

ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение (обзор литературы)

Д.С.Абрамов, Н.В.Мякова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ), экспрессирующие киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – ALK), – ALK-позитивные АККЛ – группа злокачественных опухолей лимфоидного происхождения, которые составляют 10–15% от всех неходжкинских лимфом у детей. В обзоре приведены морфологические, фенотипические, цитогенетические и клинические характеристики ALK-позитивной АККЛ, их значение для терапии.

Ключевые слова: дети, анапластическая крупноклеточная лимфома, киназа анапластической лимфомы, диагностика, лечение

ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: Diagnosis, clinical manifestation, therapy

(Review of literature)

D.S.Abramov, N.V.Myakova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Anaplastic large cell lymphomas (ALCL), expressing anaplastic lymphoma kinase (ALK) – ALK-positive ALCL – form a group of malignant tumors of lymphoid origin, responsible for 10–15% of all non-Hodgkin's lymphomas in children. This review presents the morphological, phenotypical, cytogenetic, and clinical characteristics of ALK-positive ALCL and the significance of these characteristics for therapy.

Key words: children, anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase, diagnosis, therapy

Анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ) – это целая группа злокачественных опухолей лимфоидного происхождения, схожих между собой по морфологическим, фенотипическим, цитогенетическим и клиническим характеристикам. Они называются анапластическими, так как их клеточный субстрат не встречается ни в нормальной, ни в реактивной лимфоидной ткани [1, 2]. Анаплазия (от древнегреческого *ἄνα* – назад, обратно и *πλασις* – образование) – это утрата структурной дифференцировки внутри клетки или групп клеток, вплоть до полной потери типичных функций, зачастую с повышением митотического потенциала. Данный процесс наблюдается и в доброкачественных, и в злокачественных опухолях. Различают цитологическую анаплазию (разрушение внутриклеточной структуры) и

позиционную или организационную анаплазию (нарушение межклеточной структуры), чаще выявляются оба признака.

АККЛ была впервые описана Н. Stein и соавт. [3] в 1985 г. как опухоль с плотно прилегающими друг к другу крупными бластными клетками, которые равномерно экспрессировали Ki-1/CD30 антиген и проявляли синусоидальный и паракортикальный тип роста. В дальнейших исследованиях спектр морфологических признаков был расширен, благодаря чему стали выделять несколько морфологических вариантов АККЛ, которые имеют не только характерные клинические проявления, но и различный прогноз [4, 5].

В результате многочисленных исследований была доказана генетическая, биологическая и морфологическая гетерогенность АККЛ. Определение экспрессии химерного белка p80/ALK (anaplastic lymphoma kinase или киназы анапластической лимфомы) клетками опухоли в настоящее время является основным критерием для установления диагноза ALK-позитивной АККЛ [6–8].

Морфологические варианты

ALK-позитивная АККЛ – гистологически варибельная опухоль, которая включает 2 морфологических типа – общий

Для корреспонденции:

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4330
E-mail: nmiakova@mail.ru

Статья поступила 01.04.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

Вид клеток	Тип		Природа клеток	Имунофенотип
	общий	редкий		
		мелкоклеточный вариант	лимфогистиоцитарный вариант	
Типичные	Присутствуют	Незначительное количество, преимущественно вокруг кровеносных сосудов, размеры их меньше, чем при общем типе		Опухолевая
Мелкие	Отсутствуют	Присутствуют	Вариабельно	CD30 ^{+/+} EMA ^{-/+} ALK ⁺
Гистиоциты	Вариабельно	Вариабельно	Превалируют	CD30 ^{+/+} EMA ^{-/+} ALK ⁺ CD68 ⁺

(common type) и редкий (non-common type), последний в свою очередь представлен следующими вариантами: лимфогистиоцитарным, мелкоклеточным. В 15% случаев ALK-позитивной АККЛ может наблюдаться смешанноклеточный вариант – при наличии сразу нескольких гистологических форм в ткани одного лимфатического узла.

Многообразие морфологических вариантов ALK-позитивной АККЛ дополняют еще несколько вариантов – саркоматоидный, ходжкиноподобный, гигантоклеточный, однако по сравнению с первыми тремя они встречаются гораздо реже [9–12].

В табл. 1 приведены краткие сведения о типах ALK-позитивной АККЛ, включая иммунофенотипические признаки. Экспрессия ALK при мелкоклеточном варианте часто ограничена только ядром.

Существуют характерные морфологические признаки, которые присутствуют в большинстве вариантов ALK-позитивной АККЛ (рис. 1):

1. Наличие крупных, типичных клеток с обильной, чаще эозинофильной или амфотропной цитоплазмой, с ядром подковообразной формы (почковидной, эмбрионовидной) за счет инвагинации цитоплазмы в ядро [7].

