

Значение экспрессии рАКТ1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Лучинин А.С., Самарина С.В., Кочетов Н.Л.

Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови (КНИИГиПК)
Россия, 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить прогностическое значение экспрессии рАКТ1 опухолевыми клетками у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), наблюдавшиеся в клинике института с 2014 по 2017 г. и получавшие стандартную полихимиотерапию первой линии по схеме R-СНОР. С помощью иммуногистохимического и морфометрического методов определено относительное количество экспрессирующих рАКТ1 опухолевых клеток. С помощью точного двухстороннего критерия Фишера проанализирована взаимосвязь различных уровней экспрессии маркера с клинико-лабораторными показателями пациентов и отдаленными результатами лечения. Оценка влияния рАКТ1 на риск наступления неблагоприятного события проводили с помощью регрессионного анализа Кокса.

Результаты. Гиперэкспрессия рАКТ1 ассоциирована с неблагоприятными клиническими характеристиками больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, избыточной экспрессией онкобелков VCL2, cMyc, а также низкими показателями общей и беспрогрессивной выживаемости. Гиперэкспрессия рАКТ1 является независимым фактором прогноза и статистически значимо влияет на риск возникновения неблагоприятного исхода при ДВККЛ.

Заключение. Степень экспрессии рАКТ1 является информативным критерием, позволяющим прогнозировать течение диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Указанный маркер целесообразно использовать при стратификации пациентов на группы риска.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, рАКТ1, гиперэкспрессия, выживаемость, биомаркер.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке КНИИГиПК ФМБА России.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КНИИГиПК ФМБА России (протокол № 48 от 10.12.2019).

Для цитирования: Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Лучинин А.С., Самарина С.В., Кочетов Н.Л. Значение экспрессии рАКТ1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-13-20>.

The role of pAKT1 expression in diffuse large B-cell lymphoma

Vaneeva E.V., Rosin V.A., Diakonov D.A., Luchinin A.S., Samarina S.V., Kochetov N.L.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion (KRIHBT)
72, Krasnoarmeyskaya Str., Kirov, 610027, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the prognostic value of pAKT1 expression by tumor cells in patients with diffuse large B-cell lymphoma.

Materials and methods. The study included 90 patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), who were treated at the clinic of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2014 to 2017 and received standard first-line polychemotherapy according to the R-CHOP regimen. Using immunohistochemical and morphometric methods, the relative number of tumor cells expressing pAKT1 was determined. Using the two-sided Fisher's exact test, the relationship of different levels of marker expression with clinical and laboratory parameters of patients and long-term treatment results was analyzed. The impact of pAKT1 on the risk of an adverse event was assessed using the Cox regression analysis.

Results. Overexpression of pAKT1 is associated with unfavorable clinical characteristics of patients with DLBCL, excessive expression of the BCL2 and c-Myc oncoproteins, as well as with low rates of overall and progressive survival. Overexpression of pAKT1 is an independent prognostic factor and statistically significantly affects the risk of an adverse outcome in DLBCL.

Conclusion. The degree of pAKT1 expression is an informative criterion that allows to predict the course of diffuse large B-cell lymphoma. It is advisable to use the indicated marker when stratifying patients into risk groups.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, pAKT1, overexpression, survival, biomarker.

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 study was supported by Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion (Protocol No. 48 of 12.10.2019).

For citation: Vaneeva E.V., Rosin V.A., Diakonov D.A., Luchinin A.S., Samarina S.V., Kochetov N.L. The role of pAKT1 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 13–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-13-20>.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее частый вариант лимфоидных неоплазий взрослых. В среднем она составляет 40% от всех неходжкинских лимфом, незначительно варьируя в разных географических регионах. Данное заболевание отличается высокой биологической и клинической гетерогенностью, а также характеризуется быстрым опухолевым ростом и ранним поражением экстранодальных зон [1–3].

Стандартом лечения распространенных вариантов ДВККЛ является полихимиотерапия по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Ее применение обеспечивает хорошие показатели общей (ОВ) и беспро-

грессивной выживаемости (БПВ) у значительной части больных. Однако у более чем одной трети пациентов заболевание остается рефрактерным к лечению [4, 5].

