Клиническая онкогематология. 2025;18(3):227–32

Clinical oncohematology. 2025;18(3):227–32

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-227-232

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-227-232

Прогностическое значение мутаций в гене *TP53* у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами

Л.Г. Горенкова*, *Б.В. Бидерман*, *А.К. Смольянинова*, *Е.Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первичные кожные лимфомы объединяют гетерогенную группу опухолевых заболеваний с уникальными клиническими, иммуноморфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками. При Т-клеточных лимфомах кожи (ТКЛК) прогноз заболевания зависит в первую очередь от варианта опухоли. Так, при ранних стадиях грибовидного микоза медиана общей выживаемости составляет 12 лет, а при синдроме Сезари она не превышает 12 мес. В общем арсенале известных прогностических факторов роль нарушений в гене *TP53* при кожных лимфомах остается малоизученной.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту и прогностическое значение мутаций в гене *TP53* при различных вариантах первичной ТКЛК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование включено 20 пациентов с подтвержденным диагнозом грибовидного микоза (n = 16) и синдрома Сезари (n = 4). Работа выполнена в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Мутации в гене *TP53* анализировали методом секвенирования нового поколения с амплификацией экзонов 4–10. Биоинформатический анализ выполнялся с использованием стандартных инструментов. Для выявления делеции 17p13 применяли метод FISH.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мутации в гене *TP53* выявлены у 2 (10 %) из 20 пациентов, оба случая зарегистрированы при синдроме Сезари (2/4). При грибовидном микозе мутации в гене *TP53* не обнаружены. У пациентов с синдромом Сезари, независимо от наличия или отсутствия мутаций в гене *TP53,* отмечалось агрессивное течение заболевания (летальный исход зафиксирован у 3 больных,

The Prognostic Value of *TP53* Gene Mutations in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphomas

L.G. Gorenkova*, *B.V. Biderman*, *A.K. Smolianinova*, *E.E. Zvonkov

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

BACKGROUND. Primary cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of neoplastic diseases with unique clinical, immunomorphological, and molecular genetic features. The prognosis of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) depends primarily on the tumor variant. For instance, at the early stages of mycosis fungoides the median overall survival is 12 years, whereas in Sezary syndrome it does not exceed 12 months. Within the well-known range of prognostic factors, the role of *TP53* gene abnormalities in cutaneous lymphomas remains underresearched.

AIM. To assess the incidence and prognostic value of *TP53* gene mutations in different CTCL variants.

MATERIALS & METHODS. The present study enrolled 20 patients with confirmed mycosis fungoides (n = 16) and Sezary syndrome (n = 4). The study was carried out at the molecular biology laboratory of the National Research Center for Hematology. *TP53* gene mutations were analyzed by next-generation sequencing with amplification of exons 4–10. Bioinformatic analysis was performed using the standard tools. The 17p13 deletion was detected by FISH.

RESULTS. *TP53* gene mutations were identified in 2 (10 %) out of 20 patients, both reported in Sezary syndrome (2/4). In mycosis fungoides patients, no *TP53* mutations were detected. Sezary syndrome patients, whether with or without *TP53* mutations, showed an aggressive course of the disease (death of 3 patients was registered, the fourth one had been still followed-up by the time of the article submission).

четвертый ко времени оформления статьи оставался под наблюдением).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В настоящем исследовании мутации в гене *TP53* выявлены только у пациентов с синдромом Сезари, что подтверждает их возможную связь с наиболее агрессивными вариантами ТКЛК. Однако из-за малого числа наблюдений утверждать, что мутации в гене *TP53* служат независимым фактором неблагоприятного прогноза при первичных кожных лимфомах, не представляется возможным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожные Т-клеточные лимфомы, грибовидный микоз, синдром Сезари, мутации в гене *TP53*, прогноз.

Получено: 18 марта 2025 г.
Принято в печать: 20 июня 2025 г.

