

Первый опыт применения комбинации брентуксимаба ведотина с интенсивной химиотерапией у первичной больной анапластической крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и описание клинического случая

Н.Г. ЧЕРНОВА, Е.Е. ЗВОНКОВ, Д.С. БАДМАЖАПОВА, М.Н. СИНИЦЫНА, Л.А. ГРЕБЕНЮК, Ю.В. СИДОРОВА, И.Э. КОСТИНА, А.М. КОВРИГИНА, Т.Н. ОБУХОВА, А.Б. СУДАРИКОВ, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, отделение интенсивной химиотерапии лимфом, Москва, Россия

Аннотация

Нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная (нАККЛ, ALK-) – Т-клеточная лимфома, характеризуется агрессивным клиническим течением и низкой химиочувствительностью к CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и подобным программам. В статье представлен обзор литературы и описано собственное клиническое наблюдение нАККЛ, ALK-. Впервые в качестве терапии первой линии применена комбинация брентуксимаба ведотина с модифицированной программой NHL-BFM-90. Получен полный противоопухолевый ответ, для консолидации которого выполнена высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Выбранная тактика лечения позволила достигнуть полной ремиссии заболевания у больной из группы промежуточного риска.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная, модифицированная программа NHL-BFM-90, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

First experience of using Brentuximab vedotin and modified program NHL-BFM-90 in the front-line treatment of patient with anaplastic large-cell lymphoma: a case report and a review of literature

N.G. CHERNOVA, E.E. ZVONKOV, D.S. BADMAZHAPOVA, M.N. SINITSYNA, L.A. GREBENYUK, Y.V. SIDOROVA, I.E. KOSTINA, A.M. KOVRIGINA, T.N. OBUKHOVA, A.B. SUDARIKOV, V.G. SAVCHENKO

Lymphoma intensive chemotherapy department, National Research Center for Hematology, Russian Federation, Moscow, Russia

Nodal anaplastic ALK-negative large cell lymphoma (nALCL, ALK-) is a T-cell lymphoma that is characterized by aggressive clinical course and low sensitivity to CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) and other chemotherapy regimen. In the article we present a literature review and describe our clinical case of nALCL, ALK-.

For the first time a combination of Brentuximab vedotin with modified program NHL-BFM-90 was used as a first-line therapy. As a result of immunochemotherapy a complete antineoplastic effect was obtained. For consolidation of this effect high-dose chemotherapy with following autologous blood stem cell transplantation was performed. The chosen treatment tactics allowed to achieve a complete remission in a medium risk group patient.

Keywords: Brentuximab vedotin, anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative, modified program NHL-BFM-90, high-dose chemotherapy, autologous blood stem cell transplantation.

БВ – брентуксимаб ведотин

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

нАККЛ, ALK- – нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная

ОВ – общая выживаемость

ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ALK – киназа анапластической лимфомы

СНР – циклофосфамид, доксорубин, преднизолон

CHOP – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

NHL-BFM-90, блок А – дексаметазон, ифосфамид, метотрексат, доксорубин, винкристин, цитарабин, этопозид, месна, кальция фолинат

18F-ФДГ – 18F-фтордезоксиглюкоза

Анапластическая крупноклеточная лимфома, киназы анапластической лимфомы (ALK)-негативная, составляет 12% от всех лимфом из периферических Т-клеток (ПТКЛ) и 2–3% от всех неходжкинских лимфом [1, 2]. Среди анапластических крупноклеточных лимфом, ALK-негативных, выделяют первичную кожную, имплант-ассоцииро-

ванную и нодальную формы [1]. Несмотря на сходные морфологические черты, эти заболевания отличаются по своему патогенезу, клиническому течению и прогнозу. В отличие от первичной кожной и имплант-ассоциированной форм нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная (нАККЛ, ALK-) характеризу-

ется агрессивным клиническим течением и низкой химиочувствительностью. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще диагностируется в возрасте 45–60 лет [1, 3]. Мужчины заболевают в полтора раза чаще женщин. Заболевание характеризуется стремительной манифестацией, протекает с выраженными В-симптомами (лихорадка, повышенная потливость, потеря более 10% массы тела). В большинстве случаев при первичной диагностике устанавливаются III–IV стадии заболевания [1, 3, 4].

