рис. 5).

Для выявления и определения частоты встречаемости транслокации $t(11;14)(q13;q32)$, а также изменений генов $TP53/17p13$, $MYC/8q24$ 117 пациентам проведено FISH-исследование.

Из 117 обследованных пациентов с МКЛ транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ обнаружена в 70,1% (82) случаев.

Изменения локуса гена $TP53/17p13$ обнаружены у 27/117 пациентов (23,1%): у 24/27 (88,9%) – делеция $TP53/17p13$, у 3/27 (11,1 %) – моносомия хромосомы 17. В данной группе пациентов кариотип удалось проанализировать в 70,4% (19/27) случаев. Хромосомные абберации выявлены у 15/19 (78,9%) пациентов, у 14/15 (93,3%) из которых определялся КК, у 1/15 (6,7%) присутствовала транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ с дополнительной хромосомой 3.

У 12/27 (44,4%) пациентов абберации $TP53/17p13$ сочетались с изменениями гена $MYC/8q24$. При СЦИ, выполненном 11/12 (91,7%) таких пациентов, в 72,7% (8/11) случаев обнаруживались КК.

Статистическая оценка ОВ пациентов с абберациями и без аббераций $TP53/17p13$ показала значимое снижение медианы ОВ у пациентов с нарушениями $TP53/17p13$ (28 месяцев против 144 месяцев) ($p<0,001$) (рис. 6).

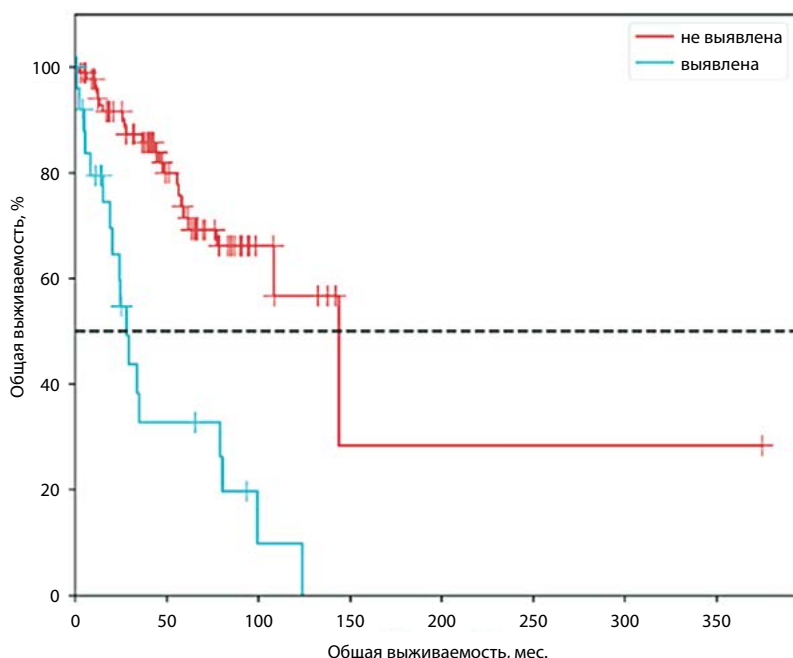


Рис. 6. Кривая ОВ пациентов с МКЛ в зависимости от выявления изменений локуса гена $TP53/17p13$
Fig. 6. OS curve in patients with MCL depending on the detection of changes in the $TP53/17p13$ gene locus

У всех пациентов с изменениями *TP53/17p13* хромосомы выявлялась IV стадия заболевания. По прогностической шкале MIPI 26,3% пациентов относились к группе промежуточного риска, 73,7% – к группе высокого риска. Общее состояние пациентов по шкале ECOG распределялось следующим образом: 0 баллов – 11,11%, 1 балл – 48,15%, 2 балла – 29,63%, 3 балла – 11,11%. Во всех случаях выявлялось вовлечение в патологический процесс костного мозга и спленомегалия. Гепатомегалия обнаруживалась у 72,2% пациентов. У большинства пациентов определялись повышение ЛДГ в сыворотке крови (86,7%, 4,0–20,5 мккат/л), анемия (63,2%, гемоглобин: мужчины – 43–127 г/л, женщины – 92–117 г/л), лейкоцитоз в периферической крови (78,9%, 9,91–550,3×10⁹/л), в 52,6% случаев – тромбоцитопения (42–175×10⁹/л). В 22,2% случаев выявлялась бластемия (2,0–63,0%), у 64,3% пациентов – повышенное содержание лимфобластов в костном мозге (0,6–47,6%). В 50,0% случаев обнаруживались В-симптомы. По результатам трепанобиопсии у пациентов выявлялись очаговый (16,7%), очагово-интерстициальный и интерстициальный (41,6%), диффузный (16,7%), нодулярно-диффузный (16,7%) и нодулярно-интерстициальный (8,3%) типы поражения костного мозга. По данным биопсии опухолевой ткани, у пациентов определялись классический (33,3%), мелкоклеточный (44,5%) и полиморфноклеточный (22,2%) морфологические варианты опухоли.

Изменения *MYC/8q24* определялись у 29/117 (24,8%) пациентов. У всех пациентов абберации *MYC/8q24* обнаруживались только методом FISH. Исследование выявило генетическую гетерогенность аббераций *MYC/8q24*: перестройка с вовлечением *MYC/8q24* определялась в 2/29 (7,0%) случаев, амплификация *MYC/8q24* (от 1 до 14 дополнительных копий гена) – в 23/29 (79,3%), амплификация *MYC/8q24* с делецией теломерного участка *MYC/8q24* – в 3/29 (10,3%), амплификация *MYC/8q24* с делецией центромерного участка *MYC/8q24* – в 1/29 (3,4%).

Из 29 пациентов с абберациями *MYC/8q24* кариотип удалось проанализировать в 65,5% (19/29) случаев. Хромосомные изменения обнаружены у 9/19 пациентов (47,4%). При этом у 8 из 9 пациентов выявлялся КК (88,9%), в 11,1% (1/9) случаев в кариотипе определялась только транслокация t(11;14)(q13;q32). У 11/29 (37,9%) пациентов выявлялись абберации хромосомы 17 (делеция *TP53/17p13*, моносомия хромосомы 17).

Проведенный статистический анализ показал, что изменения гена *MYC/8q24* оказывают достоверное неблагоприятное прогностическое влияние на продолжительность ОБ ($p=0,013$), которая у таких пациентов составила 43 месяца по сравнению с группой без аббераций *MYC/8q24* (108 месяцев) (рис. 7).

