Клиническая онкогематология. 2026;19(1):59–69

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-59-69

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона в лечении мантийноклеточной лимфомы: обзор литературы и собственные данные

У.Г. Кошкина[1], А.А. Семенова[1], М.Ю. Кичигина[1], Д.Н. Тупицына[1], В.О. Шпирко[1], А.И. Черенцова[1], С.Ф. Рамазанова[1], Н.О. Земляков[1], И.З. Заводнова[1], А.В. Аракелян[1,2], Г.Д. Петрова[1], О.Ю. Баранова[1], Г.С. Тумян[1,3]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

[2] ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иБТК) в первой и последующих линиях терапии мантийноклеточной лимфомы (МКЛ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование включено 30 пациентов с впервые диагностированной (вдМКЛ; *n* = 17) и рецидивами/рефрактерным течением МКЛ (р/р МКЛ; *n* = 13), лечение которых с применением иБТК проводилось на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2016–2025 гг. Больные с вдМКЛ моложе 60 лет (*n* = 10/17; 58 %) получали альтернирующий режим R-CHOP + I/R-DHAOx с добавлением иБТК, 6 из них выполнена высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Пожилые пациенты с вдМКЛ (*n* = 7/17; 41 %) получали лечение по программе R-B в комбинации с иБТК. Независимо от индукционного этапа всем пациентам проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом (3 года) и иБТК (2 года). В качестве терапии р/р МКЛ иБТК применялись в монорежиме у 6 (46 %) больных, в комбинации с R-B — у 2 (15 %), с ритуксимабом — у 5 (38 %).

Clinical oncohematology. 2026;19(1):59–69

ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-59-69

Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma: A Literature Review and Our Own Experience

U.G. Koshkina[1], A.A. Semenova[1], M.Yu. Kichigina[1], D.N. Tupitsyna[1], V.O. Shpirko[1], A.I. Cherencova[1], S.F. Ramazanova[1], N.O. Zemlyakov[1], I.Z. Zavodnova[1], A.V. Arakelyan[1,2], G.D. Petrova[1], O.Yu. Baranova[1], G.S. Tumyan[1,3]

[1] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

[2] IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

[3] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

ABSTRACT

AIM. To assess the efficacy and safety of Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) as first and subsequent lines of mantle cell lymphoma (MCL) therapy.

MATERIALS & METHODS. This study enrolled 30 patients with newly diagnosed (ndMCL; *n* = 17) and relapsed/refractory MCL (r/r MCL; *n* = 13) treated with BTKi at the Drug Chemotherapy and Hematology Department of the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center during 2016–2025. NdMCL patients less than 60 years of age (*n* = 10/17; 58 %) were treated with alternating regimen R-CHOP + I/R-DHAOx combined with BTKi, 6 of them received high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. Elderly ndMCL patients (*n* = 7/17; 41 %) were treated with R-B program combined with BTKi. Irrespective of the induction phase, rituximab maintenance therapy (3 years) and BTKi (2 years) were administered to all patients. For the treatment of r/r MCL, BTKi was used as a monoregimen in 6 (46 %) patients, 2 (15 %) patients received it in combination with R-B, and 5 (38 %) in combination with rituximab.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При медиане наблюдения 36 мес. в группе больных вдМКЛ (*n* = 17) 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 81,4 %, 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 84,4 %. В группе р/р МКЛ медиана наблюдения составила 22 мес., 3-летняя ВБП — 60,9 %, 3-летняя ОВ — 67 %. В течение указанного времени в срок от 3 до 23 мес. умерло 3 пациента (2 — от прогрессирования заболевания, 1 — от инфекции). Профиль токсичности комбинации иБТК оказался управляемым, при этом у больных р/р МКЛ в сравнении с вдМКЛ чаще имели место инфекционные осложнения (53,8 *vs* 35,3 %) и пневмонии (53,8 *vs* 29,4 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение иБТК в комбинации с химиотерапией связано с высокой эффективностью и благоприятным профилем токсичности как у пациентов с вдМКЛ, так и при развитии рецидива заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мантийноклеточная лимфома, впервые диагностированная МКЛ, рецидивы/рефрактерное течение, ингибиторы тирозинкиназы Брутона.

RESULTS. With the median follow-up of 36 months, ndMCL patients (*n* = 17) showed the 3-year progression-free survival (PFS) of 81.4 % and the 3-year overall survival (OS) of 84.4 %. In the r/r MCL group, with the median follow-up of 22 months, the 3-year PFS was 60.9 %, and the 3-year OS was 67 %. During this time, in the period from 3 to 23 months, 3 patients died (2 of them due to disease progression and 1 died from an infection). Toxicity profile of BTKi combination appeared to be manageable, whereas more infectious complications (53.8 % *vs.* 35.3 %) and more cases of pneumonia (53.8 *vs.* 29.4 %) were observed in r/r MCL *vs.* ndMCL patients.

CONCLUSION. The administration of BTKi combined with chemotherapy is associated with high efficacy and favorable toxicity profile in the treatment of both ndMCL and r/r MCL.

KEYWORDS: mantle cell lymphoma, newly diagnosed MCL, relapsed/refractory, Bruton tyrosine kinase inhibitors.

Получено: 12 октября 2025 г.
Принято в печать: 15 декабря 2025 г.

Received: October 12, 2025
Accepted: December 15, 2025

Для переписки: Ульяна Гордеевна Кошкина,
Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522;
тел.: +7(918)484-48-77; e-mail: koshkina-julia3@yandex.ru

Для цитирования: Кошкина У.Г., Семенова А.А., Кичигина М.Ю. и др. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона в лечении мантийноклеточной лимфомы: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2026;19(1):59–69. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-59-69.

For correspondence: Ulyana Gordeevna Koshkina,
23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522;
Tel.: +7(918)484-48-77; e-mail: koshkina-julia3@yandex.ru

For citation: Koshkina U.G., Semenova A.A., Kichigina M.Yu., et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma: A Literature Review and Our Own Experience. Clinical oncohematology. 2026;19(1):59–69. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-59-69.

ВВЕДЕНИЕ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — редкий вариант В-зрелоклеточной опухоли, которая отличается крайне гетерогенным течением, от индолентных ненодальных форм, порой не требующих лечения, до агрессивных вариантов с быстрыми темпами прогрессирования болезни, коротким ответом на химиотерапию и частыми рецидивами. Первичным онкогенным событием при МКЛ является транслокация t(11;14)(q13;q32) с гиперэкспрессией циклина D1, которая обеспечивает переход клеточного цикла из фазы G1 в S-фазу и поддерживает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток [1].