Для переписки: Лилия Гамилевна Горенкова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: l.aitova@mail.ru

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Бидерман Б.В., Смольянинова А.К., Звонков Е.Е. Прогностическое значение мутаций в гене TP53 у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами. Клиническая онкогематология. 2025;18(3):227–32. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-227-232.

CONCLUSION. Under the present study, *TP53* gene mutations were identified only in Sezary syndrome patients, which suggests their association with the most aggressive CTCL variants. However, a small number of studied cases is not sufficient to claim that *TP53* gene mutations can be regarded as an independent poor prognostic factor for primary cutaneous lymphomas.

KEYWORDS: cutaneous T-cell lymphomas, mycosis fungoides, Sezary syndrome, *TP53* gene mutations, prognosis.

Received: March 18, 2025
Accepted: June 20, 2025

For correspondence: Liliya Gamilevna Gorenkova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: l.aitova@mail.ru

For citation: Gorenkova L.G., Biderman B.V., Smolianinova A.K., Zvonkov E.E. The Prognostic Value of TP53 Gene Mutations in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphomas. Clinical oncohematology. 2025;18(3):227–32. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-227-232.

ВВЕДЕНИЕ

Кожные лимфомы объединяют гетерогенную группу Т-клеточных (около 80 %) и В-клеточных лимфоидных опухолей. Они отличаются большим многообразием клинических проявлений, имеют разные иммуноморфологическую и молекулярно-патогенетическую характеристики. Лечение и прогноз кожных лимфом различаются в зависимости от конкретной нозологической формы заболевания. Так, при Т-клеточных лимфомах кожи (ТКЛК) существуют как индолентные варианты течения болезни с медианой общей выживаемости 12 лет (ранние стадии грибовидного микоза без трансформации и прогрессирования в поздние стадии), так и агрессивные варианты с медианой общей выживаемости 12 мес. (синдром Сезари, грибовидный микоз с быстрым прогрессированием из ранних стадий в поздние) [1]. Синдром Сезари — редкая нозологическая форма, на долю которой приходится 5,4 % всех случаев кожных лимфом. Болезнь характеризуется эритродермией, лимфаденопатией и лейкемическим составом периферической крови. Медиана общей выживаемости при синдроме Сезари составляет 1–5 лет [2]. К неблагоприятным прогностическим факторам относят пожилой возраст (80 лет) пациента и присутствие крупноклеточной трансформации в опухолевой ткани [3]. К настоящему времени нет четкого понимания механизмов прогрессирования заболевания, одной из возможных причин которого могут быть нарушения в генах-супрессорах опухолевого роста.

Мутации в гене *TP53*, ключевом регуляторе клеточного цикла и апоптоза, выявляются с различной частотой при любых опухолях, в т. ч. и при ТКЛК. Практически при всех вариантах злокачественных новообразований нарушения в гене *TP53* служат маркером неблагоприятного прогноза [4]. В то же время, если при хроническом лимфолейкозе и лимфоме из клеток мантии мутации в гене *TP53* позволяют отнести пациентов к группе высокого риска раннего прогрессирования, то при других лимфоидных опухолях данной проблеме уделяется значительно меньше внимания [5, 6]. Мутации в гене *TP53* при ТКЛК выявляются в 10–30 % случаев и могут быть связаны с прогрессированием и гистологической трансформацией [7, 8]. Чаще всего они обнаруживаются при синдроме Сезари, распространенность которого варьирует в диапазоне 15–43 % [9–11]. Наиболее частыми представляются точечные мутации в области ДНК-связывающего домена, которые приводят к замене аминокислот в белке p53, что влияет на его основную функцию [12]. Тем не менее клиническое значение мутаций в гене *TP53* при кожных лимфомах остается не до конца изученным.

