

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА. ПОИСК ПРЕОДОЛЕНИЯ ИМЕЮЩЕЙСЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ

**Камаева И.А., Лысенко И.Б., Новикова И.А., Тимошкина Н.Н., Николаева Н.В.,
Саманева Н.Ю., Капуза Е.А., Гайсултанова Я.С., Тишина А.В., Владимирова Л.Ю.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, email: inkamaeva@yandex.ru

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома – вариант неходжкинской лимфомы, поражающий преимущественно молодых пациентов. Данный подтип лимфомы, выделенный в отдельную нозологию совсем недавно, клинически характеризуется поражением лимфоузлов средостения с развитием конгломерата и проявляется медиастинальным синдромом и дыхательной недостаточностью. Несмотря на наличие хорошего ответа на проводимую терапию, часть пациентов остаются рефрактерными к проводимому лечению либо рецидивируют. Большинство имеющихся работ посвящены изучению наиболее эффективных схем химиотерапии. Молекулярно-генетический портрет опухоли разнороден. Она сочетает в себе признаки различных вариантов лимфомы. В литературе встречаются отрывочные данные о генетике данной нозологии: описаны мутации и сигнальные пути. Однако в качестве мишеней таргетной терапии эти сигнальные пути изучаются лишь в нескольких пилотных исследованиях. В нашей работе проведен анализ выживаемости пациентов в зависимости от варианта лечения, что выявило неоднозначные результаты применяемых схем индукционной терапии. В связи с наличием подобных результатов проведены молекулярно-генетические исследования, что позволило выявить возможные предикторы рефрактерного течения ПМБКЛ, описать впервые выявленные мутации, тем самым расширить имеющиеся представления о данной опухоли.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, молекулярно-генетический портрет, NGS-исследование, химиотерапия, рефрактерность.

PRIMARY MEDIASTINAL B-LARGE CELL LYMPHOMA. THE SEARCHING OF OVERTCOMING OF THE REFRACTORINESS

**Kamaeva I.A., Lysenko I.B., Novikova I.A., Timoshkina N.N., Nikolaeva N.V.,
Samaneva N.Y., Kapuza E.A., Gaysultanova Y.S., Tishina A.V., Vladimirova L.Y.**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: inkamaeva@yandex.ru

Primary mediastinal B-large cell lymphoma (PMBCL) is a variant of non-Hodgkin's lymphoma, which affects young patients. This subtype of lymphoma has been isolated to a separate nosology recently, is clinically characterized by involvement of the lymph nodes of the mediastinum with the development of a conglomerate, which is manifested by mediastinal syndrome and respiratory failure. Despite the presence of a good response to the therapy, some patients stay refractory or relapse. Most of works are devoted to the study of the most effective chemotherapy regimen. The molecular portrait of the tumor is heterogeneous. It combines the signs of different variants of lymphoma. There are fragmentary data about the genetics of this nosology in the literature: different mutations and signaling pathways are described there. However, as targets of a targeted therapy, these pathways are studied only in a few pilot studies. In our work, an analysis of survival was done. Due to the results, molecular genetic studies were carried out, which were made to identify predictors of the refractory of PMBCL and to describe the mutations, which were detected for the first time.

Keywords: primary mediastinal B-large cell lymphoma, molecular genetic portrait, NGS, chemotherapy, refractory/

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) представляет собой агрессивную неходжкинскую лимфому с отсутствием четкого молекулярно-генетического портрета. Для данного варианта характерна генетическая гетерогенность: ей присущи признаки лимфомы Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы серой зоны. В качестве первой линии лечения уже длительное время используются различные СНОР-подобные режимы (R-СНОР, DAR-ЕРОСН, R-СНОЕР) с лучевой терапией на

остаточную опухоль. Однако, несмотря на успехи в лечении пациентов с ПМВКЛ, остается треть пациентов, рефрактерных к проводимой терапии. Роль дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) также противоречива [1]. С целью изучения возможных вариантов преодоления этой рефрактерности необходимы дальнейшие исследования. В литературе имеются отдельные данные о характерных для ПМВКЛ молекулярных изменениях, однако все эти работы часто сведены к изучению данного варианта в сравнении с другими лимфомами. Секвенирование нового поколения (NGS) позволило бы расширить сведения о мутационном профиле ПМВКЛ, найти новые мишени для разработки таргетных препаратов.