Биологическое поведение МКЛ во многом определяется экспрессией транскрипционного фактора SOX11. SOX11-опосредованная активация PAX5 блокирует программу дифференцировки В-лимфоцитов через подавления белка BLIMP1 и тем самым предотвращает попадание клеток МКЛ в герминативный центр. В опухолевых клетках белок SOX11 регулирует клеточную миграцию, инвазию и рост, участвует в ангиогенезе и является маркером агрессивного варианта заболевания. Более редкая индолентная МКЛ (10 %) SOX11-негативна и характеризуется мутантным статусом IGHV. Неопухолевым аналогом этого варианта, по-видимому, является В-клетка памяти, которая прошла «обучение» в герминативном центре. Индолентное поведение опухоли в этом случае обусловлено небольшим числом дополнительных генетических повреждений и эпигенетических модификаций [2].

Следует отметить, что опухолевые клетки при этих двух вариантах заболевания могут накапливать вторичные генетические нарушения, такие как мутация в гене *TP53*, которые резко ухудшают прогноз заболевания. Таким образом, взаимодействие между SOX11-зависимыми механизмами и дополнительными генетическими аберрациями играет ключевую роль в патогенезе и клиническом поведении МКЛ.

В 5-й версии классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической природы мантийноклеточные новообразования подразделяются на три самостоятельных варианта [3].

- Мантийноклеточная неоплазия *in situ* встречается редко, представляет собой колонизацию мантийной зоны лимфоидных фолликулов циклин D1-позитивными В-клетками с гибридным геном *IG::CCND1*.
- Классическая МКЛ (80–90 %) происходит из наивных В-клеток прегерминального этапа

дифференцировки, отличается немутантным статусом IGHV, обычно SOX11-позитивная, проявляется нодальными/экстранодальными поражениями и имеет агрессивное течение.

- Ненодальная МКЛ характеризуется вовлечением в патологический процесс костного мозга, лейкемическим составом крови, поражением селезенки, незначительной лимфаденопатией или ее полным отсутствием, преимущественно бессимптомным течением и более благоприятным клиническим исходом по сравнению с классической МКЛ [4]. С биологической точки зрения ненодальная МКЛ отличается от классического варианта недостаточной экспрессией SOX11, низким индексом пролиферации Ki-67 и слабой экспрессией CD5.

Выбор тактики лечения при МКЛ базируется на совокупности различных прогностических факторов. В частности, не потерял своей актуальности Международный прогностический индекс (MIPI), разработанный специально для МКЛ. В нем учитывается возраст пациента, общий соматический статус, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и число лейкоцитов. Помимо клинических параметров важное значение имеют морфологический облик опухолевых клеток (бластоидный/плеоморфный или классический) и биологические маркеры активности, такие как пролиферативный индекс Ki-67 (> 30 %, в последних исследованиях предлагается порог > 50 %). Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором при МКЛ является мутация в гене *TP53*, которая связана с резистентностью к стандартной иммунохимиотерапии, включая высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Наличие этих генетических нарушений требует рассмотрения альтернативных подходов, включающих таргетные препараты (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы BCL-2) или участие в клинических исследованиях новых терапевтических стратегий [5].

В патогенезе развития МКЛ ключевую роль играет передача сигнала через В-клеточный рецептор (BCR). Нарушение регуляции сигнального пути BCR при этой опухоли связано с мутациями или эпигенетическими модификациями регуляторных белков, наиболее важным из которых является тирозинкиназа Брутона. Первые данные по применению ингибитора тирозинкиназы Брутона (иБТК) ибрутиниба, а вскоре и более селективных иБТК 2-го поколения (акалабрутиниб, занубрутиниб) продемонстрировали значительное улучшение клинических исходов при рецидивах и рефрактерном течении МКЛ. Высокая эффективность и благоприятный профиль токсичности послужили основанием для применения иБТК в первой линии терапии. Тем не менее оптимальные комбинации с иБТК, длительность их назначения и управление нежелательными явлениями до настоящего времени остаются актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения [6].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность применения иБТК в первой и последующих линиях терапии МКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее амбиспективное одноцентровое исследование включено 30 пациентов с впервые диагностированной (n = 17) и рецидивами/рефрактерным течением МКЛ (n = 13), лечение которых с применением иБТК проводилось на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2016 по 2025 г. В дальнейшем эти две группы пациентов анализировались отдельно.

В когорте больных с впервые диагностированной МКЛ (вдМКЛ) медиана возраста составила 58 лет (диапазон 37–79 лет), 9 (53 %) пациентов были старше 60 лет, несколько преобладали мужчины (10/17; 58 %). Диагноз поставлен в соответствии с современными рекомендациями на основании комплексного иммуноморфологического исследования опухолевого субстрата. Всем пациентам выполнена трепанобиопсия костного мозга, в 94 % случаев проведено цитогенетическое исследование с определением транслокации t(11;14)(q13;q32). Бластоидная морфология опухоли была у 6 (35 %) больных, высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 > 30 % — у 9 (53 %). Статус гена *TP53* изучен у 16 пациентов: мутация в гене *TP53* обнаружена у 1 (6,2 %) больного, del(17p) — у 2 (12,5 %).

Оценка метаболической активности опухоли методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), до начала терапии и по ее завершении выполнена у 16 (94 %) пациентов. Критерием полного метаболического ответа (ПЭТ-отрицательный статус) считалось отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата во всех первоначальных очагах поражения (оценка по шкале Deauville 1–3 балла).

Большинство пациентов (n = 15; 88 %) на момент начала терапии имели распространенные (III–IV) стадии заболевания, массивные конгломераты лимфатических узлов (bulky) встречались в половине случаев (9/17; 52 %). Спленомегалия и опухолевая инфильтрация костного мозга (в 1 случае с лейкемическим составом крови) определялись у 11 (64,7 %) и 10 (58,8 %) пациентов соответственно. Среди экстранодальных локализаций наиболее часто встречалось вовлечение желудочно-кишечного тракта (n = 5; 30 %). Повышение уровня ЛДГ было у 12 (70 %) пациентов с вдМКЛ, симптомы интоксикации — у 13 (76 %), плохой соматический статус (ECOG ≥ 2 баллов) — у 8 (47 %). При стратификации в соответствии с MIPI к группе низкого риска (0–3 балла) отнесен 1 (6 %) пациент, промежуточного риска (4–5 баллов) — 3 (17,6 %), высокого (6–11 баллов) — 13 (76,5 %). Характеристика больных вдМКЛ представлена в табл. 1.