Цель исследования — оценить частоту и прогностическое значение мутаций в гене *TP53* при различных вариантах первичных ТКЛК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Биологический материал (биоптат кожных образований) получен от пациентов, которые были включены в Российское исследование по оценке эффективности терапии различных вариантов кожных лимфом (RuSLyG) [13]. Из 303 больных было отобрано 20

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи, включенных в настоящее исследование (*n* = 20)

Группа	Пол	Возраст, лет	Клиническое течение	Продолжительность жизни, мес.	Продолжительность жизни без ПЗ, мес.
Синдром Сезари (*n* = 4)	Мужчины	57, 71, 54, 48	Агрессивное	32, 49, 20, 13+*	6, 2, 8, 6
Ранние стадии ГМ (*n* = 3)	Женщины	74, 53, 73	Индолентное	12+, 15+, 81+	12, 15, 13
Поздние стадии ГМ (*n* = 2)	Мужчины	49, 46	Индолентное/ агрессивное	30+, 14+	12, 3
Прогрессирование из ранних стадий в поздние (*n* = 6)	Мужчины — 2	65, 52	Агрессивное	84+, 45	20, 1
	Женщины — 4	56, 65, 51, 54		113+, 20+, 41, 20	48, 3, 3, 3
Трансформация ГМ (*n* = 5)	Мужчины — 4	72, 51, 62, 30	Агрессивное	42, 36+, 36+, 41	12, 3, 1, 3
	Женщины — 1	64		53	14

ГМ — грибовидный микоз; ПЗ — прогрессирование заболевания.
* «+» означает, что пациент оставался под наблюдением ко времени оформления статьи.

по принципу наличия достаточного материала удовлетворительного качества для дальнейшего анализа. Диагноз кожной лимфомы верифицирован на основании клинической картины, анамнеза заболевания, иммуноморфологического и молекулярно-генетического исследований биоптатов кожи (Т-клеточная клональность). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от варианта ТКЛК: 1-я группа (*n* = 16) — грибовидный микоз (включены больные с ранними, поздними стадиями, а также с ранним прогрессированием и трансформацией); 2-я группа (*n* = 4) — синдром Сезари. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Мутации в гене *TP53* определялись у всех 20 пациентов. ДНК для исследований выделяли из биоптатов опухоли или срезов парафиновых блоков как описано ранее [14]. Экзоны 4–10 гена *TP53* амплифицировали в 5 ПЦР-реакциях. Для создания библиотек высокопроизводительного секвенирования использовали наборы Nextera XT DNA Library Preparation Kit и Nextera XT Index v2 (Illumina, США). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США), биоинформатический анализ осуществляли с помощью открытого программного обеспечения Trimmomatic [15], BWA [16], SAMtools [17], Vardict [18] и Annovar [19]. Вероятную патогенность полученных вариантов анализировали с помощью онлайн-баз данных Franklin by Genoox [20] и Seshat [21].

У 3 больных проводилось дополнительное FISH-исследование (флюоресцентная гибридизация *in situ*) с целью выявить del(17p13) в соответствии со стандартными протоколами. Для анализа препаратов использовали флюоресцентный микроскоп Zeiss Axioscope (Zeiss, Германия), данные документировали с помощью системы визуализации ISIS (Metasystems, Германия). В каждом препарате анализировали по 200 интерфазных ядер с хорошим качеством сигналов. Стандартное цитогенетическое исследование не выполнялось ввиду низкой митотической активности опухолевых клеток при кожных лимфомах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мутации в гене *TP53* выявлены у 2 (10 %) пациентов с синдромом Сезари. Следует отметить, что у 1 больного наблюдалась мутация неясного клинического значения, у второго — мутация была редкой и данные о ее значении противоречивы (табл. 2). У пациентов

Таблица 2. Характеристика мутаций в гене *TP53* у 2 пациентов с синдромом Сезари

Пациент №	Экзон	кДНК	Белок	Аллельная нагрузка	Клиническое значение
1	10	c.C1040T	p.A347V	17 %	Противоречивое (редкий вариант)
2	9	c.T982C	p.F328L	18 %	Неясное

с разными стадиями и вариантами грибовидного микоза мутации в гене *TP53* не определялись.

