

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

### Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы)

*А.С. Левашов<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, А.М. Ковригина<sup>2</sup>,  
А.В. Попа<sup>1</sup>, Г.Л. Менткевич<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

<sup>2</sup> ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

#### РЕФЕРАТ

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) включает различные варианты заболевания, гетерогенные по клиническим, морфологическим, иммунологическим, цитогенетическим и молекулярно-биологическим параметрам. В обзоре не только приведены основные клинические и иммуноморфологические особенности АККЛ, но и представлены данные по экспрессии и прогностической роли STAT3, pSTAT3tyr705 (транскрипционный фактор), survivin (ингибитор апоптоза). Показано значение определения минимальной диссеминированной болезни (минимальная диссеминированная болезнь оценивается перед началом лечения методом ПЦР, минимальная остаточная болезнь — в процессе лечения и после его завершения), обозначены клинические и молекулярно-биологические факторы прогноза. Единой программы терапии АККЛ у детей в настоящее время нет. Однако наиболее эффективными признаются NHL-BFM 90/95, CCG5941, SFOP-LM 89/91, UKCCSG, ALCL99-Vinblastine, POG APO 9315, AIEOP LNH-92/97. Результаты лечения по этим протоколам представлены в настоящей работе. Отдельное внимание уделяется изучению молекулярно-биологических маркеров, которые открывают путь к дальнейшему совершенствованию стратификации больных на группы риска и возможности применения таргетных препаратов (мультикиназных ингибиторов и моноклональных антител), улучшающих результаты терапии.

**Ключевые слова:** анапластическая крупноклеточная лимфома, диагностика, лечение, дети.

**Получено:** 3 февраля 2016 г.

**Принято в печать:** 10 февраля 2016 г.

## LYMPHOID MALIGNANCIES

### Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children (Literature Review)

*AS Levashov<sup>1</sup>, TT Valiev<sup>1</sup>, AM Kovrigina<sup>2</sup>,  
AV Popa<sup>1</sup>, GL Mentkevich<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

<sup>2</sup> Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### ABSTRACT

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) includes different types of the disease that are heterogeneous according to clinical, morphological, immunological, cytogenetic and molecular biological features. The review demonstrates not only main clinical and morphoimmunological characteristics of ALCL, but also presents data about expression and prognostic significance of STAT3, pSTAT3tyr705 (transcription factor), and survivin (apoptosis inhibitor). It demonstrates the value of defining the minimal disseminated disease (the minimal disseminated disease is evaluated using the PCR test before initiation of the treatment, and the minimal residual disease is evaluated during the treatment and after its completion), and clinical and molecular biological prognostic factors are also identified. There is still no a standard therapeutic regimen for pediatric ALCL patients. However, the following therapeutic protocols are considered most effective: NHL-BFM 90/95, CCG5941, SFOP-LM 89/91, UKCCSG, ALCL99-Vinblastine, POG APO 9315, AIEOP LNH-92/97. Treatment outcomes are presented in this paper. Particular attention is paid to different molecular biological markers that allow further improvement of patients' stratification in risk groups and possible use of target medications (multikinase inhibitors and monoclonal antibodies) improving the therapy outcomes.

**Keywords:** anaplastic large cell lymphoma, diagnosis, treatment, children.

**Received:** February 3, 2016

**Accepted:** February 10, 2016

Для переписки: Андрей Сергеевич Левашов, научный сотрудник, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(916)233-05-75; e-mail: andreyslevashov@mail.ru

Для цитирования: Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. Современные аспекты диагностики и лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2016;9(2):199–207.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-199-207

For correspondence: Andrei Sergeevich Levashov, scientific worker, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(916)233-05-75; e-mail: andreyslevashov@mail.ru

For citation: Levashov AS, Valiev TT, Kovrigina AM, et al. Modern Aspects of Diagnosis and Treatment of Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children (Literature Review). Clinical oncohematology. 2016;9(2):199–207 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-199-207

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — самостоятельная нозологическая форма, которая составляет 10–15 % в структуре заболеваемости детей неходжкинскими лимфомами [1].

Эволюция представлений о данном заболевании начинается с 1966 г., когда в классификации Г. Раппапорта АККЛ рассматривалась как гистиоцитарная лимфома. Революционным этапом было первое описание АККЛ немецким патоморфологом Г. Штейном в 1985 г. с характеристикой иммунологических особенностей опухоли: экспрессией Т-клеточных антигенов в большинстве случаев и Ki1-позитивным статусом (табл. 1) [2–4].

В настоящее время, согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2008), АККЛ представлена следующими гистологическими вариантами:

- классический;
- лимфогистиоцитарный;
- мелкоклеточный;
- подобный лимфоме Ходжкина.

Последний в детском возрасте встречается крайне редко. Авторы классификации ВОЗ подчеркивают большое разнообразие гистологических особенностей АККЛ [4], что отечественным патоморфологам позволило выделить вариант, богатый гранулоцитами, и мономорфно-клеточный вариант заболевания [5].

В соответствии с данными иммуногистохимического исследования отличительными особенностями АККЛ являются экспрессия CD30 в 100 % случаев, CD2 — в 76 %, CD3 — в 54 %, CD4 — в 84 %, CD5 — в 38 %, CD7 — в 60 %, ЕМА — в 46 %. Экспрессия Т-клеточных маркеров носит переменный характер, в большинстве случаев определяется киназа анапластической лимфомы — ALK (anaplastic lymphoma kinase). Преобладание ALK-позитивного варианта является характерной особенностью АККЛ у детей [1, 4, 6].

Цитогенетический анализ опухолевого субстрата свидетельствует о хромосомных aberrациях с вовлечением гена ALK, расположенного на коротком плече хромосомы 2 (2p23), с наиболее часто встречающимися транслокациями: t(2;5)(p23;q35) в 75–80 % случаев и t(1;2)(q25; p23) — в 12–18 %, а также inv(2)(p23;q35), t(2;3)(p23;q12), t(2;17)(p23;q23) [4].

Клиническая картина АККЛ отличается гетерогенностью, что позволило выделить системную (III и IV стадии заболевания) и локализованную формы опухоли. Системная форма у детей встречается в большинстве случаев и характеризуется выраженными клиническими проявлениями при манифестации заболевания, высокой частотой поражения лимфатических узлов, В-симптомами, экстранодальным поражением (кожи, легких, костей и печени). Поражение ЦНС, костного мозга отмечено только в единичных случаях, что было показано в результате многочисленных исследований [1, 3, 4].

