https://doi.org/10.17116/terarkh201789751-56

© Коллектив авторов, 2017

Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-позитивных лимфом

Л.Н. ШЕЛИХОВА, В.В. ФОМИНЫХ, Д.С. АБРАМОВ, Н.В. МЯКОВА, М.А. МАСЧАН, А.А. МАСЧАН

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить безопасность и эффективность применения кризотиниба у пациентов детского возраста с рецидивами и рефрактерными формами позитивных по ALK анапластических крупноклеточных лимфом (АККЛ).

Материалы и методы. Представлен опыт применения кризотиниба у 8 пациентов с рефрактерным течением ALK—АККЛ до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Результаты. У всех 8 (100%) пациентов, получавших терапию кризотинибом, зарегистрирован полный ответ, в том числе «полный метаболический ответ» (исчезновение опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/компьютерной томографии.

Заключение. Низкая и управляемая токсичность кризотиниба, получение полного ПЭТ-негативного ответа у пациентов с резистентными формами ALK-лимфом, свидетельствуют в пользу необходимости исследования кризотиниба в первой линии терапии с возможным снижением интенсификации химиотерапии.

Ключевые слова: ALK—АККЛ, кризотиниб, аллогенная ТГСК.

Use of crizotinib for refractory ALK-positive lymphomas

L.N. SHELIKHOVA, V.V. FOMINYKH, D.S. ABRAMOV, N.V. MYAKOVA, M.A. MASCHAN, A.A. MASCHAN

Dmitry Rogachev Federal Research and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the safety and efficacy of crizotinib used in pediatric patients with relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma (ALCL).

Subjects and methods. The paper describes the experience with crizotinib used in 8 patients with refractory ALK-ALCL before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Results. All the 8 (100%) patients treated with crizotinib were recorded to have complete responses, including complete metabolic ones (tumor disappearance as evidenced by positron emission tomography (PET)/computed tomography.

Conclusion. Low and manageable toxicity of crizotinib and complete PET-negative responses in patients with resistant ALK lymphomas favor the need to test the drug as first-line therapy, by possibly decreasing the intensification of chemotherapy.

Keywords: ALK-ALCL, crizotinib, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома
КТ — компьютерная томография
КМ — костный мозг
ЛХ — лимфома Ходжкина
НХЛ — неходжкинские лимфомы
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦНС — центральная нервная система
ALCL — anaplastic large-cell lymphomas
ALK — anaplastic lymphoma kinase — киназа анапластической лимфомы
BV — брентуксимаб ведотин

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — редкий вариант периферической Т-клеточной лимфомы, встречающийся как у детей, так и у взрослых, составляет 2—3% от всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых, 10—15% у детей и молодых взрослых и 12% от всех Т-клеточных НХЛ [1].

Данный вид лимфоидной опухоли в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии киназы анапластической лимфомы — ALK (anaplastic lymphoma kinase), может быть соответственно ALK-позитивной или ALK-нега-тивной. В детском возрасте и у молодых взрослых в большинстве случаев она представлена системным ALK+-вариантом [2].

В основе диагностики АККЛ лежат морфологические и иммуногистохимические критерии с определением экспрессии опухолевыми клетками антигенов CD30 (Ki-1 или BERH2), EMA (эпителиальный мембранный антиген), цитотоксических молекул (гранзим, перфорин). Более 90% системных АККЛ детского возраста несут онкогенные транслокации с участием гена анапластической лимфомы киназы (*ALK*), локализованного на коротком плече 2-й хромосомы (регион 2p23). Самой частой аномалией, встречающейся в 90% ALK-позитивных АККЛ, является транслокация t(2;5)(p23; q35) с образованием химерного гена *NPM/ALK*, который можно обнаружить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), FISH и иммуногистохимически, что и является основанием для установления окончательного диагноза ALK-позитивной АККЛ. Последняя относится к опухолям Т-клеточного происхождения, что подтверждается экспрессией Т-клеточных антигенов и клональными перестройками

Т-клеточного рецептора. В их отсутствие определяется так называемый нулевой фенотип АККЛ [3—5].

