

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>



ЛИМФОМЫ КЛЕТОК МАНТИЙНОЙ ЗОНЫ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Э.И. Канкумашева, Ч.Х. Валиахметова

Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, 450054, Уфа, пр-т Октября, 73/1

Контакты: Канкумашева Эльза Ильдаровна, тел.: +7 (987) 057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru

Канкумашева Эльза Ильдаровна — врач-онколог, тел.: 8-987-057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru, orcid.org/0000-0001-8323-3181
Валиахметова Чулпан Хусаиновна — к.м.н., врач-онколог, зав. онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии

Введение. Лимфома клеток мантийной зоны — редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы. По статистике из 100 000 человек заболевает 2–3, что составляет примерно 6 % от общего количества больных неходжкинскими лимфомами. Известно, что различные молекулярно-генетические характеристики пациентов с лимфомой мантийной зоны могут обеспечить персонализированный подход при определении прогноза болезни и тактики лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 45 пациентов с лимфомой зоны мантии, наблюдавшихся в ГАУЗ РКОД Минздрава в период с 2015 г. по настоящее время. При анализе учитывались данные клинико-лабораторного обследования, позитронно-эмиссионная томография, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата опухоли и костного мозга. Проанализированы эпидемиологические данные, клинические характеристики пациентов, терапевтические подходы, непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Результаты и обсуждение. Установлено, что наиболее часто в патологический процесс вовлекается костный мозг (44 %) и селезенка (41 %). Распределение МРП: высокий у 14 (30 %), средний у 20 (45 %), низкий у 11 (25 %). Ki67 в 4 случаях менее 30 %, в остальных более 30 %. Пациентам с 2015 по 2017 г. в первой линии проводилась химиотерапия в режиме R-CHOP с последующей поддержкой ритуксимабом. Средняя БПВ составила 20 месяцев, 8 (17 %) пациентов в статусе длительной ремиссии (с 2015 г.). С 2017 г. в первой линии терапии начали применяться режимы R-BAC (схема с высокодозным цитарабином для кандидатов на ТСК) и R-B (для пожилых и коморбидных). С 2018 г. 8 пациентам проведена аутоТСК (в 1-м позднем рецидиве) как этап консолидации лечения. На данный момент обследование на del17p и мутацию TP53 проведено 13 пациентам в федеральных центрах.

Заключение. Продемонстрирована необходимость и варианты терапии в зависимости от результатов молекулярно-генетического анализа лимфомы клеток мантийной зоны.

Ключевые слова: лимфома клеток мантийной зоны, неходжкинская лимфома, иммуногистохимия, циклин d1, генетическая транслокация, флуоресцентная *in situ* гибридизация, цитарабин, бортезомиб

Для цитирования: Канкумашева Э.И., Валиахметова Ч.Х. Лимфомы клеток мантийной зоны. Новые возможности диагностики и лечения (эпидемиологическое исследование). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):261–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>

MANTLE ZONE CELL LYMPHOMAS. NEW OPPORTUNITIES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT (EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH)

Kankumasheva Elza Ildarovna — Oncologist, tel.: 8-987-057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru, orcid.org/0000-0001-8323-3181
Valiakhmetova Chulpan Khusaenovna — Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Head of the Oncology Department of Antineoplastic Drug Therapy

Elza I. Kankumasheva, Chulpan Kh. Valiakhmetova

Republican Clinical Oncology Center, 73/1 Oktyabrya ave., Ufa, 450054, Russian Federation

Contacts: Kankumasheva Elza Ildarovna, tel.: +7 (987) 057-74-90, e-mail: elsa-2011@mail.ru

Introduction. Mantle cell lymphoma is a rare type of B-cell non-Hodgkin lymphoma. According to statistics the incidence of this disorder amounts to 2-3 per 100,000 people; this is about 6% of all non-Hodgkin lymphomas. It has been established that various molecular genetic characteristics of mantle cell lymphoma patients may present opportunities for a patient-specific approach to the disease prognosis and treatment strategy.

Materials and methods. The paper presents a retrospective analysis of 45 mantle cell lymphoma patients treated at the GAUZ RKOD of the Ministry of Healthcare from 2015 until now. The data used in the analysis included clinical examination, lab panels, PET CT, tumour and bone marrow biopsy specimen cytology, histology and immunohistochemistry. We analysed the epidemiological data, the patients' clinical presentation characteristics, treatment approaches, immediate and long-term outcomes.