Наиболее неблагоприятное влияние на продолжительность ОБ оказывало сочетание амплификации гена *MYC/8q24* с делецией центромерного участка *MYC/8q24*, она составила 15 месяцев ($p=0,028$). В остальных группах медиана ОБ была следующей: без аббераций *MYC/8q24* – 108 месяцев, перестройка с вовлечением *MYC/8q24* – 27 месяцев ($p=0,074$), амплификация *MYC/8q24* – 43 месяца ($p=0,098$), амплификация *MYC/8q24* с делецией теломерного участка *MYC/8q24* – 59 месяцев. Различия ОБ, определяемые в разных группах пациентов, в зависимости от вида абберации *MYC/8q24* были статистически значимы ($p=0,001$) (рис. 8).

У 95,8% пациентов с изменениями гена *MYC/8q24* была IV стадия заболевания, в 4,2% случаях – III стадия. К группе низкого риска по шкале MIPI относились 4,35% пациентов, промежуточного риска – 21,74%, высокого риска – 73,97%. По шкале

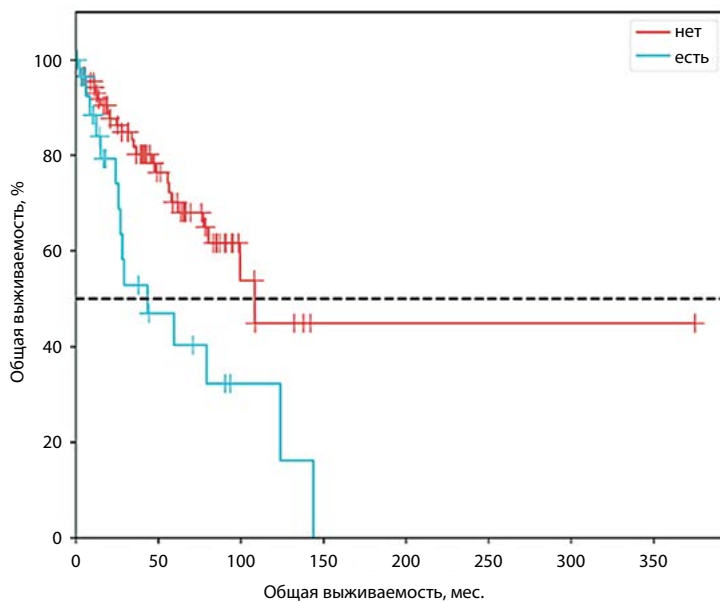


Рис. 7. Кривая ОБ у пациентов с МКЛ в зависимости от выявления изменений гена MYC/8q24
Fig. 7. OS curve in patients with MCL depending on the detection of changes in the MYC/8q24 gene

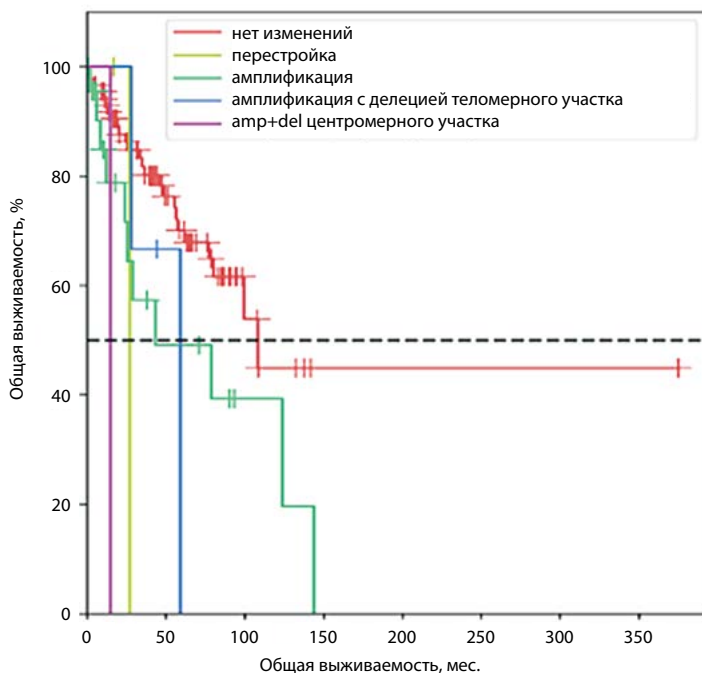


Рис. 8. Кривая ОБ пациентов с МКЛ в зависимости от вида аберрации MYC/8q24
Fig. 8. OS curve of patients with MCL depending on the type of MYC/8q24 aberration

ECOG общее состояние пациентов было следующим: 1 балл – 55,2%, 2 балла – 37,9%, 3 балла – 6,9%. Поражение костного мозга обнаруживалось в 95,8% случаев. Спленомегалия и гепатомегалия выявлялись в 95,5 и 78,3%, соответственно. Повышенная ЛДГ определялась у 82,4% пациентов (3,9–20,5 мккат/л). Анемия выявлялась у 77,3% пациентов (гемоглобин: мужчины – 43–127 г/л, женщины – 92–117 г/л), лейкоцитоз в периферической крови – у 84,0% пациентов (11,08–550,3×10⁹/л), тромбоцитопения – у 72,7% (42–175×10⁹/л). Бласти в периферической крови определялись у 28,6% пациентов (2,0–68,0%), повышенное содержание лимфобластов в костном мозге – у 66,7% (0,6–55,0%). У 65,2% пациентов выявлялись симптомы опухолевой интоксикации. Результаты трепанобиопсии обнаружили следующие типы поражения костного мозга: очаговый (21,05%), очагово-интерстициальный и интерстициальный (21,05%), диффузный (36,84%), нодулярно-диффузный (15,8%) и нодулярно-интерстициальный (5,26%). Биопсия опухолевой ткани выявила классический (41,67%), мелкоклеточный (41,67%) и полиморфноклеточный (16,6%) морфологические варианты опухоли.

Из 88 человек, которым выполнено СЦИ, помимо пациентов с патологическим кариотипом выявлялись 2 группы пациентов: с низкой митотической активностью клеток – 8/88 (9,1%) и нормальным кариотипом – 44/88 (50,0%). Проведенное таким пациентам FISH-исследование с использованием ДНК-зондов для обнаружения транслокации t(11;14)(q13;q32), изменений генов MYC/8q24 и TP53/17p13 помогло выявить делецию гена TP53/17p13 у 5/52 (9,6%) пациентов, аномалии гена MYC/8q24 у 12/52 (23,1%) пациентов (1/12 (8,3%) – перестройка MYC/8q24, 11/12 (91,7%) – амплификация MYC/8q24) и транслокацию t(11;14)(q13;q32) в 59,6% (31/52) случаев.

Помимо цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик у всех пациентов исследуемой группы мы проанализировали основные клинико-гематологические показатели, которые приведены в табл. 3.