Выбор первой линии терапии основывался на комплексной оценке таких ключевых факторов, как возраст, сопутствующие заболевания и клинико-биологические характеристики опухоли. Больные моложе 60 лет, кандидаты на проведение агрессивной терапии (n = 10; 58 %), получали альтернирующий режим R-CHOP + I/R-DHAOx с добавлением иБТК. С целью консолидации достигнутого эффекта

Таблица 1. Характеристика пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой (n = 17)

Показатель	Число пациентов
Пол	
Женщины	7 (42 %)
Мужчины	10 (58 %)
Возраст	
Медиана (диапазон), лет	58 (37–79)
≥ 60 лет	9 (53 %)
Стадия по Ann Arbor	
II	2 (11 %)
III	1 (6 %)
IV	14 (82 %)
ЛДГ > ВГН	12 (70 %)
Наличие В-симптомов	13 (76 %)
Статус по шкале ECOG (1979)	
0–1 балл	46 (53 %)
2 балла	8 (47 %)
Морфологический вариант	
Классический	11 (65 %)
Бластоидный	6 (35 %)
Ki-67 > 30 %	9 (53 %)
Поражение селезенки	11 (64,7 %)
Поражение костного мозга	10 (58,8 %)
Группа по MIPI	
Низкий риск	1 (6,0 %)
Промежуточный риск	3 (17,6 %)
Высокий риск	13 (76,5 %)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; MIPI — Международный прогностический индекс для пациентов с мантийноклеточной лимфомой; ВГН — верхняя граница нормы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Таблица 2. Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерным течением мантийноклеточной лимфомы (n = 13)

Показатель	Число пациентов
Пол	
Женщины	4 (31 %)
Мужчины	9 (69 %)
Возраст	
Медиана (диапазон), лет	57 (42–66)
< 60 лет	10 (76 %)
Стадия по Ann Arbor	
III	5 (38 %)
IV	8 (62 %)
ЛДГ > ВГН	8 (61 %)
Наличие В-симптомов	4 (30 %)
Статус по шкале ECOG (1979)	
0–1 балл	12 (92,3 %)
2 балла	1 (7,7 %)
Морфологический вариант	
Классический	9 (70 %)
Бластоидный	4 (30 %)
Ki-67 > 30 %	6 (46 %)
Поражение селезенки	7 (53,8 %)
Поражение костного мозга	6 (46,2 %)
Группа по MIPI	
Низкий риск	2 (15,4 %)
Промежуточный риск	6 (46,2 %)
Высокий риск	5 (38, 4 %)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; MIPI — прогностический индекс для пациентов с мантийноклеточной лимфомой; ВГН — верхняя граница нормы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

6 (66 %) пациентам была выполнена ВДХТ с аутоТГСК. Один больной после успешного завершения индукции продолжил прием ибрутиниба с ритуксимабом в поддерживающем режиме без аутоТГСК.

Для лечения пациентов, некандидатов на интенсивные режимы (n = 7; 41 %), использовалась стандартная схема R-B в комбинации с иБТК. Независимо от индукционного этапа молодым и пожилым больным вдМКЛ назначалась поддерживающая терапия ритуксимабом (3 года) и иБТК (2 года).

В настоящее исследование также включено 13 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением МКЛ (р/р МКЛ). Больные были в возрасте 42–66 лет (медиана 57 лет), 3 (23 %) — старше 60 лет, преобладали мужчины (9/13; 69 %). Рецидив заболевания был подтвержден иммуноморфологическим исследованием опухолевого субстрата, цитогенетический анализ с определением специфической транслокации t(11;14)(q13;q32) выполнен у всех 13 пациентов. Бластоидный вариант опухоли диагностирован в 4 (30 %) случаях, высокий уровень пролиферативной активности — в 6 (46 %). Делеция 17p обнаружена у 1 (15 %) пациента, мутации в гене *TP53* не выявлены (исследование проведено у 4 больных).

ПЭТ-КТ выполнялась при констатации рецидива и оценке ответа на терапию у 10 (76 %) пациентов. В рецидиве заболевания распространенная III–IV стадия была у всех 13 больных, массивные конгломераты лимфатических узлов более 10 см определялись в 1 (7,7 %) случае, поражение селезенки и костного мозга диагностированы у половины больных. Повышение уровня ЛДГ отмечалось у 8 (61 %) больных р/р МКЛ, В-симптомы — у 4 (30 %), статус по ECOG ≥ 2 баллов — у 1 (7,7 %) (табл. 2).

Больные р/р МКЛ в качестве первой линии при постановке диагноза получали разные режимы противоопухолевого лечения. У 6 (46,2 %) из 13 пациентов использовались интенсифицированные программы, включавшие цитарабин в высоких дозах: R-CHOP/R-HDAra-C (n = 4), R-CHOP/R-DHAP(Ox) (n = 1), R-HyperCVAD/R-MA (n = 1). Стандартные схемы лечения получали 7/13 пациентов (53,8 %): R-CHOP (n = 6) и R-B (n = 1). В качестве консолидации первой ремиссии 3 (23,1 %) больным выполнена аутоТГСК. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 7/13 пациентов (53,8 %). Медиана длительности первой ремиссии составила 15 мес. (диапазон 1–54 мес.).

В качестве терапии р/р МКЛ у 6 (46 %) больных назначались иБТК в монорежиме, в комбинации с программой R-B — у 2 (15 %), в комбинации с ритуксимабом — у 5 (38 %). Во второй линии иБТК применялись у 9 (69 %) пациентов, в третьей линии — у 3 (23 %), в четвертой — у 1(8 %). Медиана линий предшествующей терапии была 2 (диапазон 1–4).

Конечными точками исследования служили показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Оценка ответа на лечение проводилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы (IWG, 2014). Оценка безопасности терапии и ее переносимости включала мониторинг и классификацию всех нежелательных явлений согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака США, версия 5.0.

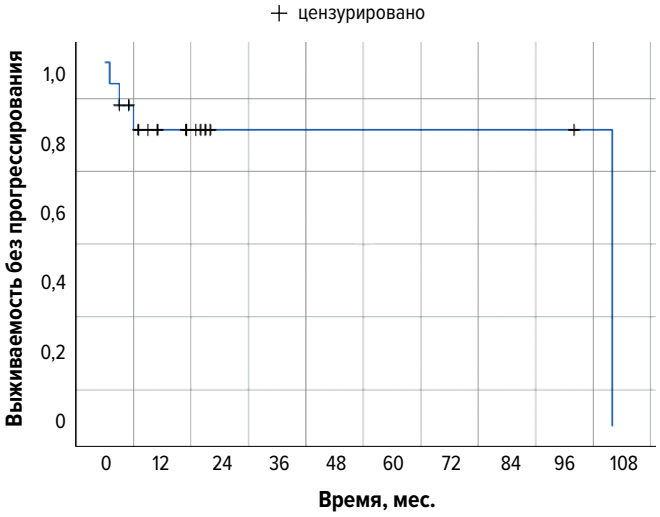

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных с впервые диагностированной МКЛ (n = 17)

Fig. 1. Progression-free survival of patients with newly diagnosed MCL (n = 17)