Цель исследования. Выявить новые молекулярные мишени для лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы исследования. В исследование включены данные о 47 пациентах с верифицированным диагнозом ПМВКЛ, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ с 2011 по 2021 гг. Пациенты были поделены на две группы в зависимости от схемы индукционной терапии. Первая группа больных получала ХТ по схеме R-СНОР (n=23), вторая – DAR-ЕРОСН (n=24). Пациентам с остаточной опухолью проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Были оценены результаты общей выживаемости пациентов в зависимости от проводимой терапии по Каплан–Майеру. Статистически значимыми являлись различия при уровне значимости $p < 0,05$.

В связи с наличием больных, рефрактерных к лечению, были отобраны 23 человека, 11 из которых имели неблагоприятное течение заболевания и 12 – ответивших на лечение. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $39,25 \pm 11,63$ года. Были проведены молекулярно-генетические исследования, материалом для которых послужили парафиновые блоки опухолей пациентов.

Выделение геномной ДНК из парафиновых блоков выполняли с применением Gene Read DNA FFPE Kit, Qiagen, США согласно официальному протоколу. Концентрацию ДНК измеряли флуориметрически на Qubit 2.0 (Life Technologies, USA). Для NGS использовалась панель *AVENIO Tumor Expanded Panel, Roche*, США, включающая в себе 77 генов. Исследование выполнено на системе NextSeq 550. Патогенность нуклеотидных замен оценивали с учетом рекомендаций ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) и AMP (Association of Molecular Pathology). В среднем количество ДНК составило 77,55 нг. Обработку данных производили при помощи программного обеспечения AVENIO Oncology Analysis Software для поиска клинически значимых мутаций, а также с учетом рекомендаций Li M., Datto M. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer.

Найденные варианты валидировали методом прямого секвенирования по Сэнгеру, которое проводили с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) на анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Результаты исследования и их обсуждение. В литературе имеется ряд публикаций, в которых описаны преимущества тех или иных схем химиотерапии: с одной стороны, учитывая агрессивность данной лимфомы, использование в качестве индукции более токсичных режимов оправдано, с другой – в ряде статей говорится о развитии неприемлемых нежелательных явлений и часто некупируемых осложнений [2, 3]. Также встречаются работы по изучению влияния ритуксимаба на эффективность терапии [4]. Так, добавление ритуксимаба к другим режимам лечения, например DA-EPOCH, статистически значимо улучшало общую и безрецидивную выживаемость при ПМВКЛ [5], тогда как в другом исследовании не было доказано преимуществ схемы R-CHOP над CHOP режимом [6]. При этом в ряде работ говорится о высоком уровне первичной рефрактерности при лечении в режиме R-CHOP [7].

При анализе результатов проводимого лечения были получены следующие данные. Общего ответа удалось добиться у 34 пациентов, неблагоприятное течение, включающее рефрактерное и рецидивирующее, наблюдалось у 13 человек (26%). В нашем исследовании применение схемы R-CHOP в сочетании с лучевой терапией статистически значимо улучшало общую выживаемость больных относительно использования этой схемы без лучевой терапии ($77,1 \pm 14,4\%$ против $38,9 \pm 18,5\%$). Использование схемы DAR-EPOCH с консолидирующей лучевой терапией не выявило значимых отличий в общей выживаемости пациентов ($88,9 \pm 10,5\%$ против $88,9 \pm 10,5\%$). Использование схемы DAR-EPOCH по сравнению с R-CHOP позволило получить лучшие показатели общей выживаемости ($88,9 \pm 10,5\%$ против $38,9 \pm 18,5\%$), различия статистически значимы, логранговый критерий $p < 0,05$.

