

Взаимосвязь делеций генов *CDKN2A* и *CDKN2B* с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Сарпова М.В., Трегубова Е.В., Дьяконов Д.А., Ванеева Е.В., Росин В.А., Самарина С.В., Назарова Е.Л.

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства» (КНИИГиПК ФМБА) России
Россия, 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить взаимосвязь делеций генов *CDKN2A* и *CDKN2B* в локусе 9p21 с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Материалы и методы. В исследование включены 105 пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавших терапию первой линии по схеме R-CHOP. Делецию 9p21 выявляли с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* биопсийных образцов опухолевой ткани. Делеции в генах *CDKN2A* и *CDKN2B* устанавливали количественной полимеразной цепной реакцией в реальном времени. Общую и беспрогрессивную выживаемость рассчитывали по методу Каплана – Мейера с графическим построением кривых (log-rank тест). Риск наступления события вычисляли методом регрессионного анализа Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Делеция хромосомного региона 9p21 обнаружена в биопсийных образцах 16,2% больных. Поломки в гене *CDKN2A* выявлены у 23,8% пациентов, утрата *CDKN2B* – у 28,6%. Беспрогрессивная выживаемость значимо ниже у обследованных с делецией 9p21, чем у лиц без данной аберрации: 29,4% против 62,5% соответственно ($p = 0,012$; ОР = 2,26; 95%-й ДИ = 1,17–4,38). Риск прогрессии заболевания при низком и низком промежуточном показателе международного прогностического индекса в 5,9 раза выше у пациентов с делецией гена *CDKN2B*, чем у больных без указанной аномалии.

Заключение. Делеция хромосомного региона 9p21 связана с низкой беспрогрессивной выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Утрата гена *CDKN2B* ассоциирована с высоким риском прогрессии заболевания у пациентов низкого и низкого промежуточного риска согласно международному прогностическому индексу.

Ключевые слова: делеция локуса 9p21, диффузная В-крупноклеточная лимфома, *CDKN2A/B*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при КНИИГиПК ФМБА России (протокол № 34 от 09.12.2022).

Для цитирования: Сарпова М.В., Трегубова Е.В., Дьяконов Д.А., Ванеева Е.В., Росин В.А., Самарина С.В., Назарова Е.Л. Взаимосвязь делеций генов *CDKN2A* и *CDKN2B* с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):100–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-100-106>.

Association of *CDKN2A/B* deletions with survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Sarpova M.V., Tregubova E.V., Diakonov D.A., Vaneeva E.V., Rosin V.A., Samarina S.V., Nazarova E.L.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT) 72, Krasnoarmeyskaya Str., Kirov, 610027, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To define the association of *CDKN2A/B* deletions in the 9p21 locus with survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. The study included 105 patients with diffuse large B-cell lymphoma who received first-line therapy with R-CHOP. A deletion of 9p21 was detected by fluorescent in situ hybridization of tumor tissue biopsy samples. Deletions of *CDKN2A* and *CDKN2B* were determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. The overall survival and the progression-free survival were calculated by the Kaplan – Meier method with plotting of survival curves (the log-rank test). The risk of event occurrence was determined by the Cox regression analysis with the calculation of the risk ratio (RR) and 95% confidence interval (CI). The differences between the variables were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The deletion of the chromosomal region 9p21 was detected in the biopsy samples in 16.2% of patients. The *CDKN2A* deletions were detected in 23.8% of patients and *CDKN2B* loss – in 28.6% of patients. The progression-free survival was significantly lower in patients with the 9p21 deletion than in those without this aberration: 29.4% vs. 62.5%, respectively ($p = 0.012$; RR = 2.26; 95% CI = 1.17–4.38). The risk of disease progression at low and low-intermediate values of the International Prognostic Index was 5.9 times higher in patients with the *CDKN2B* deletion than in patients without this abnormality.

Conclusion. Deletion of the chromosomal region 9p21 is associated with low progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Loss of *CDKN2B* is associated with a high risk of disease progression in patients with low and low-intermediate risk according to the International Prognostic Index.

Keywords: deletion of the 9p21 locus, diffuse large B-cell lymphoma, *CDKN2A/B*

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at KRIHBT (Protocol No. 34 of 09.12.2022).