Диагноз НАККЛ, ALK-, устанавливается на основании морфологического исследования биоптата опухолевого субстрата. Отличительными морфологическими чертами всех анапластических крупноклеточных лимфом является наличие «диагностических» клеток с эксцентрично расположенным ядром, подковообразной или почкообразной формы и эозинофильно окрашенной зоной в парануклеарной области цитоплазмы [1, 5]. Характерной особенностью анапластических крупноклеточных лимфом, в том числе НАККЛ, ALK-, является яркая практически мономорфная экспрессия антигена CD30 (позитивны >80% клеток опухолевого субстрата). Опухолевые клетки при этой нозологической форме не экспрессируют киназу анапластических лимфом. Экспрессия маркеров Т-лимфоцитов CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD43 может быть вариабельной, по данным разных авторов, в 30–50% случаев НАККЛ, ALK-, наблюдается «нулевой» иммунофенотип по данным иммуногистохимического исследования; нередко опухолевые клетки или часть клеток опухолевой популяции экспрессируют CD2, CD3, CD4, CD5, CD43. В опухолевых клетках обнаруживается экспрессия хотя бы одного из цитотоксических белков – TIA-1, гранзима В и перфорина [1, 6].

В последнее время появились работы, посвященные новым факторам прогноза при НАККЛ, ALK-. В результате параллельного геномного секвенирования выявлены повторяющиеся взаимно исключаящие транслокации с вовлечением локусов генов *DUSP22* и *TP63*. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных с транслокацией *DUSP22* составила 90%, тогда как 5-летняя ОВ больных с транслокацией *TP63* не превышала 17%. У больных без транслокаций с вовлечением *DUSP22* и *TP63* прогноз оказался промежуточным: 5-летняя ОВ в этой группе состави-

ла 42% ($p < 0,0001$) [7]. Кроме того, зарубежными коллегами показано, что активация *JAK/STAT3* сигнального пути при НАККЛ, ALK- наблюдается у 40–50% больных [8], что в ряде случаев связано с активирующими мутациями *STAT3* или *JAK1* киназы [9]. Отсутствие активации *JAK/STAT3* сигнального пути при НАККЛ, ALK- ассоциировано с длительной ОВ, но не с отсутствием рецидивов. Кроме того, показано, что активация *JAK/STAT3* сигнального пути коррелирует с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках [10]. Избыточная активность транскрипционного фактора c-MYC в клетках НАККЛ, ALK- также повышает экспрессию PD-L1, наличие которого на поверхности опухолевых клеток позволяет избежать иммунологического контроля [10].

На сегодняшний день не существует оптимальной программы лечения НАККЛ, ALK-. С одной стороны, это связано с преобладанием больных старшей возрастной группы (45–60 лет) и коморбидностью, с другой стороны, с распространенным опухолевым процессом и низкой химиочувствительностью опухоли, а также редкостью этой нозологической единицы [1]. По данным международного исследования по оценке выживаемости больных периферическими Т-клеточными лимфомами, эффективность СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) подобной терапии у больных НАККЛ, ALK- крайне низка, 5-летняя ОВ и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) составили 49 и 36% соответственно [11, 12].

В статье мы приводим собственный опыт диагностики и определения тактики лечения больной НАККЛ, ALK-.

Клинический случай

Больная 41 года поступила в клинику с жалобами на увеличение размеров пахово-бедренных лимфатических узлов справа с формированием конгломерата размером 5 × 6 см.