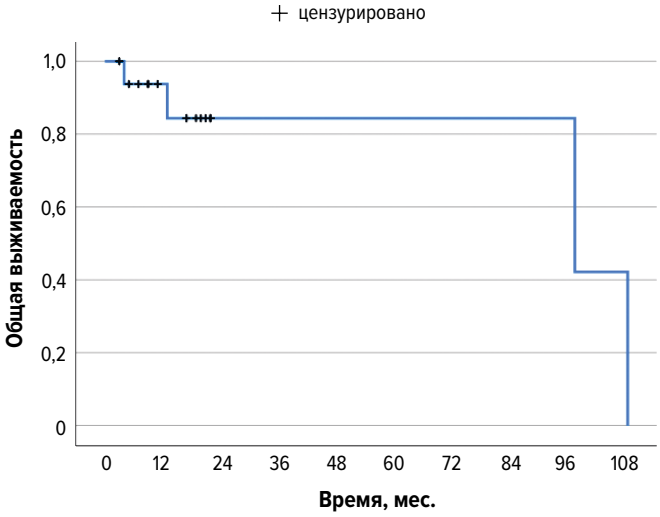

Рис. 2. Общая выживаемость больных с впервые диагностированной МКЛ (n = 17)

Fig. 2. Overall survival of patients with newly diagnosed MCL (n = 17)

Статистический анализ

Для статистического анализа в данном исследовании использовался пакет прикладных программ SPSS на основе оригинальной базы данных. Применялись следующие методы.

- Корреляционный анализ для оценки взаимосвязей между переменными.
- Сравнение средних значений для выявления различий между группами.
- Анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2.
- Кривые выживаемости строились с использованием метода Каплана—Мейера.
- Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как период от начала терапии МКЛ до смерти по любой причине с цензурированием на дату последнего наблюдения.
- Выживаемость без прогрессирования (ВБП) определялась как интервал от начала лечения МКЛ до прогрессирования, рецидива или смерти.

Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных с вдМКЛ промежуточные результаты противоопухолевого лечения были оценены по данным ПЭТ-КТ после 3 циклов: у 10 (55,6 %) пациентов был достигнут полный метаболический ответ, у 5 (27,8 %) — частичный. По завершении этапа лекарственного лечения полный метаболический ответ подтвержден у 14/17 больных (77,8 %), прогрессирование/первично-рефрактерное течение — у 3/17 (16,7 %). При сроке наблюдения от 4 до 109 мес. умерло 4 (23,5 %) пациента. При медиане наблюдения 36 мес. в целом по группе вдМКЛ (n = 17) 3-летняя ВБП составила 81,4 % (медиана не достигнута; рис. 1), 3-летняя ОВ — 84,4 % (медиана 98 мес.; рис. 2).

Согласно литературным данным, прогрессирование заболевания в течение 2 лет (POD24) от начала терапии рассматривается как надежный предиктор неблагоприятного прогноза при МКЛ. В нашей работе POD24 установлено у 2 (11,8 %) пациентов в возрасте 72 и 79 лет соответственно. В первом случае у больного определялся весь комплекс неблагоприятных прогностических факторов (бластоидный вариант, высокая группа риска по MIPIc, мутация в гене *TP53*). Таргетная терапия акалабрутинибом и венетоклаксом сопровождалась развитием тяжелых осложнений (синдромом лизиса опухоли, нарушением сердечного ритма, двусторонней пневмонией), потребовавших перерыва в противоопухолевом лечении. Проводилась сопроводительная терапия в полном объеме, однако в течение короткого периода (4 мес.) зарегистрированы дальнейшее прогрессирование заболевания и смерть пациента. У другого больного (высокий риск по MIPI, del(17p)) начата терапия по программе R-Benda + Ibr с кратковременным эффектом. Лечение осложнилось развитием вирусной пневмонии, COVID-19, в связи с чем противоопухолевая терапия была приостановлена. В дальнейшем отмечалось прогрессирование опухоли, смерть наступила через 13 мес. от постановки первичного диагноза.

В рамках настоящего исследования проведен анализ прогностической значимости различных факторов (пола, возраста, стадии, симптомов интоксикации, варианта опухоли, лабораторных показателей, MIPI, типа противоопухолевого лечения) в отношении оценки непосредственных и отдаленных результатов терапии. Однако статистически значимых различий в показателях ВБП или ОВ не получено. Можно предположить, что применение иБТК нивелирует неблагоприятное влияние изученных параметров. Вместе с тем ограниченное число больных и небольшие сроки наблюдения не позволяют делать серьезных выводов.

В фокусе нашего исследования находилось также 13 больных р/р МКЛ, которым впервые были назначены иБТК во второй или последующих линиях

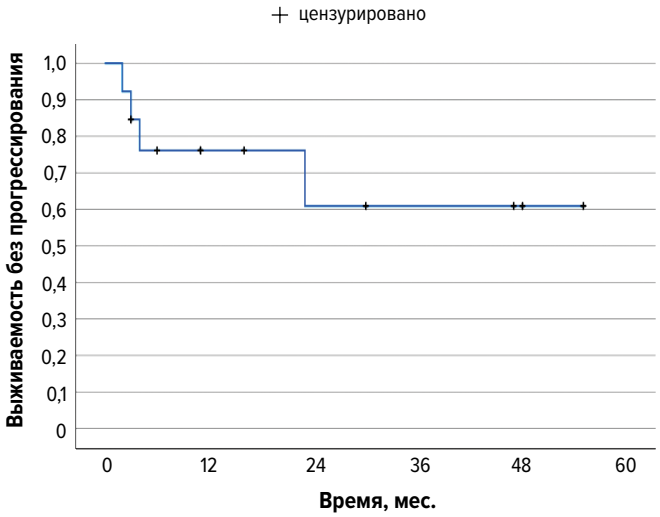

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных с рецидивами и рефрактерным течением МКЛ (*n* = 13)

Fig. 3. Progression-free survival of patients with relapsed/refractory MCL (*n* = 13)

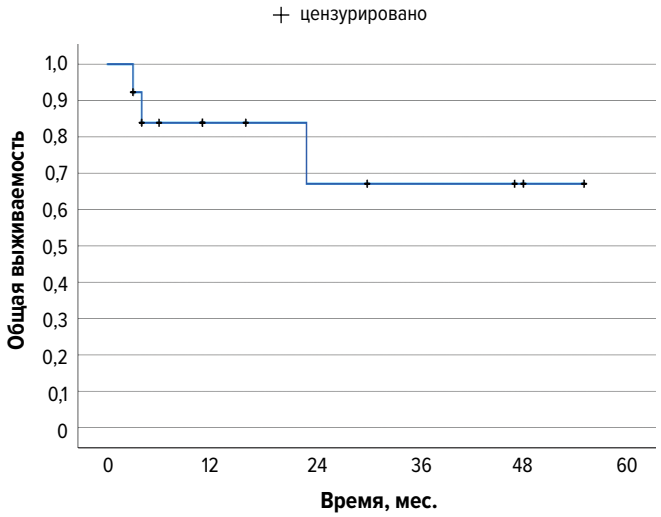

Рис. 4. Общая выживаемость больных с рецидивами и рефрактерным течением МКЛ (*n* = 13)