For citation: Sarpova M.V., Tregubova E.V., Diakonov D.A., Vaneeva E.V., Rosin V.A., Samarina S.V., Nazarova E.L. Association of *CDKN2A/B* deletions with survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):100–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-100-106>.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) представляет собой группу гетерогенных опухолей с различными клиническими проявлениями, морфологическими характеристиками, генетическими aberrациями, неодинаковым ответом на терапию и прогнозом [1]. Более половины пациентов с ДВККЛ хорошо отвечают на стандартную химиоте-

рапию по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Однако в 30–40% случаев развиваются рецидивы или рефрактерные формы заболевания, приводящие в большинстве случаев к летальному исходу [2]. В настоящее время простым и воспроизводимым инструментом оценки индивидуального риска раннего прогрессирования болезни считается Международный прогностический индекс (МПИ) и его модификации.

Однако, по мнению ряда авторов, его использование в практике не всегда точно позволяет оценить индивидуальный риск неудач терапии, поскольку МПИ в основном базируется на клинических характеристиках, поэтому необходим поиск новых маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением заболевания [3].

Одной из причин гетерогенности клинических проявлений ДВККЛ являются молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток [4, 5]. Методами высокопроизводительного секвенирования получен обширный массив данных о генетических нарушениях, сопряженных с развитием заболевания и (или) ассоциированных с прогрессией неоплазии [6, 7].

При различных злокачественных новообразованиях одними из наиболее часто мутирующих являются гены ингибиторов циклин-зависимых киназ 2A/B (*CDKN2A* и *CDKN2B*), локализованные в хромосомном регионе 9p21. Они принадлежат к семейству супрессоров опухолевого роста. Гены *CDKN2A* и *CDKN2B* кодируют соответствующие протеины p16INK4a и p15INK4B, практически идентичные по своей структуре и биохимическим свойствам. Оба белка играют важную роль в контроле клеточного цикла, блокируя его при переходе клетки из G1- в S-фазу путем связывания циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). По данным литературы, нарушения G1/S-контрольной точки приводят к неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток [8].

Делеции генов *CDKN2A/B* (9p21) встречаются в 20–30% случаев ДВККЛ и, по мнению ряда зарубежных авторов, связаны с неблагоприятным течением заболевания [9]. В отечественной литературе не найдено сведений о влиянии генетических aberrаций в хромосомном регионе 9p21 на прогноз болезни. В связи с вышеизложенным актуальным и целесообразным является исследование прогностической значимости aberrаций в локусе 9p21 у пациентов с ДВККЛ.

Цель исследования – определить взаимосвязь делеций генов *CDKN2A* и *CDKN2B* в локусе 9p21 с выживаемостью больных ДВККЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 105 пациентов с впервые установленной ДВККЛ, находившихся на лечении в клинике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2012 по 2019 г. в возрасте 59 [49–67] лет. Среди них 50,5% (53/105) мужчин, 49,5% (52/105) женщин. У 40% (42/105) обследованных определены 1- и 2-я стадии заболевания (по Ann-Arbor), у 60% (63/105) – 3-я и 4-я. Половина (52/105) пациентов имели высокий и

высокий промежуточный риск согласно МПИ. Все больные получали стандартную иммунохимиотерапию первой линии по схеме R-СНОР. Иммуногистохимический (ИГХ) подтип опухоли определен на основании алгоритма С.Р. Hans [10]: GCB-подтип установлен в 27,6% (29/105) случаев, non-GCB – в 72,4% (76/105). Полный ответ на терапию R-СНОР достигнут у 64,8% (68/105) обследованных, частичный – у 18,1% (19/105). Стабилизация процесса и рефрактерность к лечению констатированы у 17,1% (18/105) пациентов. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 64,8%, пятилетняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) – 57,1%. Срок наблюдения за больными составил 48 [20–60] мес.

Делецию хромосомного региона 9p21 определяли с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) биопсийных образцов опухолевой ткани с использованием ДНК-зондов Kreatech *CDKN2A* (9p21) / 9q21 FISH probe по стандартной методике в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Делеции экзонов 1a, 2 гена *CDKN2A* и экзона 1 гена *CDKN2B* устанавливали количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени [11].