Необходимость облучения остаточной опухоли при ПМВКЛ до сих пор остается обсуждаемым вопросом. В одних статьях говорится о синергическом эффекте лучевой терапии после проведения химиотерапии, в других описываются вероятные осложнения лучевой терапии на область средостения, а также определяется риск возникновения вторичных опухолей после терапии [8, 9]. В нашей работе применение ДЛТ независимо от схемы индукционной терапии (R-CHOP или DAR-EPOCH) не продемонстрировало значимых различий в общей выживаемости пациентов с ПМВКЛ ($77,1 \pm 14,4\%$ против $88,9 \pm 10,5\%$).

Таким образом, имеющиеся литературные данные и результаты нашего исследования не дают четкого ответа на вопрос выбора наилучшего варианта индукционного лечения для

пациентов с ПМВКЛ. Требуется дальнейшее изучение и поиск новых таргетных мишеней для преодоления рефрактерности проводимой терапии.

В ряде публикаций уже описаны наиболее значимые сигнальные пути, а также характерные мутации, имеющие значение для ПМВКЛ, однако они неспецифичны. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить аномалии, характерные для ПМВКЛ. Так, мутации в гене *STAT6* обнаруживаются в трети случаев ПМВКЛ [10]. В литературе описаны мутации в гене *TNFAIP3*, *KIT*, *TP53*, *SOCS1*, которые встречаются при ПМВКЛ, но они также характерны и для других вариантов лимфом [11–13].

Все пациенты, которым было проведено секвенирование, получали ДЛТ. Так, выявлен ряд полиморфизмов, ранее не охарактеризованных для ПМВКЛ (рис. 1). Среди них идентифицированы 20 однонуклеотидных полиморфизмов в 10 генах: 15 миссенс-мутаций, 3 синонимичных и 2 нонсенс-мутации.

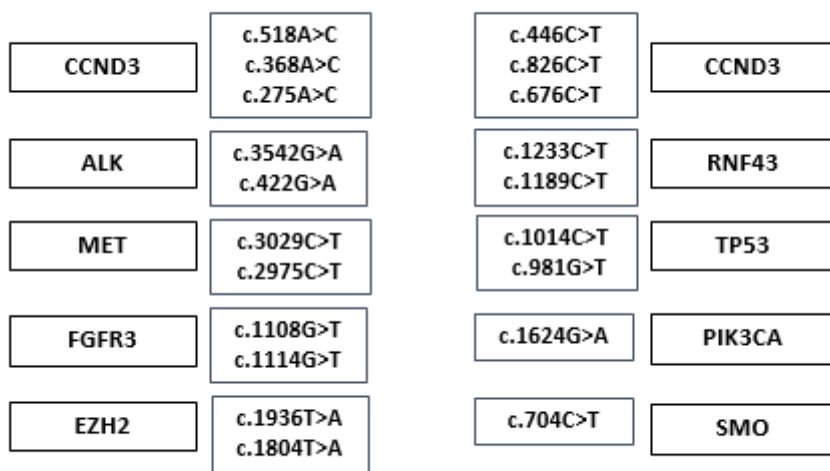


Рис. 1. Спектр генов, в которых обнаружены SNP

Обнаруженные варианты подтверждены методом прямого секвенирования по Сэнгеру у 24 пациентов, часть из которых имели неблагоприятное течение заболевания, а часть – ответили на лечение. Валидированы полиморфизмы в генах: *MET*, *FGFR3*, *PIK3CA*, *ALK*, *EZH2*, *RNF43*.