Fig. 4. Overall survival of patients with relapsed/refractory MCL (*n* = 13)

Таблица 3. Частота и спектр нежелательных явлений III–IV степени при использовании иБТК в первой линии терапии и при р/р МКЛ

Нежелательное явление	Пациенты с вдМКЛ (*n* = 17)	Пациенты с р/р МКЛ (*n* = 13)
Нейтропения	12 (70,6 %)	13 (100 %)
Анемия	8 (47,1 %)	6 (46,2 %)
Тромбоцитопения	13 (76,5 %)	8 (61,5 %)
Печеночная токсичность	4 (23,5 %)	6 (46,2 %)
Почечная токсичность	4 (13,0 %)	1 (7,7 %)
Инфекции	6 (35,3 %)	7 (53,8 %)
COVID-19	3 (17,6 %)	2 (15,4 %)
Пневмония	5 (29,4 %)	7 (53,8 %)
Нарушения сердечного ритма	2 (11,8 %)	0 (0 %)

вдМКЛ — впервые диагностированная МКЛ; иБТК — ингибитор тирозинкиназы Брутона; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; р/р — рецидивы и рефрактерное течение.

терапии. Частота общего ответа (ЧОО) согласно результатам ПЭТ-КТ составила 76,9 %, причем у 8/13 пациентов (61,5 %) был достигнут полный метаболический ответ. Двум больным со второй полной ремиссией (ПР) заболевания в возрасте 48 и 57 лет соответственно с целью консолидации достигнутого эффекта выполнена ВДХТ с аутоТГСК (в первой ремиссии этот метод не применялся). При медиане наблюдения 22 мес. в группе р/р МКЛ (*n* = 13) 3-летняя ВБП составила 60,9 % (рис. 3), 3-летняя ОВ — 67 % (рис. 4). Умерло 3 (23 %) пациента (2 — от прогрессирования заболевания, 1 — от инфекции) в течение 3–23 мес. Из-за небольшого числа наблюдений установить значимую закономерность между результатами терапии и различными прогностическими факторами не удалось.

Особое внимание в работе уделялось изучению безопасности применения иБТК как в монорежиме, так и в комбинации с иммунохимиотерапией. Большинство наблюдаемых нежелательных явлений (НЯ) было связано с гематологической токсичностью, инфекциями и кардиотоксичностью. Наиболее частыми НЯ III–IV степени были гематологические осложнения: нейтропения (70,6 %), тромбоцитопения (76,5 %), анемия (47,1 %). У 35 % пациентов диагностированы различные инфекционные события. Следует отметить, что у больных в рецидиве заболевания инфекционные эпизоды встречались значительно чаще, чем у пациентов с вдМКЛ (инфекции 53,8 *vs* 35,3 %, пневмонии 53,8 *vs* 29,4 %). В рамках класс-специфической токсичности иБТК у 2 (11 %) больных вдМКЛ отмечались случаи фибрилляции предсердий (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в понимании молекулярно-биологических механизмов развития заболевания, прогноз МКЛ остается неблагоприятным, особенно у пациентов с р/р МКЛ. Применение нового класса препаратов иБТК (ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб) изменило терапевтический ландшафт болезни, значительно расширив возможности терапии. иБТК способны блокировать сигнальные пути BCR, критически важные для выживания опухолевых клеток. В частности, было показано, что антиген, соединяясь с BCR, индуцирует агрегацию CD79A и CD79B — гетеродимеров, образующих комплекс антигенраспознающего BCR. Это, в свою очередь, запускает процесс фосфорилирования рецептора с дальнейшей передачей каскада сигналов на многочисленные киназы, в которой ключевую роль играет БТК. Конечным результатом передачи сигналов является активация митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), а также путь транскрипционного ядерного фактора каппа B (NF-κB). Гиперэкспрессия БТК и активация сигнального пути NF-κB служат основным механизмом выживания и устойчивости опухолевых клеток. Ингибирование БТК приводит к нарушению передачи пролиферативных сигналов и индукции апоптоза, что делает его перспективной мишенью для таргетного воздействия [7].

Ибрутиниб — первый в своем классе иБТК, регистрация которого для лечения пациентов с р/р МКЛ базировалась на данных ключевого исследования PCYC-1104 (MCL3001) [8]. В открытое многоцентровое исследование II фазы было включено 111 пациентов с МКЛ, ранее получивших не менее одной линии терапии. Согласно опубликованным результатам, ЧОО при терапии ибрутинибом составила 68 %, ПР — 21 %. Медиана продолжительности ответа достигла 17,5 мес., медиана ОВ — 18,8 мес. Это исследование послужило причиной ускоренного одобрения ибрутиниба в ноябре 2013 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), что ознаменовало новую эру в лечении МКЛ [8].

В дальнейшем S. Rule и соавт. представили результаты объединенного исследования данных 370 пациентов с р/р МКЛ, получавших ибрутиниб [9]. ЧОО на терапию составила 77 %, однако у пациентов с бластоидным вариантом МКЛ зарегистрирован более низкий показатель ЧОО (50 %) по сравнению с классическим подтипом опухоли (67,8 %). Медианы ВБП при бластоидном и классическом вариантах МКЛ составили 5,1 *vs* 14,6 мес. соответственно. Кроме того, важное значение имело значительное предшествующее лечение больных р/р МКЛ. Так, наилучшие клинические результаты были достигнуты у пациентов, получавших ибрутиниб во второй линии терапии: медиана ВБП превысила 2 года, а частота ПР по критериям Cheson-2007 составила 35 %, что почти на 15 % выше по сравнению с показателями при применении иБТК в более поздних линиях терапии [9].

Несмотря на высокую эффективность ибрутиниба при МКЛ, препарат ассоциируется с определенной токсичностью. Так, J.R. Brown и соавт. проанализировали данные 1505 пациентов с ХЛЛ и МКЛ, включенных в 4 крупные рандомизированные контролируемые исследования. Было показано, что частота фибрилляции предсердий (ФП) составила 6,5 % в течение 16,6 мес. применения ибрутиниба, однако большинство (85,7 %) пациентов с ФП не прекращали прием препарата [10].

Дальнейшее развитие класса иБТК связано с появлением более селективных препаратов 2-го поколения, таких как занубрутиниб и акалабрутиниб. Их разработка была продиктована необходимостью улучшения профиля безопасности, в частности снижения частоты кровотечений, ФП и артралгии.