2. Около ядра в области аппарата Гольджи определяется очаговое «просветление» цитоплазмы [7].

3. Ядра содержат одно или несколько базофильных или эозинофильных ядрышек.

4. Двухядерные формы могут походить на клетки Штернберга–Рида, однако ядра не содержат эозинофильные ядрышки.

Вышеизложенное характерно для всех морфологических вариантов ALK-позитивной АККЛ, включая лимфогистиоцитарный и мелкоклеточный [7].

Следует отметить, что под действием химиотерапии (ХТ) морфологические варианты могут меняться, чаще переходя в мелкоклеточный вариант, иногда напоминая периферическую неспецифицированную Т-клеточную лимфому [4, 13]. При системном поражении опухолью нескольких органов у одного и того же пациента могут наблюдаться разные морфологические варианты [13].

Имунофенотип опухоли

Клетки ALK-позитивной АККЛ экспрессируют ALK. Экспрессия может быть ядерной, цитоплазматической или и ядерной, и цитоплазматической в зависимости от специфической транслокации (табл. 2). Кроме того, на клетках опухоли отмечается положительная реакция с антителом (АТ) к CD30 – выраженная мембранная и точечная цитоплазматическая его экспрессия в зоне аппарата Гольджи. В большинстве случаев отмечается мембранная экспрессия эпителиального мембранного антигена (epithelial membrane antigen – EMA), реакции с АТ CD45 и CD43 также положительны. Более чем в 2/3 случаев клетки имеют фенотип Т-лимфоцитов [14] и экспрессируют один или более Т-клеточных маркеров, чаще CD2. CD4⁺-клеток чаще встречается больше, чем CD8⁺-клеток. Характерной фенотипической чертой ALK-позитивной АККЛ является гранулярная цитоплазматическая экспрессия цитотоксических маркеров, таких как TIA-1, Perforin и/или Granzym B (рис. 2).

Молекула CD30 (Ki-1) является трансмембранным цитокиновым рецептором с молекулярной массой 120 кД, которая относится к семейству факторов некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF) [5, 8]. АТ Ki-1 позволяет определить молекулу CD30 в замороженных тканях, АТ Ber2 (CD30) и HRS4 подходят для парафиновых срезов [2, 3].

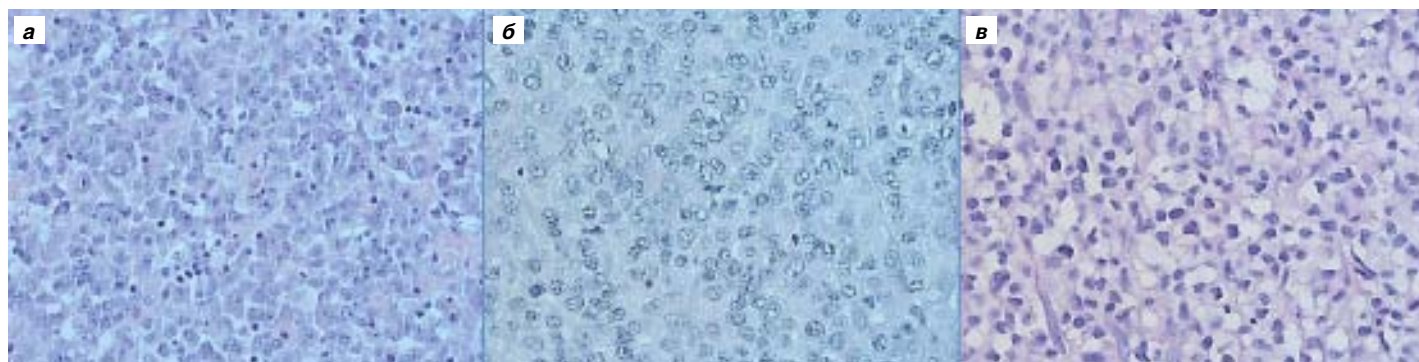


Рис. 1. Основные морфологические типы ALK-позитивной АККЛ (окраска гематоксилином и эозином, ув. 40): **а** – общий тип – клетки опухоли крупного размера, содержат обильную цитоплазму и крупное, бобовидное ядро, опухолевые элементы формируют солидные поля; **б** – редкий тип, гистиоцитарный вариант – среди опухолевых клеток примесь большого количества гистиоцитов; **в** – редкий тип, мелкоклеточный вариант – клетки опухоли не превышают по размеру обычные лимфоциты, признаковые клетки единичные.