АККЛ чаще встречается у лиц мужского пола. Ко времени первичной диагностики, как правило, имеет место III–IV стадия распространения опухоли. В клинической картине у большинства детей выявляется увеличение лимфатических узлов: периферических, абдоминальных, медиастинальных. Экстранодальные локализации представлены преимущественно поражением кожи, мягких тканей, костей, легких, печени и селезенки. В-симптомы отмечаются у 50–68 % пациентов.

У детей наиболее часто устанавливают классический тип АККЛ. Мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный варианты встречаются в 32 % наблюдений и связаны со статистически значимо более высокой частотой поражения кожи (31 %;  $p < 0,001$ ) и средостения (55 %;  $p = 0,04$ ), высокой экспрессией CD3 (56 %;  $p < 0,001$ ), более низкими показателями выживаемости, свободной от неудач лечения (ВЧНЛ;  $p = 0,002$ ) [7].

**Таблица 1.** Анапластическая крупноклеточная лимфома в различных классификациях

Н. Раппапорт	1966 г.	Гистиоцитарная лимфома
Lukes & Collins	1974 г.	Иммунобластная саркома
Кильская (Lennert)	1978 г.	Иммунобластная лимфома (в группе лимфом высокой степени злокачественности)
Рабочая формулировка NCI (США)	1982 г.	Крупноклеточная иммунобластная лимфома (в группе лимфом высокой степени злокачественности)
Н. Stein (Германия)	1985 г.	Первое описание анапластической крупноклеточной лимфомы
Модифицированная Кильская (Stansfeld)	1988 г.	Анапластическая крупноклеточная лимфома, Ki1-позитивная лимфома, Т- и В-клеточная (в группе лимфом высокой степени злокачественности)
REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms)	1994 г.	Анапластическая крупноклеточная лимфома, CD30+, Т- и null-клеточные варианты
Классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ	2001 г.	Анапластическая крупноклеточная лимфома, CD30+, Т- и null-клеточные варианты
Классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ	2008 г.	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивный и ALK-негативный варианты

Антиген CD30 обнаруживается у всех пациентов с АККЛ, вариант с экспрессией Т-клеточных антигенов составляет 56–90 %, pull-клеточный вариант (когда Т-клеточные антигены не определялись на клетках опухоли) — 10–44 %. Экспрессия ALK обнаруживается у 81–95 % детей. Хромосомная аномалия гена ALK (2p23) выявляется с преимущественной транслокацией t(2;5)(p23;q35).

Первично-кожная форма АККЛ у детей описана в единичных клинических наблюдениях [8].

С 1988 г. проводится поиск клинических и молекулярно-биологических факторов прогноза при АККЛ. Так, в исследовании SFOP-LM 89/91 по результатам однофакторного статистического анализа было показано значимое снижение показателей 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) у больных с поражением лимфатических узлов средостения, кожи, легких, печени, селезенки, с лимфогистиоцитарным вариантом, уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 800 ЕД/л. При проведении многофакторного статистического анализа в данном исследовании показано, что факторами неблагоприятного прогноза служат поражение лимфатических узлов средостения и высокий уровень ЛДГ. Значение ALK-положительного или ALK-негативного статуса, экспрессии Т-клеточных антигенов для БСВ не выявлено. На основании комбинации этих параметров выделено две прогностические группы риска: группа низкого риска без указанных выше факторов (3-летняя БСВ 95 %) и группа высокого риска с наличием одного или более факторов (3-летняя БСВ 47 %) [9].

Неблагоприятное прогностическое влияние поражения лимфатических узлов средостения на показатели БСВ было убедительно продемонстрировано в работе United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG): 4-летняя БСВ составила  $40 \pm 17$  %; равно как и влияние поражения легких ( $p = 0,03$ ), спленомегалии ( $p = 0,04$ ) и наличия В-симптомов ( $p = 0,04$ ), 5-летняя БСВ составила  $73 \pm 6$  % [10]. European Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) и группа BFM продолжили анализ влияния клинических особенностей АККЛ на прогноз заболевания при проведении лечения по протоколам NHL-BFM 86–90, SFOP, UKCCSG. Было доказано, что при наличии В-симптомов, поражения средостения, легких, печени, селезенки, кожи, III–IV стадии заболевания (в соответствии с критериями St. Jude) и высокого уровня ЛДГ повышается риск прогрессирования или рецидива АККЛ. В результате все пациенты разделены на две группы риска в зависимости от наличия или отсутствия указанных факторов. При этом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе низкого риска составила  $94 \pm 5$  %, а в группе высокого риска (с наличием факторов неблагоприятного прогноза) —  $73 \pm 7$  % [11–13].

Исследования AIEOP LNH-92, AIEOP LNH-97, POG APO 9315, CCG5941 были посвящены изучению иммуноморфологических особенностей АККЛ. Однако прогностического значения гистологического варианта, экспрессии ALK и наличия Т-клеточных антигенов не выявлено [14–17].

Для АККЛ характерны хромосомные транслокации с вовлечением гена ALK: t(2;5)(p23;q35) и t(1;2)(q25;p23). В результате транслокации t(2;5)(p23;q35) происходит образование химерного гена *NPM1-ALK*, а при t(1;2)

(q25;p23) — химерного гена *TPM3-ALK*, которые способствуют активации клеточных сигнальных путей, в частности Jak/STAT3/pSTAT3tyr705. pSTAT3tyr705, в свою очередь, усиливает экспрессию ингибиторов апоптоза survivin и TIMP1, способствуя развитию феномена «бессмертия» опухолевых клеток [18–20]. Экспрессия ALK является не только важным дифференциально-диагностическим, но и прогностическим критерием при АККЛ. Так, при обнаружении ALK на опухолевых клетках результаты терапии улучшаются [21]. По данным J.D. Khoury и соавт., существует статистически значимая корреляция между экспрессией ALK и активацией STAT3 [22]. Так, 5-летняя ОВ у пациентов с pSTAT3tyr705-положительной АККЛ составила 68 %, а с pSTAT3tyr705-негативной — 94 %. В группе с ALK-положительным вариантом АККЛ 5-летняя ОВ у пациентов с отсутствием активации pSTAT3tyr705 была равна 100 %, тогда как при наличии активированного pSTAT3tyr705 — 65 %. Аналогичная тенденция в показателях выживаемости больных отмечена и при ALK-негативной АККЛ: 5-летняя ОВ у пациентов с отсутствием активации pSTAT3tyr705 составила 92 %, а при ее наличии — 70 %.