Если при цитоморфологическом исследовании поражение костного мозга (КМ) выявляется примерно в 10% случаев АККЛ, то при использовании ПЦР, типичный для АККЛ транскрипт NPM/ALK обнаруживают почти у 50% пациентов. Инициальное вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) при АККЛ бывает очень редко (2—3% случаев).

Клинически АККЛ чаще всего имеют агрессивное течение с увеличением периферических, медиастинальных или внутрибрюшных лимфатических узлов, наличием В-симптомов и частым вовлечением экстранодальных областей (кожа, легкие, кости, печень, селезенка). АККЛ чаще болеют мальчики [6].

При анализе результатов современных педиатрических протоколов лечения АККЛ, до недавнего времени основанных исключительно на концепции риск-адаптированной химиотерапии, определяющей продолжительность и интенсивность терапии в зависимости от стадии заболевания и маркеров объема инициальной опухолевой массы, отмечено достижение высокой, до 75%, выживаемости без прогрессирования заболевания, при этом главной причиной неэффективности лечения являются рецидивы, вероятность которых составляет 25—30% [7—12].

Появление новых препаратов таргетного действия, в частности направленных на подавление аномальной киназной активности белка NPM-ALK, позволило по-новому осмыслить концепцию терапии АККЛ. Так, доказаны низкая токсичность и высокая эффективность селективного низкомолекулярного ингибитора ALK-тирозинкиназы — кризотиниба [13, 14].

В настоящее время европейская группа по НХЛ у детей разрабатывает исследовательский протокол для лечения АККЛ, в котором кризотиниб или ALK-ингибитор второго поколения церитиниб будут входить в первую линию программы лечения пациентов группы высокого риска.

В данной статье мы представляем опыт применения кризотиниба у пациентов с рефрактерным течением ALK—АККЛ до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Материалы и методы

В ННПЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева с 2012 по 2016 г. госпитализированы 23 пациента с ALK—АККЛ, из которых 15 с вновь диагностированным заболеванием получали химиотерапию согласно протоколу первой линии, а 8 с резистентной ALK—АККЛ или рецидивом заболевания, поступившие в клинику, с 2013 г. получали терапию с включением кризотиниба. Медиана возраста пациентов, получавших кризотиниб, составила 8 лет (6—17 лет), средняя длительность наблюдения — 14,5 мес (12 — 32 мес). Характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

У всех пациентов диагноз подтвержден результатами патоморфологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала. Все пациенты имели экстранодальное поражение (кожа, легкие, мягкие ткани), у 7 пациентов выявлена экспрессия химерного гена *NPM/ALK* в крови до начала терапии, у 1 пациента имелось поражение ЦНС. Шесть пациентов получали терапию кризотинибом в первом (3 пациента) или втором (3 пациента) рецидиве, 2 пациента — по поводу первично-рефрактерного течения заболевания. У всех пациентов на момент терапии кризотинибом сохранялась остаточная опухоль, несмотря на проведение терапии второй-четвертой линии, включая аллогенную ТГСК (у 3), брентуксимаб-ведотин — BV (у 5). Наличие активной остаточной опухоли у всех 8 пациентов подтверждено с помощью позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ).

Пять пациентов получали кризотиниб после терапии третьей-четвертой линии, 3 — после аллогенной ТГСК в связи с наличием остаточной опухоли.

На фоне приема кризотиниба дополнительной системной цитотоксической терапии не проводилось; лишь пациент с поражением ЦНС получал интратекальные введения в составе цитарабина и дексаметазона и лучевой терапии: локально 40 Гр и краниально 24 Гр.

Доза кризотиниба составила от 250 до 500 мг/сут (125—250 мг/м^2), длительность приема препарата — от 6 до 30 мес.

Ответ на терапию документировали с помощью КТ с внутривенным контрастированием и подтверждали с помощью ПЭТ/КТ.