Медиана ОВ у пациентов с ECOG 2 и 3 балла была 29 и 28 месяцев от начала наблюдения по сравнению с пациентами с ECOG 0 баллов, у которых медиана ОВ

Таблица 3
Клинико-гематологические характеристики, влияющие на общую выживаемость при МКЛ
Table 3
Clinical and hematological characteristics influencing overall survival in MCL

Исследуемый показатель	p	Отношение рисков (ОР) (95% ДИ)
Общесоматический статус ECOG 1 балл	0,069	6,489; 0,86–48,659
Общесоматический статус ECOG 2 балла	0,011*	14,784; 1,841–118,709
Общесоматический статус ECOG 3 балла	0,001*	34,267; 3,990–294,264
Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови	0,833	1,106; 0,433–2,822
Анемия (мужчины – 129 г/л и менее, женщины – 119 г/л и менее)	0,107	1,870; 0,874–4,004
Тромбоцитопения (< 180×10 ⁹ /л)	0,087	1,924; 0,908–4,075
Симптомы опухолевой интоксикации	0,678	1,168; 0,561–2,431
Лейкоцитоз в периферической крови (> 9,0×10 ⁹ /л)	0,230	1,564; 0,753–3,250
Спленомегалия	0,966	1,022; 0,382–2,736
Гепатомегалия	0,123	1,872; 0,844–4,153

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

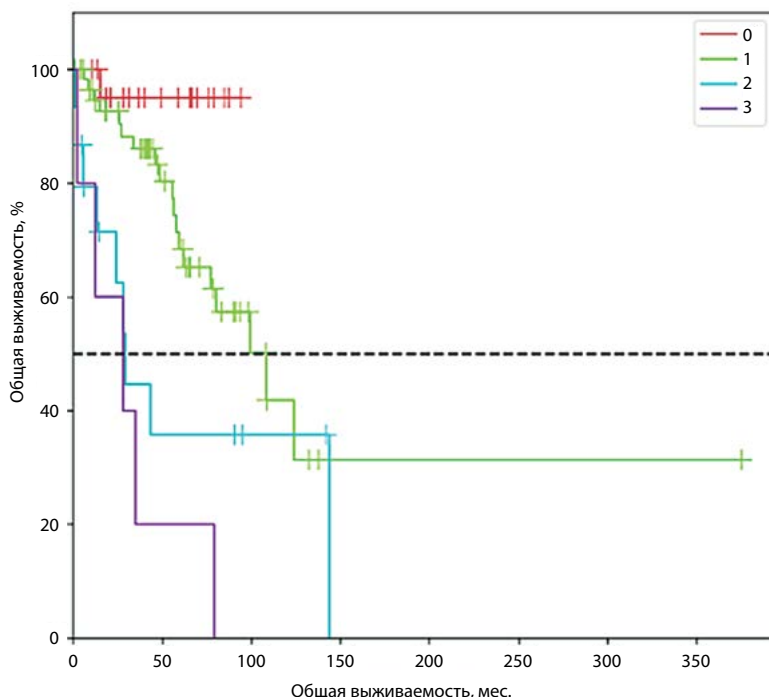


Рис. 9. Кривая ОБ пациентов с МКЛ в зависимости от общесоматического статуса пациентов по шкале ECOG

Fig. 9. OS curve of patients with MCL depending on the general somatic status of patients according to the ECOG scale

не была достигнута, и ECOG 1 балл с медианой ОБ 108 месяцев. Различия ОБ в зависимости от общесоматического статуса пациентов с МКЛ по шкале ECOG были статистически значимы ($p < 0,001$) (рис. 9).

Для оценки гистологической и биологической злокачественности опухоли у пациентов исследовался индекс пролиферативной активности Ki-67 с последующим анализом результатов методом регрессии Кокса, который показал значимое неблагоприятное влияние Ki-67 на ОБ ($p = 0,013$).

При оценке БРВ учитывались генетические, молекулярно-генетические и клинико-гематологические параметры. Результаты статистического анализа БРВ приведены в табл. 4.

У пациентов с МКЛ на продолжительность БРВ достоверно оказывали влияние абберации локуса гена *TP53/17p13* ($p = 0,005$) и КК ($p = 0,019$).

Медиана БРВ у пациентов с изменениями *TP53/17p13* составила 25 месяцев по сравнению с пациентами без аббераций *TP53/17p13*, у которых медиана БРВ была 137 месяцев ($p = 0,005$) (рис. 10).

Статистический анализ показал значимое влияние КК на БРВ пациентов с МКЛ (32 месяца против 120, $p = 0,015$) (рис. 11).

Таблица 4

Генетические, молекулярно-генетические и клинико-гематологические характеристики, влияющие на БРВ при МКЛ

Table 4

Genetic, molecular-genetic, and clinical-hematological characteristics affecting DFS in MCL

Фактор риска	p	Отношение рисков (ОР) (95% ДИ)
Изменения гена MYC	0,213	1,725; 0,731–4,070
Аберрации гена TP53/17p13	0,005*	2,871; 1,386–5,948
Патологический кариотип	0,184	1,902; 0,737–4,909
1–2 хромосомные аберрации в кариотипе	0,143	0,221; 0,029–1,662
Комплексные изменения кариотипа (3 и более хромосомные аберрации)	0,019*	2,944; 1,192–7,270
MIPi промежуточный риск	0,368	0,533; 0,136–2,097
MIPi высокий риск	0,385	0,572; 0,162–2,020
Ki-67	0,075	1,016; 0,998–1,034
Общесоматический статус ECOG 1 балл	0,702	1,492; 0,192–11,591
Общесоматический статус ECOG 2 балла	0,634	1,690; 0,195–14,649
Общесоматический статус ECOG 3 балла	0,348	3,010; 0,301–30,119
Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови	0,761	1,172; 0,421–3,260
Анемия (мужчины – 129 г/л и менее, женщины – 119 г/л и менее)	0,825	1,101; 0,468–2,592
Тромбоцитопения (< 180×10 ⁹ /л)	0,758	1,142; 0,491–2,657
Симптомы опухолевой интоксикации	0,914	0,955; 0,416–2,194
Лейкоцитоз в периферической крови (> 9,0×10 ⁹ /л)	0,529	1,307; 0,569–3,001
Пол (мужской)	0,085	2,118; 0,903–4,968

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

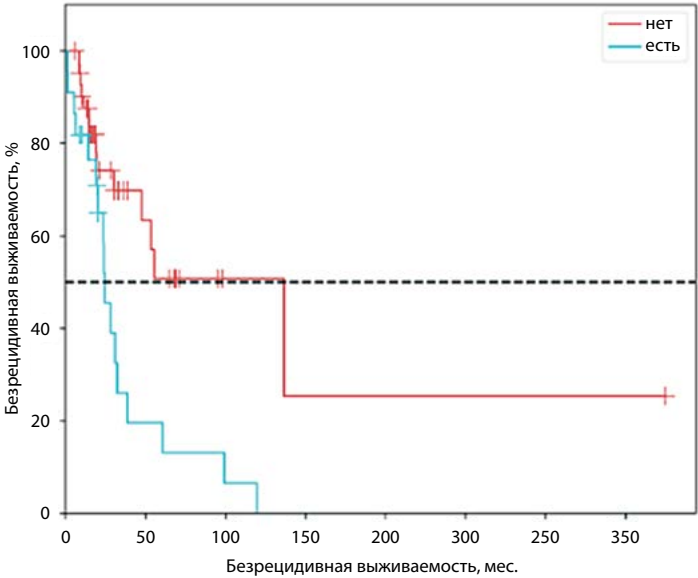


Рис. 10. Кривая БРВ пациентов с МКЛ в зависимости от наличия аберраций гена TP53/17p13