Полученные данные позволили определить еще один важный прогностический молекулярный фактор при АККЛ — белок pSTAT3tyr705, активация которого коррелирует с неблагоприятным прогнозом как при ALK-положительном, так и ALK-негативном варианте АККЛ [20, 22, 23].

Е.И. Schlette и соавт. показали, что экспрессия ингибитора апоптоза survivin, выявляемая при АККЛ, определяет плохой прогноз заболевания [24]. Экспрессия survivin (чаще ядерная) определяется в 55 % случаев заболевания и коррелирует с уже известным прогностически неблагоприятным фактором — активацией STAT3. Подобный анализ молекулярно-биологических особенностей позволил выделить в традиционно считающейся благоприятной группе больных с ALK-положительным вариантом АККЛ случаи заболевания с высокой частотой развития рецидивов и рефрактерным течением. Это оказались ALK-положительные варианты АККЛ, при которых выявляется экспрессия survivin и pSTAT3tyr705. В группе больных с ALK-положительным вариантом АККЛ и экспрессией survivin 5-летняя ВСНЛ составила 34 %, тогда как при отсутствии экспрессии survivin все (100 %) пациенты оставались под наблюдением. При ALK-негативном варианте АККЛ с экспрессией survivin 5-летняя ВСНЛ также оказалась низкой — 46 %, в то время как при отсутствии экспрессии survivin — 89 % [24, 25]. Дальнейшие исследования молекулярно-биологических основ лимфомогенеза при АККЛ, вероятно, позволят объяснить низкие показатели выживаемости при обнаружении survivin и активации STAT3 aberrантной экспрессией транскрипционного фактора Twist1. Последний потенцирует диссеминацию опухолевого процесса. Было показано, что активация STAT3 приводит к гиперэкспрессии Twist1. В то же время при снижении экспрессии Twist1 отмечается повышение чувствительности клеточных линий к кризотинибу (PF-2341066) — ингибитору ALK [26].

Особого внимания заслуживает изучение сигнальных путей трансдукции и транскрипции (Jak/STAT3, survivin, Twist1), поиск новых прогностических факторов, которые способствуют совершенствованию стратификации терапевтических групп риска и открывают возможности

применения таргетных препаратов (мультикиназных ингибиторов и моноклональных антител), потенцирующих эффект современной терапии [3, 4].

Еще одна биологическая особенность АККЛ заключается в наличии химерных генов *NPM1-ALK* и *TPM3-ALK*, образующихся в результате транслокаций  $t(2;5)(p23;q35)$  и  $t(1;2)(q25;p23)$  соответственно. Данные химерные гены стали удобной мишенью для определения минимальной диссеминированной болезни (МДБ) и минимальной остаточной болезни (МОБ) при АККЛ. Выявление в крови и/или костном мозге больных АККЛ химерных генов *NPM1-ALK* и *TPM3-ALK* позволяет проводить молекулярный мониторинг терапии и оценивать достижение молекулярной ремиссии при АККЛ [27, 28].

Аутоантитела, вырабатываемые к белку ALK, статистически значимо коррелируют со стадией заболевания и поражением внутренних органов. Так, в исследовании К. Ait-Tahar и соавт. проведен анализ взаимосвязи титра аутоантител к ALK с диссеминацией опухолевого процесса и риском развития рецидивов заболевания [29]. Было показано, что высокий ( $> 1/60\ 750$ ) титр аутоантител к ALK определяется при I–II стадиях АККЛ и классическом морфологическом варианте. Ни в одном из случаев с высоким титром аутоантител к ALK не было выявлено химерного гена *NPM1-ALK* в костном мозге и периферической крови. Следовательно, можно сделать вывод о том, что высокий уровень аутоантител к ALK является одним из возможных механизмов, препятствующих диссеминации опухолевого процесса при АККЛ. При рецидивах АККЛ высокий титр аутоантител к ALK определялся только у 9 % больных, тогда как отсутствие или низкий ( $< 1/750$ ) титр был характерен для более чем половины случаев рецидивов АККЛ. В состоянии полной ремиссии отмечается высокий титр аутоантител к ALK примерно у половины больных, но при динамическом наблюдении за ними и исследовании титра антител было выявлено, что перед наступлением рецидива происходит снижение титра аутоантител к ALK. Интересно отметить, что показатели 5-летней БСВ и ОВ для группы у больных с высоким титром аутоантител составили  $89 \pm 6$  и  $93 \pm 5$  %, а с низким — статистически значимо ниже —  $33 \pm 9$  и  $77 \pm 8$  % соответственно [29].

В 2007 г. С. Damm-Welk и соавт. показали прогностическую значимость циркулирующих опухолевых клеток в костном мозге и периферической крови, выявленных методом количественной и качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [30]. Химерный ген *NPM1-ALK* был выявлен в костном мозге у 48 % пациентов, как правило, при поздних (III–IV) стадиях заболевания, поражении средостения, внутренних органов (печени, селезенки, легких) и при гистологических вариантах, отличных от классического. Следует подчеркнуть, что при отсутствии морфологических данных за поражение костного мозга при АККЛ в 42 % случаев методом ПЦР в костном мозге обнаруживается химерный ген *NPM1-ALK*. Кроме того, отмечена высокая конкордантность между выявлением химерного гена *NPM1-ALK* в костном мозге и периферической крови. Результаты терапии АККЛ зависели от показателей МДБ, определяемой методом ПЦР. Так, 5-летняя БСВ и ОВ для *NPM1-ALK*-позитивных случаев АККЛ на момент окончания лечения составили  $38 \pm 9$  и  $60 \pm 9$  % соответственно, а при МДБ-отрицательном статусе, когда по данным ПЦР химерный ген *NPM1-ALK* не выявлялся, —  $82 \pm 7$  и  $86 \pm 7$  % соответственно [30].