В качестве основных инструментов для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования болезни используются международные прогностические индексы (PI, aaPI). Указанные шкалы достаточно успешно применяются в клинической практике, однако в части случаев не позволяют точно определить прогноз заболевания, потому что в основном опираются на клинические характеристики больных и не затрагивают аспекты, связанные с биологией неопластических клеток [4, 6, 7].

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о том, что молекулярно-биологические

особенности опухоли способны влиять на течение ДВККЛ и играть важную роль в наступлении неблагоприятных исходов. Так, на основании профиля экспрессии генов (GEP, Gene Expression Profiling) выделены базовые молекулярные подгруппы ДВККЛ (ABC и GCB), которые в значительной степени коррелируют с прогнозом заболевания при использовании стандартных схем химиотерапии [2, 8]. К сожалению, применение GEP в клинической практике ограничено вследствие высокой технологической сложности и дороговизны. Его суррогатные маркеры, иммуногистохимические подтипы ДВККЛ, определяемые с помощью различных алгоритмов, не в полной мере соотносятся с GEP, что снижает точность получаемой прогностической информации [9]. Таким образом, поиск других информативных молекулярно-биологических предикторов течения заболевания остается актуальной задачей [4].

В последние годы большое внимание исследователей уделяется изучению различных сигнальных путей, задействованных в патогенезе ДВККЛ. Один из них – PI3K/AKT/mTOR, который имеет важное стратегическое расположение: проходит в местах пересечения множества других онкогенных путей и опосредует широкий спектр клеточных функций, включая пролиферацию, апоптоз, метаболизм, ангиогенез [10]. Основными компонентами данного сигнального каскада являются: фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), серин/треонин киназа (AKT1) и белок mTOR. Наибольшее значение отводится ферменту AKT1, ключевому регуляторному белку этого пути.

Интактный AKT1 находится в цитоплазме клетки. Путь активируется посредством связывания лиганда с клеточным рецептором и последующей инициацией ферментативного каскада реакций фосфорилирования. В результате на мембране клетки образуется комплекс фосфолипидов, важнейшим из которых является PIP_3 (фосфатидилинозитол-3-4-5-трифосфат). Он связывается с N-концевым доменом AKT1 и рекрутирует его к цитоплазматической мембране. Здесь протеинкиназа активируется (pAKT1) в каталитическом и гидрофобном доменах посредством последовательного взаимодействия с PDK1/2 (фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа-1,2) и mTOR. Затем покидает мембрану, перемещается в цитоплазму и ядро клетки. В норме фосфорилирование белка является временным и строго контролируемым процессом [11].

По данным зарубежных исследований, сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR конститутивно активирован в 25–50% случаев ДВККЛ [12]. Это способствует возрастанию уровня внутриклеточной передачи сигналов, повышению выживаемости и пролиферации опухолевых клеток, сопровождается резистентно-

стью опухоли к стандартной химиотерапии, высокой частотой возникновения рецидивов. Показано, что данный путь может активировать ядерный транскрипционный фактор NF-κB (Nuclear Factor-κappa B), запуская онкогенный каскад JAK/STAT. Это усиливает экспрессию ингибиторов апоптоза (survivin и TIMP1) и способствует развитию феномена «бессмертия» опухолевых клеток [8, 10].

Имеются сведения о том, что повышенный уровень pAKT1 опосредованно влияет на устойчивость опухоли к химиотерапии через негативную регуляцию активности белков-транспортёров, контролирующих поступление и вывод веществ из клетки [13]. Вместе с тем прогностическое значение экспрессии pAKT1 при ДВККЛ изучено недостаточно. Результаты опубликованных работ противоречивы. В отечественной научной литературе информация по этой теме отсутствует.

Цель исследования – оценить прогностическое значение экспрессии pAKT1 в опухолевых клетках при ДВККЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 90 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, состоявшие на учете в клинике КНИИГиПК за период с 2014 по 2017 г. Все больные получали стандартную терапию первой линии по схеме R-СНОР. Средний возраст больных – 58 лет (24–83 года). Проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом КНИИГиПК. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клинико-лабораторная характеристика больных ДВККЛ представлена в табл. 1.

В качестве материала для исследования использовали образцы биопсии лимфоузлов или других вовлеченных в патологический процесс органов и тканей (парафиновые блоки), из которых готовили гистологические срезы толщиной 3–5 мкм по общепринятому способу. Верификацию диагноза ДВККЛ и визуализацию pAKT1-позитивных опухолевых клеток в исследуемом материале проводили иммуногистохимическим методом с использованием антител к CD3, CD20, CD10, BCL6, MUM1, Ki67, BCL2, сMyc, pAKT1 (phosphor Ser 473). Подтип опухоли (GCB или non-GCB) определяли на основании алгоритма С.Р. Hans [14].