Fig. 10. Curve of relapse-free survival (RFS) of patients with MCL depending on the presence of aberrations of the TP53/17p13 gene

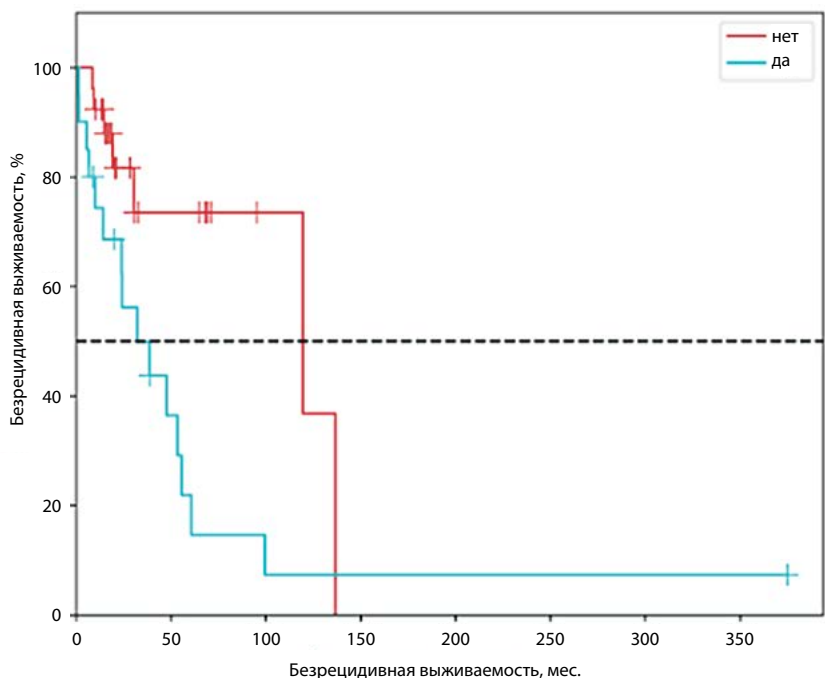


Рис. 11. Кривая БРВ пациентов с МКЛ в зависимости от выявления комплексных изменений кариотипа
Fig. 11. Curve of RFS of patients with MCL depending on the detection of complex changes in the karyotype

Дополнительно результаты исследования проанализированы методом корреляции Спирмена. При статистическом анализе влияния на ОВ цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и клиничко-гематологических параметров выявлена корреляция для комплексных изменений кариотипа ($r = -0,25$, $p < 0,05$), aberrаций 17-й хромосомы ($r = -0,24$; $r = -0,27$, $p < 0,05$) и локуса гена *MYC/8q24* ($r = -0,24$, $p < 0,05$). При подробной оценке изменений 17-й хромосомы значимой оказалась делеция *TP53/17p13*. Анализ БРВ обнаружил корреляцию для aberrаций *MYC/8q24* и ЛДГ (табл. 5).

Таблица 5
Корреляционный анализ параметров, влияющих на ОВ и БРВ
Table 5
Correlation analysis of parameters affecting OS and RFS

Выживаемость	Комплексный кариотип	Аберрации 17-й хромосомы	Делеция TP53/17p13	Изменения MYC/8q24	ЛДГ
Общая выживаемость	-0,25*	-0,24*	-0,27*	-0,24*	-0,17
Безрецидивная выживаемость	-0,16	-0,10	-0,06	-0,20*	-0,31*

Примечание: * $p < 0,05$.

По результатам многопараметрического регрессионного анализа, включающего такие переменные, как комплексный кариотип, ЛДГ, изменения 17-й хромосомы и гена *MYC/8q24*, установлено, что ключевое негативное влияние на ОВ пациентов с МКЛ независимо от других параметров оказывали aberrации гена *MYC/8q24* ($b \pm SD = -0,21 \pm 0,08$, $p = 0,05$) (табл. 6).

При оценке БРВ наибольшая тенденция к негативному влиянию выявлена для изменений гена *MYC/8q24* ($b \pm SD = -0,20 \pm 0,11$, $p = 0,30$) (табл. 7).

Проведенное FISH-исследование 117 пациентов с МКЛ с ДНК-зондами для обнаружения aberrаций гена *MYC/8q24* и транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ помогло выявить особую подгруппу пациентов МКЛ, double-hit МКЛ (22/117 (18,8%)), которая характеризовалась сочетанием изменений *MYC/8q24* и наличием транслокации $t(11;14)(q13;q32)$.

У пациентов с double-hit МКЛ кариотип проанализирован в 72,7% (16/22) случаев (у 4/22 (18,2%) пациентов исследование не выполнялось, у 2/22 (9,1 %) пациентов митозы не получены по причине низкой митотической активности клеток). Патологический кариотип определялся у 9/16 (56,3%) пациентов, из которых у 8/9 (88,9%) были комплексные изменения кариотипа (от 4 до 23–25 aberrаций).

Из 22 пациентов в 90,9% (20/22) случаев выявлялись 1–14 дополнительных копий гена *MYC/8q24*, у 1/22 (4,5%) – амплификация *MYC/8q24* с делецией теломерного участка *MYC/8q24*, у 1/22 (4,5%) – амплификация *MYC/8q24* с делецией центромерного участка *MYC/8q24*.

Таблица 6
Множественный регрессионный анализ для выявленных корреляций, влияющих на ОВ
Table 6
Multiple regression analysis for identified correlations affecting OS

N=57, R=0,25, R ² =0,064, p=0,62			
	b±SD	B±SD	p-value
Intercept		66,2±13,1	0,000006
Комплексный кариотип	-0,05±0,15	-3,5±8,5	0,67
Изменения <i>MYC/8q24</i>	-0,21±0,08	-11,0±3,4	0,05
ЛДГ	-0,01±0,15	-0,02±1,89	0,99
Аберрации 17-й хромосомы	0,06±0,16	17,6±46,2	0,70

Таблица 7
Множественный регрессионный анализ для выявленных корреляций, влияющих на БРВ
Table 7
Multiple regression analysis for identified correlations affecting RFS

N=34, R=0,22, R ² =0,048, p=0,92			
	b±SD	B±SD	p-value
Intercept		51,3±19,7	0,015
Комплексный кариотип	-0,08±0,19	5,1±12,5	0,62
Изменения <i>MYC/8q24</i>	-0,20±0,11	-10,0±6,7	0,30
ЛДГ	-0,06±0,22	-0,07±2,78	0,77
Аберрации 17-й хромосомы	0,07±0,22	17,6±53,3	0,76