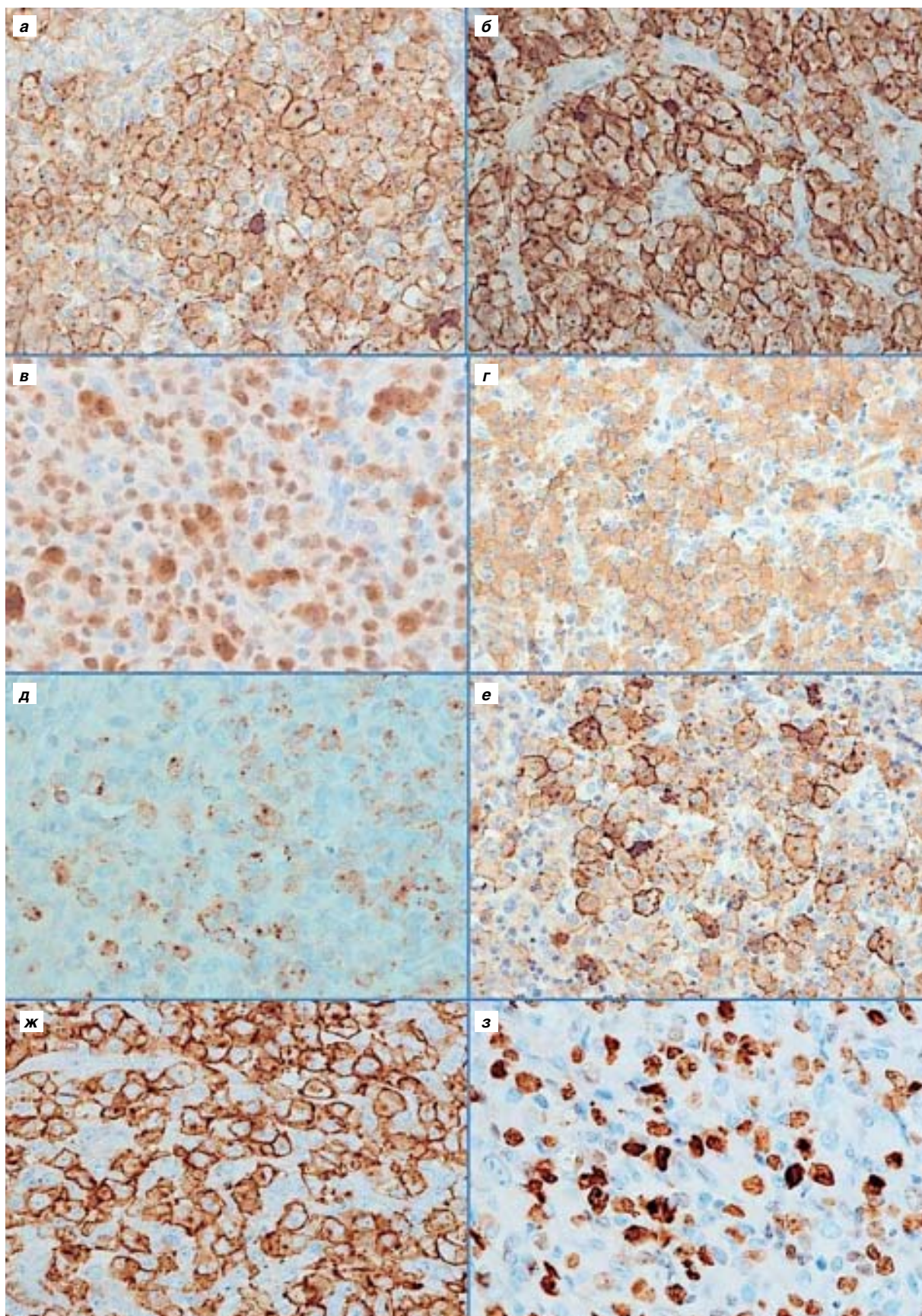


Рис. 2. Иммунофенотипические особенности ALK-позитивной АККЛ (иммуногистохимия, ув. 40): а – тотальная экспрессия CD30 клетками опухоли – клетки плотно прилегают друг к другу, формируя кластеры, экспрессия мембранная и в виде точки в зоне аппарата Гольджи; б – большая часть клеток общего типа экспрессирует CD5; в – редкий тип, смешанноклеточный вариант – цитоплазматическая и ядерная экспрессия ALK; г – общий тип – цитоплазматическая экспрессия ALK; д – гранулярная цитоплазматическая экспрессия Granzyme B; е – типичная экспрессия EMA; ж – нечастая экспрессия CD8 неопластическими элементами при отсутствии положительного сигнала с анти-CD3 и анти-CD4; з – неравномерно высокая экспрессия Ki-67.