Результаты

У всех 8 пациентов, получивших терапию кризотинибом, зарегистрирован полный ответ, в том числе «полный метаболический ответ» (исчезновение опухоли по данным ПЭТ/КТ) **(табл. 2)**. Начало ответа регистрировалось в среднем через 2 нед (разброс 1,5—4 нед). У 2 пациентов, получавших препарат по поводу рецидива АККЛ после высокодозной терапии и ТГСК, зарегистрирован повторный рецидив заболевания: у одного (№2 в **табл. 3**) на фоне приема кризотиниба, у второго (№1; **см. табл. 3**) через мес после его отмены. Оба пациента живы и находятся в ПЭТ-негативной ремиссии в течении 24 и 14 мес после увеличения дозы и возобновления приема препарата.

Наиболее частыми побочными эффектами кризотиниба являлись диарея, тошнота и рвота, в одном случае потребовавшая снижения дозы до 125 мг/м^2. Ни у одного пациента не отмечено прерывание терапии в связи с токсическими осложнениями.

Обсуждение

Лечение пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ALK—АККЛ по-прежнему представляет большую сложность. Вероятность достижения повторной ремиссии зависит от длительности предыдущей ремиссии, наличия экспрессии CD3 на поверхности опухолевых клеток, наличия и степени выраженности висцеральных пора-

Сведения об авторах:

Фоминых Вероника Валерьевна — врач-гематолог, отд-ние онкогематологии

Абрамов Дмитрий Сергеевич — врач-патологоанатом, отд-ние патологии

Мякова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отд-нием онкогематологии

Масчан Михаил Александрович — д.м.н., директор Высшей школы молекулярно-экспериментальной медицины

Масчан Алексей Александрович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. ген. дир., дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий

Контактная информация:

Шелихова Лариса Николаевна — к.м.н., зав. отд-нием ТГСК№1; 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1; e-mail: Lnik1976@mail.ru

Таблица 1. **Характеристика обследованных пациентов**

№	Пол	Возраст, годы	Статус заболевания	Терапия	Адцетрис	ТГСК	Экспрессия NPM1-ALK до приема кризотиниба	Рецидив на фоне терапии кризотинибом	Результат
1	м	9,5	2-й рецидив	NHL-BFM, Vbl,ALCL-Relapse-04	Да	Да	Нет	Нет	Жив в ремиссии
2	м	13	2-й рецидив	NHL-BFM, Vbl,ALCL-Relapse-04	Да	Да	Да	Да	То же
3	м	6	1-й рецидив	ALCL-99, СС№1	Да	Нет	Да	Нет	То же
4	ж	6	Рефрактерность	NHL-BFM, ДНАР №2, Vbl	Да	нет	Да	Нет	То же
5	м	14	2-й рецидив	ALCL-99, СС №1	Да	Да	Да	Да	То же
6	м	17	Рефрактерность	ALCL-99, ЛТ	Нет	Нет	Да	Нет	То же
7	ж	16	1-й рецидив	ALCL-99, СС №2, CVA	Нет	Нет	Да	Нет	То же
8	м	15	1-й рецидив	ALCL-99, Vbl, СС№2, CVA	Да	Нет	Да	Нет	То же

Таблица 2. **Характеристика пациентов, получивших ТГСК**

Характеристика	Пациент 1	Пациент №2	Пациент №3
Пол	М	М	М
Возраст, годы	7	11	13
Инициальная стадия	III	III	III
Поражение КМ	Нет	Нет	Нет
Поражение ЦНС	Нет	Нет	Нет
Предшествующая терапия	NHL-BFM ALCL-Relapse-04	NHL-BFM ALCL-Relapse-04	ALCL-99 ALCL-Relapse
Адцетрис до ТГСК	6 введений	Нет	3 введения
Статус на момент ТГСК	ПЭТ+ Экспрессия NPM1-ALK	Ремиссия	Ремиссия
Вид ТГСК	Аллогенная неродственная	Аллогенная гаплоидентичная	Аллогенная неродственная
Время рецидива после ТГСК	+30-е сутки	+60-е сутки	+30-е сутки
Длительность терапии кризотинибом, годы	2	2	2
Рецидив на терапии кризотинибом	Да, через 1 мес после отмены	Нет	Да, на фоне терапии
Результат	Жив в ремиссии	Жив в ремиссии	Жив в ремиссии

жений. При этом пациенты с химиорезистентными формами заболевания имеют особенно плохой прогноз [15].