Results and discussion. We have established that the pathological process most frequently involves bone marrow (44 %) and spleen (41 %). The MIPI scores distribution was as follows: high in 14 (30 %), medium in 20 (45 %), low in 11 (41 %). Ki67 was recorded at under 30 % in four cases, in others it amounted to over 30 %. In 2015–2017 patients were treated with the R-CHOP protocol with the following support with rituximab. PFS averaged at 20 months, 8 (17 %) of patients remain in lasting remission (since 2015). In 2017 the R-BAC (high dose cytarabine for SCT candidates) and R-B (for the elderly and comorbid patients) became protocols of first line. Since 2018 eight patients have undergone auto-SCT (at the first late recurrence) as a treatment consolidation stage. As of now 13 patients have been examined in federal centres for del17p and the TP53 mutation.

Conclusion. We have demonstrated the need for and the option of treatment depending on the results of molecular genetic testing of mantle cell lymphomas.

Keywords: mantle cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, immunohistochemistry, cyclin D1, genetic translocation, fluorescence *in situ* hybridization, cytarabine, bortezomib

For citation: Kankumasheva E.I., Valiakhmetova Ch.Kh. Mantle Zone Cell Lymphomas. New Opportunities for Diagnosis and Treatment (Epidemiological Research). *Creative surgery and oncology*. 2019;9(4):261–265. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-261-265>

Введение

Лимфома клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) — это редко встречающийся вариант В-клеточной неходжкинской лимфомы. По статистике из 100 000 человек заболевает 2–3, что составляет примерно 6 % от общего количества больных неходжкинскими лимфомами. Среди впервые выявленных случаев соотношение между мужчинами и женщинами составляет 4:1, а медиана возраста — 65 лет. В Западной Европе, Скандинавии и США частота ЛКМЗ варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения, у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 000 [1, 2]. Таким образом, различные молекулярно-генетические характеристики у пациентов с лимфомой мантийной зоны могут обеспечить персонализированный подход при определении прогноза болезни и тактики лечения. В этой связи основной целью данного исследования является анализ эпидемиологической ситуации в Республике Башкортостан, диагностических и терапевтических подходов у пациентов с лимфомой зоны мантии в период от 2015 г. по настоящее время с оценкой возможностей внедрения новых методов диагностики и лечения ЛКМЗ.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 45 пациентов с лимфомой зоны мантии, наблюдавшихся в ГАУЗ РКОД Минздрава в период с 2015 г. по настоящее время. При анализе учитывались данные клинико-лабораторного обследования (100 % обследованных), позитронно-эмиссионная томография (100 % обследованных), цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптата опухоли и костного мозга (100 %). Проанализированы эпидемиологические данные: распределение по полу, возрасту и местности проживания. Проанализированы клинические характеристики пациентов: зоны поражения, распространенность, лабораторные показатели, иммуногистохимические особенности. Проанализированы терапевтические подходы (режимы химиотерапии, использованные в дебюте заболевания и в рецидивах), непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Результаты и обсуждение

В основном ЛКМЗ является агрессивно протекающей лимфомой, при которой поражаются лимфатические узлы, кольцо Вальдейера, селезенка, костный мозг, печень, желудочно-кишечный тракт, орбита и другие экстра nodальные органы. Лишь в 10 % случаев ЛКМЗ обладает индолентным течением.

Предикторами агрессивного течения являются продвинутая стадия, В-симптомы, поражение костного мозга, наличие мутаций в генах, кодирующих синтез тяжелых цепей Ig, спленомегалия, умеренный лейкоцитоз, высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение β_2 -микроглобулина, высокий индекс пролиферации Ki67, ядерная экспрессия SOX11 и мутации TP53, NOTCH ½, перестройки гена c-MYC [3, 4].

Из года в год лимфома клеток мантийной зоны привлекает к себе пристальное внимание, что связано с осо-

бенностью патогенеза и, как следствие, диагностики и лечения.

С целью диагностики и адекватного стадирования ЛКМЗ используются практически все методы инструментального исследования. Наряду с ПЭТ/КТ крайне важны методы эндоскопического исследования: фиброларингоскопия, фибробронхоскопия, фиброгастро-дуоденоскопия, фиброколоноскопия, т.к. при ЛКМЗ поражаются любые органы и системы. Морфологическая верификация возможна благодаря иммуногистохимическому и молекулярно-генетическому методам.