В 2014 г. те же авторы представили результаты исследования МДБ у пациентов с АККЛ. Было убедительно показано, что при МДБ-положительном статусе (определяемом по химерному гену *NPM-ALK* методом ПЦР) в клинической картине статистически значимо чаще отмечается поражение средостения, легких, печени, селезенки, III–IV стадия заболевания, а гистологически — мелкоклеточный и лимфогистиоцитарные варианты. ОВ и БСВ в течение 5 лет в группе пациентов с МДБ-положительным статусом оказались  $79 \pm 4$  и  $51 \pm 5$  % соответственно (лечение проводилось по протоколам NHL-BFM 95, BFM-LNH-97, ALCL99), при МДБ-отрицательном статусе —  $91 \pm 3$  и  $83 \pm 5$  % соответственно. При обнаружении *NPM-ALK* ко времени окончания терапии 5-летняя ОВ была  $65 \pm 0,9$  %, а БСВ —  $19 \pm 0,8$  % [31].

В 2016 г. планируется 3-е издание классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. В рамках ALK-негативной АККЛ предполагается выделение цитогенетических подгрупп: ALK-негативная АККЛ с наличием реаранжировки гена *DUSP22* и ALK-негативная АККЛ с наличием реаранжировки гена *TP63*. Наличие в опухоли реаранжировки гена *DUSP22* коррелирует с более высокими показателями ОВ и БСВ у взрослых пациентов, в то время как реаранжировка гена *TP63* связана с крайне неблагоприятным прогнозом. Роль данных цитогенетических изменений у детей в настоящее время неизвестна [32, 33].

Таким образом, с учетом клинических, морфологических и молекулярно-биологических особенностей АККЛ можно выделить следующие факторы неблагоприятного прогноза:

- 1) клинические факторы: III–IV стадия заболевания в соответствии с критериями St. Jude (S. Murphy), поражение лимфатических узлов средостения, легких, печени, селезенки, кожи, множественное поражение костей, костного мозга;
- 2) гистологические варианты: мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный;
- 3) молекулярно-биологические факторы: ALK-негативный вариант АККЛ, АККЛ с экспрессией Т-клеточных антигенов, гиперэкспрессия pSTAT3tyr705 и survivin;
- 4) иммунологический фактор: низкий титр аутоантител к ALK;
- 5) МДБ или МОБ с уровнем экспрессии химерного гена *NPM1-ALK*  $> 10$  NCN (normalized copy numbers — нормализованное количество копий).

Следовательно, изучение цитогенетических и молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток при АККЛ является актуальным для совершенствования современных программ лечения с учетом новых критериев стратификации групп риска, поиска мишеней для таргетной терапии и ранней диагностики рецидивов или рефрактерных форм заболевания.

Несмотря на довольно длительное ( $> 30$  лет) изучение АККЛ у детей, пока не удалось достичь достаточно высоких результатов лечения. Это обусловлено тем, что до настоящего времени не определена оптимальная стратегия лечения детей с АККЛ (табл. 2).

В связи с этим разрабатываются новые терапевтические программы с учетом опыта применения существовавших ранее протоколов. Есть программы длительной



**Таблица 2.** Результаты терапии анапластической крупноклеточной лимфомы по современным программам

Программа лечения (срок проведения)	Общая выживаемость	Бессобытийная выживаемость
SFOP-LM 89/91 (1988–1997)	3-летняя — 83 %	3-летняя — 66 %
UKCCSG (1990–1998)	5-летняя — 65 %	5-летняя — 59 %
EICNHL (1988–1998)	5-летняя — 81 %	5-летняя — 69 %
AIEOP LNH (LSA2-L2)-92 (1993–1997)	5-летняя — 85 %	5-летняя — 67 %
NHL-BFM 95 (1995–2000)	3-летняя — 78,9 %	3-летняя — 67,5 %
AIEOP LNH-97 (1997–2000)	5-летняя — 87 %	5-летняя — 68 %
CCG5941 (1996–2001)	5-летняя — 80 %	5-летняя — 68 %
POG APO 9315 (1994–2000)	4-летняя — 88 %	4-летняя — 71,8 %
ALCL99-Vinblastine (1999–2006)	2-летняя — 94 %	2-летняя — 71 %
COG ANHL0131 (APO/APV) (2004–2008)	3-летняя — 85 % (84/86 %)	3-летняя — 76 % (74/79 %)

терапии, аналогичные лечению острого лимфобластного лейкоза (AIEOP LNH-92), короткие многокомпонентные блоковые программы (UKCCSG, SFOP-LM 89/91, NHL-BFM 90/95, AIEOP LNH-97, ALCL99) и промежуточные варианты (CCG5941, POG APO 9315, COG ANHL0131).

В исследовании SFOP-LM 89/91 предложена блоковая программа, состоявшая из 7 курсов полихимиотерапии (ПХТ). При этом в 4 курсах применялся метотрексат в дозе 3 г/м<sup>2</sup>. Частота полных ответов в течение 3 мес. от начала лечения составила 95 %. В 7 из 8 наблюдений остаточной опухоли ко времени окончания лечения по данным биопсии диагностированы фиброзные изменения. При этом 3-летняя ОВ оказалась 83 ± 9 %, 3-летняя БСВ — 66 ± 10 % [9].

В протоколе UKCCSG программа лечения состояла из 6 курсов ПХТ. При этом в 5 курсах применялся метотрексат в дозе 3 г/м<sup>2</sup> для пациентов со II, III и IV стадиями заболевания. Полные ремиссии были достигнуты у 68 % больных. Показатель 5-летней ОВ был равен 65 ± 11 %, БСВ — 59 ± 11 %. В группе низкого риска 5-летняя БСВ оказалась 80 ± 12 %, а в группе высокого риска — 42 ± 14 %. В 22 % наблюдений отмечен рецидив АККЛ в течение первых 5 мес. (диапазон 3–14 мес.) после окончания терапии [10].

Еuropean Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) провела анализ выживаемости детей с АККЛ, получивших лечение по протоколам NHL-BFM 86–90, SFOP, UKCCSG. Частота полных ответов на лечение составила 88 %, 5-летняя ОВ — 81 ± 5 %, а БСВ — 69 ± 5 %. В 25 % случаев отмечены рецидивы (как правило, в течение первых 6 мес. после окончания терапии) и прогрессирование заболевания [11–13].