Хотя при поздних рецидивах у пациентов без факторов высокого риска парадоксально эффективной является длительная малотоксичная монотерапия винбластином, большинство пациентов нуждаются в агрессивной химиотерапии. При ранних рецидивах даже проведение консолидирующей высокодозной химиотерапии и аутологичной ТГСК по данным исследования ALCL-REZ не оказало положительного влияния на общую выживаемость [16].

В то же время аллогенная ТГСК, позволяющая существенно снизить вероятность повторных рецидивов, в ряде случаев сопряжена с высокой токсичностью. Кроме того, при наличии резидуальной опухоли на момент проведения трансплантации аллогенная ТГСК также дает неутешительные результаты. По данным французского исследования, включавшего 27 пациентов (средний возраст от 12 до 55 лет), 5-летняя общая выживаемость составила 58%, а в группе пациентов с химиорезистентными формами — лишь 29% [17, 18].

В связи с этим актуальными являются как поиск предикторов развития рецидива, так и использование новых терапевтических средств для повышения эффективности протоколов лечения АККЛ.

В связи с экспрессией CD30 на поверхности опухолевых клеток одним из таких препаратов стал BV, эффективность которого показана в ряде клинических исследований у взрослых и детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и АККЛ. BV представляет собой конъюгат анти-CD30 моноклонального антитела и химиопрепарата монометилауристатина Е. Универсальная экспрессия CD30 является

Таблица 3. **Характеристика пациентов с рецидивами ALK—АККЛ, получающих кризотиниб**

Характеристика	Пациент № 1	Пациент № 2
Пол	М	М
Возраст	7 лет	13 лет
Инициальная стадия	III	III
Поражение КМ	Нет	Нет
Поражение ЦНС	Нет	Нет
Предшествующая терапия	NHL-BFM ALCL-Relapse-04	ALCL-99 ALCL-Relapse
Адцетрис до ТГСК	6 введений	3 введения
Вид ТГСК	Аллогенная неродственная	Аллогенная неродственная
Доза кризотиниба, мг/сут	250	250
Длительность приема кризотиниба до рецидива, мес	12	5
Рецидив на фоне терапии кризотинибом	Через 1 мес после отмены	На фоне терапии
Локализация рецидива	Место первичного поражения	ЦНС
Терапия	Кризотиниб 500 мг/сут	Удаление опухоли, лучевая терапия в дозе 24 Гр Кризотиниб 500 мг/сут
Результат	Жив в ремиссии	Жив в ремиссии
Длительность наблюдения после рецидива, мес	14	24

биологическим обоснованием использования данного препарата в лечении АККЛ [19].

К настоящему времени проведен ряд исследований по оценке активности и безопасности BV у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ или системной АККЛ. Вероятность ответа (полный + частичный) составила 80% у взрослых больных с АККЛ при использовании BV в дозе 1,8 мг/м^2 1 раз в 3 нед. В группе детей в возрасте от 2 до 18 лет исследования продолжаются [19, 20].

У детей продолжаются исследования II фазы по применению BV при рецидивирующей или рефрактерной АККЛ и ЛХ. Результаты по АККЛ ожидаются в разделе II фазы clinicaltrials.gov/show/NCT01492088.

Появление кризотиниба стало еще одним событием, изменившим тактику лечения больных АККЛ. Кризотиниб относится к классу малых молекул — ингибиторов тирозинкиназ (ALK, ROS, MET) и активен в отношении немелкоклеточного рака легких с экспрессией ALK, который и является первым «лицензированным» показанием к применению кризотиниба. У пациентов с ALK-позитивной анапластической лимфомой эффективность кризотиниба впервые продемонстрирована у 2 взрослых пациентах, и с 2009 г. проводятся два клинических исследования по изучению роли кризотиниба в терапии АККЛ и взрослых; эти исследования будут завершены в 2017 г.

В 2014 г. C. Gambacorti и соавт. [21] опубликовали данные о монотерапии кризотинибом у 11 пациентов с химиорезистентной ALK—АККЛ. Общий ответ составил 90,9%, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 2 лет составили 72,7 и 63,7% соответственно.