Так, в образце ДНК опухоли пациента, рефрактерного к проводимой терапии, в гене *RNF43* было обнаружено два однонуклеотидных полиморфизма – c.1233C>T (p.Pro411Pro), и c.1189C>T (p.Arg397Trp) – *rs531889929*, локализованных в 9-м экзоне. Согласно различным базам данных (My Cancer Genome, COSMIC, dbSNP и др.), мутации в данном гене встречаются при многих типах солидных опухолей. Мутация *rs531889929* – чрезвычайно редкое событие в популяции согласно различным базам данных (GnomAD, dbSNP). В базе COSMIC – COSM3787382 (c.1189C>T) зарегистрирован для рака поджелудочной железы и описан как

«нейтральный». В базе VarSome полиморфизм *rs531889929* характеризуется как «вероятно доброкачественный» и описан для рака молочной железы, а также рака кожи. В ClinVar данная мутация не описана. В GWAS – не описана. В ClinGen – нет данных. В литературе имеются данные о том, что наличие мутаций в гене *RNF43* обуславливает чувствительность к терапии ингибиторами Wnt [14].

У другого больного с непрерывно-прогрессирующим течением ПМБКЛ были обнаружены два однонуклеотидных полиморфизма гена *FGFR3* – с.1108G>T (p.Glu370Cys), с.1114G>T (p.Gly372Cys), локализованных в 9-м экзоне, – *rs121913479*. Частота *rs121913479* – A=0.000004 (1/249268) согласно базе GnomAD_exome. Распространенность *rs121913479* в европейской популяции – G=1.00000, A=0.00000, T=0.00000, что также является чрезвычайно редким явлением в популяции. Согласно COSMIC, полиморфизмы встречаются при опухолях кожи, раке мочевыделительной системы, шейки матки. В базе COSMIC ClinVar зарегистрирована как «патогенная». Согласно VarSome, мутация как мутация с неопределенным клиническим значением.

Обнаружены два однонуклеотидных полиморфизма гена MET (у пациента с непрерывно-прогрессирующим течением) – с.3029C>T (p.Thr1010Ile) и с.2975C>T (p.Thr992Ile) – *rs56391007*, которые локализованы в 14-м экзоне. Согласно базе GnomAD_exome, распространенность *rs56391007* в популяции – 0,007891 (1962/248630), в базе ALFA – 0,011107 (2467/222108); в европейской популяции – C=0,987968 T=0,012032. Данная мутация ранее не была описана для ПМБКЛ. Согласно базе dbSNP, полиморфизм *rs56391007* встречается у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, а также при меланоме и колоректальном раке. В базе ClinVar *rs56391007* зарегистрирована как мутация с противоречивой интерпретацией патогенности. Согласно базе VarSome, был зарегистрирован как мутация с неопределенной значимостью.

Обнаруженные полиморфизмы в гене *EZH2* (у больного, ответившего на лечение) – с.1936T>A (p.Tyr646Asn) – *rs267601395*, с.1804T>A (p.Tyr602Asn), локализованы в 16-м и 15-м экзонах. Согласно COSMIC, мутация COSM139744, COSM37031 – (с.1936T>A) зарегистрирована как мутация, характерная для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей. В этой же базе данных и VarSome она охарактеризована как патогенная (0,99). В ClinVar с.1936T>A зарегистрирован как «вероятно патогенный».

В образце ДНК опухоли пациента с непрерывно-прогрессирующим течением был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм гена *PIK3CA* – с.1624G>A (p.Glu542Lys), локализованный в 10-м экзоне, – *rs121913273*. Распространенность *rs121913273* согласно базе ALFA: A=0.000 (0/478). В базе dbSNP, VarSome значится как «патогенная». В ClinVar описана как «патогенная»/«вероятно патогенная». В ClinGen – идентификатор CA16602697. Имеются

данные о том, что мутация встречается при диффузных В-крупноклеточных лимфомах и хроническом лимфолейкозе, характерна для некоторых солидных опухолей (например, рака молочной железы, колоректального рака, нейроэндокринного рака) [15].