Современные исследования показали, что ЛКМЗ характеризуется гиперэкспрессией ядерного белка циклин D1 и хромосомной транслокацией t(11;14)(q13;q32). Имеет 6 морфологических вариантов: моноцитоподобный, с плазмочитарной дифференцировкой, пролимфоцитоидный, классический, мелкоклеточный, бластоидный (плеоморфный).

Таким образом, основным моментом в патогенезе ЛКМЗ считается транслокация t(11; 14)(q13; q32). Оптимальным способом определения t(11; 14)(q13; q32) является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH): частота выявления транслокации этим методом при ЛКМЗ достигает 99 %. В результате мутаций гена CCND1, находящегося в 13-м локусе длинного плеча 11-й хромосомы, происходит гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1. Установление факта избыточной экспрессии циклина D1 является одним из основных молекулярных и иммунологических маркеров ЛКМЗ [3, 5–7].

Нейрональный фактор транскрипции SOX11 напрямую регулирует несколько онкогенных путей, включая пролиферацию, контроль клеточного цикла и апоптоз, дифференцировку В-клеток, ангиогенез, и микроокружение опухоли. В зависимости от экспрессии SOX11 выделяют 2 варианта ЛКМЗ: SOX11 позитивный, характеризующийся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, и SOX11 негативный, для которого характерна стабильность генома, индолентное течение и более благоприятный исход [4, 8–10].

Пролиферативный индекс Ki-67 может быть сопряжен со степенью клинической агрессивности ЛКМЗ, т. е. низкий пролиферативный индекс обычно соответствует более благоприятному клиническому течению, в то время как высокий пролиферативный индекс сопряжен с меньшей продолжительностью выживания после установления диагноза [1].

ЛКМЗ характеризуется нестабильностью кариотипа и значительным количеством вторичных хромосомных aberrаций. В последнее время описано большое количество случаев ЛКМЗ, сопровождающихся наличием однородительских дисомий, способствующих инактивации генов-супрессоров опухоли. Например, одна из наиболее часто обнаруживаемых однородительских дисомий включает участок короткого плеча 17-й хромосомы и способствует инактивации гена TP53, кодирующий белок 53, транскрипционного фактора, регулятора клеточного цикла. P53 выполняет функцию супрессора, соответственно ген TP53 является антионкогеном. Известно,

что пациенты с данной мутацией относятся к группе с крайне неблагоприятным прогнозом с медианой общей выживаемости (ОВ) не более 1,5 года даже после проведения высокодозной химиотерапии [3, 5, 7, 11–13].

В связи с такими молекулярно-генетическими особенностями современные подходы к лечению ЛКМЗ меняются. И описанные выше факторы необходимо учитывать при выборе терапии. Так, если в предыдущие десятилетия стандартом лечения считался режим R-CHOP, то основными тенденциями в терапии ЛКМЗ за последнее десятилетие являются: интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина для пациентов моложе 60 лет; проведение аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии у пациентов моложе 60–65 лет; применение комбинаций средних доз цитарабина с бендамустином, платиносодержащими препаратами, бортезомибом; а также добавление бортезомиба к CHOP-подобным режимам для пациентов старше 60–65 лет; а пациентам, у которых выявлена делеция короткого плеча хромосомы 17 или мутации TP53, применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона — ибрутиниба [6, 12–16].

По результатам нашего анализа установлено, что пациенты с лимфомой зоны мантии в Республике Башкортостан составляют около 7 % от общего числа пациентов с неходжкинскими лимфомами, что практически сопоставимо с данными по России и с мировыми данными, где на долю лимфомы зоны мантии приходится 6–7 % от общего числа всех неходжкинских лимфом [1]. Увеличения заболеваемости в зависимости от пола не выявлено, т. е. количество женщин и мужчин в исследуемой группе было одинаково, что, в свою очередь, отличается от данных мировой статистики, где описывают, что болеют преимущественно мужчины и отношение М:Ж — (2–4):1. Медиана возраста пациентов с ЛКМЗ в исследуемой группе составила 64 года, что сопоставимо с данными литературы (рис. 1) [1]. Около 40 % пациентов на момент постановки диагноза имели распространенные стадии, что объясняется агрессивным течением ЛКМЗ.