В дальнейшем эффективное применение кризотиниба в качестве длительной монотерапии показано у пациентов-детей с рецидивами, рефрактерными формами солидных опухолей и ALK—АККЛ. Из 9 пациентов с АККЛ, включенных в исследование, 75% достигли клинико-гематологической ремиссии, существенных побочных эффектов не наблюдалось [22].

Описано также применение кризотиниба в качестве поддерживающей терапии после аллогенной ТГСК [23].

В настоящее время появились ингибиторы ALK следующих поколений, применение которых позволяет преодолеть резистентные варианты опухоли [24].

В наше исследование вошли только пациенты с ALK—АККЛ, которые имели прогрессирование основного заболевания или остаточную опухоль, несмотря на интенсивную предшествующую терапию, включающую таргетную терапию BV и аллогенную ТГСК.

После назначения монотерапии кризотинибом у большинства пациентов ремиссия констатирована через 1 мес и в итоге все пациенты достигли полной клинико-гематологической ремиссии.

Существенных побочных эффектов приема препарата не отмечалось, перерывов в связи с токсичностью не было.

У одного пациента, получавшего терапию в течение года в дозе 250 мг/сут (220 мг/м^2), после отмены препарата зарегистрирован рецидив заболевания, однако возобновление приема в дозе 500 мг/сут (400 мг/м^2) позволило вновь достичь ремиссии в течение 1 мес.

У пациента с рецидивом АККЛ в ЦНС, возникшим во время приема кризотиниба в дозе 250 мг/сут (180 мг/м^2), после удаления опухоли, лучевой терапии и увеличения дозы кризотиниба до 500 мг/сут (350 мг/м^2) также достигнута полная ремиссия заболевания, длящаяся к моменту написания статьи более 24 мес, что может свидетельствовать о проникновении кризотиниба через гематоэнцефалический барьер при его использовании в более высоких дозах.

Применение малых молекул — ингибиторов ALK позволяет достичь ремиссии у пациентов, рефрактерных к стандартным методам терапии, и в некоторых случаях избежать проведения аллогенной ТГСК, которая может со-

провождаться высокой токсичностью. При необходимости проведения ТГСК данный препарат может служит «мостиком» к ее проведению.

Особенно ценно, что терапия кризотинибом возможна в режиме монотерапии, полностью амбулаторно независимо от объема и длительности предшествующей терапии.

Для решения вопроса о длительности терапии кризотинибом и сроках его отмены необходим тщательный мониторинг минимальной остаточной болезни: определение NPM1-ALK, антител к ALK в крови. Как и при использовании любого ингибитора тирозинкиназ, использование кризотиниба может сопровождаться развитием резистентности к препарату, и в настоящий момент ведутся исследования по оценке использования ингибиторов ALK следующего поколения, активных в отношении мутантных резистентных к кризотинибу вариантов ALK (церитиниб, алектиниб) [25].