В другом образце опухоли обнаружены два однонуклеотидных полиморфизма гена *ALK* (больной с непрерывно-прогрессирующим течением) – с.3542G>A (p.Arg1181His) – *rs1034835558* и с.422G>A (p.Arg141His), которые локализованы в 23-м и 5-м экзоне соответственно. Согласно GnomAD_exome *rs1034835558* – редкое событие в популяции: 0,000004 (1/251324). При скрининге меньшей выборки, результаты которого были приведены в базе ALFA, полиморфизм с.422G>A (p.Arg141His) не регистрировали (0/10680). Согласно COSMIC, с.3542G>A (COSM6226578) ранее описана как патогенная для рака толстой кишки, поджелудочной железы, шейки матки. В TCGA – мутация была охарактеризована для рака шейки матки. В базе данных ClinVar, VarSome с.3542G>A характеризуется как мутация с неопределенным клиническим значением и описана для нейробластомы. Также известна как мутация, являющаяся потенциальной мишенью в лечении немелкоклеточного рака легкого [16]. В базе данных ClinGen полиморфизмы не зарегистрированы.

Обнаруженные полиморфизмы ранее не описывались для первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы и могут быть потенциальными мишенями для дальнейших исследований их прогностической значимости и разработки таргетных препаратов.

Для ПМБКЛ наиболее часто описывают активацию нескольких сигнальных путей: *JAK-STAT*, а также *NF-kB*. Однако, несмотря на важнейшую роль этих сигнальных путей в патогенезе данного заболевания, в качестве мишеней таргетной терапии они рассматриваются лишь в нескольких клинических исследованиях [17].

В нашем исследовании среди выявленных полиморфизмов были выделены мутированные гены с патогенным / вероятно патогенным и неизвестным клиническим значением. В ходе биоинформационного анализа получены данные, что эти мутированные гены одновременно задействованы в регуляции нескольких сигнальных путей: *PI3K-AKT*, *JAK-STAT*, *RAP1*, *RAS*, *MAPK*, *Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells*), однако они не специфичны для ПМБКЛ. Согласно литературным данным, активация сигнального пути *PI3K/Akt/mTOR* связана с прогрессированием рака яичников, канцерогенезом опухолей головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого, а также с развитием резистентности к лечению цисплатином [18]. А сигнальный путь *Ras/MEK/ERK* описан в качестве потенциальной терапевтической мишени для терапии злокачественных опухолей гемопоэтической системы, в частности острого лимфобластного лейкоза [19].

Однако наиболее значимым сигнальным путем оказался *FGF/FGFR*, активирующий через фактор роста *FGF* все указанные. Согласно литературным данным, при активации

сигнального пути *FGF/FGFR* возможно развитие рефрактерности к химиотерапии. Повышенная регуляция *FGFR3* обнаружена в радиорезистентных клеточных линиях плоскоклеточного рака, а при множественной миеломе способна обуславливать резистентность к дексаметазону [19–21]. В нашем исследовании общая выживаемость пациентов, получивших лучевую терапию с aberrantными изменениями *FGFR3*, составила $52,4 \pm 14,3\%$; ($\pm SE$); против $77,8 \pm 13,9\%$; ($\pm SE$) (у пациентов без aberrantных изменений). Таким образом, общая выживаемость пациентов с изменениями в *FGFR3* меньше, чем у пациентов без таких изменений (рис. 2).