Ниже представлены клинические наблюдения пациентов с синдромом Сезари и наличием мутаций в гене *TP53.*

Мужчина, 67 лет. Острое начало заболевания со следующими клиническими проявлениями: эритродермия, отечность лица из-за выраженной инфильтрации кожных покровов (рис. 1), периферическая лимфаденопатия (конгломераты увеличенных лимфатических узлов), наличие В-симптомов, гиперлейкоцитоз за счет абсолютного лимфоцитоза (18,99 × 10^9/л). До окончательной верификации диагноза пациенту проведен курс системной химиотерапии по программе CHOEP с кратковременным улучшением в виде регрессии лихорадки и уменьшения отечности лица. Однако через 5 дней отмечен возврат симптомов интоксикации. Далее проводилась иммунотерапия с применением препаратов интерферона α2b в сочетании с метотрексатом и гемцитабином. Полный клинико-лабораторный ответ не достигнут. В дальнейшем у пациента развилась общемозговая симптоматика неуточненной этиологии (проводился дифференциальный диагноз между специфическим поражением ткани головного мозга, воспалительными изменениями и метаболическими нарушениями), которая привела к внезапному летальному исходу через 14 мес. от начала заболевания.

Мужчина, 51 год. В дебюте заболевания: покраснение кожи лица, выраженный зуд, увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов (внутригрудные, подвздошные до 3–4 см в диаметре), лейкоцитоз за счет абсолютного лимфоцитоза (36 × 10^9/л). Терапия включала комбинированное применение интерферона-α и метотрексата в малых дозах с неполным краткосрочным ответом. Далее была назначена таргетная терапия брентуксимаба ведотином в течение 1 года (1,8 мг/кг каждые 3 нед.),

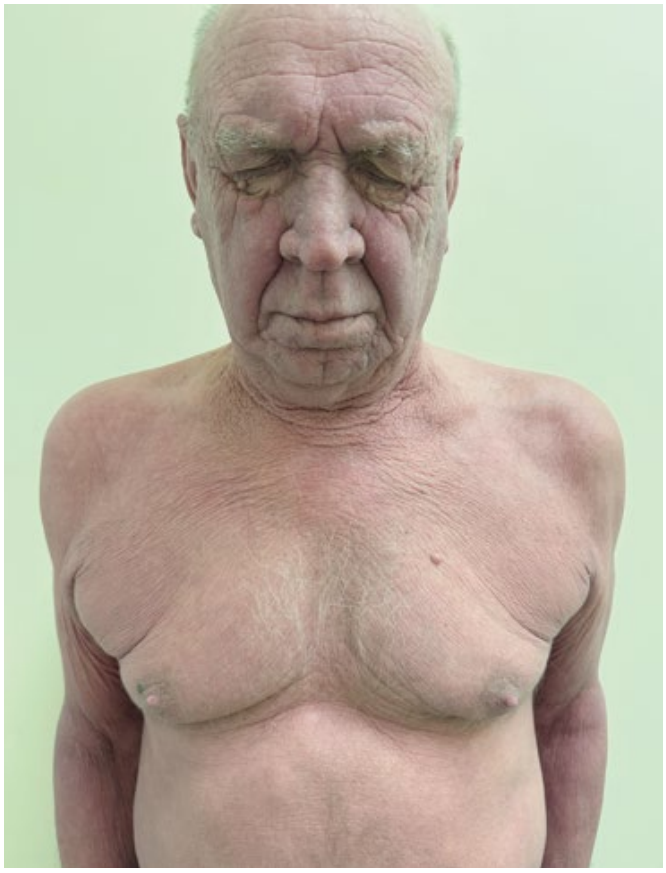

Рис. 1. Внешний вид пациента с синдромом Сезари: инфильтрация кожных покровов лица («львиное лицо»)

Fig. 1. Clinical photograph of a Sezary syndrome patient: cutaneous infiltration of the face (leonine facies)

в результате которой достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. Через 12 мес. развился рецидив заболевания, монотерапия гемцитабином (4 введения) была неэффективной. Дальнейшие режимы терапии «спасения» также не привели к положительному ответу. Смерть пациента наступила от прогрессирования опухоли через 24 мес. от первичной диагностики заболевания.