Таблица 8
Результаты СЦИ и FISH-исследования с ДНК-пробами к генам MYC/8q24 и TP53/17p13 у пациентов с double-hit МКЛ
Table 8
Results of a standard cytogenetic study and FISH study with DNA probes for the MYC/8q24 and TP53/17p13 genes in patients with double-hit MCL

ФИО	Пол	Возраст	Исследуемый материал	Кариотип	Результат FISH-исследования с ДНК-пробой к гену MYC/8q24	Результат FISH-исследования с ДНК-пробой к гену TP53/17p13
Н.М.А.	Муж.	57	Периферическая кровь	46,XY,t(11;14)(q13;q22),i(17)(q10),add(22)(p13)[23]/46,XY,idem,10,+mar[7]	del TP53 – 96,0%	amp MYC (3F) – 26,5%
К.В.А.	Муж.	57	Периферическая кровь	46,XY[20]	del TP53 – 0%	amp MYC (3F) – 90,0%
Х.Р.К.	Жен.	79	Периферическая кровь	46,XX,t(11;14)(q13;q32)[2]/46,XX[18]	del TP53 – 0%	amp MYC (3F) – 90,0%
М.В.М.	Муж.	50	Периферическая кровь	46,XY[20]	del TP53 – 0%	amp MYC (3F) – 13,0%
Е.Е.Б.	Жен.	56	Периферическая кровь	46,XX[20]	del TP53 – 13,5%	amp MYC (3F) – 77,0%
К.О.Н.	Жен.	45	Периферическая кровь	43–44,XX,t(1;5)(p12p33;q35),t(9;13)(p24;q12q21)+der(9),t(11;14)(q13;q32),–15,–17,add(19)(p13),–20,–22 с вариациями[12]/46,XX[8]	–17 – 61,0%	amp MYC (3F) – 60,0%
У.А.В.	Муж.	73	Периферическая кровь	46,XY[20]	del TP53 – 0%	amp MYC (3F) – 34,0%
С.Н.А.	Муж.	74	Костный мозг	46,XY[20]	del TP53 – 36,5%	amp MYC (3F) – 26,0%
Б.Г.И.	Муж.	65	Периферическая кровь	44–46,XY,-6,t(7;17)(p22;q11.2),add(8)(p23),t(9;11)(p24;q11),dic(11;19)(p15;p13.3),+der(11)del(11)(q23),–14,+18,–21,+mar1–3,с вариациями[18]/46,XY[2]	del TP53 – 11,0%	amp MYC + del 5' MYC (2F1G) –80%
А.С.Б.	Муж.	64	Периферическая кровь	46,XY,der(3),+der(3),–8,–10,t(11;14)(q13;q32),der(13)t(11;13)(q13;q34) с вариациями [6]/46,XY [14]	–17 – 99,0%	amp MYC (3–4F) – 95,0%
К.Г.А.	Муж.	69	Периферическая кровь	44–45,XY,-10,del(11)(q23),t(11;14)(q13;q32),ins(13)(q14),add(17)(p13),add(21)(p13), с вариациями[8]/46,XY[12]	del TP53 – 85,0%	amp MYC (3F) – 12,0%
М.В.Ю.	Муж.	56	Периферическая кровь	46,XY[20]	del TP53 – 0%	amp MYC (3F) – 10,0%
Я.А.Г.	Муж.	51	Периферическая кровь	37–41,X,-Y,add(3)(p26),–7,–8,add(9)(p24),–11,–12,–13,–14,der(14)t(11;14)(q13;q32),add(19)(p13),+der(19),–21,+5–8mar,ПФ,dic с вариациями[20]	del TP53 – 92%	amp MYC (8–16F) – 92,0%

Окончание таблицы 8

ФИО	Пол	Воз- раст	Исследуемый материал	Кариотип	Результат FISH- исследования с ДНК-пробой к гену MYC/8q24	Результат FISH- исследования с ДНК-пробой к гену TP53/17p13
К.В.В.	Муж.	48	Костный мозг	46,XY,del(1)(p34),i(9)(q10),t(11;14)(q12;q32),add(14)(p13)[9]/46,XY[11]	del TP53 – 44%	amp MYC (3F) – 31,0%
С.О.Э.	Жен.	58	Костный мозг	46,XX[20]	del TP53 – 0%	amp MYC (4F) – 8,0%
Ш.Н.А.	Жен.	72	Периферическая кровь	46–47,XX,+3,t(11;14)(q13;q32),–17,+ПФ с вариациями[17]/46,XX[3].	–17 – 63,0%	amp MYC (3F) – 78,0%

В 45,5% (10/22) случаев у пациентов данной подгруппы определялись изменения, вовлекающие ген *TP53/17p13*, при этом у 7/10 (70,0%) пациентов – делеция *TP53/17p13*, у 3/10 (30,0%) пациентов при анализе кариотипа и FISH-исследовании – моносомия хромосомы 17. Результаты СЦИ и FISH-исследования пациентов с ДНК-пробами к генам *MYC/8q24* и *TP53/17p13* у пациентов с double-hit МКЛ представлены в табл. 8.

Таким образом, комплексная генетическая диагностика у пациентов с МКЛ, включающая исследование кариотипа и прицельный анализ интерфазных ядер с локус-специфическими ДНК-зондами к транслокации *t(11;14)(q13;q32)*, генам *MYC/8q24*, *TP53/17p13*, позволила выявить группу пациентов с double-hit МКЛ с множественными хромосомными нарушениями кариотипа, изменениями гена *MYC/8q24* и транслокацией *t(11;14)(q13;q32)*.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день молекулярно-генетические маркеры играют все большую роль в диагностике, прогнозировании и лечении пациентов с МКЛ. Вторичные хромосомные и генетические аберрации, выявляющиеся в большом количестве, помимо транслокации *t(11;14)(q13;q32)* нарушают регуляцию ключевых механизмов жизненного цикла клетки [7]. Обнаружение таких изменений генома ассоциировано с более агрессивным течением МКЛ [25].

В нашем исследовании выявлена ключевая роль изменений кариотипа при оценке выживаемости пациентов с МКЛ. Анализ важности КК, обнаруженного у 26,3% пациентов, показал его достоверно значимое неблагоприятное влияние на продолжительность ОБ и БРВ пациентов с МКЛ ($p<0,001$, $p=0,015$ соответственно). При этом выявление патологического кариотипа с 1–2 хромосомными аберрациями не показало статистической значимости на ОБ и БВ ($p=0,497$, $p=0,143$ соответственно).