Иммунореактивность первичных антител выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли по стандартной методике в соответствии с протоколом для систем визуализации En VISION

(DAB+, Dako, Дания). Подсчет относительного содержания опухолевых клеток, имеющих ядерную экспрессию pAKT1, выполняли на световом микроскопе AxioScore.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) со встроенной фото- и видеокамерой и программным обеспечением анализа изображений. Исследование проводили в пяти полях зрения для каждого образца с применением окуляров $\times 10$ и объектива $\times 100$.

Оптимальный порог отсечения для оценки уровня экспрессии pAKT1 вычисляли с помощью ROC-анализа. Для онкобелков BCL2 и cMyc использовали пороговые величины экспрессии, применяемые в международных исследованиях и показывающие наиболее воспроизводимые результаты (50 и 40% позитивных опухолевых клеток соответственно) [15–17]. Статистическую оценку наличия/отсутствия ассоциации степени экспрессии pAKT1 с клинико-лабораторными характеристиками пациентов осуществляли с помощью точного двухстороннего критерия Фишера. ОВ и БПВ рассчитывали по методу Каплана – Мейера с графическим построением соответствующих кривых.

Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank test). Для выявления прогностических факторов, влияющих на риск развития неблагоприятного события для ОВ и БПВ, применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ) и отношения рисков (ОР). Исследование проводили с помощью программного обеспечения для статистической обработки данных SPSS, версия 19.0. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования все больные были разделены на две группы в зависимости от количества pAKT1-позитивных опухолевых элементов. Согласно результатам ROC-анализа, оптимальный порог отсечения для экспрессии белка установлен на уровне 70% при чувствительности 84% и специфичности 24%, площадь под кривой равна $0,78 \pm 0,04$ (95%-й ДИ 0,66–0,91). В первую группу включили 36 пациентов (40%) с гиперэкспрессией белка ($\geq 70\%$, рис. 2, *a*), во вторую – 54 (60%) с низкой степенью экспрессии маркера ($< 70\%$ клеток, рис. 1, *b*).

В результате сопоставительной оценки степени экспрессии pAKT1 опухолевыми клетками ДВККЛ с клинико-лабораторными характеристиками больных установлены статистически значимые межгрупповые различия (см. табл. 1).

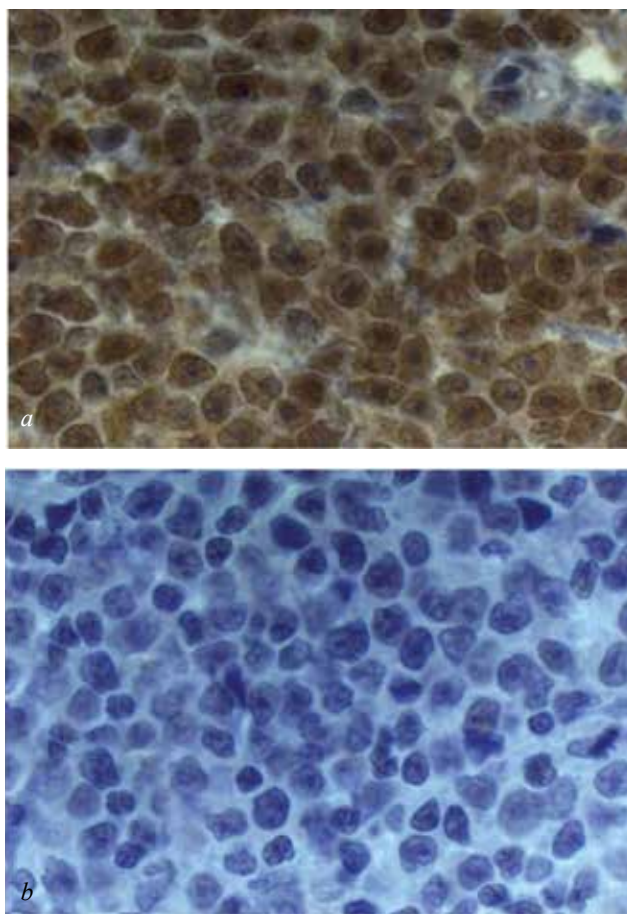


Рис. 1. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток антителом к pAKT1: высокая (*a*) и низкая (*b*) экспрессия, $\times 1\,000$

Отмечено, что значения IPI > 2 чаще выявлялись у больных первой группы по сравнению с его показателями у пациентов второй группы (58% против 33%, $p = 0,029$). Частота встречаемости III–IV стадий патологического процесса была существенно выше у больных с гиперэкспрессией pAKT1, чем у пациентов с низкой степенью экспрессии указанного маркера (72% против 48%, $p = 0,030$).