Клинические данные остальных 2 пациентов с синдромом Сезари без мутаций в гене *TP53* были следующими: 1 больной жив, но заболевание отличается постоянным рецидивирующим течением, требующим смены терапии; второй — умер от прогрессирования опухоли через 30 мес. от начала терапии.

Показатели 5-летней общей и бессобытийной выживаемости в группе пациентов с ТКЛК в целом составили 40 и 33 % соответственно. Следует подчеркнуть, что 7 из 18 больных с грибовидным микозом оставались без признаков прогрессирования заболевания при медиане наблюдения 3,5 года. Наши данные подтверждают крайне агрессивное течение синдрома Сезари независимо от наличия или отсутствия мутаций в гене *TP53.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Различные нарушения в гене *TP53* определяются в более чем половине случаев всех злокачественных опухолей человека. В международной базе данных в настоящее время описано свыше 80 400 мутаций в гене *TP53*, из них выявлено 6870 различных миссенс-, нонсенс- и синонимичных мутаций сайтов сплайсинга и инделей [21].

Изучение прогностического значения мутаций в гене *TP53* при лимфопролиферативных заболеваниях ведется уже не одно десятилетие. Установлена четкая корреляция между обнаружением нарушений в гене *TP53* и ответом на терапию при В-клеточном хроническом лимфолейкозе и лимфоме из клеток мантии [6]. Различные мутации в гене *TP53* при агрессивных В-клеточных лимфомах также ассоциируются с химиорезистентностью и неблагоприятным течением заболевания [22, 23].

При кожных лимфомах опубликовано небольшое число исследований по изучению прогностического значения мутаций в гене *TP53,* однако большинство из них проводилось в общей группе без разделения пациентов в зависимости от варианта заболевания и факторов неблагоприятного прогноза. Во многих исследованиях мутации или делеции в гене *TP53* достоверно чаще обнаруживаются у пациентов с синдромом Сезари, причем как в образцах пораженной кожи, так и в опухолевой популяции клеток периферической крови и/или костного мозга [24]. Так, в работе A. Gros и соавт. мутации и/или делеции *TP53* были выявлены в 83 % случаев синдрома Сезари [25]. При анализе клинических параметров отмечено, что общая и бессобытийная выживаемость пациентов значительно не различались в зависимости от статуса гена *TP53* (p = 0,0038). Авторам принадлежит важное наблюдение, что в группе сравнения (доброкачественные воспалительные дерматозы) делеций/мутаций *TP53* не обнаружено. Учитывая данный факт, рекомендуется использовать этот метод в сложных случаях дифференциальной диагностики между синдромом Сезари и неопухолевыми эритродермиями [25]. Более того, полученные результаты послужили основанием для попытки создания диагностической панели генов с применением FISH-исследования при синдроме Сезари [26].

A.J. Marrogi и соавт. исследовали небольшое число образцов кожи у больных с трансформацией грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому (n = 12). В результате мутации/делеции в гене *TP53* были выявлены в более 60 % случаев. В то же время при анализе образцов кожи из нетрансформированных элементов (пятен/бляшек) нарушения в гене *TP53* не обнаружены [27].

В нашей работе у пациентов с ТКЛК мутации в гене *TP53* выявлены в 10 % случаев (у 2 из 4 пациентов с синдромом Сезари). Показатели 5-летней общей и бессобытийной выживаемости в группе в целом составили 40 и 33 % соответственно. 2 пациента с синдромом Сезари и мутацией в гене *TP53* умерли через 14 и 24 мес. после постановки диагноза. Следует подчеркнуть, что 7 из 18 пациентов с грибовидным микозом без мутаций в гене *TP53* оставались без признаков прогрессирования заболевания при медиане наблюдения 3,5 года.

В работе A. Gros и соавт. отмечено, что пациенты с синдромом Сезари, у которых были выявлены струк-

турные изменения в гене *TP53,* были существенно моложе [25]. У 2 пациентов с синдромом Сезари в нашей работе заболевание протекало агрессивно, с выраженными симптомами интоксикации, однако и в первом, и во втором случае возраст больных превышал 50 лет. Оба пациента получали несколько линий противоопухолевой терапии ввиду прогрессирующего течения заболевания.