Таблица 2. Варианты экспрессии ALK с учетом различных хромосомных аномалий по данным ВОЗ 2008 г. (цит. по [14])

Хромосомная аномалия	Ген-партнер	Экспрессия ALK	Частота встречаемости, %
t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM</i>	Ядерная, диффузная цитоплазматическая	84
t(1;5)(q25;p24)	<i>TPM3</i>	Диффузная цитоплазматическая с периферическим усилением	13
inv(2)(p23;q35)	<i>AT1C</i>	Диффузная цитоплазматическая	1
t(2;3)(p23;q21)	<i>TFG Xlong</i>	Диффузная цитоплазматическая	Менее 1
	<i>TFG Long</i>	Диффузная цитоплазматическая	
	<i>TFG Short</i>	Диффузная цитоплазматическая	
t(2;17)(p23;q23)	<i>CLTC</i>	Гранулярная цитоплазматическая	Менее 1
t(2;X)(p23;q11-12)	<i>MSN</i>	Мембранная	Менее 1
t(2;19)(p23;q13.1)	<i>TPM4</i>	Диффузная цитоплазматическая	Менее 1
t(2;22)(p23;q11.2)	<i>MYH9</i>	Диффузная цитоплазматическая	Менее 1
t(2;17)(p23;q25)	<i>ALO17</i>	Диффузная цитоплазматическая	Менее 1

В 1994 г. произошел прорыв в понимании молекулярных механизмов патогенеза АККЛ [1]. Ранее, с учетом гистологического и фенотипического сходства лимфомы Ходжкина (ЛХ) и Ki-1-положительной АККЛ, некоторые авторы высказывали предположение о едином гистогенезе данных опухолей [1]. S.Morris и соавт. [15] при изучении Ki-1-положительной АККЛ в 40% случаев выявили специфическую транслокацию t(2;5)(p23;q35), которая заключается в объединении тирозинового гена *ALKp23* на 2-й хромосоме и гена нуклеофосмина (nucleophosmine – NPM) *NPMq35* на 5-й хромосоме. В результате этого образуется химерная транскрипционная молекула ALK, кодируемая гибридным белком р80, который позже получил название ALK-протеин. На настоящий момент известно, что данная транслокация встречается в 85% случаев ALK-позитивных АККЛ [16].

ALK-протеин явился основой для создания диагностического АТ к ALK, которое по настоящее время остается одним из самых специфичных для диагностики АККЛ. Отсутствие экспрессии последнего клетками Ходжкина и Штернберга-Рида при ЛХ позволило опровергнуть теорию о едином гистогенезе АККЛ и ЛХ. В тканях организма в норме экспрессия ALK наблюдается только в клетках головного мозга. ALK-позитивные клетки также были обнаружены при ряде других злокачественных новообразований, таких как нейробластома, редкие случаи рабдомиосаркомы, миофибробластическая опухоль у детей [17, 18]. Экспрессия ALK крупными клетками АККЛ при транслокации t(2;5)/NPM-ALK является двойной – цитоплазматической и ядерной. При мелкоклеточном варианте ALK-позитивной АККЛ обычно отмечается только ядерная экспрессия ALK.

Варианты экспрессии ALK клетками АККЛ с другими транслокациями, вовлекающими ген *ALK*, приведены в табл. 2 [14, 19].

Цитологически менее чем у 10% пациентов обнаруживается поражение костного мозга, тогда как при использовании полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для определения NPM-ALK у 50% пациентов выявляют минимальную распространенную болезнь [20].

Клинические проявления

ALK-позитивная АККЛ составляет 10–15% от всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и 2% от всех НХЛ у взрослых [16, 17]. Наиболее часто она встречается в молодом возрасте, второй пик заболеваемости приходится на 60–70 лет. В старшем возрасте чаще развивается ALK-негативная АККЛ. Заболевание чаще возникает у лиц мужского пола, соотношение по полу составляет 1,5 : 1 [6]. АККЛ может возникать как самостоятельное заболевание или развиваться вторично после иммунопролиферативного заболевания – лимфоматоидного папулеза, грибковидного микоза, ЛХ, ВИЧ-инфекции. Большинство пациентов на момент диагностики имеют III–IV стадии болезни. При ALK-позитивной АККЛ обычно поражаются периферические лимфатические узлы любой локализации, средостение поражается реже. Кроме того, могут быть и общие симптомы – лихорадка, недомогание, потливость, потеря массы тела, неспецифическая сыпь, васкулиты, артриты. Характерным для системной АККЛ являются вторичные экстранодальные поражения, наблюдаемые приблизительно у $\frac{2}{3}$ больных. Чаще всего поражаются кости, мягкие ткани, селезенка, кожа, легкие, печень. Крайне редко наблюдаются первичные поражения центральной нервной системы (ЦНС), яичников, молочной железы, плевры, тонкой кишки [21].