Статистическую обработку данных выполняли, используя программное обеспечение STADIA. Сравнение частоты встречаемости номинальных независимых переменных в группах обследованных, разделенных по изучаемым признакам, определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Пятилетнюю ОВ и БПВ рассчитывали по методу Каплана – Мейера с графическим построением кривых. Различия между показателями выживаемости в группах больных определяли с применением теста log-rank. Риск прогрессии вычисляли с использованием регрессионного анализа Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ), отбор переменных осуществляли методом обратного исключения (Вальд). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Делеция хромосомного региона 9p21 обнаружена в клетках гистологических препаратов у 16,2% (17/105) обследованных. С помощью метода ПЦР подтверждены все результаты FISH-анализа, поломки выявлены у 31,4% (33/105) больных ДВККЛ. Полученные данные обусловлены, с одной стороны, более высокой чувствительностью ПЦР по сравнению с FISH-анализом при оценке аномалий числа копий на гистологических препаратах, с другой, – в некоторых случаях значительно меньшим участком удаленной области ДНК, чем покрывает коммерческий ДНК-зонд, что не приводит к ослаблению флу-

оресцентного сигнала. Делеции экзонов 1а и (или) 2 гена *CDKN2A* установлены в биопсийных образцах 23,8% (25/105) пациентов, утрата экзона 1 *CDKN2B* обнаружена в 28,6% (30/105) случаев. Всех пациентов разделили на группы в зависимости от наличия или отсутствия делеций хромосомного региона 9p21 генов *CDKN2A*, *CDKN2B*.

Статистически значимых ассоциаций между поломками в регионе 9p21 с клинико-лабораторными характеристиками пациентов (возрастом, стадией заболевания, ИГХ-подтипом, группой риска согласно МПИ) не выявлено (данные не показаны).

Взаимосвязи между поломками *CDKN2A/B* (9p21) и ОБ больных не установлено (данные не показаны). Пятилетняя БПВ пациентов с del9p21 значимо ниже по сравнению с таковым показателем у лиц без данной аберрации: 29,4% (*Me* = 19 мес) против 62,5% (*Me* не достигнута) соответственно ($p = 0,012$, рис. 1, а). Риск прогрессии заболевания у обследованных с утратой хромосомного региона 9p21 в опухолевых клетках в 2,26 раза выше, чем у лиц без генетической поломки (ОР = 2,26; 95%-й ДИ = 1,17–4,38). Ассоциаций между наличием или отсутствием делеций *CDKN2A* и БПВ не выявлено (данные не показаны).

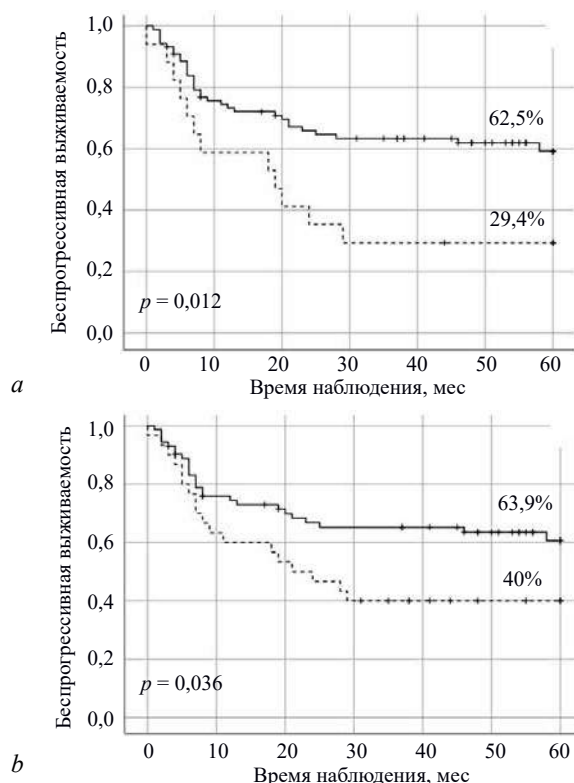


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость пациентов: а – с делецией хромосомного региона 9p21 ($n = 17$, пунктир) и без аберрации ($n = 88$, сплошная линия); б – с делецией *CDKN2B* ($n = 30$, пунктир) и без аберраций ($n = 75$, сплошная линия)

Пятилетняя БПВ больных с делецией *CDKN2B* ниже аналогичного показателя обследованных без данной аномалии: 40% (*Me* = 21 мес) против 63,9% (*Me* не достигнута) соответственно ($p = 0,036$; см. рис. 1, б). Риск прогрессии заболевания у лиц с del*CDKN2B* в 1,9 раза выше, чем у пациентов без потери гена (ОР = 1,87; 95% ДИ = 1,03–3,42).

Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса, предикторами низкой БПВ у пациентов с ДВККЛ являлись МПИ > 2 ($p < 0,001$; ОР = 6,22; 95%-й ДИ = 3,05–12,68), ИГХ non-GCB-подтип ($p = 0,058$; ОР = 2,10; 95%-й ДИ = 0,98–4,51), делеция хромосомного региона 9p21 ($p = 0,016$; ОР = 2,26; 95%-й ДИ = 1,17–4,38) или делеция *CDKN2B* ($p = 0,041$; ОР = 1,87; 95%-й ДИ = 1,03–3,42).

В многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса (табл. 1) включены показатели, прошедшие селективный отбор по уровню значимости (МПИ > 2, ИГХ non-GCB-подтип, del9p21). Утрата хромосомного региона 9p21 определена в качестве независимого критерия прогноза низкой БПВ наряду с МПИ > 2. Риск прогрессии заболевания в 1,95 раза выше у пациентов с наличием делеции 9p21, чем у лиц без поломок в исследуемом локусе ($p = 0,031$; ОР = 1,95; 95%-й ДИ = 1,07–3,56).

Таблица 1

Многофакторный анализ Кокса предикторов беспрогрессивной выживаемости пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, $n = 105$			
Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
МПИ > 2	5,82	2,85–11,91	<0,001
del 9p21	1,95	1,07–3,56	0,031

Исследована связь между наличием генетических аберраций 9p21 и показателями выживаемости обследованных с низким или низким промежуточным риском согласно МПИ. У пациентов с делециями генов *CDKN2A* или *CDKN2B* БПВ ниже, чем у лиц с неповрежденным локусом: 66,7% против 86,1% ($p = 0,109$; *Me* не достигнута; рис. 2, а) и 60% против 88,9% соответственно ($p = 0,009$; *Me* не достигнута; рис. 2, б).

В отношении БПВ в однофакторном анализе Кокса статистическую значимость показала только утрата *CDKN2B* ($p = 0,018$; ОР = 4,67; 95%-й ДИ = 1,30–16,81). При оценке влияния нескольких предикторов на прогрессию заболевания, таких как возраст ≥ 60 лет ($p = 0,140$; ОР = 2,6; 95%-й ДИ = 0,73–9,21), del*CDKN2A* ($p = 0,124$; ОР = 2,65; 95%-й ДИ = 0,76–9,22), del*CDKN2B* ($p = 0,018$; ОР = 4,67; 95%-й ДИ = 1,30–16,81) установлено (табл. 2), что пациенты с del*CDKN2B* имели риск прогрессии заболевания в 5,9 раза выше, чем обследованные без утраты гена ($p = 0,010$; ОР = 5,9; 95%-й ДИ = 1,54–22,61).

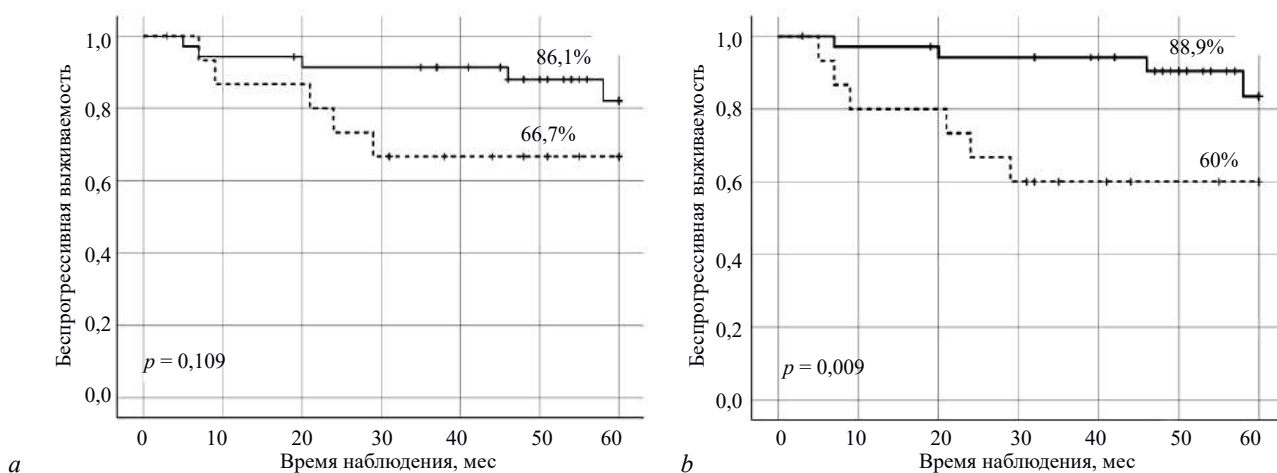


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость у больных с низким или низким промежуточным риском при наличии делеции: *a* – *CDKN2A* ($n = 15$, пунктир), *b* – *CDKN2B* ($n = 15$, пунктир) и без абберации ($n = 38$, сплошная линия)