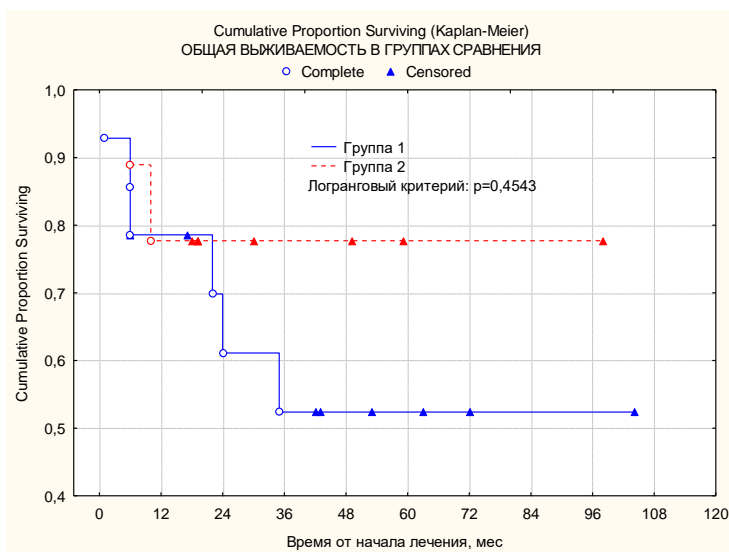


Рис. 2. Общая выживаемость у пациентов с ПМВКЛ, получавших лучевую терапию, в зависимости от активности *FGF/FGFR*.

Группа № 1 – пациенты с aberrantными изменениями *FGFR3* ($n=13$);

группа № 2 – пациенты без aberrantных изменений *FGFR3* ($n=9$)

Заключение. Несмотря на успехи в лечении ПМВКЛ, в настоящее время у ряда пациентов наблюдается рефрактерное течение заболевания. В исследовании получены противоречивые данные относительно режимов индукционной химиотерапии, результатов применения дистанционной лучевой терапии в качестве консолидации ремиссии. С целью поиска возможных мишеней преодоления имеющейся рефрактерности были проведены молекулярно-генетическое исследование NGS, с дальнейшей валидацией полученных мутаций методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Охарактеризованы клинически значимые мутации в генах, ранее не описанные для данной нозологии. На основании выявленных генов-кандидатов в ходе биоинформационного анализа выделены сигнальные пути (*JAK-STAT*, *MAPK*, *RAP1*, *RAS*, *PIK-Akt*, *Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells*), задействованные в патогенезе ПМВКЛ. Обнаружено, что aberrantные изменения сигнального пути *FGF/FGFR*, который способен определять резистентность к лучевой

терапии, были ассоциированы с меньшей общей выживаемостью наших пациентов, что в дополнение к обнаруженным мутациям открывает новые возможности для последующих исследований в области преодоления рефрактерности проводимого лечения.

Список литературы

1. Hayden A.R., Tonseth P., Lee D.G., Villa D., Gerrie A.S., Scott D.W., Freeman C.L., Slack G.W., Farinha P., Skinnider B., Yenson P.R., Benard F., Lo A., Pickles T., Wilson D. Connors J.M., Sehn L.H., Savage K.J. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*. 2020. Vol. 136 (24). P. 2803-2811. DOI: 10.1182/blood.2019004296.
2. Broccoli A., Casadei B., Stefoni V., Pellegrini C., Quirini F., Tonialini L., Morigi A., Marangon M., Argnani L., Zinzani P.L. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17 (1). P. 276. DOI: 10.1186/s12885-017-3269-6.
3. Chen H., Pan T., He Y., Zeng R., Li Y., Yi L., Zang H., Chen S., Duan Q., Xiao L., Zhou H. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Novel Precision Therapies and Future Directions. *Front Oncol*. 2021. Vol. 11. P. 654854. DOI: 10.3389/fonc.2021.654854.
4. International, Trial,(MInT) Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. / Trial,(MInT) International. *Annals of Oncology*. 2011. № 3. P. 20664-670. DOI: 10.1093/annonc/mdq418.
5. Novo M., Santambrogio E. Antibody Therapies for Large B-Cell Lymphoma. *Biologics*. 2021. № 18. P. 153-174. DOI: 10.2147/BTT.S281618.
6. Neelapu S.S., Adkins S., Ansell S.M., Brody J., Cairo M.S., Friedberg J.W., Kline J.P., Levy R., Porter D.L., van Besien K., Werner M., Bishop M.R. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2020. Vol. 8 (2). P. e001235. DOI: 10.1136/jitc-2020-001235.
7. Lisenko K., Dingeldein G., Cremer M., Kriegsmann M., Ho A.D., Rieger M., Witzens-Harig M. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17 (1). P. 359. DOI: 10.1186/s12885-017-3332-3.
8. Schmitz C., Hüttmann A., Müller S.P., Hanoun M., Boellaard R., Brinkmann M., Jöckel K.H., Dührsen U., Rekowski J. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *European Journal of Cancer*. 2020. Vol. 124. P. 25-36. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.027.