При осмотре выявлено плотное, не смещаемое опухолевидное новообразование в правой паховой области. Другие периферические лимфатические узлы были нормальных размеров. Симптомы интоксикации отсутствовали. Показатели гемограммы находились в пределах нормы: Нв – 120 г/л, эр. – $4,3 \cdot 10^{12}/л$, л. – $7,0 \cdot 10^9/л$, тр. – $231 \cdot 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов – 6 мм/ч, изменений в лейкоцитарной формуле не было (п.н. 2%, э. 1%, с. н. 66%, лимф. 27%, мон. 4%). Биохимические показатели оставались в пределах нормы, отмечено незначительное повышение активности лактатдегидрогеназы – 401 Ед/л (N 208–378).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов размеры печени, селезенки оставались в пределах нормы, отмечено увеличение размеров правых пахово-бедренных и наружных подвздошных лимфатических узлов до 6 см и 2 см соответственно. При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки не выявлено очагов опухолевого поражения.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), получены данные о повышенном накоплении ^{18}F -фтордезоксиглю-

Сведения об авторах:

Звонков Евгений Евгеньевич – д.м.н., зав. отд-нием;

<http://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Бадмажапова Дарима Сэмункоевна – аспирант;

<https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Синицына Марина Николаевна – н.с.;

<http://orcid.org/0000-0002-0750-8005>

Гребенюк Любовь Алексеевна – ведущий специалист по молекулярной биологии; <http://orcid.org/0000-0003-2117-8775>

Сидорова Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с.;

<http://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Костина Ирина Эдуардовна – к.м.н., зав. отд-нием;

<https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., зав. патологоанатомическим отд-нием; <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Обухова Татьяна Никифоровна – к.м.н., зав. лабораторией; <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Судариков Андрей Борисович – д.б.н., зав. лабораторией; <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, проф., генеральный директор; <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Контактная информация:

Чернова Наталья Геннадьевна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния интенсивной химиотерапии лимфом, тел.: 8(495)612-48-10 (раб.), 8(916)660-27-63 (моб.); e-mail: ngchernova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0827-4052>

Таблица 1. Схема индукционной химиотерапии

	Препараты	Доза	Дни
Блок А	БВ	1,8 мг/кг массы тела в/в капельно в течение 30 мин	0
	Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно в течение 1 ч	1–5
	Метотрексат	2000 мг/м ² в течение 6 ч	1
	Цитарабин	150 мг/м ² через каждые 12 ч в/в	4–5
	Этопозид	100 мг/м ² в/в	4–5
	Дексаметазон	10 мг/м ² внутрь	1–5
	Доксорубин	50 мг/м ² в/в	3

Примечание. Здесь и в табл. 2: в/в – внутривенно.

Таблица 2. Схема режима кондиционирования СЕАМ

Препараты	Доза	Дни
Ломустин	200 мг/м ² внутрь	–7
Этопозид	150 мг/м ² через каждые 12 ч в/в капельно	–6 – –3
Цитарабин	200 мг/м ² через каждые 12 ч в/в капельно	–6 – –3
Мелфалан	140 мг/м ² в/в капельно	–2
Реинфузия СКК	В/в струйно	0

козы (18F-ФДГ) в пахово-бедренных, наружных подвздошных лимфатических узлах справа с SUV 7,3–21,8, свидетельствующие о наличии активной опухолевой ткани (**рис. 1, А, В, см. на цветной вклейке**).