При мелкоклеточном варианте ALK-позитивной АККЛ может наблюдаться манифестация по типу лейкоза с циркулирующей опухолевой клеткой в периферической крови [21].

Многие исследователи отмечают различия в 5-летней выживаемости между ALK-позитивной и ALK-негативной АККЛ. 5-Летняя общая выживаемость (overall survival – OS) при ALK-позитивной АККЛ составляет 70–90%, тогда как при ALK-негативной АККЛ – всего лишь 40–60% [22, 23]. Возможно, эти различия связаны, прежде всего, с тем, что ALK-позитивная АККЛ чаще встречается в молодом возрасте.

Системную АККЛ необходимо отличать от первично-кожной АККЛ. Последняя обычно встречается у лиц более старшего возраста и проявляется в виде локализованных очагов на коже – узлов и язв. Примерно в 20% случаев эти очаги могут самопроизвольно регрессировать, но у половины пациентов возникает рецидив с поражением кожи и только у 20% больных развивается системный процесс. Прогноз в случае первично-кожной АККЛ в целом неплохой [20].

Лечение

В последних международных исследованиях по лечению ALK-позитивной АККЛ у детей, несмотря на разную терапию 1-й линии (по продолжительности лечения, количеству и кумулятивным дозам препаратов), была достигнута одинаковая бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS), составившая 65–75% [24–30] (табл. 3).

Большинство европейских педиатрических онкогематологических групп при ALK-позитивной АККЛ проводят терапию блоками, основанную на схемах, используемых при агрессивной В-клеточной НХЛ [31]. Режимы терапии несколько отличаются, но, как правило, включают комбинацию циклофосфамида, доксорубина, винкристина, глюкокортикостероиды, ифосфамид и этопозид в течение 4–6 мес, с высокой дозой метотрексата (MTX) и цитарабина, используемого в качестве профилактики поражения ЦНС. Нерандомизи-

Таблица 3. Результаты многоцентровых исследований по лечению детей и подростков с ALK-позитивной АККЛ

Протокол лечения, страна	Стратификация	Число пациентов	Число курсов ХТ	Длительность терапии, мес	5-летняя EFS, %	Источник литературы
HM90/91 (Франция)	Не проводили	82	10	8	64 ± 10	[24]
NHL-BFM 90 (Германия)	В зависимости от стадии	89	6	5	76 ± 5	[25]
UKCCSG-NHL (Великобритания)	В зависимости от стадии	55	8	6	59 ± 12	[26]
ARO-POG9315 (США)	Не проводили	86	17	12	72 ± 6	[27]
CCG-5941 (США)	Не проводили	86	Индивидуально	12	68 ± 11	[28]
AIEOP LNH-92 (Италия)	Не проводили	34		24	65 ± 8	[29]
ALCL-99 (Германия)	В зависимости от клинических факторов риска	352	6	5	73 ± 4	[30]

ALCL (anaplastic large cell lymphoma) – АККЛ; UKCCSG – United Kingdom Children's Cancer Study Group; NHL (non-Hodgkin's lymphoma) – НХЛ; POG – Pediatric Oncology Group; AIEOP – Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology.

рованное исследование немецкой группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) NHL-BFM 95 показало, что интенсификация ХТ с использованием высоких доз цитозара в сочетании с этопозидом и высокими дозами МТХ не привела к улучшению EFS по сравнению с предыдущим протоколом NHL-BFM 90. Стратегия протокола ALCL-99 с самой низкой кумулятивной дозой препаратов и кратчайшими сроками лечения была выбрана в качестве основной, так как в этот протокол были включены более 400 детей из 15 стран, 5-летняя EFS составила 73 ± 4% [30, 32].

Результаты исследования ALCL-99 не показали никакой разницы в EFS пациентов, получавших 1 г/м² МТХ в течение 24 ч с интратекальной терапией, и тех, которые получали 3 г/м² МТХ за 3 ч без интратекальной терапии [30]. Кроме того, токсичность режима с более длинным временем инфузии МТХ была значительно выше, чем токсичность короткой инфузии [30].

У больных группы высокого риска добавление винбластин к обычной терапии и поддерживающая терапия до 12 мес не привели к повышению EFS по сравнению с пациентами, не получавшими винбластин [32], в рандомизированном исследовании ALCL-99 [33].