По аналогии с другими лимфоидными опухолями кажется очевидным, что инактивация гена-супрессора опухоли *TP53* должна быть напрямую связана с неблагоприятным прогнозом и при кожных лимфомах [28]. Однако при ТКЛК, в т. ч. при синдроме Сезари, в более крупных исследованиях по сравнению с нашим не выявлено четкой корреляции с прогнозом при наличии мутаций в гене *TP53*. Можно предположить, что геномная стабильность опухоли при ТКЛК может зависеть от других генетических событий, таких как амплификация *MYC* или делеция *CDKN2A*, нарушение гена *PTEN*, а также от мутаций рецепторов, отвечающих за миграцию клеток (CCR4), или различных эпигенетических факторов (повышенная экспрессия EZH2 и аберрантное метилирование ДНК в генах, регулирующих апоптоз) [29, 30]. Другими причинами отсутствия значимой корреляции между прогнозом и нарушениями гена *TP53* при ТКЛК могут служить редкость данного заболевания, разнородная ретроспективная выборка пациентов и небольшие группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мутации в гене *TP53* выявлены только у пациентов с синдромом Сезари, что подтверждает их возможную связь с наиболее агрессивными вариантами кожных Т-клеточных лимфом. Однако из-за малого числа наблюдений утверждать, что мутации в гене *TP53* служат независимым фактором неблагоприятного прогноза при первичных кожных лимфомах, не представляется возможным. Необходимы дальнейшие исследования на репрезентативной выборке с бóльшим числом пациентов с первичными кожными лимфомами.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: Л.Г. Горенкова, Е.Е. Звонков.
Сбор и обработка данных: Л.Г. Горенкова, Б.В. Бидерман.
Предоставление материалов исследования: Л.Г. Горенкова.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: Л.Г. Горенкова.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: L.G. Gorenkova, E.E. Zvonkov.
Data collection and processing: L.G. Gorenkova, B.V. Biderman.
Research materials provision: L.G. Gorenkova.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: L.G. Gorenkova.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Л.Г. Горенкова — https://orcid.org/0000-0002-3967-9183

Б.В. Бидерман — https://orcid.org/0000-0002-6253-3334

А.К. Смольянинова — https://orcid.org/0000-0003-0591-2589

Е.Е. Звонков — https//orcid.org/0000-0002-2639-7419

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mourad A, Gniadecki R. Overall Survival in Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Invest Dermatol. 2020;140(2):495–7.e5. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.712.

2. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. J Clin Oncol. 2015;33(32):3766–73. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7142.

3. Bozonnat A, Beylot-Barry M, Dereure O, et al. Real-life efficacy of immunotherapy for Sézary syndrome: a multicenter observational cohort study. EClinicalMedicine. 2024;73:102679. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102679. Erratum in: EClinicalMedicine. 2024;79:102979. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102979.

4. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(1):a001008. doi: 10.1101/cshperspect.a001008.

5. Malcikova J, Pavlova S, Kozubik KS, 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.

6. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Щецова О.О. и др. Долгосрочные результаты терапии больных лимфомой из клеток мантии с мутациями в гене TP53 по протоколу «ЛКМ-2016». Гематология и трансфузиология. 2024;69(2 S1):221–2. [Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Shchetsova O.O., et al. Long-term therapy outcomes in mantle cell lymphoma patients with TP53 gene mutations treated with the regimen "ЛКМ-2016". Gematologiya i transfuziologiya. 2024;69(2 S1):221–2. (In Russ)]

7. Whittaker S. Molecular genetics of cutaneous lymphomas. Ann NY Acad Sci. 2001;941:39–45. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03709.x.

8. Saleh JS, Subtil A, Hristov AC. Primary cutaneous T-cell lymphoma: a review of the most common entities with focus on recent updates. Hum Pathol. 2023;138:76–102. doi: 10.1016/j.humpath.2023.06.001.