Jonaton B. Cohen, Greenwell, Tiemo Katzenberger, Diana Malarikova также выявили негативное влияние КК на ОБ пациентов с МКЛ [6, 10, 26, 27]. Дополнительно группы исследователей под руководством Jonaton B. Cohen и Greenwell определили ассоциацию КК с низкой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) [6, 10]. Tiemo Katzenberger и соавторы показали, что при наличии 4 и более аберраций медиана ОБ составляла



15 месяцев, в то время как у остальных пациентов она была 36 месяцев [26]. Jonaton B. Cohen с коллегами проводили СЦИ в дебюте до начала специфической терапии. КК выявлялся у 32 (40%) из 80 пациентов, который был ассоциирован с клиническими факторами неблагоприятного течения заболевания. 2-летняя БПВ в группах с КК и без комплексных изменений кариотипа составляла 70 и 48% соответственно ($p=0,02$). 2-летняя ОВ была гораздо выше у пациентов без КК (85 и 58%, $p=0,02$). В исследовании наличие КК не показало достоверного прогностического неблагоприятного влияния при оценке таких параметров, как группа высокого риска по шкале MIPI, bulky disease и проведение АТСК (аутологичной трансплантации стволовых клеток) [10]. Greenwell и соавторы ретроспективно проанализировали кариотип у 483 пациентов с МКЛ и обнаружили ассоциацию КК с низкой ОВ (4,5 против 11,6 года, $p<0,01$) и БПВ (1,9 против 4,4 года, $p<0,01$). Мультивариативный анализ, включающий помимо КК такие параметры, как Ki-67 и MIPI, показал, что только КК был фактором, влияющим на ОВ, в то время как с низкой БПВ были ассоциированы и КК, и Ki-67 $> 30\%$ [6]. Diana Malarikova с соавторами в исследовании показали неблагоприятное прогностическое влияние КК как на бессобытийную (медиана 26,99 месяца против 9,07, $p=0,014$), так и ОВ (медиана 47,28 против 12,59, $p=0,0010$) [27].

У пациентов в нашем исследовании при анализе кариотипа с хромосомными нарушениями (36/80 (45,0%)) транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ обнаруживалась как единственное изменение кариотипа (4/32 (12,5%)), так и в сочетании с ДХА (28/32 (87,5%)). Преимущественно ДХА определялись у пациентов с КК (21/80 (26,25%)), выявление которого достоверно ассоциировано со снижением ОВ ($p<0,001$) и БПВ ($p=0,015$): числовые и структурные изменения хромосомы 7 – 5/21 (23,8%), хромосомы 3 – 7/21 (33,3%), хромосомы 17 – 10/21 (47,6%).

Корреляция обнаружения ДХА с низкой выживаемостью была показана Salaverria, Delfau-Larue, Sarkozy C, Greenwell, Espinet с коллегами. Особо авторы отметили неблагоприятное прогностическое влияние на течение опухолевого процесса изменений гена *TP53/17p13* [6, 22, 25, 28, 29]. Вместе с тем исследователи выявили, что делеция *CDKN2A* [6, 25, 28, 29], 1p, 10q [29] и увеличение копийности локуса 3q [22, 25] ассоциированы с более злокачественным течением [25, 28, 29].

Espinete с коллегами описали ДХА у 58% из 145 пациентов с МКЛ. Наиболее часто встречающимися были делеции 1p (1p31–32, 1p21–22, 1p36), 13q, 17p (17p13), вовлечение локуса 10p и увеличение копийности 3q. У пациентов с бластоидным и плеоморфным морфологическими вариантами МКЛ выявлялись КК, часто определялись делеция 1p, 17p и изменения 10p, что ассоциировалось с высоким Ki-67 и низкой выживаемостью. При анализе кариотипа 145 пациентов делеция 17p и аберрации 3q обнаруживались у 8 и 10% соответственно, и, кроме того, исследователями было выявлено их независимое прогностическое неблагоприятное влияние на ОВ [22]. 4-летняя ОВ составляла 14% у пациентов с $del(17p)$ по сравнению с 54% пациентов без делеции 17p, и 4-летняя ОВ была 0% для пациентов с $add(3)$, в то время как без $add(3)$ ОВ соответствовала 54%. Обе аберрации в значительной степени ассоциированы с бластоидной морфологией опухоли ($p=0,001$ для $add(3)$ и $p=0,014$ для $del(17p)$) [22, 26].

Проведенные унивариативный и мультивариативный анализы 125 пациентов с МКЛ Sarkozy C. и его соавторами показали неблагоприятную прогностическую значимость КК для выживаемости и его ассоциацию с неиндолентными формами

МКЛ [29]. Унивариативный анализ, представленный Greenwell и коллегами, 483 пациентов с МКЛ определил, что такие хромосомные aberrации, как делеция локусов 9p, 9q, 10p, 10q, 13q, 17p, ассоциированы с низкой БПВ, а делеция 9p, 9q, 13q – с низкой ОБ [6].

Исследование наших пациентов FISH-методом с ДНК-зондом к гену *TP53/17p13* обнаружило изменения с вовлечением *TP53/17p13* у 27/117 (23,1%) пациентов. Наиболее часто обнаруживалась делеция *TP53/17p13* (у 24/27 (88,9%) пациентов), реже определялась моносомия хромосомы 17 (у 3/27 (11,1%) пациентов). Выявление aberrаций *TP53/17p13* являлось неблагоприятным прогностическим фактором, снижающим ОБ и БВ ($p < 0,001$, $p = 0,015$ соответственно).

Результаты проведенного исследования и анализ литературных данных показал, что оценка кариотипа, в особенности выявление КК, а также специфических хромосомных аномалий, таких как aberrации 17-й хромосомы, может помочь в определении прогноза течения заболевания и ответа на проводимую терапию, а также выявлять пациентов группы высокого риска.

В последние несколько лет исследователи особое внимание стали уделять изучению особой подгруппы МКЛ – double-hit МКЛ, для которой характерно наличие aberrаций генов *CCND1/11q13* и *MYC/8q24*. Показано, что изменения локуса гена *MYC/8q24* в комбинации с транслокацией, вовлекающей *CCND1/11q13*, дополнительно активируют механизмы, препятствующие апоптозу и репарации ДНК, таким образом способствуя переходу заболевания в прогрессирующую стадию. При этом изменения гена *MYC/8q24* могут происходить в дебюте МКЛ или приобретаться в результате клональной эволюции при прогрессии или рецидиве заболевания [14, 17, 30].

Однако на сегодняшний день в литературе мало информации о многоцентровых исследованиях пациентов с double-hit МКЛ, описаны единичные клинические случаи или малые выборки пациентов.

Таким образом, одной из задач нашего исследования пациентов с МКЛ являлось изучение частоты встречаемости изменений гена *MYC/8q24* и определение прогностической значимости нарушений *MYC/8q24* для ОБ и БПВ пациентов с МКЛ в комплексе с другими генетическими маркерами.