Большинство североамериканских групп предпочитают использовать в лечении ALK-позитивной АККЛ у детей дл-

тельную, полунепрерывную ХТ, наподобие той, которую применяют в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. Так, Группа по изучению рака у детей (Children's Cancer Group – CCG, США) использовала 48-недельную схему, состоящую из 3 нед индукции, 3 нед консолидации и 42 нед поддерживающей терапии, с применением циклофосфида, 6-тиогуанина, винкристина, преднизолона, доксорубицина, L-аспарагиназы, МТХ, этопозиды и цитарабина. Рецидив развился у 21 (24,4%) из 86 детей, включенных в исследование, 4 ребенка умерли в результате лечения от токсичности. 5-Летняя EFS составила 68% [95% доверительный интервал (ДИ) 57–78%], 5-летняя OS – 80% (95% ДИ 69–87%) [28].

Последние рекомендации по лечению ALK-позитивной АККЛ у детей, основанные на результатах рандомизированного исследования группы BFM ALCL-99, выглядят следующим образом:

1. Все пациенты, за исключением тех, у которых имеется только изолированное поражение кожи или ЦНС, получают 3 курса (при полном удалении опухоли, I стадия) или 6 курсов (пациенты с неполностью удаленной опухолью, все стадии, кроме I стадии) ХТ (блоки АМ-ВМ) с МТХ 3 г/м² в течение 3 ч без интратекальной терапии.

2. Пациенты с поражением ЦНС (2–3% от всех пациентов с ALK-позитивной АККЛ) и/или костного мозга получают

Таблица 4. Таргетные препараты, доступные для лечения АКЛ-позитивной АККЛ (цит. по [35])

Мишень	Препарат	Комментарии
ALK-ингибиторы (прямые и непрямые)	PF-02341066 (кризотиниб, Ксалкори, «Пфайзер», США)	Ингибитор тирозинкиназы, одобрен FDA для лечения НМКРЛ у пациентов с <i>EML4-ALK</i> транслокацией
	Стауроспорин	Выделены из <i>Streptomyces staurospireus</i>
	7-гидроксистауроспорин	
	СЕР-14083 (Cephalon, «Пфайзер», США)	Дериваты стауроспорина с улучшенными физико-химическими характеристиками
	СЕР-14513 (Cephalon)	
	Компонент 18 (Cephalon)	2-е поколение ингибиторов с улучшенной биодоступностью <i>in vivo</i>
	Гелданамицин (17 ААГ)	АТ к белкам теплового шока 90
Иммунотерапия-вакцинация	Herbimycine А («Новартис», Швейцария)	
	GSK 1838705 («ГлаксоСмитКляйн», Великобритания)	АТФ-связывающий ингибитор ALK
Иммунотерапия-вакцинация	ASP 3060	2-е поколение ингибиторов
	HLA-специфичные пептиды	
Ингибиторы JAK3	Вакцинация ДНК ALK	
	PF-956980 («Пфайзер»)	
Ингибитор STAT-2	5-азадиоксицитидин	Метил-трансферазный ингибитор (непрямой механизм)
Ингибитор BCL-2, DCL-2L	S3I-201 (Национальный институт рака, США)	
	ABT-737	
Ингибиторы FAS/ERK	ABT-236 («Abbott laboratories», США)	Дериват ABT-737
	Ингибитор фарнезилтрансферазы	
Ингибиторы mTOR	Рапамицин	
	Темсиролимус («Пфайзер»)	Оральный аналог рапамицина
Анти-CD30 АТ	Iratumumab (MDX-060, «Medarex», США)	Человеческий анти-CD30 иммуноглобулин G1, моноклональное АТ
	SGN-30 («Seattle Genetics», США)	
	SGN-35 (брентуксимаб ведотин), Adcetris («Seattle Genetics», США)	АТSGN-30 конъюгировано с антитубулиновым агентом (ММАЕ) с растворимой связью, одобрен FDA в 2011 г. для лечения ЛХ и АККЛ

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США.

лечение в соответствии с протоколом NHL-BFM 90 для В-НХЛ с поражением ЦНС. При этом пациентам с поражением ЦНС необходимо проводить краниальное облучение в конце лечения в дозе 12 Гр, пациентов до 2 лет не облучают.

3. Пациенты с изолированным поражением кожи (CD30-позитивные кожные лимфопролиферативные заболевания), гистологически подтвержденным после стадирования, могут находиться в группе наблюдения.

Рецидив

К сожалению, у 25–40% пациентов с ALK-позитивной АККЛ развивается рецидив заболевания, обычно на 1-м году наблюдения. Для пациентов с рецидивом ALK-позитивной АККЛ разработан протокол ALCL-Relapse – международное мультицентровое исследование Европейской кооперированной группы по детским НХЛ (European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma – EICNHL), включающий в себя ХТ 2-й линии и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. 3-Летняя OS при лечении по указанному протоколу достаточно высока и в среднем составляет 69% [34].