Особенностью программы NHL-BFM 90 стало распределение пациентов на три прогностические группы риска: К1 (стандартная группа риска) — I–II стадия заболевания, опухоль резецирована; К2 (промежуточная группа риска) — II стадия заболевания с нерезецированной опухолью, III стадия заболевания; К3 (высокая группа риска) — IV стадия заболевания и/или множественное поражение костей. Количество курсов ПХТ варьировало от 3 до 6 в зависимости от группы риска. При этом пациенты с группой риска К3 получали метотрексат в дозе 5 г/м<sup>2</sup> и высокодозный цитарабин (2 г/м<sup>2</sup>). БСВ, 5-летняя для всей группы больных, составила 76 ± 5 %,

для группы риска К1 — 100 %, К2 — 73 ± 6 % и для К3 — 79 ± 11 % [11].

В программе NHL-BFM 95 проведено изменение стратификации групп риска: К1 — I и II стадии заболевания, опухоль резецирована; К2 — II стадия заболевания с нерезецированной опухолью, III стадия заболевания; К3 — IV стадия заболевания (поражение ЦНС и/или костного мозга); независимо от стадии — все пациенты со множественным поражением костей, неизолированным поражением кожи, поражением легких, лимфогистиоцитарный гистологический вариант. Предпринята попытка эскалации дозы метотрексата и цитарабина. При этом увеличение дозы метотрексата с 0,5 до 1 г/м<sup>2</sup> для пациентов из групп риска К1 и К2, цитарабин — с 2 до 3 г/м<sup>2</sup> для пациентов группы риска К3 не привело к улучшению ОВ и БСВ [30, 34].

Дизайн протокола AIEOP LNH-92 соответствовал программе лечения острого лимфобластного лейкоза. Кроме того, была предусмотрена локальная лучевая терапия на область остаточной опухоли после этапа консолидации. При этом полный эффект достигнут у 88 % детей. Рецидивы развивались в 24 % случаев, как правило, в течение 26 мес. (диапазон 2–40 мес.), но показатели ОВ и БСВ существенно не отличались от таковых в предыдущих исследованиях: 8-летняя ОВ составила 85 ± 6 %, БСВ — 65 ± 8 %. Проведение локальной лучевой терапии на область остаточной опухоли после этапа консолидации не привело к улучшению БСВ [14].

В исследовании той же группы AIEOP LNH-97 стратификация на группы риска была аналогична NHL-BFM 95. Лучевая терапия была исключена из протокола лечения, но 5-летняя ОВ существенно не увеличилась по сравнению с протоколом 1992 г. — 87 ± 6 %, БСВ — 68 ± 8 % [17].

Представленные данные позволяют считать, что для лечения пациентов с АККЛ, по данным исследовательских групп SFOP, BFM, AIEOP, может применяться как терапия короткими интенсивными курсами (блоками), так и длительная терапия, аналогичная таковой при остром лимфобластном лейкозе. При этом показатели 5-летней ОВ и БСВ практически не отличаются.

Особого внимания заслуживают исследовательские программы CCG5941, ALCL99-Vinblastine, POG APO 9315, COG ANHL0131, т. к. в них включены только пациенты с III–IV стадией заболевания, а показатели ОВ и БСВ оказались несколько выше, чем в других исследованиях (см. табл. 2).

Особенностью протокола CCG5941 стало проведение коротких индукционных и консолидирующих курсов ПХТ и 6 7-недельных курсов поддерживающей терапии. На этапе индукции в протоколе CCG5941 применялась ПЭГ-аспарагиназа в дозе 2500 ЕД/м<sup>2</sup>, а в режимах интенсификации и поддерживающей терапии — в дозе 1750 ЕД/м<sup>2</sup>. Метотрексат был включен в протокол CCG5941 в дозе 1 г/м<sup>2</sup>, а цитарабин — 2 г/м<sup>2</sup> в курсе консолидации и всех курсах поддерживающей терапии. CCG5941 — первая программа, в которой авторы обратили внимание на преобладание у детей АККЛ с экспрессией Т-клеточных антигенов. Однако пациенты с null- и Т-клеточным вариантами АККЛ получали одинаковую терапию. При этом 5-летняя ОВ составила 80 %, а БСВ — 68 % [15].

Особый интерес представляет рандомизированное исследование ALCL99-Vinblastine для пациентов из

высокой группы риска (с поражением средостения, легких, печени, селезенки, кожи), проведенное группой EICNHL. Программа включала 6 альтернирующих курсов ПХТ. Часть протокола с винбластином в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> во 2–6-м курсе ПХТ предусматривала дальнейшую поддерживающую монотерапию винбластином 1 раз в неделю сроком до 1 года [13, 35]. Частота полных ремиссий при проведении протокола ALCL99-Vinblastine составила 94 %, 2-летняя ОВ — 94 %, БСВ — 71 %. Получена существенная разница в 1-летней БСВ в группах с винбластином и без него — 90,9 и 73,8 % соответственно. Однако 2-летняя БСВ в обеих группах оказалась приблизительно одинаковой — 72,5 и 70,1 % соответственно. Учитывая, что большая часть рецидивов диагностируется в первые 2 года после завершения программного лечения, полученные результаты свидетельствуют о возможности применения винбластина в поддерживающем режиме [36].

Программа POG APO 9315 для распространенных форм АККЛ предусматривала проведение длительного индукционного протокола и 15 3-недельных курсов консолидирующей терапии. Рандомизация проводилась на две группы протокола: APO (доксорубин, преднизолон, винкристин) и IDM/HiAC (средние дозы метотрексата — 1 г/м<sup>2</sup> и высокие дозы цитарабина — 500 мг/м<sup>2</sup>). В схеме ПХТ IDM/HiAC цитарабин вводился сначала болюсно, а затем в виде 48-часовой инфузии 60 мг/м<sup>2</sup>/ч. Статистически значимой разницы между данными режимами не выявлено. У всех пациентов с АККЛ 4-летняя ОВ составила 88,1 %, а БСВ — 71,8 % [16].