В исследование II фазы по применению **занубрутиниба** при р/р МКЛ включено 86 пациентов [11]. При медиане наблюдения 35,3 мес. ЧОО была 83,7 %, при этом у 77,9 % пациентов достигнут полный ответ. Медиана ВБП составила 33 мес., 3-летняя ВБП — 47,6 %, 3-летняя ОВ — 74,8 %. Профиль безопасности при расширенном наблюдении в основном не изменился. Случаев ФП/трепетания предсердий III степени и выше в ходе исследования не зарегистрировано. Занубрутиниб был признан высокоэффективным и безопасным для лечения больных р/р МКЛ. Препарат демонстрирует высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности и низкой частоте кардиальных осложнений [11].

С целью оценить эффективность и безопасность другого селективного иБТК 2-го поколения **акалабрутиниба** у пациентов с р/р МКЛ было проведено международное многоцентровое открытое исследование II фазы ACE-LY-004 [12]. В исследование включено 124 пациента, которые получали акалабрутиниб в дозе 100 мг внутрь 2 раза в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 2. Показатель ЧОО высокий (81,5 %), ПР достигнуты у 47,6 % больных. При медиане наблюдения 38,1 мес. медиана ВБП составила 22 мес., медиана ОВ — 59,2 мес. Анализ безопасности показал, что акалабрутиниб характеризуется управляемым профилем НЯ. Наиболее клинически значимые НЯ ≥ III степени включали нейтропению (13 %), анемию (7 %) и тромбоцитопению (5 %). Важно отметить, что частота ФП любой степени составила только 2,4 % (случаев III–IV степени тяжести не было), а артериальной гипертензии — 4 % [12].

Таким образом, эволюция применения иБТК при р/р МКЛ прошла путь от подтверждения высокой эффективности первого в этом классе препарата (ибрутиниб) до оптимизации терапевтического индекса за счет более селективных агентов (занубрутиниб, акалабрутиниб).

В нашем исследовании было 13 больных р/р МКЛ, которые получали иБТК, причем большинство из них (69 %) — во второй линии терапии. Общая эффективность лечения составила 76 %, 3-летняя ВБП — 60 %, а ОВ — 67 %. Следует отметить, что более чем у половины пациентов отмечались инфекционные осложнения III–IV степени. Из-за небольшого числа наблюдений в настоящем исследовании провести параллели между различными иБТК и другими прогностическими факторами не представляется возможным, набор клинического материала продолжается.

Высокая эффективность и управляемый профиль токсичности иБТК послужили основанием для применения этого класса препаратов в первой линии терапии МКЛ. К настоящему времени разработано два разных подхода: применение иБТК перед началом иммунохимиотерапии или комбинация иБТК с иммунохимиотерапией с возможным последующим поддерживающим лечением. Пионером первого направления стали американские ученые под руководством M.L. Wang. Исследование NCT02427620 (WINDOW-1) было разработано для оценки принципиально нового подхода, сочетающего таргетную терапию ибрутинибом в комбинации с ритуксимабом («нехимиотерапевтическое окно R + I») с последующей консолидацией режимом R-Hyper-CVAD у молодых пациентов (≤ 65 лет) с вдМКЛ [13].

В исследование включен 131 пациент, примерно у половины определялся высокий риск по MIPI и уровень Ki-67 ≥ 30 %, у 11 % больных был бластоидный вариант опухоли, у 32 % — выявлялись мутации в гене *TP53.* При медиане наблюдения 42 мес. общий ответ составил 98 %, в т. ч. 87 % ПР, при этом медианы ВБП и ОВ не были достигнуты при сроке наблюдения 3 года. Медиана времени достижения ПР на этапе R + I составила 5 мес. (диапазон 4–7 мес.). ЧОО в подгруппах с аберрациями *TP53* и без таковых была сходной, но число ПР было значительно ниже в подгруппах с аберрантным *TP53* (55 *vs* 91 %; p = 0,046). Профиль

безопасности комбинированного режима оказался управляемым и предсказуемым. Гематологическая токсичность III–IV степени была менее 10–12 % в период «нехимиотерапевтического окна». Другие проявления токсичности III–IV степени (кожная сыпь, утомляемость, инфекции и артериальная гипертензия) наблюдались у 5–10 % пациентов. Следует отметить, что в данном исследовании не отмечены эпизоды кровотечений III–IV степени или ФП. Ни один пациент не прекратил терапию из-за НЯ. На этапе консолидации, как и ожидалось, гематологические НЯ встречались значительно чаще: лейкопения — 73 %, тромбоцитопения — 30 %, нейтропения — 20 %. У 2 пациентов была ФП II степени. Индукция ибрутинибом с ритуксимабом с последующим коротким курсом консолидирующей химиотерапии по схеме R-HCVAD/MTX/Ara-C была признана эффективным вариантом первой линии терапии у молодых пациентов с МКЛ [13]. Однако большая частота НЯ при комбинированной терапии заставила исследователей рассмотреть пути деэскалации программы в дальнейшем.

E.A. Hawkes и соавт. представили результаты исследования II фазы WAMM по применению акалабрутиниба и ритуксимаба перед режимом R-DHAOx +/– аутоТСК с последующей поддерживающей терапией AR фиксированной продолжительности у больных вдМКЛ [14]. ЧОО после индукции AR + R-DHAOx составила 95 % (ПР 88 %). МОБ-отрицательный статус был достигнут у 18 % пациентов уже после «окна AR» и у 94 % — после AR + R-DHAOx [14].

Второе инновационное направление при МКЛ — это одновременное проведение комбинированной таргетной и цитотоксической терапии начиная с 1-го цикла. В поддержку такого подхода выступила Европейская группа по изучению МКЛ (European MCL Network), которая инициировала крупное (n = 870) многоцентровое исследование TRIANGLE у молодых больных МКЛ с первой линией терапии [15]. Согласно дизайну протокола, пациенты были рандомизированы в 3 группы. Группа А получала стандартную терапию (R-CHOP/R-DHAP с последующей аутоТГСК), А + I — экспериментальная группа с добавлением ибрутиниба к индукционной терапии, далее — аутоТГСК и поддерживающая терапия ибрутинибом до 2 лет. Группа I включала индукцию R-CHOP-ибрутиниб/R-DHAP без аутоТГСК, но с поддерживающей терапией ибрутинибом. Поддерживающая терапия ритуксимабом (R) в течение 3 лет была добавлена в соответствии с национальными рекомендациями во всех трех группах исследования.

Результаты протокола продемонстрировали значительное улучшение эффективности лечения при добавлении ибрутиниба. Было показано превосходство в двух группах исследования с ибрутинибом над стандартным режимом А: 4-летняя ВБП составила 88 (А + I), 86 (I) и 72 % (А) соответственно, 4-летняя ОВ в 3 группах не различалась (88, 90 и 81 % соответственно).

Одной из гипотез авторов было показать превосходство А + I над I по ВБП, однако в ходе исследования она была отвергнута. Тем не менее при проведении подгруппового анализа была определена когорта больных МКЛ высокого риска (Ki-67 > 30 %, бластоидный вариант, высокая экспрессия белка p53), которые имеют преимущество по ВБП при выполнении всей программы, включающей комбинацию ибрутиниба с химиотерапией и аутоТГСК.