Таблица 2

Многофакторный анализ Кокса предикторов беспрогрессивной выживаемости пациентов низкого и низкого промежуточного риска, $n = 53$			
Параметр	ОР	95% ДИ	p
<i>delCDKN2B</i>	5,90	1,54–22,61	0,010
Возраст ≥ 60 лет	3,25	0,87–12,08	0,079

ОБСУЖДЕНИЕ

ДВККЛ представляет собой гетерогенное лимфоидное новообразование с различными профилями экспрессии генов и генетическими поломками, которые обуславливают разнообразие клинического течения и ответа на терапию. Абберации генов *CDKN2A* и *CDKN2B* могут нарушать различные биологические программы, в частности реакцию на повреждение ДНК (через путь p14-ARF/p53) и регулирование клеточного цикла (через путь подавления опухоли RB/p16). При нарушении последнего неопластические клетки накапливают дополнительные мутации, способствуя клональной эволюции опухоли, нестабильности генома и, как следствие, устойчивости к лекарственным препаратам и прогрессированию заболевания [8]. Так, В. Шару и соавт. определили подмножество вариантов ДВККЛ с биллельной инактивацией TP53 и утратой *CDKN2A*, характеризующихся нестабильностью генома и низкими показателями выживаемости вне зависимости от профиля генной экспрессии [7].

Согласно полученным данным, делеция хромосомного региона 9p21, установленная методом FISH, обнаружена у 16,2% пациентов. Результаты молекулярно-цитогенетических исследований подтверждены с помощью ПЦР. Утрата *CDKN2A* выявлена у 23,8% пациентов, потеря *CDKN2B* – в 28,6%. Полу-

ченные данные в целом соответствуют сведениям, упомянутым в литературе [9]. Большая частота генетических нарушений, определенных методом ПЦР, вероятно, обусловлена высокой чувствительностью применяемого анализа в отличие от FISH-анализа. Несмотря на то, что FISH не позволяет выявить делеции регионов меньшего размера (микроделеции) и небольшие субклоны, метод считается специфичным и показательным. Одновременное использование технологий является взаимодополняющим и минимизирует ошибки.

В нескольких работах показана ассоциация *del9p21* с прогностически неблагоприятным ABC-вариантом ДВККЛ [12, 13]. В рамках нашего исследования аналогичной закономерности не установлено. Возможно, различия обусловлены способами определения подтипа: анализом на основании профиля экспрессии генов и иммуногистохимическими методами.

Установлено, что делеция хромосомного региона 9p21, наряду с МПИ > 2 , является независимым критерием прогноза низкой БПВ больных ДВККЛ. Риск прогрессии заболевания в 2 раза выше у пациентов с наличием делеции 9p21, чем у лиц без поломок в исследуемом локусе. Определено, что БПВ пациентов с низким или низким промежуточным риском при делеции *CDKN2B* в биопсийном образце значимо ниже, чем у лиц без генетических поломок. Риск прогрессии более чем в 5 раз выше у обследованных с МПИ ≤ 2 при наличии делеции *CDKN2B* по сравнению с аналогичным показателем у больных без утраты гена. Результаты частично согласуются с данными F. Jardin и соавт., установивших, что делеции *CDKN2A* и (или) *CDKN2B* ассоциированы с более низкой общей и бессобытийной выживаемостью пациентов по сравнению с показателями обследован-

ных с нормальным статусом 9p21 [9]. В то же время различий в ОБ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия делеций хромосомного региона 9p21 и (или) *CDKN2A/B* нами не выявлено.