В последнее время появились новые таргетные препараты, внедрение которых, вероятно, сможет улучшить прогноз при ALK-позитивной АККЛ (табл. 4). К ним относят в первую очередь не зарегистрированный в России брентуксимаб ведотин – иммуноконъюгат, состоящий из АТ к CD30 и связанного с ним антитубулинового агента монометилауристина Е (monomethyl auristatin E – MMAE). После попадания препарата в CD30⁺-клетку их связь разрывается (рис. 3). В клинических исследованиях была убедительно доказана эффективность применения этого препарата при CD30⁺-опухолях, прежде всего при ЛХ и АККЛ [37–41].

Привлекательной мишенью для новых препаратов является белок ALK. Кризотиниб является ингибитором ALK и блокирует некоторые сигнальные пути в опухолевых клетках, что приводит к регрессии опухоли. Его применение было одобрено в первую очередь для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) с мутацией гена *ALK*, а в последнее время появились работы об эффективности кризотиниба при ALK-позитивной АККЛ [42–45].

Таким образом, АККЛ является гетерогенной опухолью, которая требует дальнейшего изучения и анализа. В настоящее время проводят исследования по улучшению результатов лечения больных АККЛ. Различные классы малых моле-

кул могут стать мишенью для терапии АККЛ. В табл. 4 перечислены некоторые из препаратов, которые показали свою активность в доклинических исследованиях. Большое количество клинических исследований посвящено оценке эффективности брентуксимаба ведотина, кризотиниба, церитиниба (ингибитор ALK 2-го поколения) в лечении пациентов с АККЛ. Дальнейшие международные исследования будут направлены на улучшение результатов при минимизации риска отдаленных последствий, уточнение стратификации на группы риска и определение стратегии для групп высокого риска, которая включала бы в себя использование новых методов лечения.

Литература/References

1. Криволапов ЮА, Леенман ЕЕ. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: Коста, 2006. / Krivolapov YuA, Leenman EE. Morfologicheskaya diagnostika limfom. Saint Petersburg: Kosta, 2006. (In Russian).
2. Greer JP, Kinney MC, Collins RD, Salhany KE, Wolff SN, Hainsworth JD, et al. Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1991;9(4):539-47.
3. Stein H, Masson DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and hystocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985;66(4):848-58.
4. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood.* 2000;96(12):3681-95.
5. Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas: based on the update Kiel classification. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
6. Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas: based on WHO classification. Berlin: Springer-Verlag, 2004.
7. Chan JK, Ng CS, Hui PK, Leung TW, Lo ES, Lau WH, McGuire LJ. Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma. Delineation of two morphological types. *Histopathology.* 1989;15(1):11-34.
8. Schwab U, Stein H, Gerdes J, Lemke H, Kirchner H, Schaadt M, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature.* 1982;299(5878):65-7.
9. Pileri S, Falini B, Delsol G, Stein H, Baglioni P, Poggi S, et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki-1+ with a high content of reactive histiocytes). *Histopathology.* 1990;16(4):383-91.
10. Kinney MC, Collins RD, Greer JP, Whitlock JA, Sioutos N, Kadin ME. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(9):859-68.
11. Chan JK, Buchanan R, Fletcher CD. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell Ki-1 lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(10):983-8.
12. Mann KP, Hall B, Kamino H, Borowitz MJ, Ratech H. Neutrophil-rich, Ki-1-positive anaplastic large-cell malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(4):407-16.
13. Agnarsson BA, Kadin ME. Ki-1 positive large cell lymphoma: a morphologic and immunologic study of 19 cases. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(4):264-74.
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008:312-6.
15. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, *ALK*, to a nucleolar protein gene, *NPM*, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science.* 1994;263(5151):1281-4.
16. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 1999;93(11):3913-21.

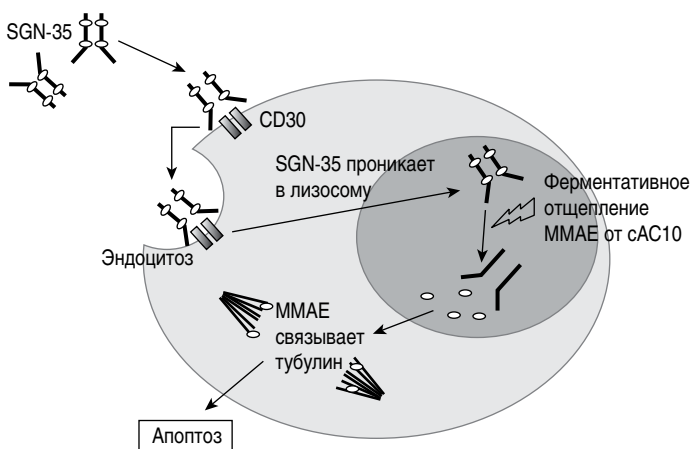


Рис. 3. Механизм действия брентуксимаба ведотина (цит. по [36]).