Children's Oncology Group представила результаты другого рандомизированного исследования COG ANHL0131, в котором сравнивались режимы APO (доксорубин, преднизолон, винкристин) и APV (доксорубин, преднизолон, винбластин) для лечения АККЛ у детей. В протокол включались только пациенты с III–IV стадией заболевания. Индукционный курс (APO) был идентичен в обеих группах. При проведении курсов консолидирующей терапии пациентов разделяли на две подгруппы: получающие лечение по схемам APO и APV. У всех пациентов 3-летняя ОВ составила 85 ± 6 %, БСВ — 76 ± 8 %. У больных, рандомизированных в группу APO, 3-летняя ОВ была 84 ± 7 %, БСВ — 74 ± 11 %. У пациентов, рандомизированных в группу APV, 2-летняя ОВ составила 86 ± 10 %, БСВ — 79 ± 12 %. Следовательно, замена винкристина на винбластин не привела к улучшению ОВ и БСВ ( $p > 0,05$ ) [37].

Новые представления о терапии АККЛ стали формироваться в исследованиях, посвященных лечению детей с рецидивами и рефрактерными формами заболевания. В частности, оценивалось значение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), а также аллогенной — аллоТГСК. Так, в работе T.G. Gross и соавт. представлены результаты лечения пациентов с рецидивами или рефрактерной формой АККЛ. После аллоТГСК 5-летняя БСВ составила 46 %, после аутоТГСК — 45 %. При этом вероятность рефрактерного течения или прогрессирования заболевания после аллоТГСК и аутоТГСК была 12 и 24 % соответственно. Применялись различные режимы предтрансплантационного кондиционирования: циклофосфамид и тотальное облучение тела, циклофосфамид и этопозид (у большинства пациентов), а также

бусульфан и циклофосфамид, однако преимуществ того или иного режима в исследовании не показано [38]. Похожие результаты лечения рецидивов АККЛ получены в работе K. Ait-Taha и соавт., где ОВ составила 46 % [29].

Другое направление в лечении рецидивов и рефрактерных форм АККЛ у детей связано с применением длительной и менее интенсивной терапии. Так, группа SFOP представила результаты монотерапии винбластином при рецидивах или рефрактерных формах АККЛ у детей. В исследование были включены пациенты с резистентным течением заболевания, первым и повторным рецидивами, первично получившие лечение по программам HM91, HM97, COPAD, ALCL99. Как правило (61 % случаев), рецидивы были ранними и диагностировались в срок менее 12 мес. после окончания терапии. Частота полных ответов после проведенного лечения составила 69 %. При средней продолжительности наблюдения за больными 9 лет ОВ оказалась 65 ± 14 %, БСВ — 30 ± 14 %. Следовательно, учитывая сохраняющуюся эффективность винбластина в монотерапии при рецидивах или рефрактерных формах АККЛ у детей, оправдано его применение в поддерживающем режиме после завершения курсов индукции и консолидации первой линии терапии [39].

Научные группы JCCL, JACLS, TCCLS представили результаты исследования, посвященного терапии рецидивов АККЛ у детей. Среди больных, включенных в протокол, преобладали пациенты с III–IV стадией заболевания (81 %). Рецидивы АККЛ установлены в срок от 1 до 71 мес. (медиана 10,5 мес.). Частота повторных ремиссий оказалась весьма высокой и составила 92 %. Показатели 5-летней ОВ и безрецидивной выживаемости оказались 61 ± 12 и 51 ± 12 % соответственно. Безрецидивная выживаемость за 3 года после первого рецидива составила 53 ± 17 % у пациентов, получивших в качестве терапии второй линии только ПХТ, 33 ± 18 % — после аутоТГСК и 100 % — после аллоТГСК [40].

Исследователи группы VFM проанализировали отдаленные результаты лечения рецидивов АККЛ. Показано, что 5-летняя ОВ после первого рецидива составляет 57 ± 6 %. Выживаемость коррелирует со временем рецидива и объемом поражения. Так, при позднем рецидиве 5-летняя ОВ оказалась выше — 66 ± 5 %. Снижают показатели 5-летней ОВ случаи поражения костного мозга и ЦНС при рецидивах заболевания — 27 ± 13 %, тогда как при отсутствии вовлечения костного мозга и ЦНС 5-летняя ОВ статистически значимо выше — 62 ± 6 % ( $p = 0,001$ ). После аутоТГСК 5-летние БСВ и ОВ составляют 59 ± 8 и 77 ± 7 % и коррелируют со временем возникновения рецидива. Так, при поздних рецидивах 3-летняя БСВ составляет 64 ± 8 %. Кроме того, исследователи выявили статистически значимый иммунологический критерий, влияющий на показатели выживаемости, — экспрессия CD3 опухолевыми клетками. Показано, что при CD3-негативном варианте АККЛ 5-летняя БСВ выше и составляет 72 ± 9 %, тогда как при CD3-позитивном — лишь 18 ± 12 %. Консолидация полученной после рецидива ремиссии предполагала аллоТГСК. Режим кондиционирования включал циклофосфамид, этопозид с или без тотального облучения тела. После аллоТГСК рецидивов у больных с CD3-позитивным вариантом АККЛ не было. Следует заметить, что ни локализация рецидива, ни режим кондиционирования статистически значимо не влияли на результаты лечения больных. Применение

тотального облучения тела тоже не привело к улучшению ОВ и БСВ. Все случаи прогрессирования АККЛ в период терапии закончились летальным исходом [41].

К настоящему времени проведен ряд исследований по применению таргетных препаратов (моноклональных антител и мультикиназных ингибиторов) у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением АККЛ. Особый интерес вызывают следующие препараты: анти-CD30 (SGN-30, MDX-060 — иратумумаб, SGN-35 — брентуксимаб ведотин), ингибиторы с-MET/ALK (кризотиниб и церитиниб).

А. Fogero-Togges и соавт. в 2009 г. представили результаты II фазы клинических исследований препарата SGN-30 у пациентов в возрасте старше 20 лет с рецидивами и рефрактерным течением АККЛ. SGN-30 — химерное моноклональное анти-CD30 IgG1-антитело. Препарат вводился в дозе 6–12 мг/кг 1 раз в неделю в течение 6 нед. с последующим 2-недельным перерывом. Полный ответ был достигнут только у 5 % пациентов, полный и частичный ответы — у 17 %, стабилизация заболевания констатирована у 14,6 % больных [42].