У пациентов первой группы в 1,5 раза чаще встречались В-симптомы заболевания, чем у обследуемых второй группы (69% против 46%, $p = 0,034$). При анализе результатов терапии по протоколу R-CHOP выявлено, что пациенты, имевшие низкую степень экспрессии маркера, характеризовались большей частотой достижения полных ремиссий, чем больные с гиперэкспрессией белка (44% против 70% соответственно, $p = 0,017$). Кроме того, надпороговые значения количества pAKT1-позитивных опухолевых клеток ассоциировались с высокой степенью экспрессии онкобелков BCL2 ($p = 0,036$) и cMyc ($p = 0,015$). По другим клинико-лабораторным показателям значимых межгрупповых различий не установлено.

Таблица 1

Характеристика пациентов и результаты анализа клинико-лабораторных показателей в группах с разной экспрессией рАКТ1 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой				
Показатель	Количество пациентов, $n = 90$, абс. (%)	Экспрессия рАКТ1		p
		высокая, абс., $n = 36$	низкая, абс., $n = 54$	
Пол:				
мужчины	47 (52)	18	25	0,830
женщины	43 (48)	18	29	
Возраст, лет:				
≥ 60	40 (44)	17	23	0,672
< 60	50 (56)	19	31	
В-симптомы:				
есть	50 (56)	25	25	0,034*
нет	40 (44)	11	29	
Стадия (по Ann Arbor):				
I–II	38 (42)	10	28	0,030*
III–IV	52 (58)	26	26	
Наличие экстранодального поражения:				
есть	41 (46)	18	23	0,523
нет	49 (54)	18	31	
Концентрация лактатдегидрогеназы:				
норма	30 (33)	25	35	0,820
выше нормы	60 (66)	11	19	
Имуногистохимический подтип:				
GCB	34 (38)	10	24	0,126
non-GCB	56 (62)	26	30	
IP1, группы риска:				
≤ 2	49 (54)	15	36	0,029*
> 2	41 (45)	21	18	
Ответ на терапию первой линии:				
частичный ответ/рецидив/рефрактерность	54 (60)	20	16	0,017*
полный ответ	36 (40)	16	38	
Экспрессия BCL2:				
$\geq 50\%$	28 (31)	16	12	0,036*
$< 50\%$	62 (69)	20	42	
Экспрессия сMyc:				
$\geq 40\%$	18 (20)	12	6	0,015*
$< 40\%$	72 (80)	24	48	

Примечание. Критерий Фишера – p .

* статистически значимые различия между группами (здесь и далее).

Трехлетняя ОВ в первой группе составила 44% (медиана выживаемости – 23 мес) против 87% – во второй (медиана не достигнута), $p < 0,001$ (см. рис. 2, *a*). Значимые отличия установлены при оценке БПВ: 39% – в случаях с высокой экспрессией рАКТ1, 71% – с низкой, $p = 0,005$. Медиана выживаемости в первой группе – 14 мес, во второй не достигнута (см. рис. 2, *b*).