Aberrации *MYC/8q24* выявлялись у 29/117 (24,8%) пациентов. Статистический анализ определил их достоверное неблагоприятное влияние на ОБ ($p = 0,013$). Детальное рассмотрение каждой подгруппы изменений *MYC/8q24* показало, что достоверное неблагоприятное влияние на ОБ оказывала амплификация гена *MYC/8q24* с делецией центромерного участка *MYC/8q24* ($p = 0,028$). В подгруппах с перестройкой *MYC/8q24* и амплификацией *MYC/8q24* выявлена тенденция к снижению медианы ОБ ($p = 0,074$, $p = 0,098$). При оценке БПВ отмечен тренд к снижению медианы БПВ только для реаранжировки *MYC/8q24* ($p = 0,071$) и амплификации *MYC/8q24* с делецией центромерного участка ($p = 0,093$). Результаты многопараметрического регрессионного анализа показали ведущее негативное влияние на ОБ пациентов с МКЛ независимо от других параметров изменений гена *MYC/8q24* ($b \pm SD = -0,21 \pm 0,08$, $p = 0,05$). Также обнаружена наибольшая тенденция к негативному влиянию изменений гена *MYC/8q24* при оценке БПВ ($b \pm SD = -0,20 \pm 0,11$, $p = 0,30$).



Практически у всех пациентов определялась IV стадия заболевания по Ann-Arbor, в большинстве случаев выявлялись группы промежуточного и высокого риска по шкале MIPI, экстранодальные поражения, вовлечение в патологический процесс костного мозга и В-симптомы.

Исследователи Setoodeh R и Shuhua Yi с коллегами проанализировали аберрации гена *MYC/8q24* у пациентов с МКЛ и их ассоциацию с генетическими и клинико-гематологическими показателями. Shuhua Yi с соавторами дополнительно изучили влияние перестройки гена *BCL2/18q21* в исследуемой популяции [17, 31].

Setoodeh R и соавторы описали 4 пациентов с double-hit МКЛ и проанализировали данные литературы по 26 пациентам с МКЛ, у которых выявлялись вторичные цитогенетические аберрации, вовлекающие ген *MYC/8q24*. Из 4 пациентов у 3 определялась реаранжировка *MYC/8q24*, у 1 – амплификация *MYC/8q24*. По литературным данным, у 15 из 26 пациентов была транслокация *MYC/8q24*, у 11 – с увеличением копийности *MYC/8q24*, что обнаруживалось СЦИ и FISH. У всех пациентов выявлялась IV стадия заболевания, прогрессирующее течение заболевания с высокой смертностью преимущественно в течение 2 лет после постановки диагноза несмотря на агрессивную химиотерапию. У большинства пациентов наблюдались бластоидный и плеоморфный морфологические варианты МКЛ, только 3 случая были с классическим вариантом МКЛ [31].

Shuhua Yi с коллегами провели исследование 50 пациентов с МКЛ для выявления частоты встречаемости, а также прогностической роли аберраций, вовлекающих гены *MYC/8q24* и *BCL2/18q21*. Абберрации *MYC/8q24* обнаружены у 18/50 (36,0%) пациентов (амплификация *MYC/8q24* и перестройка с вовлечением локуса гена *MYC/8q24*). Авторы выявили, что у пациентов с аномалиями *MYC/8q24* по сравнению с группой без изменений *MYC/8q24* была выше медиана лейкоцитоза, уровня β -2 микроглобулина, Ki-67, большее количество пациентов относилось к группам промежуточного и высокого риска по шкале MIPI. Также такие пациенты характеризовались высокой нестабильностью генома за счет наличия вторичных цитогенетических аберраций (36,0% – делеция 13q, 18% – делеция *ATM*, 34,0% – делеция *TP53*). Мультивариативный анализ выявил, что аномалии гена *MYC/8q24* являлись независимым неблагоприятным прогностическим фактором, определяющим короткую БПВ (9,0 месяца по сравнению с 48, $p = .000$) и ОВ (12,0 месяца против 94,5, $p = .000$), в то время как изменения гена *BCL2/18q21* не оказывали достоверного влияния на продолжительность как БПВ, так и ОВ. Исследователи установили, что в группе пациентов с аномалиями *MYC/8q24* проведение интенсивной химиотерапии не улучшает показатели выживаемости [17].

Детальное рассмотрение подгруппы пациентов с double-hit МКЛ (22/117 (18,8%)) в нашем исследовании с нарушениями гена *MYC/8q24*, транслокацией *t(11;14)(q13;q32)* выявило высокую частоту встречаемости патологического кариотипа (9/16 (56,3%) пациентов), преимущественно комплексных изменений кариотипа (8/9 (88,9%)) и нарушений гена *TP53/17p13* в 45,5% (10/22) случаев.

Генетическая оценка *MYC*-статуса у пациентов с МКЛ показала неблагоприятное прогностическое влияние изменений *MYC/8q24* на ОВ и клинические характеристики течения опухолевого процесса. Исследование на нашей выборке пациентов

выявило гетерогенность aberrаций *MYC/8q24*, их ассоциацию со снижением ОВ и обнаружило наибольшую тенденцию к негативному влиянию изменений гена *MYC/8q24* на БРВ.

Таким образом, при МКЛ важен комплексный подход к генетической диагностике с применением как СЦИ, так и FISH-исследования. Выявление высокоспецифичных цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров МКЛ является необходимым для постановки диагноза, мониторинга минимальной остаточной болезни и стратификации пациентов на прогностические группы для выбора максимально эффективной терапевтической тактики. Крайне неблагоприятный прогноз обнаруживается у пациентов с КК. Такие пациенты характеризуются низкой выживаемостью и резистентностью к химиотерапии стандартной дозовой интенсивности. Важно отметить, что обнаружение КК возможно только при проведении СЦИ, которое позволяет выявлять количественные и структурные хромосомные нарушения. Флуоресцентная *in situ* гибридизация помогает четко определить наличие или отсутствие специфической последовательности ДНК в интерфазных ядрах или на метафазных хромосомах, в особенности при подозрении на микрохромосомные перестройки (делеций, дупликаций, инверсий, инсерций), выявление которых затруднительно из-за невысокой разрешающей способности СЦИ, при наличии маркерных хромосом или невозможности анализа при отсутствии делящихся клеток [10, 11, 32].

Молекулярно-генетические изменения, которые происходят при МКЛ, могут быть интегрированы с морфологической и клинической картиной в патогенетическую модель, которая сможет создать основу для более точной оценки опухолевого клона и разработки новых терапевтических подходов [4].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании особое внимание уделено оценке цитогенетической и молекулярно-генетической картины у пациентов с мантийноклеточной лимфомой и определению влияния обнаруженных aberrаций на общую и безрецидивную выживаемость пациентов. Наиболее прогностически неблагоприятными генетическими маркерами, влияющими на общую выживаемость, оказались комплексные изменения кариотипа, aberrации хромосомы 17 и локуса гена *MYC/8q24*, которые отягощали течение опухолевого процесса. Детальный анализ aberrаций 17-й хромосомы определил значимость делеции *TP53/17p13* и изохромосомы 17. Кроме того, прогностически значимыми предикторами неблагоприятного прогноза у наших пациентов при оценке общей выживаемости являлись Ki-67 и общее состояние пациента, соответствующее 2 и 3 баллам по шкале ECOG.