Добавление ибрутиниба ассоциировалось с более высокой частотой НЯ в сравнении с группой без иБТК, особенно у пациентов после аутоТГСК, получавших поддерживающую терапию ибрутинибом и ритуксимабом. Среди НЯ наиболее часто регистрировались эпизоды фебрильной нейтропении, тяжелые инфекции (пневмонии, сепсис), что требовало более широкого применения антибактериальной терапии и использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Наибольший клинический интерес представлял анализ кардиальных осложнений, в частности ФП и трепетания предсердий. Хотя большинство случаев были I–II степени тяжести, отмечались и эпизоды тяжелой (III–IV степени) аритмии, требовавшие консультации кардиолога, медикаментозной коррекции и прекращения приема ибрутиниба. Другим ожидаемым класс-специфическим НЯ был повышенный риск кровотечений [15].

При последующем наблюдении различия в группах с ибрутинибом и без него стали более очевидными, что потребовало от мирового медицинского сообщества пересмотра установленных стандартов лечения. Создается впечатление, что эпоха аутоТГСК в первой линии терапии МКЛ близится к завершению в случае повсеместного внедрения иБТК в протоколы лечения первичных пациентов.

В настоящей публикации представлен первый опыт применения данного режима в России на примере 10 пациентов с вдМКЛ в возрасте до 62 лет. Все больные получили 6 курсов R-CHOP + I/R-DHAOx (цисплатин был заменен на оксалиплатин, что позволило сохранить эффективность при более благоприятном профиле токсичности, а также сократить длительность госпитализаций). Обращает на себя внимание раннее достижение полного метаболического ответа у большинства пациентов (полный молекулярный ответ после 3 курсов был у 8/10 пациентов). Далее 6 больным выполнена ВДХТ с аутоТГСК, 2 пациента находятся в процессе подготовки к данной процедуре согласно дизайну группы А + I. Один пациент в возрасте 63 лет продолжает поддерживающую терапию ибрутинибом и ритуксимабом в группе I без аутоТГСК. При дальнейшем накоплении клинического материала планируется в случае доступности иБТК для применения с 1-го курса лечения отказаться от аутоТГСК у больных из стандартной группы риска (классический морфологический вариант, Ki-67 < 30 %, низкий и промежуточный риск по MIPI, без экспрессии белка p53).

Лечение пациентов старшей возрастной группы представляет серьезную проблему. Следует помнить, что медиана возраста при МКЛ составляет около 70 лет и, как правило, это пациенты с наличием различных сопутствующих заболеваний. В поисках наиболее эффективной опции для данной категории больных M.L. Wang и соавт. провели крупное рандомизированное исследование SHINE, в котором ибрутиниб в комбинации с RB сравнивали с режимом

плацебо + RB и продолженной терапией ибрутинибом до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [16]. При медиане наблюдения 84,7 мес. медиана ВБП в группе ибрутиниба составила 80,6 мес., в группе плацебо — 52,9 мес. Полный ответ, по оценке исследователей, зарегистрирован у 65,5 (I + RB) и 57,6 % пациентов (плацебо + RB) соответственно. Несмотря на более высокую эффективность в случае применения ибрутиниба, число НЯ III–IV степени было выше в исследуемой группе (81,5 *vs* 77,3 %). Особенно обращает на себя внимание более чем в 2 раза высокая частота ФП в группе ибрутиниба (13,9 *vs* 6,5 %), а также большее число пневмоний (20,1 *vs* 14,2 %) [16].

Под нашим наблюдением находится 7 больных вдМКЛ старше 60 лет, которые получают иБТК в комбинации с режимом RB. После 6 курсов индукционной терапии у 5 пациентов достигнут полный метаболический ответ. У 2 больных выявлены нарушения сердечного ритма, что потребовало коррекции кардиопротективной терапии. Ни у одного больного лечение не было прервано по причине осложнений, тем не менее, принимая во внимание число НЯ, в дальнейшем планируется у пожилых пациентов отдавать предпочтение более селективным иБТК.

Это заключение базируется также на информации о регистрации в РФ акалабрутиниба для лечения пациентов с вдМКЛ, не являющихся кандидатами на ТГСК. Основанием для регистрации послужили данные международного клинического исследования III фазы ECHO [17]. Целью протокола было оценить эффективность и безопасность применения комбинации акалабрутиниб + BR в сравнении с плацебо + BR у пожилых пациентов с вдМКЛ. Важно отметить, что в данном исследовании более 60 % больных относились к группе высокого риска: Ki-67 ≥ 30 %, мутации в гене *TP53*, высокий риск по шкале MIPI или бластоидный вариант опухоли. При медиане наблюдения 49,8 мес. медиана ВБП составила 66,4 мес. в случае применения акалабрутиниба + RB и 49,6 мес. в группе плацебо; ЧОО — 91 (ПР 66,6 %) и 88 % (ПР 53,5 %) соответственно. Следует отметить, что показатели ОВ статистически значимо не различались (p = 0,27), что, вероятно, связано с возможностью пациентов из группы плацебо получать акалабрутиниб при подтверждении прогрессирования заболевания. Особо важным выводом протокола стало отсутствие каких-либо различий в частоте возникновения НЯ в двух изучаемых группах (88,9 и 88,2 % соответственно). В то же время добавление акалабрутиниба к BR у пожилых пациентов с МКЛ снизило риск прогрессирования или смерти на 36 % [17]. Таким образом, эта опция лечения к настоящему времени является наиболее привлекательной у данной популяции пациентов с вдМКЛ.

Основные сложности при МКЛ представляет лечение больных со сверхвысоким риском и наличием мутации в гене *TP53:* медиана ВБП в этой группе составляет менее 12 мес. [18]. Химиотерапия у них малоэффективна, и рекомендуется включение этих пациентов в различные клинические исследования с применением таргетных препаратов [8, 12, 19]. Так, C.S. Tam и соавт. продемонстрировали, что применение ибрутиниба в комбинации с венетоклаксом обладает синергизмом и приводит к улучшению результатов лечения больных МКЛ высокого риска [20]. В данном исследовании у половины пациентов наблюдались аберрации в гене *TP53*. Показано, что частота ПР к 16-й неделе терапии составляла 42 %, а при анализе времени до наступления события у 78 % пациентов с ответом на терапию через 15 мес. сохранялась устойчивая ремиссия [20]. В одногрупповом многоцентровом проспективном исследовании I–II фазы S. Le Gouill и соавт. изучалась эффективность комбинации ибрутиниба, венетоклакса и обинутузумаба [21]. Частота ПР после завершения 6-го цикла терапии составила 67 % при рецидиве заболевания и 86,6 % у больных вдМКЛ. При рецидиве опухоли 2-летняя ВБП была 69,5 %, 2-летняя ОВ — 68,6 %. У пациентов с вдМКЛ медиана периода наблюдения составила 14 мес., 1-летняя ВБП — 93,3 % [21].