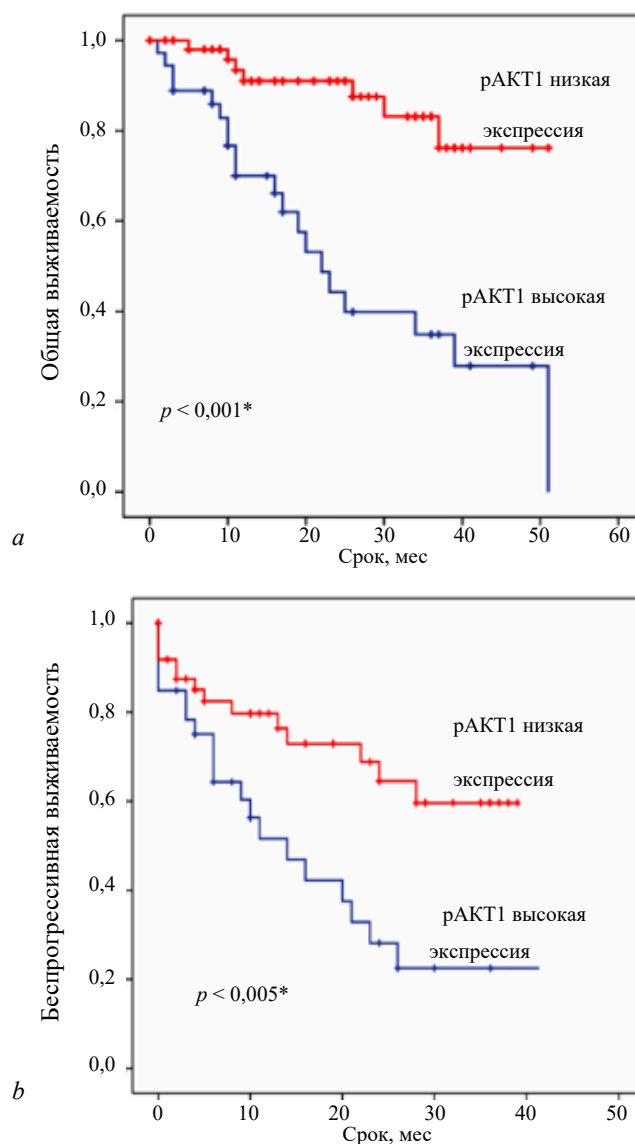


Рис. 2. Общая (*a*) и беспродвижная (*b*) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от степени экспрессии рАКТ1 опухолевыми клетками

Клинико-лабораторные показатели больных первоначально были включены в однофакторный анализ Кокса, в результате которого факторами, неблагоприятно влияющими на ОВ пациентов с ДВККЛ, стали: IP1 > 2 , иммуногистохимический подтип non-GCB, возраст ≥ 60 лет, а также экспрессия рАКТ1 $\geq 70\%$ (табл. 2). В ходе многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми независимыми факторами прогноза являлись только IP1 и гиперэкспрессия рАКТ1 ($p = 0,039$ и $0,001$ соответственно). При этом содержание рАКТ1-позитивных опухолевых клеток $\geq 70\%$ определяет в 2 раза более высокий риск возникновения неблагоприятного исхода, чем индекс IP1.

Таблица 2

Однофакторный и многофакторный анализ Кокса предикторов общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой						
Показатель	Однофакторный анализ					
	ОВ			БПВ		
	ОР	95%-й ДИ	<i>p</i>	ОР	95%-й ДИ	<i>p</i>
Пол	1,893	0,865–4,140	0,112	1,954	0,965–3,955	0,063
Возраст ≥ 60 лет	2,254	1,013–5,015	0,046*	1,511	0,763–2,993	0,236
IP1 > 2	6,319	2,377–16,800	<0,001*	3,727	1,810–7,675	<0,001*
ИГХ подтип (non-GCB)	0,351	0,132–0,932	0,035*	0,367	0,160–0,844	0,018*
Экспрессия рАКТ1 ≥ 70%	9,954	3,432–28,870	<0,001*	3,527	1,170–7,275	0,001*
Многофакторный анализ						
Возраст ≥ 60 лет	1,933	0,813–4,595	0,135	–	–	–
IP1 > 2	3,061	1,056–8,868	0,039*	2,577	1,191–5,574	0,016*
ИГХ подтип (non-GCB)	0,623	0,219–1,772	0,375	0,607	0,252–1,467	0,268
Экспрессия рАКТ1 ≥ 70%	6,171	2,069–18,402	0,001*	2,456	1,141–5,287	0,022*

В отношении БПВ в однофакторном анализе Кокса статистическую значимость показали те же факторы, за исключением возраста пациентов. При оценке влияния нескольких предикторов на прогрессию заболевания показатели IP1 > 2 и экспрессия рАКТ1 ≥ 70% также являлись значимыми независимыми факторами прогноза с сопоставимым уровнем риска наступления неблагоприятного события.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома – самая распространенная неходжкинская лимфома, объединяющая большую группу опухолей, отличающихся по своим клиническим, морфологическим, молекулярно-генетическим характеристикам. Стандартные терапевтические подходы обеспечивают хорошие результаты лечения только в 50–60% случаев. На этапе ранней диагностики существующие системы стратификации (IP1) не всегда предоставляют возможность точно предсказать течение заболевания у конкретного пациента, поскольку не учитывают молекулярно-биологические аспекты патологии. Особенно это актуально в отношении пациентов низкой и промежуточных групп риска. Поэтому поиск дополнительных критериев прогноза является оправданным при этом заболевании.