С диагностической целью больной провели биопсию правого пахового лимфатического узла и трепанобиопсию костного мозга. Морфологическое исследование биоптата лимфатического узла выявило полное стирание рисунка за счет диффузного лимфоидного инфильтрата из небольших и средних клеток с округло-овальными, бобовидными и «подковообразными» ядрами с несколькими ядрышками (**рис. 2, см. на цветной вклейке**). Иммуногистохимическое исследование позволило верифицировать анапластическую крупноклеточную лимфому, ALK-негативную. Крупные опухолевые клетки экспрессировали CD3 (клон эпсилон, мембранная/цитоплазматическая реакция), CD30 (мембранная/цитоплазматическая, dot-like-реакция), МuM.1 (ядерная реакция), BCL-2 (цитоплазматическая реакция), с-MYC (гетерогенная ядерная экспрессия до 70% опухолевых клеток), PD-L1. Реакции с антителами к CD20, ALK, EMA, Granzyme B в опухолевых клетках были негативными. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял до 90% позитивных клеток опухолевого субстрата (**рис. 3, см. на цветной вклейке**). При морфологическом исследовании костного мозга не обнаружено специфического поражения. Стандартное цитогенетическое исследование клеток костного мозга определило нормальный кариотип. При исследовании флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) на гистологических срезах пахового лимфатического узла с локус-специфичным ДНК-зондом LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Laboratories, U.S.A.) транслокация с вовлечением локуса гена *ALK/2p23* не выявлена. С целью определения факторов прогноза проведено FISH-исследование с локус-специфичными ДНК-зондами *DUSP22/IRF4* Breakapart Probe/Cen6, TP63 Breakapart/3qtel Probe (Cytocell, UK) и LSI *c-MYC* Break Apart Probe (Abbott Laboratories, U.S.A.). Транслокации с вовлечением локусов генов *IRF4/6p25.3*, *TP63/3q28* и *c-MYC/8q24* не выявлены. При молекулярно-генетическом исследовании биоптата пахового лимфатического узла выявлена Т-клеточная клоналность по реаранжировкам генов γ -цепи Т-клеточного рецептора, при исследовании образцов периферической кро-

ви и костного мозга клональной популяции лимфоидных клеток не выявлено. Точечных мутаций гена *STAT3 Y640F, D661Y* методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружено. При исследовании сыворотки крови не отмечены серологические маркеры активных герпесвирусных инфекций, ДНК вируса Эпштейна–Барр в мононуклеарах периферической крови и пунктата костного мозга не выявлялась.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлен диагноз анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-, II стадии с поражением правых пахово-бедренных, наружных подвздошных лимфатических узлов.

В качестве индукционной терапии выбрана модифицированная программа: дексаметазон, ифосфамид, метотрексат, доксорубин, винкристин, цитарабин, этопозид, мексикал, кальция фолинат (NHL-BFM-90, блок А) с эскалацией дозы метотрексата до 2 г/м² (**табл. 1**). В 0-й день каждого индукционного курса проводилось введение брентуксимаба ведотина (БВ) в дозе 1,8 мг/кг массы тела. Перед каждым курсом химиотерапии выполнялась профилактика нейтролейкемии, интратекально вводили три цитостатических препарата. После первого введения БВ до начала модифицированной программы NHL-BFM-90 наблюдалось значительное уменьшение размеров опухолевого конгломерата в правой пахово-бедренной области. По завершению первого курса комбинированной терапии пальпаторно отмечена полная регрессия опухолевого конгломерата в пахово-бедренной области. После первого курса проведены мобилизация и сбор периферических стволовых клеток крови, собрано $10,5 \cdot 10^6$ /кг массы тела CD34-позитивных клеток. При обследовании после второго курса терапии отмечены нормальные размеры и структура правых пахово-бедренных и наружных подвздошных лимфатических узлов. При ПЭТ-КТ, с 18F-ФДГ данных о наличии активной опухолевой ткани не получено (**рис. 1, Б, Г, см. на цветной вклейке**).

Для консолидации полученного эффекта проведена высокодозная терапия по программе СЕАМ (CCNU, этопозид, ага-С, мелфалан; **табл. 2**) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Продолжительность миелотоксического агранулоцитоза составила 10 дней, тяжелых инфекционных и токсических осложне-

ний не отмечено. При контрольном обследовании через 3, 6 и 9 мес после завершения терапии сохранялась полная ремиссия. На момент написания статьи (февраль 2018 г.) продолжительность полной ремиссии составила 10 мес.