В поиске более эффективной и менее токсичной комбинации лечения больных вдМКЛ высокого риска проведено исследование BOVen с использованием комбинаций занубрутиниба, венетоклакса и обинутузумаба [22]. В работе продемонстрированы наилучшие результаты: при медиане наблюдения 28,2 мес. 2-летняя ВБП составила 72 %, 2-летняя ОВ — 74 % [22]. Таким образом, применение мультитаргетной терапии у пациентов с МКЛ высокого риска может оказаться эффективным «мостиком» к клеточной терапии (CAR-T, аллоТГСК).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона открывает новую эру в терапии МКЛ, существенно изменив парадигму лечения. Ингибиторы БТК 1-го и 2-го поколений представляются крайне эффективной опцией, а благоприятный профиль токсичности этого класса препаратов позволяет использовать их уже в первой линии терапии. По данным крупного рандомизированного исследования, применение иБТК как на этапе индукции, так и в качестве поддерживающей терапии в течение 2 лет позволяет отказаться от выполнения ВДХТ с аутоТГСК без потери общей эффективности у большинства молодых пациентов с МКЛ. Результаты данного исследования хорошо воспроизводимы в реальной клинической практике и особенно актуальны в РФ, где число трансплантационных коек значительно ограничено. У пожилых пациентов применение селективных иБТК 2-го поколения с доступным режимом R-B ассоциируется со значительным улучшение показателей отдаленной выживаемости и не сопровождается дополнительной токсичностью.

В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на пересмотр терапевтического алгоритма у пациентов с МКЛ. Ключевым аспектом этих исследований является разработка риск-адаптированных стратегий, основанных на идентификации факторов риска, которые позволяют стратифицировать пациентов в разные лечебные группы. Ожидается, что полученные данные позволят сформировать новый терапевтический ландшафт, в котором выбор интенсив-

ности и последовательности лечения, включая определение оптимального момента для подключения иБТК, будет обусловлен индивидуальными прогностическими характеристиками заболевания. Это касается в первую очередь пациентов с неблагоприятным молекулярно-биологическим профилем, у которых предикторы агрессивного течения диктуют необходимость раннего применения таргетных агентов.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. О.Ю. Баранова, Г.Д. Петрова, А.А. Семенова, Г.С. Тумян, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовали. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. O.Yu. Baranova, G.D. Petrova, A.A. Semenova, G.S. Tumyan, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other 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: У.Г. Кошкина, Г.С. Тумян.
Сбор и обработка данных: У.Г. Кошкина, В.О. Шпирко, А.А. Семенова, Г.С. Тумян.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: У.Г. Кошкина, Г.С. Тумян.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Concept and design: U.G. Koshkina, G.S. Tumyan.
Data collection and processing: U.G. Koshkina, V.O. Shpirko, A.A. Semenova, G.S. Tumyan.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: U.G. Koshkina, G.S. Tumyan.
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

У.Г. Кошкина — https://orcid.org/0009-0000-1023-5426
А.А. Семенова — https://orcid.org/0000-0003-4951-3053
М.Ю. Кичигина — https://orcid.org/0000-0002-2715-2528
Д.Н. Тупицына — https://orcid.org/0009-0003-4830-1160
В.О. Шпирко — https://orcid.org/0000-0002-2300-0332
А.И. Черенцова — https://orcid.org/0009-0002-3791-0107
С.Ф. Рамазанова — https://orcid.org/0009-0008-7084-0060
Н.О. Земляков — https://orcid.org/0009-0006-0441-3533
И.З. Заводнова — https://orcid.org/0000-0001-6674-8634
А.В. Аракелян — https://orcid.org/0000-0003-4911-0959
Г.Д. Петрова — https://orcid.org/0000-0003-4207-2822
О.Ю. Баранова — https://orcid.org/0000-0002-0202-8176
Г.С. Тумян — https://orcid.org/0000-0002-5771-4413

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. Hum Pathol. 2002;33(1):7–20. doi: 10.1053/hupa.2002.30221.
2. Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. Cancer Res. 2012;72(20):5307–16. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1615.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. WHO classification of tumours series. 5th ed. Vol. 11. Lyon: IARC; 2022.
4. Fernàndez V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. Cancer Res. 2010;70(4):1408–18. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3419.
5. Kumar A, Eyre TA, Lewis KL, et al. New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1–15. doi: 10.1200/EDBK_349509.
6. Merolle MI, Ahmed M, Nomie K, Wang ML. The B cell receptor signaling pathway in mantle cell lymphoma. Oncotarget. 2018;9(38):25332–41. doi: 10.18632/oncotarget.25011.
7. Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(3):229–43. doi: 10.1038/nrd3937.
8. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507–16. doi: 10.1056/NEJMoa1306220.
9. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis Haematologica 2019;104(5):e211–e214. doi: 10.3324/haematol.2018.205229.
10. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. Haematologica. 2017;102(10):1796–805. doi: 10.3324/haematol.2017.171041.
11. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. Blood. 2022;139(21):3148–58. doi: 10.1182/blood.2021014162.
12. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. Haematologica. 2024;109(1):343–50. doi: 10.3324/haematol.2022.282469.
13. Wang ML, Jain P, Zhao S, et al. Ibrutinib-rituximab followed by R-HCVAD as frontline treatment for young patients (≤ 65 years) with mantle cell lymphoma (WINDOW-1): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(3):406–15. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00638-0.
14. Hawkes EA, Lee ST, Churilov L, et al. A Window Study of Acalabrutinib & Rituximab, Followed By Chemotherapy & Autograft (ASCT) in Fit Patients with Treatment Naïve Mantle Cell Lymphoma (MCL): First Report of the Investigator-Initiated Australasian Leukaemia & Lymphoma Group NHL33 'Wamm' Trial. Blood. 2023;142(Suppl 1):735. doi: 10.1182/blood-2023-178403.
15. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated

patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2024;403(10441):2293–306. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00184-3.

16. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(26):2482–94. doi: 10.1056/NEJMoa2201817.

17. Wang M, Salek D, Belada D, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2025;43(20):2276–84. doi: 10.1200/JCO-25-00690.

18. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903–10. doi: 10.1182/blood-2017-04-779736.

19. Tam CS, Opat S, Simpson D, et al. Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2021;5(12):2577–85. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004074.

20. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(13):1211–23. doi: 10.1056/NEJMoa1715519.

21. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. Blood. 2021;137(7):877–87. doi: 10.1182/blood.2020008727.

22. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. Blood. 2025;145(5):497–507. doi: 10.1182/blood.2024025563.