Заключение

Впечатляющий ответ на терапию даже у пациентов с резистентными формами ALK—АККЛ, в том числе у пациентов с рецидивом заболевания после аллогенной ТГСК, а также низкая, управляемая токсичность препарата ясно свидетельствуют в пользу необходимости исследования кризотиниба в первой линии терапии с возможным снижением интенсификации химиотерапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: Findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol*. 1997;50:128-134. https://doi.org/10.1136/jcp.50.2.128
2. Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein and Elaine S. Jaffe Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. WHO Classification: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues (2008), p. 312-316. https://doi.org/10.1002/9781118853771.ch51
3. Lamant L, de Reyni es A, Duplantier MM, Rickman DS, Sabourdy F, Giuriato S, Brugi eres L, Gaulard P, Espinos E, Delsol G. Gene-expression profiling of systemic anaplastic large-cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK+ subtypes. *Blood*. 2007;109:2156-2164. https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-028969
4. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281-1284. https://doi.org/10.1126/science.8122112
5. Chiarle R, Voena C, Ambrogio Ch, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:11-23. https://doi.org/10.1038/nrc2291
6. L Mussolin, M Pillon, E S d'Amore, N Santoro, A Lombardi, F Fagioli, L Zanesco, A Rosolen. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. 2005;19:1643-1647. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403888
7. A Reiter, M Schrappe, M Tiemann, R Parwaresch, M Zimmermann, E Yakisan, R Dopfer, P Bucsky, G Mann, H Gadner Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *J Clin Oncol*. 1994;12:899-908. https://doi.org/10.1200/jco.1994.12.5.899
8. Le Deley M-C, Rosolen A, Denise M Williams, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, Zsiros J, Uyttebroeck A, Ildiko M Marky, Lamant L, Woessmann W, Pillon M, Hobson R, Mauguen A, Reiter A, Brugières L. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large- cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:3987-3993. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.5999
9. 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;59:828-833. https://doi.org/10.1002/pbc.24125
10. Pillon M., Gregucci F., Lombardi A., Nicola Santoro N., Piglione M., Sala A., Emanuele S.G. D'Amore, De Santis R., Casale F., Zecca M., Mussolin L., Rosolen A., on behalf of the NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) 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;23:541-547. https://doi.org/10.1200/jco.2005.11.075
11. Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C, Schmitt C, Landmann J, Patte C, Terrier-Lacombe MJ, Delsol G, Hartmann O.Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol*. 2000;11:53-58. https://doi.org/10.1023/a:1008352726155
12. Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, Suzuki T, Aoki T, Watanabe T, Maruyama D, Yokoyama M, Takubo T, Kagehara H, Matsushima T.Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2014;105:840-846. https://doi.org/10.1111/cas.12435
13. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT.Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1011-1019. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70344-3
14. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT.Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1625-1633. https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000318

15. Eyre et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease. *European Journal of Haematology*. 2014;93:455-468. https://doi.org/10.1111/ejh.12360

16. Deconinck E, Lamy T, Foussard C, Gaillard F, Delwail V, Colombat P, Casassus P, Lemevel A, Brion A, Milpied N. Autologous stem cell transplantation for anaplastic large-cell lymphomas: results of a prospective trial. *Br J Haematol*. 2000;109:736-742. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02098.x

17. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M, Moles MP, Bouabdallah K, Bulabois CE, Dupuis J, Rio B, Gratecos N, Yakoub-Agha I, Attal M, Tournilhac O, Decaudin D, Bourhis JH, Blaise D, Volteau C, Michallet M;Graft-versus- lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffede Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 20080;26:2264-2271. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1366

18. Cesaro S, Pillon M, Visintin G, Putti MC, Gazzola MV, D'Amore E, Scarzello G, Zanesco L, Messina C, Rosolen A. Unrelated bone marrow transplantation for high-risk anaplastic large cell lymphoma in pediatric patients: a single center case series. *Eur J Haematol*. 2005;75:22-26. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00422.x

19. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, Han TH, Sievers EL, Bartlett NL. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2012;18:248-255. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-1425

20. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov A. 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;30:2190-2196. https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.0402

21. Gambacorti-Passerini C, Messa C. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2011;364:775-776. https://doi.org/10.1056/nejmc1013224

22. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, Rolland D, Balis FM, Maris JM, Weigel BJ, Ingle AM, Ahern C, Adamson PC, Blaney SM. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study *Lancet Oncol*. 2013;14(6):472-480. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70095-0

23. Cleary JM, Rodig S, Barr PM, Shinagare AB, Clark JW, Shapiro GI, Armand P. Crizotinib as salvage and maintenance with allogeneic stem cell transplantation for refractory anaplastic large cell lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:323-326.

24. Facchinetti F, Caramella C, Auger N, Planchard D, Adam J, Lacroix L, Remon J, Massard C, Soria JC, Friboulet L, Besse B. Crizotinib primary resistance overcome by ceritinib in a patient with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2016;102. https://doi.org/10.5301/tj.5000520

25. Richly H, Kim TM, Schuler M, Kim DW, Harrison SJ, Shaw AT, Boral AL, Yovine A, Solomon B. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(10):1257-1258. https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-617779

Поступила 24.04.17