17. Falini B, Martelli MP. Anaplastic large cell lymphoma: changes in the World Health Organization classification and perspectives for targeted therapy. *Haematologica*. 2009;94(7):897-900.
18. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(1):11-23.
19. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. 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; 111(12):5496-504.
20. Skinnider BF, Connors JM, Sutcliffe SB, Gascoyne RD. Anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathologic analysis. *Hematol Oncol*. 1999;17(4):137-48.
21. Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris NL, eds. *Non-Hodgkin's lymphomas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
22. Haggood G, Savage KJ. The biology and treatment of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015; pii: blood-2014-10-567461.
23. Xing X, Feldman AL. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative and primary cutaneous. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(1):29-49.
24. Brugières L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, et al. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood*. 1998;92(10):3591-8.
25. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large-cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001;97(12): 3699-706.
26. Williams DM, Hobson R, Imeson J, Gerrard M, McCarthy K, Pinkerton CR. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol*. 2002;117(4):812-20.
27. Laver JH, Kravka JM, Hutchison RE, Chang M, Kepner J, Schwenn M, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):541-7.
28. Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, Gross TG, Finlay J, Zwick D, et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):335-9.
29. Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, Burnelli R, d'Amore ES, Giuliano M, et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. *Cancer*. 2005;104(10):2133-40.
30. Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):897-903.
31. Alessandri AJ, Pritchard SL, Schultz KR, Massing BG. A population-based study of pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Cancer*. 2002;94(6):1830-5.
32. Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3987-93.
33. Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008;111(3):1560-6.
34. Seropian S, Baheci E, Cooper DL. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for high-risk non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(8):763-9.
35. Boi M, Zucca E, Inghirami G, Bertoni F. Advances in understanding the pathogenesis of systemic anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2015; 168(6):771-83.
36. Furtado M, Rule S. Emerging pharmacotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: focus on brentuximab vedotin. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:31-9.
37. Pro B, Anvani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2190-6.
38. Vaklavas C, Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(4):209-25.
39. Ansell SM. Brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;124(22):3197-200.
40. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-21.
41. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, Rosenblatt JD, Brice P, Bartlett NL, et al. A phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2009;146(2):171-9.
42. Redaelli S, Farina F, Stasia A, Cecon M, Mologni L, Messa C, et al. High response rates to crizotinib in advanced, chemoresistant ALK+ lymphoma patients. In: *Abstract Book of the 55th ASH Annual Meeting*. New Orleans, USA, 2013: abstr. 368.
43. Gambacorti-Passerini C, Horibe K, Braiteh F, Huang H, Shi Y, Taylor M, et al. Safety and clinical activity of crizotinib in patients with ALK-rearranged hematologic malignancies. In: *Abstract Book of the 55th ASH Annual Meeting*. New Orleans, USA, 2013: abstr. 4342.
44. Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2011;364(8):775-6.
45. Nelson R. Crizotinib induces dramatic response in ALK-positive lymphoma. In: *Abstract Book of the 52nd ASH Annual Meeting*. Orlando, USA, 2010: abstr. 2877.

Информация о соавторе:

Абрамов Дмитрий Сергеевич, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4911
E-mail: pathmorf@mail.ru



www.phdynasty.ru

Издательство «Династия» предлагает Вам приобрести великолепно иллюстрированное подарочное издание книги **«Альманах истории медицины: неизвестные и спорные страницы»**.

Авторы идеи и составители издания:

В.И.Бородулин, доктор медицинских наук, профессор, ответственный редактор

Е.Е.Бергер, кандидат исторических наук, ответственный секретарь

Б.С.Каганов, член-корреспондент РАН, научный редактор



Альманах посвящен исследованию мифов и реалий в историографии отечественной и мировой медицины.

Книга адресована историкам медицины, а также врачам, научным работникам разных медицинских специальностей, студентам медицинских вузов и всем, кто интересуется вопросами истории культуры и науки.

Представлен широкий круг проблем истории теоретической и практической медицины на основе привлечения новых документальных и иных материалов, оригинальных концепций, соответствующих современному этапу развития научных знаний.

По вопросам приобретения обращайтесь:
тел/факс: 8 (495) 660-60-04, podpiska@mm-agency.ru