9. Meng X., Feng R., Yang L., Xing L., Yu J. The Role of Radiation Oncology in Immunology. *Oncologist*. 2019. Vol. 24(1). P. S42-S52. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s04.
10. Kezlarian B., Alhyari M., Venkataraman G., Karner K., Inamdar K.V., Menon M.P. GATA3 Immunohistochemical Staining in Hodgkin Lymphoma: Diagnostic Utility in Differentiating Classic Hodgkin Lymphoma From Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma and Other Mimicking Entities. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*. 2019. Vol. 27 (3). P. 180-184. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000581.
11. Ahmed Z., Afridi S.S., Shahid Z., Zamani Z., Rehman S., Aiman W., Khan M., Mir M.A., Awan F.T., Anwer F., Iftikhar R. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A 2021 Update on Genetics, Diagnosis, and Novel Therapeutics. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2021. Vol. 21 (11). P. e865-e875. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.012.
12. Müschen M. Autoimmunity checkpoints as therapeutic targets in B cell malignancies. *Nature Reviews Cancer*. 2018. № 18 (2). P. 103-116. DOI: 10.1038/nrc.2017.111.
13. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., Kim J., Wienand K., Kamburov A, Griffin G.K., Chen P.H., Lako A., Redd R.A., Cote C.M., Ducar M.D., Thorner A.R., Rodig S.J., Getz G., Shipp M.A. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019. Vol. 134 (26). P. 2369-2382. DOI: 10.1182/blood.2019002067.
14. Yu J., Mohamed P., Woutersen D., Goh P. The Functional Landscape of Patient-Derived RNF43 Mutations Predicts Sensitivity to Wnt Inhibition. *Cancer Research*. 2020. № 80 (24). P. 5619-5632.
15. Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Трифанов В.С., Колесников Е.Н., Тимошкина Н.Н. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Генетика*. 2020. Т. 56. № 2. С. 142-160. DOI: 10.31857/S001667582002006X.
16. Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А., Чубарян А.В., Иозефи К.Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки» // *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021. № 2 (4). С. 38-47. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-4-5.
17. Szydłowski M., Dębek S., Prochorec-Sobieszek M., Szółkowska M., Tomirotti A.M., Juszczynski P., Szumera-Ciećkiewicz A. PIM Kinases Promote Survival and Immune Escape in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma through Modulation of JAK-STAT and NF-κB Activity. *The American journal of pathology*. 2021. Vol. 191 (3). P. 567-574. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.12.001.
18. Deng J., Bai X., Feng X., Ni J. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *Cancer*. 2019. № 19. P. 618.

19. Brivio E., Baruchel A., Beishuizen A., Bourquin J.P., Brown P.A., Cooper T., Gore L., Kolb E.A., Locatelli F., Maude S.L., Mussai F.J., Vormoor-Bürger B., Vormoor J., von Stackelberg A., Zwaan C.M. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. *European Journal of Cancer*. 2022. № 164. P. 1-17.
20. Qing J., Du X., Chen Y., Chan P. Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t(4;14)-positive multiple myeloma in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009. № 119 (5). P. 1216-1229.
21. Федянин М.Ю., Хмелькова Д.Н., Серебрянская Т.С., Никольская С.А. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR // *Успехи молекулярной онкологии*. 2015. № 1. С. 27-38.