В ходе проведенной работы получены результаты, указывающие на связь гиперэкспрессии рАКТ1 с неблагоприятными в прогностическом отношении клинико-лабораторными характеристиками: распространенными стадиями заболевания, значениями IP1 > 2, наличием В-симптомов, высокой экспрессией онкобелков BCL2 и с-Мус. Такая ассоциация может быть обусловлена бесконтрольной активацией протеина Mdm2 и нарушением функционирования онкосупрессоров p53 и p21. Это приводит к угнетению апоптоза и избыточной пролиферации неопла-

стических клеток [10, 16]. У пациентов с надпороговыми значениями экспрессии исследуемого маркера отмечена более низкая частота достижения полных ремиссий. Однако по некоторым аспектам наблюдается значительный разброс в результатах исследований.

Так, в ряде работ помимо указанных клинических характеристик выявлена связь рАКТ1-позитивного варианта заболевания с полом, возрастом, уровнем лактатдегидрогеназы [8, 18, 19]. Полагаем, что эти разногласия могут быть обусловлены отсутствием унифицированных критериев для определения пороговых значений экспрессии рАКТ1, коморбидностью, разным объемом выборок. В отдельных зарубежных литературных источниках показана ассоциация гиперэкспрессии рАКТ1 с низкой выживаемостью больных ДВККЛ [17, 18]. Результаты нашего исследования это подтверждают.