9. Chevret E, Merlio J-P. Sezary Syndrome: Translating Genetic Diversity into Personalized Medicine. J Invest Dermatol. 2016;136(7):1319–24. doi: 10.1016/j.jid.2016.04.027.

10. Da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian H, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sezary syndrome. Nat Genet. 2015;47(12):1465–70. doi: 10.1038/ng.3442.

11. Choi J, Goh G, Walradt T, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. Nat Genet. 2015;47(9):1011–9. doi: 10.1038/ng.3356.

12. Chang LW, Patrone CC, Yang W, et al. An Integrated Data Resource for Genomic Analysis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. J Invest Dermatol. 2018;138(12):2681–3. doi: 10.1016/j.jid.2018.06.176.

13. Горенкова Л.Г., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К. и др. Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России. Онкогематология. 2024;19(3):173–84. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184. [Gorenkova L.G., Zvonkov E.E., Mangasarova Ya.K., et al. Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: retrospective analysis of 210 cases in Russia. Oncohematology. 2024;19(3):173–84. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184. (In Russ)]

14. Sidorova JV, Biderman BV, Nikulina EE, Sudarikov AB. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. Exp Dermatol. 2012;21(1):57–60. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.

15. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. Bioinformatics. 2014;30(15):2114–20. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.

16. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. Bioinformatics. 2010;26(5):589–95. doi: 10.1093/bioinformatics/btp698.

17. Li H, Handsaker B, Wysoker A, et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. Bioinformatics. 2009;25(16):2078–9. doi: 10.1093/bioinformatics/btp352.

18. Lai Z, Markovets A, Ahdesmaki M, et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. Nucleic Acids Res. 2016;44(11):e108. doi: 10.1093/nar/gkw227.

19. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603.

20. Franklin by Genoox. The Future of Genomic Medicine. Available from: https://franklin.genoox.com/clinical-db/home (accessed 14.05.2025).

21. Tikkanen T, Leroy B, Fournier JL, et al. Seshat: A Web service for accurate annotation, validation, and analysis of TP53 variants generated by conventional and next-generation sequencing. Hum Mutat. 2018;39(7):925–33. doi: 10.1002/humu.23543.

22. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021;384(9):842–58. doi: 10.1056/NEJMra2027612.

23. Zvonkov E, Koroleva D, Galstyan G,et al. MCL-172 Ibrutinib and Venetoclax Followed by CAR-T Cell Therapy as First-Line Treatment in an Elderly Patient With Mantle Cell Lymphoma With a TP53 Gene Mutation and Hyperleukocytosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(Suppl 1):460. doi: 10.1016/S2152-2650(23)01373-3.

24. Wang L, Ni X, Covington KR, et al. Genomic profiling of Sezary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. Nat Genet. 2015;47(12):1426–34. doi: 10.1038/ng.3444

25. Gros A, Laharanne E, Vergier M, et al. TP53 alterations in primary and secondary Sézary syndrome: A diagnostic tool for the assessment of malignancy in patients with erythroderma. PLoS One. 2017;12(3):e0173171. doi: 10.1371/journal.pone.0173171.

26. Weed J, Gibson J, Lewis J, et al. FISH panel for leukemic CTCL. J Invest Dermatol. 2017;137(3):751–3. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.037.

27. Marrogi AJ, Khan MA, Vonderheid EC, et al. p53 tumor suppressor gene mutations in transformed cutaneous T-cell lymphoma: a study of 12 cases. J Cutan Pathol. 1999;26(8):369–78. doi: 10.1111/j.1600-0560.1999.tb01860.x.

28. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015;526(7574):525–30. doi:10.1038/nature15395.

29. Laharanne E, Chevret E, Idrissi Y, et al. CDKN2A-CDKN2B deletion defines an aggressive subset of cutaneous T-cell lymphoma. Mod Pathol. 2010;23(4):547–58. doi: 10.1038/modpathol.2009.196.

30. Van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R, et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. Blood. 2009;113(1):127–36. doi:10.1182/blood-2008-04-153031.