Ассоциаций между наличием *delCDKN2A* и показателями выживаемости пациентов с ДВККЛ не найдено. Результаты схожи со сведениями С.Р. Volen и соавт. [12], К. Karube и соавт. [13]. Однако исследователи показали, что комплексные изменения биологического пути TP53/*CDKN2A* ассоциированы с низкими показателями выживаемости (ОБ и БПВ) независимо от величины МПИ и молекулярного подтипа заболевания [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Делеция хромосомного региона 9p21 связана с низкой беспрогрессивной выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Утрата гена *CDKN2B* ассоциирована с высоким риском прогрессии заболевания у пациентов низкого и низкого промежуточного риска согласно Международному прогностическому индексу. Аберрации в хромосомном регионе 9p21 (*delCDKN2A/B*) определяются как с применением ПЦР, так и методом FISH. Полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительных молекулярно-генетических критериев оценки неблагоприятного течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Barreto de Oliveira Araujo I., Berti E. et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Coiffier B., Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure – what to do? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2016;2016(1):366–378. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.366.
- Самарина С.В., Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Зотина Е.Н., Парамонов И.В., Грицаев С.В. Клинико-гематологические показатели прогноза ответа на терапию первой линии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(1):68–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72.
- Alizadeh A., Eisen M., Davis R., Ma C., Lossos I.S., Rosenwald A. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–511. DOI: 10.1038/35000501.
- Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Лучинин А.С., Кочетов Н.Л., Самарина С.В. Значение экспрессии pAKT1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(3):6–13. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-13-20.
- Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D., Coulibaly Z.A., Roullet S., Young R.M. et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4):551–568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
- Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., Kim J., Kamburov A., Redd R.A. et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat. Med.* 2018;24(5):679–690. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
- Li J., Poi M.J., Tsai M.D. Regulatory mechanisms of tumor suppressor P16(INK4A) and their relevance to cancer. *Biochemistry*. 2011;50(25):5566–5582. DOI: 10.1021/bi200642e.
- Jardin F., Jais J.P., Molina T.J., Parmentier F., Picquenot J.M., Ruminy P. et al. Diffuse large B-cell lymphomas with *CDKN2A* deletion have a distinct gene expression signature and a poor prognosis under R-CHOP treatment: a GELA study. *Blood*. 2010;116(7):1092–1094. DOI: 10.1182/blood-2009-10-247122.
- Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- Laharanne E., Chevret Y., Idrissi Y., Gentil C., Longy M., Ferrer J. et al. *CDKN2A-CDKN2B* deletion defines an aggressive subset of cutaneous T-cell lymphoma. *Modern Pathology*. 2010;23(4):547–558. DOI: 10.1038/modpathol.2009.196.
- Bolen C.R., Klanova M., Trneny M., Sehn L.H., He J., Tong J. et al. Prognostic impact of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma and relationship to cell-of-origin: data from the phase III GOYA study. *Haematologica*. 2020;105(9):2298–2307. DOI: 10.3324/haematol.2019.227892.
- Karube K., Enjuanes A., Dlouhy I., Jares P., Martin-Garcia D., Nadeu F. et al. Integrating genomic alterations in diffuse large B-cell lymphoma identifies new relevant pathways and potential therapeutic targets. *Leukemia*. 2018;32(3):675–684. DOI: 10.1038/leu.2017.251.

Вклад авторов

Сарпова М.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Трегубова Е.В., Ванеева Е.В. – анализ и интерпретация данных. Дьяконов Д.А. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Росин В.А., Назарова Е.Л. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Самарина С.В. – сбор клинических данных по пациентам.

Сведения об авторах

Сарпова Мария Вадимовна – науч. сотрудник, лаборатория патоморфологии, КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, marisarpova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5949-7865>

Трегубова Екатерина Владимировна – мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточной и молекулярной иммунологии, КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, tregubova.e@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1897-6936>

Дьяконов Дмитрий Андреевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией патоморфологии, КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, dyakonov@niigpk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Ванеева Елена Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, vaneeva@niigpk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-2011>

Росин Виталий Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория патоморфологии, КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, rosin@niigpk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2054-2870>

Самарина Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, samarina@niigpk.ru, 0000-0001-8639-719X

Назарова Елена Львовна – канд. мед. наук, зав. лабораторией клеточной и молекулярной иммунологии, КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров, nazarova.yelena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2010-8679>

(✉) **Сарпова Мария Вадимовна**, marisarpova@mail.ru

Поступила в редакцию 10.01.2023;
одобрена после рецензирования 21.02.2023;
принята к публикации 25.05.2023