Анализ безрецидивной выживаемости показал значимость aberrаций 17-й хромосомы, комплексных изменений кариотипа, корреляцию ЛДГ в сыворотке крови.

По результатам многопараметрического регрессионного анализа выявлено, что ключевое негативное влияние на ОВ пациентов с МКЛ независимо от других параметров оказывали aberrации гена *MYC/8q24*. Оценка БРВ также обнаружила наибольшую тенденцию к негативному влиянию изменений гена *MYC/8q24*.

Включение в алгоритм генетической диагностики МКЛ комбинации цито- и молекулярно-генетических исследований позволило выявить подгруппу пациентов с МКЛ высокого риска, double-hit МКЛ, у которых обнаруживалось сочетание



прогностически неблагоприятной аберрации гена *MYC/8q24* с транслокацией *t(11;14)(q13;q32)*, а также в большинстве случаев определялись комплексные структурные и числовые изменения кариотипа, включающие аберрации гена *TP53/17p13*.

Следовательно, хромосомный и молекулярно-генетический анализ опухолевого клона при лимфоме из клеток мантии является неотъемлемой частью дифференциальной диагностики у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, применение которого поможет стратифицировать пациентов на группы риска и позволит внедрить более эффективные и специфические методы лечения с применением современных технологий, которые откроют новые перспективы в преодолении резистентности этого агрессивного заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dreyling M. European Mantle Cell Lymphoma Network. Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;191–8. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.191
2. McCall RK, Pang CS, Pettenati MJ. Non-nodal CD5-negative mantle cell lymphoma with secondary TP53 deletion. *Case Rep Hematol*. 2020;18:9185432. doi:10.1155/2020/9185432
3. Luis Vellozo, Inmaculada Ribera-Cortada, Elias Campo. Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. *Annals of Lymphoma*. 2019;3(0). doi: 10.21037/aol.2019.03.01
4. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):750–62. doi: 10.1038/nrc2230
5. Tiemo Katzenberger, Celine Petzoldt, Sylvia Höller, et al. The Ki67 proliferation index is a quantitative indicator of clinical risk in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006;107(8):3407. doi: 10.1182/blood-2005-10-4079
6. Greenwell IB, Staton AD, Lee MJ, et al. Complex karyotype in patients with mantle cell lymphoma predicts inferior survival and poor response to intensive induction therapy. *Cancer*. 2018;124(11):2306–2315. doi: 10.1002/cncr.31328
7. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;142(2):149–65. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07124.x
8. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): A phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(3):319–331. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8.
9. Wang, M.L., Jurczak, W., Jerkeman, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 386(26):2482–2494. doi:10.1056/NEJMoa2201817
10. Cohen JB, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Complex karyotype is associated with aggressive disease and shortened progression-free survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(5):278–285.e1. doi: 10.1016/j.clml.2014.12.012
11. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S., Chechetkin A.V. et al. *Modern methods of diagnostics and treatment of non-Hodgkin's lymphomas*. Guidelines. St. Petersburg; 2015. 83 p. (in Russian)
12. Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011;117(1):26–38. doi: 10.1182/blood-2010-04-189977
13. Vogt N, Dai B, Erdmann T, et al. The molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1530–1537. doi: 10.1080/10428194.2016.1248965
14. Wang L, Tang G, Medeiros LJ, et al. MYC rearrangement but not extra MYC copies is an independent prognostic factor in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(5):1381–1389. doi: 10.3324/haematol.2019.243071
15. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106(13):4315–21. doi: 10.1182/blood-2005-04-1753
16. Hsi E, D, Jung S-H, Lai R, et al. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leukemia & Lymphoma*. 2008;49(11), 2081–2090. doi:10.1080/10428190802419640
17. Yi S, Zou D, Li C, et al. High incidence of MYC and BCL2 abnormalities in mantle cell lymphoma, although only MYC abnormality predicts poor survival. *Oncotarget*. 2015;6(39):42362–71. doi: 10.18632/oncotarget.5705
18. Lovéc H, Grzeschiczek A, Kowalski MB, et al. Cyclin D1/bcl-1 cooperates with myc genes in the generation of B-cell lymphoma in transgenic mice. *EMBO J*. 1994;13:3487–3495.
19. Bodrug SE, Warner BJ, Bath ML, et al. Cyclin D1 transgene impedes lymphocyte maturation and collaborates in lymphomagenesis with the myc gene. *EMBO J*. 1994;13:2124–2130.
20. Nabrinsky E, Danilov AV, Koller PB. High-Risk Mantle Cell Lymphoma in the Era of Novel Agents. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(1):8–18. doi: 10.1007/s11899-021-00605-9
21. Tumen GS. Mantle Cell Lymphoma: history, current principles of diagnosis, and treatment (literature review). *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2020;13(4):366–81. (in Russian)
22. Espinet B, Salaverria I, Bea S, et al. Incidence and prognostic impact of secondary cytogenetic aberrations in a series of 145 patients with mantle cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(5):439–51. doi: 10.1002/gcc.20754
23. Zhou J, Hu L, Zuo M, et al. An uncommon case of double-hit mantle cell lymphoma that demonstrates a transformation process. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(1):49–57. doi: 10.1093/ajcp/aqz133. PMID: 31433838

24. ISCN. *An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S, editors. 2020.
25. Salaverria I, Zettl A, Bea S, et al. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J Clin Oncol*. 2007;25:1216–22.
26. Katzenberger T, Kienle D, Stilgenbauer S, et al. Delineation of distinct tumour profiles in mantle cell lymphoma by detailed cytogenetic, interphase genetic and morphological analysis. *British Journal of Haematology*. 2008;142(4):538–550. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07199.x
27. Malarikova D, Berkova A, Obr A, et al. Concurrent TP53 and CDKN2A gene aberrations in newly diagnosed mantle cell lymphoma correlate with chemoresistance and call for innovative upfront therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2120. doi:10.3390/cancers12082120
28. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:604–11.
29. Sarkozy C, Terré C, Jardin F, et al. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2014;53(1):106–116. doi:10.1002/gcc.22123
30. Obuhova T.N., Baryah E.A., Alimova G.A., et al. Diagnosis of Double-hit lymphomas. *Vestnik gematologii*. 2013;(2). (in Russian)
31. Setoodeh R, Schwartz S, Papenhausen P, et al. Double-hit mantle cell lymphoma with MYC gene rearrangement or amplification: a report of four cases and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(2):155–67.
32. Ol'shanskaya Y.V., Domracheva E.V. Chromosomal rearrangements in acute leukemia. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 112 p. (in Russian)