Обсуждение

Нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная, является гетерогенной опухолью, при которой не выявлено патогномичных хромосомных aberrаций. Оптимальный протокол лечения этого вида лимфомы на настоящий момент не установлен. Эффективность так называемого золотого стандарта в лечении лимфом, СНОР-подобных программ, как известно, невысока [11, 12]. В ретроспективном исследовании German High Grade Lymphoma, включающем 113 больных нАККЛ, ALK-, показано, что добавление к программе СНОР этопозид, ингибитора топоизомеразы II, позволяет увеличить БПВ и ОВ до 45 и 62% соответственно [13]. Применение консолидирующей высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии заболевания улучшило показатели БПВ с 36 до 60% и ОВ с 49 до 70% [12, 14]. Исследование V. Mak, посвященное оценке выживаемости при нодальных периферических Т-клеточных лимфомах при первом рецидиве или прогрессировании заболевания, показало, что ОВ и БПВ больных нАККЛ, ALK-, не превышает 10 и 15% соответственно. Таким образом, продемонстрировано, что при нАККЛ, ALK-, не существует терапии спасения, а терапия второй и третьей линий, по сути, является паллиативной, поэтому достижение/отсутствие ремиссии на терапии первой линии при нАККЛ, ALK-, является важнейшим фактором [15]. Добавление к общепринятой СНОР-подобной терапии новых таргетных препаратов по аналогии с ритуксимабом при В-клеточных лимфомах, возможно, позволит улучшить результаты лечения [16]. Вероятно, наиболее перспективным таргетным препаратом при лечении анапластических крупноклеточных лимфом будет БВ, являющийся анти-CD30-моноклональным антителом, конъюгированным с монометилауристатином E и продемонстрировавший свою эффективность и безопасность в многочисленных исследованиях [17, 18]. Этот препарат с 2010 г. в монорежиме применяют для лечения резистентных и рецидивных форм CD30-положительных заболеваний, таких как лимфома Ходжкина и анапластические крупноклеточные лимфомы. По нашему мнению, применение БВ в монорежиме не является оправданным. По данным литературы и собственному опыту, несмотря на хороший противоопухолевый эффект БВ, продолжительность полных и частичных ремиссий невелика [18, 19]. Рецидивы и прогрессирование заболевания развивались после прекращения введения препарата, а в ряде случаев и во время терапии. Общеизвестно, что антиген CD30 экспрессируется на большинстве, но не на всех опухолевых клетках [1], поэтому терапия БВ в монорежиме приводит к циторедуктивному действию в отношении основной массы опухоли, но не позволяет в большинстве случаев добиться полной эрадикации опухолевого клона. Кроме того, на терапии БВ может наблюдаться потеря активационного антигена CD30 или появление опухолевых очагов в иммунологически привилегированных тканях (оболочки и вещество головного мозга, молочная железа, яичко, орбита и т.д.). Подобные случаи в виде единичных публикаций уже представлены в зарубежной литературе [20, 21].

Впервые в терапии первой линии БВ в комбинации с СНОР-подобными программами применен в MD Anderson Cancer Centre в 2014 г. у 39 первичных больных периферическими нодальными лимфомами, большинство из которых оказалось нАККЛ, ALK- [22]. В качестве терапии первой линии проводили 2 различных режима иммунохимиотерапии: последовательный и комбинированный. На первом режиме больные получали 2 введения БВ, 6 курсов по программе СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), 8 БВ введений (всего 10 введений БВ). На втором режиме больные получали 6 курсов комбинированной терапии БВ и СНР (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон) и 10 введений БВ после завершения химиотерапии (всего 16 введений БВ). Противоопухолевый эффект отмечен у 50% пациентов с неблагоприятными формами заболевания. Однолетние ОВ и БПВ на последовательной и комбинированной терапии оказались сопоставимыми. Однолетняя ОВ составила 85 и 88% соответственно, БПВ – 77 и 71% соответственно [22]. В настоящее время проводится многоцентровое исследование эффективности комбинации БВ с химиотерапевтическим режимом СНР (циклофосфан, доксорубин, преднизолон) в сравнении со стандартной программой СНОР у первичных больных CD30-лимфопротиферативными заболеваниями [23].

В нашу клинику поступила больная без серьезной соматической патологии. Транслокация с вовлечением региона *6p25.3 (DUSP22/IRF4)*, ассоциированная с благоприятным прогнозом, не обнаружена. Кроме того, на опухолевых клетках отмечалась гиперэкспрессия белков с-Мyc и PD-L1, наличие которых коррелирует с неблагоприятным течением заболевания.