При этом на основании данных, полученных в ходе многофакторного анализа, выявлено, что гиперэкспрессия рАКТ1 является независимым предиктором низкой ОВ, более значимым в прогностическом отношении, чем индекс IP1. В отношении БПВ исследуемый маркер также проявил себя как статистически значимый независимый фактор прогноза. По этому факту среди авторов не существует единого мнения, результаты исследований противоречивы. Есть зарубежные работы, в которых значение экспрессии рАКТ1 как самостоятельного фактора прогноза не доказано. Предполагается, что неблагоприятные клинические проявления, ассоциированные с избыточной активацией пути PI3K/AKT/mTOR, являются косвенными и зависят от других эффекторов [17]. Вместе с тем встречаются публикации, подтверждающие независимую прогностическую роль указанного маркера в отношении течения заболевания [8, 18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперэкспрессия pAKT1 ассоциирована с неблагоприятными клинико-лабораторными показателями пациентов с ДВККЛ и неудачами терапии по протоколу R-СНОР. Данный маркер может использоваться как независимый фактор прогноза течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Cabattini E., Pileri S.A., Dirnhofer S., Went P., Ascani S., Marafioti T., Tzankov A., Leoncini L., Falini B., Zinzani P.L. Diffuse large B-cell lymphoma: one or more entities? Present controversies and possible tools for its sub classification. *Histopathology*. 2002; 41 (6): 482–509. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01538.x.
- Sehn L.H., Gascoyne R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015; 125 (1): 22–32. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577189.
- Поляцкий И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей. 2017 (4-е изд.): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии*. 2019; 81 (3): 59–65. DOI: 10.17116/patol.20188006143.
- Расторгуев С.М., Королева Д.А., Булыгина Е.С., Цыганкова С.В., Гончаров Н.Г., Нарайкин О.С., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Недолужко А.В. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12 (1): 95–100. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
- 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.
- Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., Матвеева И.В., Шипаева А.Л., Широкова М.Н., Давыдова Н.В., Гемджян Э.Г., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Снигур Г.Л., Редькина Н.А. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12 (2): 154–164. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164.
- Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В., Рылов А.В. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (5): 125–133. DOI: 0.15372/SSMJ20190515.
- Zhang H., Wang X., Dong L., Lv H., Li W., Song Z., Li L., Zhou S., Qiu L., Qian Z., Liu X., Feng L., Meng B., Fu K., Wang X., Pan-Hammarstrom Q., Wang P. Co-expression of PD-L1 and p-AKT is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma via PD-1/PD-L1 axis activating intracellular AKT/mTOR pathway in tumor cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 33350–33362. DOI: 10.18632/oncotarget.9061.
- Зейналова П.А., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н. Прогноз при диффузной В-крупноклеточной лимфоме: некоторые аспекты. *Вестник ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина»*. 2015; 26 (1): 43–49.
- Courtney K.D., Corcoran R.B., Engelman J.A. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (6): 1075–1083. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3641.
- Kumar A., Rajendran V., Sethumadhavan R., Purohit R. AKT kinase pathway: a leading target in cancer research. *Scientific World Journal*. 2013; 2013: 756134. DOI: 10.1155/2013/756134.
- Wang X., Cao X., Sun R., Tang C., Tzankov A., Zhang J., Manyam G.C., Xiao M., Miao Y., Jabbar K., Tan X., Pang Y., Visco C., Xie Y., Dybkaer K., Chiu A., Orazi F., Young K.H. Clinical significance of *PTEN* deletion, mutation, and loss of pten expression in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma. *Neoplasia*. 2018; 20 (6): 574–593 DOI: 10.1016/j.neo.2018.03.002.
- Ставровская А.А., Генс Г.П. Новое в изучении множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2 (1): 39–51. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.039–051.
- Hans C.P., Weisenburger D.D., Timothy C. 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.
- Настр М.П., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов; пер. с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. М.: Практическая медицина, 2020: 224.
- Altomare D.A., Testa J.R. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*. 2005; 24 (50): 7455–7464. DOI: 10.1038/sj.onc.1209085.
- Wang J., Xu-Monette Z.Y., Jabbar K.J., Shen Q., Manyam G.C., Tzankov A., Visco C., Wang J., Montes-Moreno S., Dybkaer K., Tam W., Bhagat G., His E.D., van Krieken J.H., Ponzoni M., Ferreri A.J.M., Wang S., Møller M.B., Piris M.A., Medeiros L.J., Li Y., Pham L.V., Young K.H. AKT hyperactivation and the potential of akt-targeted therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *American Journal Pathology*. 2017; 187 (8): 1700–1716. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.009.
- Hasselblom S., Hansson U., Olsson M., Tore'n L., Bergström A., Nilsson-Ehle H., Andersson P.-O. High immunohistochemical expression of p-AKT predicts inferior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *British Journal of Haematology*. 2010; 149 (4): 560–568. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08123.x.
- Hong J.Y., Hong M.E., Choi M.K., Kim Y.S., Chang W., Maeng C.H., Park S., Lee S.J., Do I.-G., Jo J.-S., Jung S.H., Kim S.J., Ko Y.H., Kim W.S. The impact of activated p-AKT expression on clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathological study of 262 cases. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (1): 182–188. DOI: 10.1093/annonc/mdt530.

Вклад авторов

Ванеева Е.В., Росин В.А. – разработка дизайна работы, сбор данных, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Дьяконов Д.А., Росин В.А. – разработка научного направления, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи. Лучинин А.С. – анализ и интерпретация статистических данных. Самарина С.В. – сбор клинических данных по больным ДВККЛ. Кочетов Н.Л. – подбор биопсийного материала.

Сведения об авторах

Ванеева Елена Викторовна, аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория патоморфологии, КНИИГиПК, г. Киров.

Росин Виталий Анатольевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория патоморфологии, КНИИГиПК, г. Киров. ORCID 0000-0003-2054-2870.

Дьяконов Дмитрий Андреевич, канд. мед. наук, зав. лабораторией патоморфологии, КНИИГиПК, г. Киров. ORCID 0001-8688-1344.

Лучинин Александр Сергеевич, канд. мед. наук, врач-гематолог, КНИИГиПК, г. Киров. ORCID 0000-0002-5016-210X.

Самарина Светлана Валерьевна, зав. клинко-диагностическим отделением, КНИИГиПК, г. Киров. ORCID 0000-0001-8639-719X.

Кочетов Николай Львович, врач-патологоанатом, КНИИГиПК, г. Киров.

(✉) **Ванеева Елена Викторовна**, e-mail: vanceva.elena.vic@mail.ru

Поступила в редакцию 14.01.2020

Подписана в печать 25.05.2021