S.M. Ansell и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты I–II фазы исследования препарата MDX-060 у пациентов в возрасте старше 18 лет с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина и АККЛ. Иратумумаб (MDX-060) представляет собой полностью гуманизированное анти-CD30 IgG1<sub>k</sub>-антитело. В ходе исследования установлена максимальная переносимая доза препарата — 15 мг/кг [43].

В. Pro и соавт. в 2012 г. представили результаты II фазы клинических исследований брентуксимаба ведотина у пациентов в возрастной группе старше 14 лет с рецидивами и рефрактерным течением АККЛ [44]. Брентуксимаб ведотин — химерное IgG1<sub>k</sub>-моноклональное антитело к CD30, конъюгированное с синтетическим микротубулярным агентом монометилом ауристатином E. Препарат представляет собой иммунотоксин. Брентуксимаб ведотин вводился в дозе 1,8 мг/кг 1 раз в 3 нед. Объективный ответ (полный + частичный) достигнут у 86 % больных, полный ответ — у 57 % (при медиане наблюдения 13 мес.) [44, 45].

Children's Oncology Group с 2009 по 2012 г. провела I фазу клинических исследований кризотиниба в лечении детей с рецидивами или рефрактерными формами солидных опухолей и АККЛ (NCT00939770, COG-ADVL0912). Кризотиниб представляет собой киназный ингибитор с-MET (HGFR — hepatocyte growth factor)/ALK. В исследование было включено 9 пациентов с ALK-позитивным вариантом АККЛ, с рецидивом или рефрактерным течением заболевания. Препарат получило 6 пациентов по 165 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, 3 — по 280 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки. Полный ответ, включая МОБ-отрицательный статус, достигнут после 2–3 курсов терапии у 7 больных. У 1 больного была стабилизация процесса, у 1 — частичный ответ [46].

C.G. Passerini и соавт. в 2013 г. представили результаты пилотного исследования по применению кризотиниба у 10 молодых взрослых пациентов с ALK-позитивным вариантом АККЛ ( $n = 9$ ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ( $n = 2$ ). Пациенты получали препарат в дозе 250 мг 2 раза в сутки. Полный ответ достигнут у 8 больных. При этом 2-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования составили 72,7 и 63,7 % соответственно [47].

С 2013 г. Children's Oncology Group подтвердила необходимость определить роль и место брентуксимаба ведотина и кризотиниба в лечении АККЛ и разработала протокол ANHL12P1, в котором предусмотрена рандомизация на две группы. В группе А проводится 6 альтернирующих курсов химиотерапии в комбинации с брентуксимабом ведотином, в группе В — в комбинации с кризотинибом. Брентуксимаб ведотин вводится в дозе 1,8 мг/кг в 1-й день каждого курса. Кризотиниб вводится ежедневно в течение всего курса в дозе 165 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки. Исследование продолжается [48].

На конференции ASCO 2015 Children's Oncology Group представила результаты I фазы клинических исследований кризотиниба в сочетании с химиотерапией (в группе А — топотекан, циклофосфамид; в группе В — винкрестин, доксорубин) у детей с АККЛ и другими ALK-позитивными опухолями. Определялась возможность эскалации дозы кризотиниба в группе А до 215 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, в группе В — до 280 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки. В настоящее время исследование продолжается [49].

На ASCO 2015 В. Georger представил результаты I фазы клинических исследований церитиниба у детей с АККЛ и другими ALK-позитивными опухолями [50]. Данный препарат относится к ALK-ингибиторам второго поколения и демонстрирует эффективность у пациентов с резистентной к кризотинибу опухолью. В рамках данной фазы исследования установлена максимальная переносимая доза кризотиниба с приемлемым профилем токсичности — 510 мг/м<sup>2</sup> [50, 51].

Таким образом, за 30 лет изучения АККЛ были определены гистологические и иммунологические варианты заболевания, изучены цитогенетические и молекулярно-биологические основы лимфогенеза АККЛ. Результаты фундаментальных исследований позволили выделить важные биологические особенности трансформации опухолевой клетки при АККЛ и синтезировать таргетные препараты.

На основании представленных данных литературы можно заключить, что оптимальная программа лечения АККЛ должна включать интенсивные курсы индукции и консолидации с учетом иммунофенотипа опухоли. Пациенты с null-клеточным вариантом АККЛ могут получать лечение по программе NHL-BFM 95 или AIEOP LNH-97, а пациентам с Т-клеточным вариантом АККЛ к проводимым блокам ПХТ может быть добавлена L-аспарагиназа. Оптимальным вариантом поддерживающей терапии может быть применение винбластина в монорежиме. У пациентов с рецидивами заболевания аллоТГСК более эффективна по сравнению с аутоТГСК или только химиотерапией.

Полученные данные позволяют предположить, что применение новых критериев стратификации групп риска с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли (pSTAT3tyr705, survivin), данных мониторинга МДБ и проведение дифференцированной противоопухолевой терапии позволят улучшить результаты лечения АККЛ у детей.

#### КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.



## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** А.С. Левашов, Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич.