Опираясь на собственный опыт, для лечения этой больной выбрана комбинированная терапия: БВ с блоком А программы NHL-BFM-90, успешно применяемой для лечения агрессивных В-клеточных лимфом [24]. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2008 по 2014 г. для лечения больных нАККЛ, ALK- применялась модифицированная программа NHL-BFM-90, содержащая кроме препаратов, входящих в курс СНОР, цитарабин, этопозид и метотрексат. Несмотря на то, что 5-летняя ОВ и БПВ в общей когорте больных нАККЛ, ALK- составили 37,5 и 31% соответственно [25], обратили внимание, что у больных, получавших антрациклиновые антибиотики в каждом курсе терапии, результаты лечения оказались лучше.

Проведение комбинированной терапии БВ с модифицированной программой NHL-BFM-90 не сопровождалось удлинением периода посткурсовой цитопении и тяжелыми токсическими и инфекционными осложнениями. Добавление БВ к цитостатической терапии не повлияло на мобилизацию и сбор периферических стволовых клеток крови, за два лейкофереза собрано $10,5 \cdot 10^6/\text{кг}$ массы тела CD34-позитивных клеток. На терапии наблюдался быстрый противоопухолевый ответ, полная регрессия очагов опухолевого поражения отмечена после 2 курсов терапии. Полная ремиссия заболевания консолидирована высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток крови.

Применение БВ в терапии первой линии, по нашему мнению, оправдано не только в связи с увеличением эффективности лечения, но и с экономической точки зрения: на весь курс лечения требуется 2–6 введений препарата по сравнению с 10 и 16 введениями БВ в исследовании M.A. Fanale [22].

Заключение

В статье представлен случай диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-негативной у больной из группы промежуточного риска. Впервые в качестве терапии первой линии применена комбина-