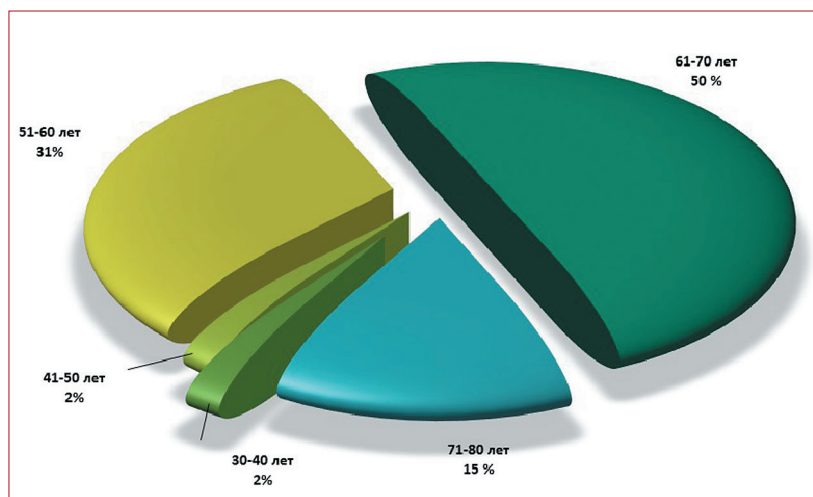


Рисунок 1. Распределение ЛКМЗ по возрасту в Республике Башкортостан
Figure 1. MCL patients by age, Republic of Bashkortostan

Среди проанализированных случаев жители городской местности составили большую часть (65 % против 35 %). При изучении частоты вовлечения в патологический процесс органов и систем установлено: поражение костного мозга — у 20 (44 %), селезенки — у 18 (41 %), костей — у 4 (9 %), легких — у 3 пациентов (6 %) (рис. 2). Распределение МРП: высокий у 14 (30 %), средний у 20 (45 %), низкий у 11 (25 %). Ki67 в 4 случаях менее 30 %, в остальных более 30 %.

Ретроспективный анализ показал, что пациентам с 2015 по 2017 г. в большинстве случаев в первой линии проводилась химиотерапия в режиме R-CHOP с последующей поддержкой ритуксимабом до 2 лет. Средняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) составила 20 месяцев, 8 (17 %) пациентов в статусе длительной ремиссии (с 2015 г.). С 2017 г. в первой линии терапии ЛКЗМ начали применяться режимы R-BAC (схема с высокодозным цитарабином для кандидатов на ТСК) и R-B (для пожилых и коморбидных). С 2018 г. 8 пациентам проведена аутоТСК (в 1-м позднем рецидиве) как этап консолидации лечения. На данный момент обследование на del17p и мутацию TP53 проведено 13 пациентам с ЛКМЗ в федеральных центрах. С ноября 2019 года, впервые в Республике Башкортостан, 2 пациентам с ЛКМЗ начали терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона — ибрутинибом.

Заключение

За последние годы во всем мире значительно поменялись подходы к терапии пациентов с лимфомой зоны мантии. Наряду с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями опухолевых тканей в практику все больше внедряется метод молекулярно-генетического исследования, что дает больше возможностей в выборе тактики лечения пациентов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

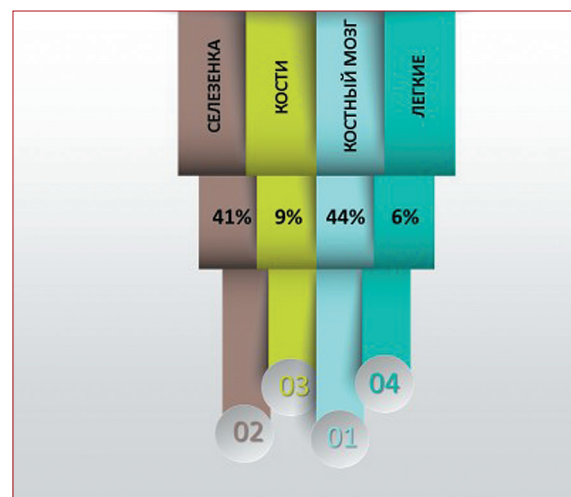


Рисунок 2. Частота поражения органов и систем при ЛКМЗ в РБ
Figure 2. Incidence of lesions in organs and systems in patients with MCL in RB