**Анализ и интерпретация данных:** А.С. Левашов, Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина.

**Подготовка рукописи:** А.С. Левашов, Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Reiter A. Diagnosis and Treatment of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematology*. 2007;2007(1):285–96. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.285.
- Stein H, Mason DY, Gerdes J, 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 histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. 1985;66(4):848–58.
- Piccaluga PP, Gazzola A, Mannu C, et al. Pathobiology of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Adv Hematol*. 2010;345053. doi:10.1155/2010/345053.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
- Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007. С. 212.  
[Kovrigina AM, Probatova NA. Limfoma Khodzhhkina i krupnokletochnye limfomy. (Hodgkin's lymphoma and large cell lymphomas.) Moscow: MIA Publ.; 2007. pp. 212. (In Russ)]
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология*. 2012;51(1):3–9.  
[Valiev TT, Morozova OV, Kovrigina AM, et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012;51(1):3–9. (In Russ)]
- Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, et al. Prognostic Impact of Morphologic and Phenotypic Features of Childhood ALK-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the ALCL99 Study. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4669–76. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5411.
- Calzado-Villarreal L, Polo-Rodriguez I, Ortiz-Romerob PL, et al. Primary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative Disorders. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):119–28. doi: 10.1016/s1578-2190(10)70598-9.
- Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, 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.
- Williams DM, Hobson R, Imeson J, et al. 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. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03482.x.
- Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, 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-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001;97(12):3699–706. doi: 10.1182/blood.v97.12.3699.
- Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011;25(1):153–60. doi: 10.1038/leu.2010.245.
- Deley MC, Reiter A, Williams D, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008;111(3):1560–6. doi: 10.1182/blood-2007-07-100958.
- Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, 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. doi: 10.1002/cncr.21438.
- Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, 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. doi: 10.1002/pbc.21817.
- Laver JH, Kravka JM, Hutchison RE, 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. doi: 10.1200/jco.2005.11.075.
- Pillon M, Gregucci F, Lombardi A, et al. Results of AIEOP LNH-97 Protocol for the Treatment of Anaplastic Large Cell Lymphoma of Childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):828–33. doi: 10.1002/pbc.24125.
- Jacobsen E. Anaplastic Large-Cell Lymphoma, T-/Null-Cell Type. *The Oncologist*. 2006;11(7):831–40. doi: 10.1634/theoncologist.11-7-831.
- Delsoll G, Brugieres L, Gaulard P, et al. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive and anaplastic large cell lymphoma ALK-negative. *Hematol Meet Rep*. 2009;3(1):51–7.
- Zamo A, Chiarle R, Piva R, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) activates Stat3 and protects hematopoietic cells from cell death. *Oncogene*. 2002;21(7):1038–47. doi: 10.1038/sj.onc.1205152.
- Weinberg OK, Seo K, Arber DA. Prevalence of bone marrow involvement in systemic anaplastic large cell lymphoma: are immunohistochemical studies necessary? *Hum Pathol*. 2008;39(9):1331–40. doi: 10.1016/j.hum-path.2008.01.005.
- Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, et al. Differential expression and clinical significance of tyrosine-phosphorylated STAT3 in ALK+ and ALK- Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9:3692–9.
- Dourlat J, Liu W-Q, Florence S, et al. A novel non-phosphorylated potential antitumoral peptide inhibits STAT3 biological activity. *Biochimie*. 2009;91(8):996–1002. doi: 10.1016/j.biochi.2009.05.006.
- Schlette EJ, Medeiros LJ, Goy A, et al. Survivin Expression Predicts Poorer Prognosis in Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1682–8. doi: 10.1200/JCO.2004.10.172.
- Nasr MR, Laver JH, Chang M. Expression of Anaplastic Lymphoma Kinase, Tyrosine-Phosphorylated STAT3, and Associated Factors in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(5):770–8. doi: 10.1309/fny8y4h6pk1v2mge.
- Zhang J, Wang P, Wu F, et al. Aberrant expression of the transcriptional factor twist 1 promotes invasiveness in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cell Signalling*. 2012;24(4):852–8. doi: 10.1016/j.cellsig.2011.11.020.
- Huang W, Li X, Yao X, et al. Expression of ALK protein, mRNA and fusion transcripts in anaplastic large cell lymphoma. *Exper Mol Pathol*. 2009;86(2):121–6. doi:10.1016/j.yexmp.2008.11.012.
- Damm-Welk C, Klapper W, Oschlies I, et al. Distribution of NPM1-ALK and X-ALK fusion transcripts in paediatric anaplastic large cell lymphoma: a molecular-histological correlation. *Br J Haematol*. 2009;146(3):306–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07754.x.
- Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, et al. Correlation of the auto-antibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood*. 2010;115(16):3314–9. doi: 10.1182/blood-2009-11-251892.
- Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110(2):670–7. doi: 10.1182/blood-2007-02-066852.
- Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(3):334–7. doi: 10.1182/blood-2013-09-526202.
- Jaffe ES. What's new on the horizon in T-cell lymphoma. [Internet] Available from: <http://www.erccongressi.it/t-cell-slide/April%2027,%202015/01.%20T-cell%20world/1%20-%20Jaffe.pdf>. (accessed 18.04.2016).
- Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9):1473–80. doi: 10.1182/blood-2014-04-571091.
- Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, et al. Safety Assessment of Intensive Induction Therapy in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Report of the ALCL99 Randomised Trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1071–7. doi: 10.1002/pbc.22940.
- Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM group study NHL-BFM95. *Blood*. 2005;105(3):948–58. doi: 10.1182/blood-2004-03-0973.
- Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, 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. doi: 10.1200/JCO.2010.28.5999.
- Alexander S, Kravka JM, Weitzman S, et al. Advanced stage anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized Phase III Trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12):2236–42. doi: 10.1002/pbc.25187.
- Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):223–30. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.09.021.
- Brugieres L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5056–61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1764.
- Mori T, Takimoto T, Katano N, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*. 2005;132(5):594–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05910.x.
- Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents After Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)-Type First-Line Therapy: A BFM-Group Study. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3065–71. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8417.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A phase II study of SGN30 (anti-CD30 mab) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2009;146(2):171–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07740.x.



43. Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, et al. Phase I/II Study of an Anti-CD30 Monoclonal Antibody (MDX-060) in Hodgkin's Lymphoma and Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2764–9. doi: 10.1200/jco.2006.07.8972.
44. Pro B., Advani R, Brice P, 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. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402.
45. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812–21. doi: 10.1056/NEJMoa1002965.
46. Mosse YP. Safety and activity of crizotinib for pediatric patients with refractory solid tumors or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70095-0.
47. Passerini CG, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(2):djt378. doi: 10.1093/jnci/djt378.
48. National Cancer Institute. A Randomized Phase II study of Brentuximab Vedotin (NSC# 749710) and Crizotinib (NSC# 749005) in Patients with Newly Diagnosed Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) IND #117117. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 [cited 2016 April 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01979536?term=NCT01979536&rank=1>. NLM Identifier: NCT01979536.
49. Greengard E, Mosse Y, Liu X, et al. Safety and tolerability of crizotinib in combination with chemotherapy for relapsed or refractory solid tumors or anaplastic large cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl): Abstract 10058.
50. Georger B. Phase I study of ceritinib (Zycadia) in pediatric patients (Pts) with malignancies harboring a genetic alteration in ALK (ALK+): Safety, pharmacokinetic (PK), and efficacy results. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl): Abstract 10005.
51. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK Inhibitor Ceritinib Overcomes Crizotinib Resistance in Non-Small Cell Lung cancer. *Cancer Discovery.* 2014;4(6):662–73. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0846.