ция БВ с интенсивной химиотерапией с последующей аутологичной трансплантацией. Выбранная тактика лечения Т-клеточной лимфомы позволила достигнуть полной ремиссии заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2017: 418-421.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. International T-Cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol*. 2008 (Sep 1); 26(25): 4124-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4558>
3. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000 (Dec 1); 96(12):3681-95.
4. Falini B. Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. *Br J Haematol*. 2001(Sep); 114(4):741-60.
5. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, Verhoef G, Menestrina F, Todeschini G, Paulli M, Lazzarino M, Giardini R, Aiello A, Foss HD, Araujo I, Fizzotti M, Pelicci PG, Flenghi L, Martelli MF, Santucci A. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*. 1999 (Apr 15); 93(8):2697-706.
6. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. Монография. М.: Издательство "Медицинское информационное агентство", 2007. [Kovrigina AM, Probatova NA. Hodgkin lymphoma and large cell lymphomas. Monografiya. M.: Izdatel'stvo "Medicinskoe informacionnoe agentstvo", 2007. (In Russ.).]
7. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, Sidhu JS, Hsi ED, Karikehalli S, Jiang L, Vasmatzis G, Gibson SE, Ondrejka S, Nicolae A, Grogg KL, Allmer C, Ristow KM, Wilson WH, Macon WR, Law ME, Cerhan JR, Habermann TM, Ansell SM, Dogan A, Maurer MJ, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 (Aug 28); 124(9):1473-80. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571091>
8. Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, Yared MA, Tsioli P, Leventaki V, Schmitt-Graeff A, Herling M, Amin HM, Lai R. Differential expression and clinical significance of tyrosine-phosphorylated STAT3 in ALK+ and ALK- anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(10 Pt 1): 3692-3699.
9. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo' F, Gaudiano M, Chiesa N, Di Giacomo F, Spaccarotella E, Barbarossa L, Ercole E, Todaro M, Boi M, Acquaviva A, Ficarra E, Novero D, Rinaldi A, Tousseyn T, Rosenwald A, Kenner L, Cerioni L, Tzankov A, Ponzoni M, Paulli M, Weisenburger D, Chan WC, Iqbal J, Piris MA, Zamo' A, Ciardullo C, Rossi D, Gaidano G, Pileri S, Tiaci E, Falini B, Shultz LD, Mevellec L, Vialard JE Piva R, Bertoni F, Rabadan R, Inghirami G. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2015; 27:516-532. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.006>
10. Atsaves V, Tsesmetzis N, Chioareas D, Kis L, Leventaki V, Drakos E, Panaretakis T, Grander D, Medeiros LJ, Young KH, Rassidakis GZ. PD-L1 is commonly expressed and transcriptionally regulated by STAT3 and MYC in ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Leukemia*. 2017(Jul); 31(7):1633-1637. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.103>
11. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Горгидзе Л.А., Рыжикова Н.В., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Джулакиан У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Мар'ин Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анапластических Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008; 80(7): 33-37. [Vinogradova JE, Lucenko IN, Kaplanskaja IB, Vorob'ev IA, Samojlova RS, Gorgidze LA, Ryzhikova NV, Valiev TT, Giljazitdinova EA, Dzhulakjan UL, Egorova EK, Zvonkov EE, Krasil'nikova BB, Magomedova AU, Margolin OV, Mar'in DS, Kremenceckaja AM, Kravchenko SK, Vorob'ev AI. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large t-cell lymphomas. *Terapevticheskij arhiv*. 2008; 80 (7): 33-37. (In Russ.).]
12. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD. International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008 (Jun 15); 111(12):5496-504. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-134270>
13. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 (Nov 4); 116(18): 3418-25. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270785>
14. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen G.F, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, Holte H, Österborg A, Merup M, Brown P, Kuittinen O, Erlanson M, Østenstad B, Fagerli UM, Gadeberg OV, Sundström C, Delabie J, Ralfkiaer E, Vornanen M, Toldbod HE. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012 (Sep 1); 30(25):3093-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.2719>
15. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, Villa D, Gascoyne RD, Connors JM, Savage KJ. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *Clin Oncol*. 2013 (Jun 1); 31(16):1970-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7524>
16. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Fisher RI. Long-term update of a phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2005 (Nov); 46(11):1569-73. <https://doi.org/10.1080/10428190500217312>
17. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 (Nov 4); 363(19):1812-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002965>
18. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Fenton K, Huebner D, Pinelli JM, Kennedy DA, Shustov A. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017 (Dec 21); 130(25): 2709-2717. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-780049>
19. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, Advani R, Matous JV, Ramchandren R, Rosenblatt JD, Huebner D, Levine P, Grove L, Forero-Torres A. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014 (Mar 19); 7:24. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-24>
20. Abid MB, Wang S, Loi HY, Poon LM. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with CNS involvement needs more than just brentuximab vedotin. *Ann Hematol*. 2016 (Oct); 95(10):1725-6. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2746-3>
21. Al-Rohil RN, Torres-Cabala CA, Patel A, Tetzlaff MT, Ivan D, Nagarajan P, Curry JL, Miranda RN, Duvic M, Prieto VG, Aung PP. Loss of CD30 expression after treatment with brentuximab vedotin in a patient with anaplastic large cell lymphoma: a novel finding. *J Cutan Pathol*. 2016 (Dec); 43(12):1161-1166. <https://doi.org/10.1111/cup.12797>
22. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, Chen RW, Davies A, Illidge T, Huebner D, Kennedy DA, Shustov AR. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2014 (Oct 1); 32(28): 3137-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2456>
23. A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP with Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients with CD30-positive Mature T-cell Lymphomas (ECHELON-2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01777152.
24. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Издательство "Практика". 2012. [Software treatment of blood system diseases. Pod red. V.G.Savchenko. M.: Izdatel'stvo "Praktika", 2012. (In Russ.).]
25. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К. Результаты и перспективы лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у взрослых пациентов. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61: 14. [Gorenkova LG, Kravchenko SK. Results and perspectives of treatment anaplastic large cell lymphoma in adults. *Gematologija i transfuziologija*. 2016; 61: 14. (In Russ.).]

Поступила 16.03.2018