Список литературы

- 1 Поддубная И.В., Савченко В.Г. (ред.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.; 2018.
- 2 Поддубная И.В., Савченко В.Г. (ред.) Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1. М.; 2018.
- 3 Лимфомы из клеток мантии у взрослых: Клинические рекомендации. М.; 2018.
- 4 Bernstein S.H., Epner E., Unger J.M., Leblanc M., Cebula E., Burack R., et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1587–93. DOI: 10.1093/annonc/mdt070
- 5 Hilal T., Wang Z., Almader-Douglas D., Rosenthal A., Reeder C.B., Jain T. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220–6. DOI: 10.1002/ajh.25226
- 6 Lokvenc M., Kalinova M., Forsterova K., Klener P., Trneny M., Fronkova E., et al. Cyclin D1 mRNA as a molecular marker for minimal residual disease monitoring in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(3):467–74. DOI: 10.1007/s00277-017-3210-8
- 7 Dreyling M., Campo E., Hermine O., Jerkeman M., Le Gouill S., Rule S., et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 4):62–71. DOI: 10.1093/annonc/mdx223
- 8 Rule S., Dreyling M., Goy A., Hess G., Auer R., Kahl B., et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430–8. DOI: 10.1111/bjh.14870
- 9 Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Дубровин Е.И., Нестерова Е.С., Капланов К.Д., Володичева Е.М., и др. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):41–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000322
- 10 Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
- 11 Romaguera J.E., McLaughlin P.W. Mantle cell lymphoma. In: Lichtman M.A., Kipps T.J., Seligsohn U., et al. (eds) *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill; 2014.
- 12 Dabaja B.S., Zelenetz A.D., Ng A.K., Tsang R.W., Qi S., Allen P.K., et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol.* 2017;28(9):2185–90. DOI: 10.1093/annonc/mdx334
- 13 Wang Y., Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(2):233–43. DOI: 10.1586/17474086.2014.889561
- 14 Ruan J., Martin P., Christos P., Cerchiatti L., Tam W., Shah B., et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(19):2016–25. DOI: 10.1182/blood-2018-07-859769
- 15 Malcikova J., Pavlova S., Kozubik K.S., Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat.* 2014;35(6):663–71. DOI: 10.1002/humu.22508
- 16 Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. *Гематология и трансфузиология.* 2011;(1):34–7.

References

- 1 Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.). Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 2 Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.). Diagnostic algorithms and protocols for treatment of diseases of the blood system. Vol. 1. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 3 Mantle cell lymphoma in adults. Clinical practice guidelines. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 4 Bernstein S.H., Epner E., Unger J.M., Leblanc M., Cebula E., Burack R., et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1587–93. DOI: 10.1093/annonc/mdt070
- 5 Hilal T., Wang Z., Almader-Douglas D., Rosenthal A., Reeder C.B., Jain T. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220–6. DOI: 10.1002/ajh.25226
- 6 Lokvenc M., Kalinova M., Forsterova K., Klener P., Trneny M., Fronkova E., et al. Cyclin D1 mRNA as a molecular marker for minimal residual disease monitoring in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(3):467–74. DOI: 10.1007/s00277-017-3210-8
- 7 Dreyling M., Campo E., Hermine O., Jerkeman M., Le Gouill S., Rule S., et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 4):62–71. DOI: 10.1093/annonc/mdx223
- 8 Rule S., Dreyling M., Goy A., Hess G., Auer R., Kahl B., et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430–8. DOI: 10.1111/bjh.14870
- 9 Vorobyev V.I., Gemdzian E.G., Dubrovin E.I., Nesterova E.S., Kaplanov K.D., Volodicheva E.M., et al. Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma. *Therapeutic Archive.* 2019;91(7):41–51 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000322
- 10 Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
- 11 Romaguera J.E., McLaughlin P.W. Mantle cell lymphoma. In: Lichtman M.A., Kipps T.J., Seligsohn U., et al. (eds) *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill; 2014.
- 12 Dabaja B.S., Zelenetz A.D., Ng A.K., Tsang R.W., Qi S., Allen P.K., et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol.* 2017;28(9):2185–90. DOI: 10.1093/annonc/mdx334
- 13 Wang Y., Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(2):233–43. DOI: 10.1586/17474086.2014.889561
- 14 Ruan J., Martin P., Christos P., Cerchiatti L., Tam W., Shah B., et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(19):2016–25. DOI: 10.1182/blood-2018-07-859769
- 15 Malcikova J., Pavlova S., Kozubik K.S., Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat.* 2014;35(6):663–71. DOI: 10.1002/humu.22508
- 16 Vorobyov V.I., Lorie Yu.Yu., Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M. Potentialities of therapy for the mantle cell lymphoma relapses and resistant forms. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2011;(1):34–7 (In Russ.).